

УДК 616.37-006.6-089+616.37-008.64

КРЮЧИНА Є.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Київський центр хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів і підшлункової залози
імені В.С. Земскова, м. Київ, Україна

ЕКЗОКРИННА ПАНКРЕАТИЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ СИМПТОМАТИЧНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ

Резюме. Мета роботи — дослідити екзокринну панкреатичну функцію у хворих на нерезектабельний (місцевопоширений та метастатичний) рак підшлункової залози, яким виконано шунтуючі оперативні втручання, та оцінити доцільність, ефективність та безпечність застосування замісної високодозної ферментної терапії.

Матеріали і методи. У контрольній групі хворих ($n = 29$) у післяопераційному періоді була призначена низькодозна ферментна терапія (до 30 тис. ОД ліпази/добу), в основній ($n = 31$) — високодозна ферментна терапія (середня доза ліпази 200–400 тис. ОД/добу). Всі пацієнти отримували нутритивну підтримку згідно з існуючими протоколами, в жодному випадку не проводили тотального парентерального харчування, не застосовували мегестрол ацетат чи інші засоби для лікування панкреатичної кахексії. Лабораторними критеріями оцінки нутритивного статусу були рівень холінестерази сироватки крові, трансферину, альбуміну та кількість лімфоцитів. Якість життя оцінювали за допомогою EORTC QLQ-C30, екзокринну функцію підшлункової залози — за рівнем еластази-1 калу. Динаміку пухлинного процесу оцінювали згідно з критеріями RECIST 1.1. Термін спостереження за хворими після операції (дослідження розпочинали через 2–3 тижні після втручання) становив 16 тижнів.

Результати та висновки. Летальних наслідків через прогресування захворювання чи будь-які інші причини протягом дослідження в обох групах не було. Несприятливих ефектів, пов'язаних із застосуванням ферментної терапії, не спостерігали. Доведено, що високодозна ферментна терапія у хворих на нерезектабельний рак підшлункової залози дозволяє тимчасово припинити зменшення маси тіла, покращити показники нутритивного статусу, хоча суттєво не впливає на перебіг хвороби та показники якості життя пацієнтів.

Ключові слова: рак підшлункової залози, екзокринна панкреатична недостатність, ферментотерапія.

Вступ

На сьогодні рак підшлункової залози (РПЗ) займає четверте місце в західних країнах серед причин смерті, що пов'язані зі злоякісними новоутвореннями. Резектабельність при РПЗ залишається низькою (10–20 %), а 5-річна виживаність не перевищує 5 % [7]. 80–90 % пацієнтів становлять хворі з місцевопоширеними та метастатичними формами захворювання, що потребують паліативного та/чи симптоматичного лікування [10]. Метою симптоматичного лікування є ліквідація механічної жовтяниці, дуоденальної обструкції, больового синдрому, прогресуючого зниження ваги, самі ці синдроми суттєво ліквідують можливість проведення хіміопроменевої терапії. Близько 80 % хворих на РПЗ мають суттєву втрату ваги/кахексію на момент встановлення діагнозу [11]. Кахексія значно впливає на виживаність та якість життя як хворих, які отримують паліативне лікування, так і тих, які перенесли «ради-

кальні» резекції підшлункової залози (ПЗ) [1]. Основними компонентами патогенезу кахексії у хворих на РПЗ є екзокринна панкреатична недостатність, що виникає внаслідок зменшення об'єму функціонуючої панкреатичної паренхіми, обструкції панкреатичної протоки пухлиною, безпосередньої цитотоксичної дії на паренхіму ПЗ хіміопроменевої терапії, абляційних методик. На сьогодні, однак, існує незначна кількість досліджень (при цьому більшість із них виконані у 80–90-ті роки минулого століття та не відповідають критеріям доказової медицини), що присвячені дослідженню екзокринної функції ПЗ у хворих на нерезектабельний РПЗ та методам корекції панкреатичної недостатності. Так, К. Yamaguchi та співавт. [13] пока-

