

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Klinichna khirurgiia. 2019 January;86(1):69-72.
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.01.69

Досвід неoad'ювантної селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії за схемою FOLFIRINOX, проведеної пацієнту з умовно резектабельним раком правого анатомо-хірургічного сегмента підшлункової залози

М. С. Загрійчук, В. А. Кондратюк, Я. В. Романів, Ю. В. Неженцева, О. О. Підпригора
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

Experience of neoadjuvant selective intraarterial chemotherapy in accordance to FOLFIRINOX scheme, conducted in a patient, suffering a conditionally resectable cancer of the right anatomic-surgical segment of pancreatic gland

M. S. Zagriichuk, V. A. Kondratyuk, Ya. V. Romaniv, Yu. V. Nezhentseva, O. O. Pidopryhora
Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Рак (аденокарцинома) підшлункової залози (ПЗ) займає четверте місце за рівнем смертності серед хвороб органів травного каналу [1, 2]. Незадовільні віддалені результати з показником п'ятирічної виживаності на рівні 5 – 10%, короткий безрецидивний період після радикальних хірургічних втручань, велика частота неоперабельності вперше виявлених пухлин спонукають до пошуків нових методів лікування таких хворих [3]. Виключно хірургічне радикальне лікування можливе лише у 10 – 12% хворих, але низька медіана виживаності хворих з протоковою аденокарциномою та тривалість життя, яка є найнижчою у порівнянні з тривалістю життя за наявності всіх відомих злоякісних пухлин органів травлення, свідчать про необхідність мультидисциплінарного підходу до лікування таких пацієнтів та неможливість досягти задовільних результатів лікування застосуванням виключно хірургічних методик [4]. Особливо гострою є проблема лікування пацієнтів з умовно резектабельними пухлинами («borderline resectable»), оскільки локальне розповсюдження пухлини на магістральні судини унеможливорює резекцію, але, коли немає віддалених метастазів, канцероматозу та асцити, стан пацієнта вважають операбельним [5, 6]. Лікування таких хворих навіть у найвідоміших світових клінічних рекомендаціях, таких як National Comprehensive Cancer Network (NCCN) та European Society for Medical Oncology (ESMO), чітко не визначено, а тому пошуки шляхів максимально ефективного лікування цієї категорії хворих продовжуються [7]. На сьогодні одним з найбільш ефективних методів є неoad'ювантна хіміотерапія за чотирикомпонентною схемою FOLFIRINOX, яка включає в себе іринотекан, лейковорин, оксаліплатин та 5-фторурацил [8]. За даними різних авторів, після застосування такої методи-

ки у 30% пацієнтів зменшуються розміри пухлини та стає можливою радикальна операція з виконанням резекції в обсязі R0 [9]. Препарати вводяться внутрішньовенно краплинно, схема досить токсична, пацієнти її важко переносять із зворотним розвитком різного ступеня інтоксикаційного синдрому. Також за такого введення хіміотерапевтичний агент не діє локально на пухлину. У світовій літературі можна знайти публікації про внутрішньоартеріальну селективну хіміотерапію як таку, що чинить як локальний, так і системний вплив, а можливість зменшення дози значно знижує прояви постхімотерапевтичного інтоксикаційного синдрому [10]. Широке застосування таких способів введення хіміопрепаратів стримується через наявність технічних складностей, основними з яких є неможливість ендоскопічного установлення порта, необхідність введення препаратів під тиском (by pump) та специфічного догляду за внутрішньоартеріальним катетером, що потребує госпіталізації пацієнта до хірургічного стаціонару тощо. Внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів як підготовка до операції описана щодо раку шлунка, печінки, товстої кишки. Але ми не знайшли даних про внутрішньоартеріальне введення чотирикомпонентної комбінації FOLFIRINOX щодо раку ПЗ ані у вітчизняній, ані в зарубіжній спеціальній літературі. Наводимо власне спостереження.

Пацієнт О., 1960 р.н., був планово госпіталізований в Інститут. На момент госпіталізації мав скарги на біль у правому підребер'ї, загальну слабкість, схуднення на 17 кг за останні три місяці. Проведена комп'ютерна томографія органів грудної (ОГП) і черевної (ОЧП) порожнин: в ділянці головки ПЗ візуалізується об'ємне утворення розмірами 34 × 21 мм, з ознаками інфільтрації стінок верхньої брижо-

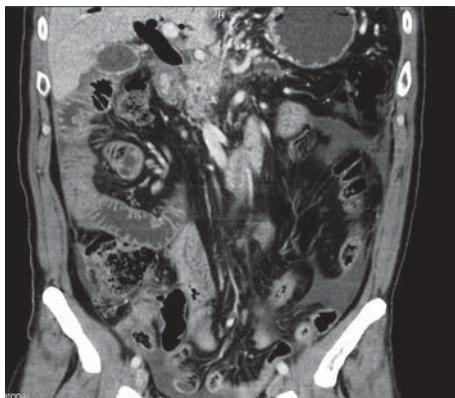


Рис. 1.

