

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.201838-13

## Комбинированное хирургическое лечение больных раком головки поджелудочной железы

Шабунин А.В.<sup>1,2</sup>, Карпов А.А.<sup>1,2\*</sup>, Кижяев Е.В.<sup>3</sup>, Бедин В.В.<sup>1,2</sup>,  
Тавобилов М.М.<sup>1,2</sup>, Паклина О.В.<sup>1</sup>, Сетдикова Г.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра хирургии и <sup>3</sup> Кафедра радиотерапии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Российская Федерация

**Цель.** Улучшить результаты лечения больных раком головки поджелудочной железы применением комбинированного хирургического способа лечения, включающего радикальную операцию и интраоперационную лучевую терапию.

**Материал и методы.** Проведено проспективное клиническое исследование, в котором пациентам с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы после резекционного этапа операции проводили интраоперационное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли.

**Результаты.** С января 2013 по декабрь 2016 г. выполнено 63 радикальных оперативных вмешательства по поводу рака головки поджелудочной железы. В 31 наблюдении применили интраоперационную лучевую терапию. Анализировали показатели однолетней и трехлетней общей и безрецидивной выживаемости.

**Заключение.** Хирургическое вмешательство, дополненное интраоперационной лучевой терапией, является безопасным и современным методом комбинированного лечения больных раком головки поджелудочной железы, позволяющим улучшить показатели выживаемости.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, рак, интраоперационная лучевая терапия, панкреатодуоденальная резекция.

**Ссылка для цитирования:** Шабунин А.В., Карпов А.А., Кижяев Е.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Комбинированное хирургическое лечение больных раком головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (3): 8–13. DOI: 10.16931/1995-5464.201838-13.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

## Combined surgical treatment of pancreatic head cancer

Shabunin A.V.<sup>1,2</sup>, Karpov A.A.<sup>1,2\*</sup>, Kizhaev E.V.<sup>3</sup>, Bedin V.V.<sup>1,2</sup>,  
Tavobilov M.M.<sup>1,2</sup>, Paklina O.V.<sup>1</sup>, Setdikova G.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Botkin Municipal Hospital of Moscow Healthcare Department; 5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Surgery and <sup>3</sup> Chair of Radiotherapy and Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

**Aim.** To improve the outcomes in patients with pancreatic head cancer using intraoperative radiotherapy (IORT).

**Material and methods.** Prospective trial included patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head who underwent pancreatic surgery followed by IORT.

**Results.** There were 63 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma for the period from January 2013 till December 2016. IORT was applied in 31 cases. Annual, 3-year survival and disease-free survival were analyzed.

**Conclusion.** Surgery followed by IORT is safe and current approach for pancreatic head cancer.

**Keywords:** pancreas, cancer, intraoperative radiotherapy, pancreaticoduodenectomy.

**For citation:** Shabunin A.V., Karpov A.A., Kizhaev E.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Paklina O.V., Setdikova G.R. Combined surgical treatment of pancreatic head cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (3): 8–13. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.201838-13.

There is no conflict of interests.

## ● Введение

Рак поджелудочной железы (ПЖ) является четвертой наиболее частой причиной онкологически-ассоциированной смерти мужчин и женщин [1]. Отличительными особенностями его являются увеличение заболеваемости и низкая продолжительность жизни этих пациентов [2]. В 2014 г. диагностировано до 200 000 больных раком ПЖ во всем мире, две трети из которых зафиксированы в развитых странах [3]. Радикальное оперативное вмешательство возможно лишь у 15–20% пациентов с протоковой аденокарциномой головки ПЖ [4]. Низкая резектабельность и короткий безрецидивный период у больных раком головки ПЖ являются актуальными проблемами клинической онкологии [5]. Одной из причин неудовлетворительных отдаленных результатов оперативного лечения является “нерадикальность” выполненной операции [6]. По данным многих зарубежных и отечественных авторов, большинство – до 76% – панкреатодуоденальных резекций (ПГДР) выполняются нерадикально [7]. В результате проведенных морфологических исследований получены данные о высокой частоте распространения опухолевых клеток в задний и нижний (зона крючковидного отростка) края резекции головки ПЖ [8]. В тех же ситуациях, когда хирург вынужден принимать решение о выполнении нерадикальной операции, а также когда в крае резекции выявляют клетки опухоли, одним из возможных методов улучшения выживаемости является применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ).