© Крючина Є.А., 2014

© «Український журнал хірургії», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

зали суттєве зниження екзокринної функції ПЗ (визначене за допомогою тесту з N-бензоіл-L-тирозил-р-амінобензойною кислотою (ВТ-РАВА-тесту) та дебіту панкреатичного соку по панкреатикостомі в ранньому післяопераційному періоді після панкреатодуоденальної резекції (ПДР) у поєднанні з інтраопераційним опроміненням. J. Varķin та співавт. [2] провели оцінку екзокринної функції ПЗ та функції тонкої кишки у хворих на нерезектабельний РПЗ (дослідження асиміляції нутрієнтів містило визначення рівня сироваткового каротену, абсорбцію D-ксилози та жирів, також проводилося мікроскопічне дослідження слизової тонкої кишки (отриманої шляхом капсульної біопсії)), яким була призначена променева та/чи хіміотерапія (ХТ). Автори показали, що після лікування погіршується тільки асиміляція жирів, у той час як вихідний знижений рівень сироваткового каротену не знижувався, показники абсорбції D-ксилози та морфологія слизової тонкої кишки суттєво не змінювалися. Отримані результати свідчать, що нутритивні проблеми у хворих на нерезектабельний РПЗ пов'язані з панкреатичною недостатністю, при цьому хіміопротерапія її суттєво поглиблює, не впливаючи при цьому на функцію тонкої кишки. Дослідники зробили висновок, що замісна ферментна терапія може покращити нутритивний статус цих пацієнтів. T. Shikano та співавт. [9] описали випадок тяжкої екзокринної панкреатичної недостатності та цукрового діабету у хворого, якому виконана ПДР з приводу солідно-кістозної пухлини ПЗ (видалено близько 30 % паренхіми ПЗ) через рік після завершення ХТ (циклофосфан, цисплатин, доксорубіцин, вінкристин). У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні M. Vgino та співавт. [5] показано, що у хворих на нерезектабельний РПЗ після біліарного ендопротезування без ХТ при призначенні високодозної замісної ферментної терапії дещо збільшувалася вага тіла (на 1,2 %), у той час як у пацієнтів, які отримували плацебо, відбувалося її зменшення (на 3,7 %); в основній групі покращувався коефіцієнт абсорбції жирів (на 12 %), у групі плацебо відбувалося його зниження (на 8 %); щоденне тотальне енергоспоживання в основній групі становило 8,42 MJ, у контрольній — 6,66 MJ, однак показники якості життя суттєво не відрізнялися в обох групах. M. Perez та співавт. [8] довели, що зниження маси тіла у хворих на РПЗ пов'язано з мальабсорбцією, при цьому панкреатичний екстракт суттєво покращував помірну та тяжку мальабсорбцію жирів та білків. Автори показали, що тріолеїновий дихальний тест дозволяє діагностувати мальабсорбцію жирів та є предиктором відповіді на лікування панкреатичним екстрактом. M. Fujii та співавт. [6] довели суттєве погіршення екзокринної функції ПЗ у хворих на рак шлунка, які отримували ХТ 5-фторурацилом та мітоміцином.

Метою роботи було дослідити екзокринну функцію ПЗ у хворих на нерезектабельний РПЗ, яким виконано симптоматичні (шунтуючі) оперативні втручання з подальшою ХТ, та оцінити доцільність, ефективність і безпечність застосування високодозної замісної ферментної терапії.