КТ на момент госпіталізації пацієнта О.: за NCCN borderline resectable, вростання у верхню брижову вену, місця для портomezентеріального анастомоза немає.

вої вени (зовнішній контур вени нечіткий, нерівний), з обривом просвіту головної протоки ПЗ на рівні головки та її розширенням до 8 мм, з вираженим стенозом дистального відділу загальної жовчної протоки, яка розширена до 13 мм. Утворення щільно прилягає до печінкової та шлункової артерій, які рівномірно виповнені контрастом на всій протяжності. Тромбоз ворітної печінкової та верхньої брижової вен з локальним субтотальним стенозом їх просвіту (рис. 1).

З анамнезу відомо, що за місяць перед госпіталізацією в Інститут пацієнт був прооперований у клініці за місцем проживання з приводу обтураційної жовтяниці, сформовано холецистоентероанастомоз за Брауном. Інтраопераційно виконана біопсія утворення. За даними гістологічного дослідження біоптату діагностовано

аденокарциному. Першим етапом пацієнту проведено стандартний системний внутрішньовенний курс неoad'ювантної терапії за схемою FOLFIRINOX, яка включала оксаліплатин, іринотекан, лейковорин, 5-фторурацил. Вираженість інтоксикаційного синдрому оцінена в 3 – 4 бали. Загальний стан пацієнта та лабораторні показники нормалізувались на 10-ту добу. На 12-ту добу хворому встановлено ендovasкулярно катетер у шлунково-дванадцятипалокишкову артерію, до зони кровопостачання злоякісного новоутворення головки ПЗ.

З метою моніторингу та корекції загального стану пацієнта транспортовано у відділення інтенсивної терапії. На інфузоматі розпочато ендoартеріальне введення чотирьохкомпонентної комбінації FOLFIRINOX зі зниженням дози в 2 рази у порівнянні з дозою, розрахованою для внутрішньовенного введення.

Після проведеного курсу лікування хворий скаржився на нудоту та загальну слабкість, але вираженість інтоксикаційного синдрому не перевищувала 1 – 2 бали, у хворого відновився апетит, а загальний стан нормалізувався на 4 – 5-ту добу. Лабораторні показники нормалізувались на 12-ту добу після останнього курсу. На 10-ту добу після останнього курсу FOLFIRINOX виконано КТ ОЧП з контрастуванням (рис. 2, 3). За даними КТ відмічено появу ділянки верхньої брижової вени, придатної для формування венозного анастомоза.

У подальшому стан пацієнта прогресивно покращувався. На 21-шу добу після неoad'ювантного хімотерапевтичного курсу лікування йому виконано операцію. Під час інтраопераційної ревізії верхньої брижової/ворітної печінкової вени дистальніше пухлини виявлено стовбур

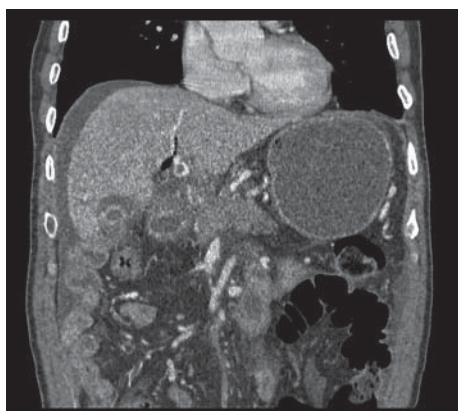


Рис. 3.
КТ: візуалізується ендovasкулярний катетер.

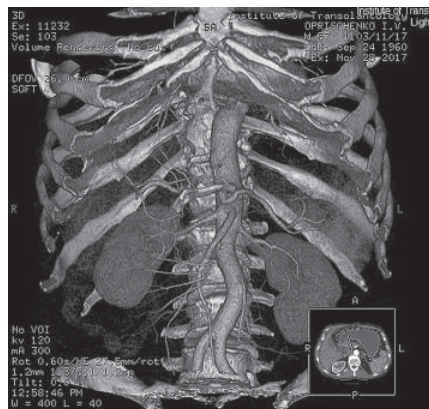


Рис. 2.
КТ після двох сеансів внутрішньоартеріального введення FOLFIRINOX: наявна ділянка для портomezентеріального анастомоза "down stage".