ИОЛТ уже многие годы является дополнительным методом в комбинированном лечении опухолей различной локализации [9]. Еще в 1905 г. Comas и Prio при оперативном лечении рака эндометрия применили рентгеновские лучи, а Abe из университета г. Киото в 60-х годах XX века стал применять ИОЛТ гамма-лучами во время различных хирургических вмешательств [10].

При анализе литературы не было найдено данных о применении ИОЛТ рентгеновскими лучами при раке головки ПЖ во время радикального оперативного вмешательства [11]. Это и определило необходимость исследования. Изучили течение послеоперационного периода, анализировали сроки безрецидивной и общей выживаемости пациентов с протоковой аденокарциномой головки ПЖ.

## ● Материал и методы

В условиях специализированного отделения хирургии печени и поджелудочной железы Городской клинической больницы им. С.П. Боткина проведено проспективное клиническое исследование. Пациентам с опухолевым поражением головки ПЖ после выполненного резекци-

онного этапа ПГДР проводили ИОЛТ. За период с июня 2013 по декабрь 2016 г. в исследование включили 63 пациента с протоковой аденокарциномой головки ПЖ. Всем больным выполнили радикальную ПГДР. ИОЛТ выполняли аппаратом IntraBeam® CarlZeiss PRS 500. Возраст больных варьировал от 39 до 73 лет (средний возраст  $63,2 \pm 6,1$  года). Согласно классификации TNM опухоль T2a выявлена у 24 пациентов (T3N0M0), T2b – у 39 (T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0). Стоит отметить, что достоверных различий числа позитивных лимфатических узлов в обеих группах не было. ПГДР выполняли стандартным способом с лимфаденэктомией в объеме D2 в двух модификациях – с сохранением привратника либо с резекцией его.

Аппарат ИОЛТ IntraBeam® Carl Zeiss представляет собой линейный ускоритель электронов, направленный пучок которых попадает в золотую мишень толщиной 1 мкм, что приводит к образованию рентгеновских лучей низкой энергии. Прилегающие к месту облучения ткани защищаются благодаря быстрому падению дозы этого типа излучения по мере его проникновения в глубину. Безопасность медицинского персонала и пациентов обеспечивает полный набор средств радиологической защиты. В комплектацию системы входят сферические съемные аппликаторы диаметром от 1,5 до 5 см, обеспечивающие равномерное облучение всей поверхности. Время сеанса варьирует от 5 до 60 мин (при использовании аппликаторов большого размера). Интраоперационно после выполнения резекции радиолог и физик индивидуально определяли дозу облучения исходя из размера опухоли и требуемого аппликатора, после чего система автоматически рассчитывала время облучения. По рекомендациям Международного общества интраоперационной лучевой терапии (ISIRT) однократной дозой при ИОЛТ выбран показатель, не превышающий 20 Гр [12]. Учтя опыт нескольких крупных исследований, близкое расположение сосудистых структур, полых органов, высокий риск лучевых осложнений, в настоящем исследовании в качестве однократной приняли дозу 16–20 Гр на поверхности аппликатора. В свою очередь в зависимости от размера опухоли и ложа удаленной головки ПЖ и в соответствии с выбранным размером аппликатора время процедуры варьировало от 20 до 35 мин. По окончании сеанса ИОЛТ хирургическая бригада приступала к реконструктивному этапу операции.

Для изучения влияния рентгеновских лучей на ткани и оценки эффективности проведенной терапии проводили гистологическое и электронно-микроскопическое исследование ткани из области ложа удаленной головки ПЖ до облучения и послойно после ИОЛТ. На свето-

микроскопическом и электронно-микроскопическом уровне исследовали 13 образцов тканей после ИОЛТ.

## ● Результаты

В работе были изучены специфические и общие послеоперационные осложнения, однолетняя и трехлетняя выживаемость без развития местного и общего рецидива, а также общая выживаемость всех пациентов.