Матеріал та методи

Дизайн роботи — нерандомізоване проспективне дослідження, до якого залучені пацієнти на нерезектабельні (місцевопоширені та метастатичні) форми РПЗ (головка-тіло), які перебували на лікуванні в Київському центрі хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В.С. Земскова з 2007 по 2012 рік. Діагноз та стадію захворювання встановлювали на базі ультразвукового дослідження, мультиспіральної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, рівня онкомаркерів (CA19-9, СЕА), у всіх хворих діагноз був верифікований гістологічно. Для класифікації пухлин ПЗ використовували TNM Міжнародного протиракового союзу (6-та редакція, 2002 р.), у всіх пацієнтів була III–IV ст. захворювання, морфологічно пухлина була представлена аденокарциномою різного ступеня диференціювання. У всіх хворих була обструктивна жовтяниця. Критеріями нерезектабельності при місцевопоширених пухлинах ПЗ були відсутність віддалених метастазів, ураження верхньої брижової артерії (> 180° кола), будь яка інвазія черевного стовбура, інвазія пухлини в аорту, оклюзія верхньої брижової вени, воротної вени в зоні конфлюєнсу без можливості судинної реконструкції. Всі пацієнти були оперовані: виконано шунтуючі оперативні втручання — холедоходуоденостомія (в більшості випадків у комбінації з гастроентростомією), гепатикоеюностомія (в більшості випадків у комбінації з гастроентростомією). Хворі, яким під час оперативного втручання була застосована кріоабляція первинної пухлини чи виконана панкреатоентростомія, не були залучені до дослідження. У післяопераційному періоді всі пацієнти отримували ХТ (гемцитабін у комбінації з препаратами платини за стандартними схемами, в деяких випадках (за наявності віддалених метастазів) — в поєднанні з таргетною терапією (ерлотиніб), схема Folfirinox). Усі пацієнти отримували нутритивну підтримку згідно з існуючими протоколами [4], в жодному випадку не використовували тотального парентерального харчування, не застосовували мегестролу ацетат чи інших засобів для лікування панкреатичної кахексії. Хворі з післяопераційними ускладненнями II ступеня та вище (за класифікацією Claiven et al., 1992), пацієнти, яким ХТ була припинена внаслідок токсичності, до дослідження залучені не були.

Хворі були розподілені на дві групи. До контрольної групи увійшли пацієнти (n = 29), які в післяопераційному періоді отримували низькодозну ферментну терапію (до 30 тис. ОД ліпази/добу) (за різними невідомими обставинами хворим не застосовували високодозну ферментну терапію), до основної — 31 хворий, які отримували високодозну ферментну терапію (середня доза ліпази 200–400 тис. ОД/добу). Групи хворих були репрезентативні: середній вік пацієнтів контрольної групи становив 63,9 ± 9,3 року, основної — 67,4 ± 8,7 року, співвідношення жінок і чоловіків — 10 : 19 та 13 : 18 відповідно, співвідношення хворих із III–IV ст. захворювання — 13 : 16 та 16 : 15 відповідно, вихідна вага — 64,4 ± 12,3 кг та 61,30 ± 7,85 кг відповідно, ін-

декс нутритивного ризику (Nutritional Risk Index, NRI) $94,4 \pm 6,3$ та $96,1 \pm 7,2$ відповідно, показники якості життя за EORTC QLQ-C30 (загальний стан здоров'я — $51,4 \pm 8,1$ та $54,7 \pm 5,2$, фізикальне функціонування — $76,5 \pm 5,3$ та $72,2 \pm 7,9$ відповідно). Індекс нутритивного ризику розраховували за формулою:

$$NRI = (1,489 \times \text{сироватковий альбумін, г/л}) + (41,7 \times \text{представлена вага/звичайна вага}).$$

Показники NRI оцінювали таким чином: > 100 — нутритивні розлади відсутні, $97,5$ – 100 — нутритивні розлади легкого ступеня, $83,5$ – $97,5$ — нутритивні розлади середнього ступеня тяжкості, $< 83,5$ — тяжкі нутритивні розлади (Kuzu A. et al., 2006). Звичайна вага визначалася як стабільна вага за 6 міс. та більше перед надходженням до лікарні чи перед захворюванням. Лабораторними критеріями оцінки нутритивного статусу були рівень холінестерази сироватки крові, трансферину, альбуміну та кількість лімфоцитів. Якість життя оцінювали за допомогою EORTC QLQ-C30, Version 3.0. Екзокринна функція ПЗ була оцінена шляхом вимірювання рівня еластази-1 калу за допомогою імуноферментного аналізу ELISA з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (ScheBo-Tech, Gissen, Німеччина). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 6.0