вени довжиною 3 см, достатній для формування порто-мезентеріального анастомоза, а сама судина була повністю прохідна. Радикальну операцію виконати не вдалося через наявність канцероматозу, підтвердженого біопсією (cito) та невидимого під час доопераційного обстеження. Втім, локально ми відмітили зниження інтенсивності контакту пухлини та судинної стінки, зменшення розмірів самої пухлини в порівнянні з вихідними даними КТ до проведення неoad'ювантного лікування, що в англійській літературі відомо як "down stage". Хворий у задовільному стані виписаний на 15-ту добу після операції.

Протокова аденокарцинома ПЗ має найгірші результати лікування та найгірший прогноз серед усіх злоякісних новоутворень органів травного каналу [11]. Виключно хірургічне лікування пацієнтів з резектабельними пухлинами правого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ (головка, першийок та гачкуватий відросток) забезпечує п'ятирічну виживаність 5 – 10% хворих, і лише мультидисциплінарний підхід із застосуванням інших лікувальних технологій на всіх етапах лікування може суттєво покращити цей показник. У разі вrostання пухлини в магістральні судини, такі як верхня брижова/ворітна печінкова вена, печінкова артерія, черевний стовбур та верхня брижова артерія прогноз захворювання ще гірший і п'ятирічної виживаності фактично не відмічають. Але за стабільного стану пацієнта та відсутності метастазів і асцити, тобто при місцево-розповсюдженому раку, єдиним варіантом активної лікувальної тактики залишається хімотерапевтичне лікування, ефективність якого залежить від чітко визначеної гістологічної форми пухлини на підставі біопсії, виконаної під час паліативної операції з приводу обтураційної жовтяниці або за мініінвазивними методиками, такими як ендосонографія з пункцією пухлини. Оскільки умовно резектабельний та місцево-розповсюджений рак ПЗ у разі ефективної хімотерапії може перейти в резектабельний, у всіх пацієнтів, яким встановлено такий діагноз, слід намагатись проводити саме неoad'ювантну хімотерапію. На сьогодні найпопулярнішою у світі схемою за наявності такого діагнозу є чотирикомпонентна схема FOLFIRINOX, яка включає іринотекан, лейковорин, оксаліплатин та 5-фторурацил. Ми спостерігали надзвичайний токсичний ефект після проведення першого курсу такої терапії, розрахованої за стандартними дозами та введеної внутрішньовенно. Хімотерапевтична токсичність за такими критеріями, як панцитопенія, кількість та тривалість позивів до блювоти, відсутність апетиту та вираженість загальної слабкості, сягала III – IV ступеня, і лише на 10-ту добу стан хворого поступово стабілізувався. Але основна мета неoad'ювантної терапії – це зникнення або зменшення контакту між пухлиною та магістральною судиною. З нашої точки зору, яку поділяють інші автори [12], системне введення менш ефективне в порівнянні з селективним введенням безпосередньо в артерію, яка живить пухлину. Саме тому другим курсом терапевтичної схеми FOLFIRINOX було внутрішньоартеріальне введення препаратів у шлунково-дванадцятипалокишкову артерію. Завдяки селективному введенню безпосередньо в пухлину ми вдвічі зменшили дозу препаратів, що фактично мінімізувало інтоксикаційний постхімотерапевтичний

синдром, вираженість якого після другого курсу відповідала лише I ступеню. І найголовніше – під час контрольної КТ ОЧП з внутрішньовенним контрастуванням візуалізований чіткий ефект, а саме: збільшення інтактної ділянки верхньої брижової вени, що уможливило формування порто-мезентеріального анастомоза. Системний ефект за такого способу введення також достатній, оскільки хімотерапевтичні препарати залишаються в кров'яному руслі ще досить тривалий час.

Методика внутрішньоартеріальної суперселективної регіональної хімотерапії при пухлинах правого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ дає змогу досягти як локальний, так і системний ефект, чого неможливо забезпечити у разі внутрішньовенного введення. Але проведення такого лікування потребує більших матеріально-технічних ресурсів і є більш складним. Зокрема, такі хворі повинні перебувати в хірургічному стаціонарі, оскільки дистальний кінець катетера (порта) знаходиться на шкірі на внутрішній поверхні стегна, а отже, травмування несе в собі ризик масивної артеріальної кровотечі. Також необхідним є постійне промивання катетера розчином гепарину для запобігання утворення тромбів. Ще одна умова – наявність в клініці обладнання для ендovasкулярної хірургії та спеціалістів, які опанували методикою встановлення стента-порта безпосередньо в артеріальні судини, що живлять правий анатомо-хірургічний сегмент ПЗ. Такий стент дороговартісний, що також відносять до недоліків цього виду лікування. Крім того, терапію проводять за допомогою інфузомата, оскільки тиск в артеріях надзвичайно високий. Внутрішньоартеріальний спосіб введення менш вивчений у порівнянні з внутрішньовенним, тому за пацієнтом під час інфузії повинен спостерігати лікар-реаніматолог для своєчасного реагування на можливі ускладнення. Всі перераховані умови уможливають використання внутрішньоартеріальної неoad'ювантної терапії лише у високоспеціалізованих хірургічних стаціонарах, що значно обмежує широке впровадження такого лікування. Але лікувальний ефект та можливість пониження стадії пухлини з подальшим виконанням радикального хірургічного втручання з резекцією в об'ємі R0 є основним показанням до більш активного застосування цієї методики у пацієнтів з умовно резектабельним та місцево-розповсюдженим раком правого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ. Для остаточної оцінки клінічної ефективності методики потрібні подальші активні наукові напрацювання і дослідження в цьому напрямку.