Термін спостереження за хворими після операції (в середньому дослідження розпочинали через 2–3 тижні після втручання) становив 16 тижнів (чотири контрольних огляди). Протягом першого та останнього візитів проводили оцінку нутритивного статусу пацієнта, показники еластази-1 калу виміряли до операції та на останньому візиті. Динаміку пухлинного процесу оцінювали до операції та на останньому візиті згідно з критеріями RECIST 1.1. Антропометричні показники, показники якості життя моніторували під час кожного візиту.

Результати та обговорення

Летальних наслідків через прогресування захворювання чи будь-які інші причини протягом дослідження в обох групах не було. Згідно з критеріями RECIST 1.1, позитивну динаміку хвороби через 16 тижнів в основній групі спостерігали у 10 хворих, стабілізацію процесу — у 13, прогресування — у 6; у контрольній — у 8, 12 та 11 пацієнтів відповідно. Неприятливих ефектів, що були пов'язані із застосуванням ферментної терапії, не спостерігали. Після 4 тижнів лікування була суттєва різниця в динаміці маси тіла — у пацієнтів основної групи прибавка маси тіла становила $0,37$ кг, у той час як у пацієнтів контрольної групи втрата ваги була $2,21$ кг ($p < 0,05$). Через 16 тижнів різниця між обома групами зберігалася, при цьому пацієнти основної групи втратили $3,6$ кг, пацієнти контрольної групи — $7,8$ кг ($p < 0,05$) (за винятком хворих із прогресуванням пухлинного процесу, причому динаміка маси тіла в обох групах була однаково негативною (втрата ваги становив

ла $11,2$ та $13,8$ кг відповідно). Суттєва різниця в показниках загального здоров'я та в показниках фізикального функціонування була відсутня між групами, ці показники головним чином визначалися за характером пухлинного процесу (прогресування, стабілізація). У всіх хворих основної та контрольної груп спостерігали вихідні знижені показники еластази-1 калу, через 16 тижнів після операції відбувалося її суттєве зниження в обох групах хворих (вихідні — $87,0 \pm 19,9$ мкг/г та $93,0 \pm 13,7$ мкг/г відповідно, через 16 тижнів після операції — $23,1 \pm 5,2$ мкг/г та $18,8 \pm 4,6$ мкг/г відповідно). Показники NRI знижувалися в обох групах, однак у контрольній групі це зниження було більш суттєвим ($74,3 \pm 4,8$ та $85,7 \pm 5,6$ відповідно; $p < 0,05$). Також відмічали різницю в показниках холінестерази сироватки крові та трансферину у хворих контрольної та основної груп (хоча в групах пацієнтів ці показники були знижені) (1959 ± 231 од/л та 3421 ± 318 од/л і $0,8 \pm 0,3$ г/л та $1,4 \pm 0,4$ г/л; $p < 0,05$).