Висновки

1. Внутрішньоартеріальна селективна неoad'ювантна хімотерапія злоякісних пухлин правого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ забезпечує як локальну дію на пухлину, так і системний ефект, що робить дану методику прийнятною у лікуванні профільних хворих.
2. Методика дає змогу вдвічі зменшити дозу хімопрепаратів та значно знизити токсичний ефект такого лікування, а в разі пониження стадії пухлини сприяє кращій реабілітації хворого після хірургічного лікування.
3. Додаткові умови, такі як наявність необхідного обладнання та спеціалістів, обов'язкове стаціонарне лікування,

більша вартість є факторами, які гальмують широке впровадження методики в клінічну практику.

4. Необхідні подальші дослідження та наукові напрацювання для широкомасштабного вивчення методики та оцінки її ефективності.

References

1. Milandri C. Intra-arterial chemotherapy of advanced pancreatic cancer: a single center experience. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2373–7. PMID: 18265668.
2. Liu F, Tang Y, Sun J, Yuan Z, Li S, Sheng J, Ren H, Hao J. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(7): e40847. doi:10.1371/journal.pone.0040847.
3. Ma N, Wang Z, Zhao J, Long J, Xu J, Ren Z, et al. Improved Survival in Patients with Resected Pancreatic Carcinoma Using Postoperative Intensity-Modulated Radiotherapy and Regional Intra-Arterial Infusion Chemotherapy. *Medical Science Monitor*. 2017 May;23:2315–23. doi: 10.12659/MSM.904393.
4. Liu X, Yang X, Zhou G, Chen Y, Li C, Wang X. Gemcitabine-Based Regional Intra-Arterial Infusion Chemotherapy in Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3098. doi:10.1097/MD.0000000000003098.
5. Hashimoto A, Tanaka T, Sho M, Nishiofuku H, Masada T, Sato T, et al. Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy After Resection for Pancreatic Cancer Using Coaxial Catheter-Port System Compared with Conventional System. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Jun;39(6):831–9. doi:10.1007/s00270-016-1292-7.
6. Nakayama A, Tajima H, Kitagawa H, Shoji M, Nakanuma S, Makino I, et al. A case report of hepatic arterial infusion chemotherapy and RFA for liver metastasis from pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(12):2205–7. PMID: 25731471. [In Japanese].
7. Zheng YY, Tang CW, Xu YQ, Feng WM, Bao Y, Fei MY. Hepatic arterial infusion chemotherapy reduced hepatic metastases from pancreatic cancer after pancreatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2014 Jul-Aug;61(133):1415–20. PMID: 25436319.
8. Beane JD, Griffin KF, Levy EB, Pandalai P, Wood B, Abi-Jaoudeh N, Duodenal ischemia and upper GI bleeding are dose-limiting toxicities of 24-h continuous intra-arterial pancreatic perfusion of gemcitabine following vascular isolation of the pancreatic head: early results from the Regional Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer (RECLAP) study. *Invest New Drugs*. 2015;33(1):109–18. doi:10.1007/s10637-014-0157-7.
9. Chen Y, Wang XL, Wang JH, Yan ZP, Cheng JM, Gong GQ, et al. Transarterial infusion with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*. 2014 Sep;25(8):958–63. doi:10.1097/CAD.0000000000000120.
10. Doi T, Homma H, Akiyama T, Mezawa S, Takahashi M, Ohi M, et al. Clinical Significance of Adjuvant Surgical Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer Responsive to Arterial Infusion Chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2014 May;61(131):828–33. PMID: 26176081.
11. Hong GB, Zhou JX, Sun HB, Li CY, Song LQ. Continuous transarterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-Fluorouracil for advanced pancreatic carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(6):2669–73. PMID: 22938439.
12. Heinric S, Kraft D, Staib-Sebler E, Schwarz W, Gog C, Vogl T, et al. Phase II study on combined intravenous and intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1492–1496. doi:10.5754/hge11805.

Отримано 09.09.2018