Кахексія є суттєвою проблемою у хворих на РПЗ. Комплексні метаболічні порушення при кахексії є результатом блокування приросту маси тіла, яку нутритивна підтримка та стимулятори апетиту неспроможні змінити. Ці зміни медіюються комбінацією продукції прозапальних цитокінів хазіяїна, специфічними цитокінами та катаболічними факторами (ліпід-мобілізуючий фактор, протеоліз-індукуючий фактор тощо), що виробляються пухлиною. З урахуванням відомих на сьогодні механізмів виникнення панкреатичної кахексії існує багато напрямків її корекції — ферментна, антицитокінова, гормональна терапія, нутритивна підтримка тощо. В деяких роботах показано, що ліквідація нутритивних порушень призводить до покращення результатів хіміотерапевтичного лікування хворих на РПЗ [3]. У проведеному нами дослідженні доведено, що у хворих на нерезектабельний РПЗ спостерігається прогресуюче зниження маси тіла та нутритивних показників. Одним із можливих патогенетичних механізмів цього є екзокринна панкреатична недостатність, яка в нашому дослідженні (верифікована за показниками еластази-1 калу) спостерігається в усіх пацієнтів. Протягом 4-місячного спостереження відбувалося її суттєве поглиблення в усіх хворих, можливими патогенетичними механізмами чого є як прогресування пухлинного процесу, так і цитотоксична дія протипухлинних препаратів. Проведене дослідження не продемонструвало, що припинення втрати ваги призводить до покращення показників якості життя. Відсутні суттєві зміни в показниках якості життя (хоча тенденції до їх покращення спостерігалися) можливо пов'язані з безпосереднім впливом хвороби та ефектами ХТ. У той же час відносно мала кількість пацієнтів, які включені у дослідження, не дозволяє виявити незначні зміни у показниках якості життя. Необхідні подальші рандомізовані дослідження для оцінки впливу замісної ферментної терапії на показники якості життя, розширення можливостей для застосування токсичних режимів ХТ (зокрема, Folfirinoh), виживаність хворих.

Висновки

Замісна високодозна ферментна терапія у хворих на нерезектабельний РПЗ дозволяє тимчасово припинити зменшення маси тіла, хоча суттєво не впливає на перебіг хвороби та показники якості життя пацієнтів. Комбінація ферментної терапії з нутритивною підтримкою й іншими методиками терапії панкреатичної кахексії можуть покращити результати лікування цієї складної категорії хворих.

Список літератури

1. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer / J. Bachmann, M. Heiligensetzer, H. Krakowski-Roosen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12, № 7. — P. 1193-1201.
2. Defect in assimilation following combined radiation and chemotherapy in patients with locally unresectable pancreatic carcinoma / J. Barkin, M. Kalser, S. Thomsen [et al.] // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50, № 10. — P. 2189-2192.
3. Bauer J. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy pilot study / J. Bauer, S. Capra // *Support Care Cancer.* — 2005. — Vol. 13, № 4. — P. 270-274.
4. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia / I. Bosaeus // *Support Care Cancer.* — 2008. — Vol. 16, № 5. — P. 447-451.
5. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region / M. Bruno, E. Haverkort, G. Tijssen [et al.] // *Gut.* — 1998. — Vol. 42, № 1. — P. 92-96.
6. Fujii M. Effects of chemotherapy with mitomycin C and 5-FU on pancreatic functions in patients with gastric cancer / M. Fujii // *Cancer Treat. Rep.* — 1980. — Vol. 64, № 10-11. — P. 1151-1152.
7. Current status of surgery for pancreatic cancer / K. Hirata, S. Egawa, Y. Kimura [et al.] // *Dig. Surg.* — 2007. — Vol. 24, № 2. — P. 137-147.
8. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer / M. Perez, A. Newcomer, C. Moertel [et al.] // *Cancer.* — 1983. — Vol. 52, № 2. — P. 346-352.
9. A case of 15 year-old boy with relapsed solid and cystic tumor of the pancreas: pancreatic insufficiency followed by postoperative chemotherapy / T. Shikano, Y. Tabata, Y. Takahashi, M. Anakura // *The Journal of the Japan Pediatric Society.* — 2002. — Vol. 106, № 4. — P. 143-146.
10. Uomo G. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management / G. Uomo, P. Rabitti // *JOP.* — 2006. — Vol. 7, № 2. — P. 157-162.
11. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer / S. Wigmore, C. Plester, R. Richardson, K. Fearon // *Br. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 75, № 1. — P. 106-109.
13. Intraoperative radiation enhances decline of pancreatic exocrine function after pancreatic head resection / K. Yamaguchi, K. Nakamura, M. Kimura [et al.] // *Journal Digestive Diseases and Sciences.* — 2000. — Vol. 45, № 6. — P. 1084-1090.

Отримано 18.12.13 □

Крючина Е.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы имени В.С. Земскова, г. Киев, Украина

ЭКЗОКРИННАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Резюме. Цель работы — изучить экзокринную панкреатическую функцию у больных нерезектабельным (местнораспространенным и метастатическим) раком поджелудочной железы, которым выполнены шунтирующие оперативные вмешательства, и оценить целесообразность, эффективность и безопасность применения высокодозной заместительной ферментной терапии.

Материалы и методы. В контрольной группе пациентов (n = 29) в послеоперационном периоде была назначена низкодозная ферментная терапия (до 30 тыс. ЕД липазы/сут), в основной (n = 31) — высокодозная ферментная терапия (средняя доза липазы — 200–400 тыс. ЕД/сут). Все пациенты получали нутритивную поддержку согласно существующим протоколам, тотальное парентеральное питание, мегестрол ацетат или другие методы лечения панкреатической кахексии не использовали. Лабораторными критериями оценки нутритивного статуса были уровень холинэстеразы сыворотки крови, трансферрина, альбумина и количество лим-

фоцитов. Качество жизни оценивали при помощи EORTC QLQ-C30, экзокринную функцию поджелудочной железы — по уровню эластазы-1 кала. Динамику опухолевого процесса оценивали согласно критериям RECIST 1.1. Длительность наблюдения за пациентами после операции (исследование начинали через 2–3 недели после вмешательства) составила 16 нед.

Результаты и выводы. Летальных исходов вследствие прогрессирования заболевания или других причин в течение исследования не было. Побочных эффектов, связанных с использованием ферментной терапии, не наблюдали. Показано, что высокодозная ферментная терапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы позволяет временно остановить снижение массы тела, улучшить показатели нутритивного статуса, хотя существенно не влияет на течение заболевания и качество жизни больных.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, экзокринная панкреатическая недостаточность, ферментотерапия.

Kryuchina Ye.A.

National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Kyiv Center of Surgery of the Liver, Bile Ducts and Pancreas named after V.S. Zemskov, Kyiv, Ukraine

EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER AFTER SYMPTOMATIC SURGERIES

Summary. The aim of study — to investigate the exocrine pancreatic function in patients with unresectable (locally advanced and metastatic) pancreatic cancer after bypass surgery, and evaluate the feasibility, effectiveness and safety of application the replacement high dose enzyme therapy.

Materials and Methods. In the control group of patients (n = 29) in the postoperative period has been administered low-dose enzyme replacement therapy (up to 30,000 U lipase per day), the core group (n = 31) — high-dose enzyme therapy (average 20,000–40,000 U lipase per day). All patients received nutritional support according to the existing protocols, total parenteral nutrition, megestrol acetate or other treatments of pancreatic cachexia are not used. Laboratory measures of nutritional status were serum cholinesterase levels, transferrin, albumin and lymphocyte count. Quality of life was as-

sessed using the EORTC QLQ-C30, exocrine pancreatic function determined by measuring faecal elastase 1 levels. Dynamics of tumor process was evaluated according to the criteria RECIST 1.1. Long-term follow up of patients after surgery (study started 2–3 weeks after surgery) was 16 weeks.

Results and Conclusions. There weren't deaths due to disease progression or other causes during the study. Side effects associated with the use of enzyme therapy were not observed. It has been proven that high dose enzyme therapy in patients with unresectable pancreatic cancer allows temporarily stop the reduction of body weight, improve the nutritional indices, although not significantly affect the course of disease and quality of life of patients.

Key words: pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, enzyme therapy.