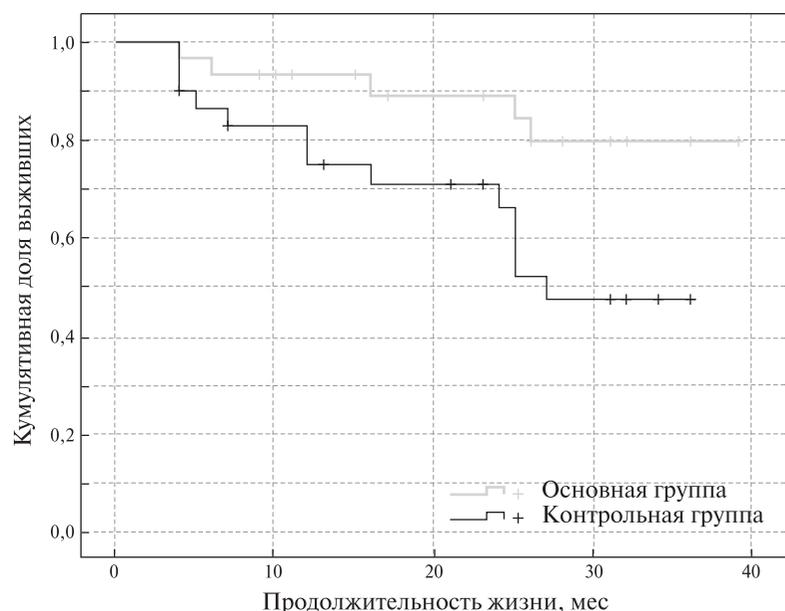
После проведения статистического анализа значимой разницы как в числе специфических, так и в числе общих осложнений не отмечено. Не было выявлено достоверных различий частоты послеоперационных панкреатических фистул по классификации ISGPF 2016 класса В и С (6 из 31 и 8 из 32) в обеих группах ( $p = 0,49$ ). Число пациентов, у которых в послеоперационном периоде был отмечен гастростаз всех классов (11 из 31 и 10 из 32), также достоверно не различалось ( $p = 0,432$ ). Одним из наиболее грозных специфических осложнений после ПГДР является кровотечение. Хотелось бы отметить, что геморрагических осложнений класса С не было выявлено, при этом значимых различий в частоте кровотечения класса А и В также не было (4 из 31 и 4 из 32 соответственно,  $p = 0,321$ ).

Общие послеоперационные осложнения оценивали по Clavien–Dindo. При сравнении числа осложнений по всем категориям достоверных различий не получено. Осложнения I категории выявлены у 3 из 31 пациента основной группы и у 4 из 32 больных контрольной группы ( $p = 0,69$ ), II категории – у 2 и 2 ( $p = 1,0$ ), III категории – у 3 и 2 ( $p = 0,647$ ), IV – у 1 и у 2 ( $p = 0,561$ ) соответственно. Осложнений V категории (летальный исход) не было.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать вывод о безопасности ИОЛТ, отсутствии негативного влияния на течение послеоперационного периода и непосредственные результаты хирургического лечения.

Признаками местного рецидива считали появление новообразования в ложе удаленной головки ПЖ, а также увеличение уровня СА 19-9 в 10 и более раз. Гистологическую верификацию местного рецидива, выявленного по результатам КТ брюшной полости, не выполняли ввиду технической невозможности (отсутствие ультразвукового окна для проведения пункционной иглы).

Оценили частоту местного и общего рецидива за год и трехлетний период, рассчитали медиану общей выживаемости пациентов. В основной группе больных показатель однолетней выживаемости без локального прогрессирования составил 93,3%, трехлетней – 83,3%, что достоверно превосходило результаты выживаемости в контрольной группе (83,3 и 56,7%,  $p = 0,019$ ; рис. 1). В основной группе больных показатель однолетней выживаемости без прогрессирования составил 86,7%, трехлетней – 36,3%, что достоверно превосходило показатели выживаемости в контрольной группе (70 и 17,7%,  $p = 0,039$ ; рис. 2). Показатели общей выживаемости больных в свою очередь достоверно не различались, однако выявлена тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов, перенесших комбинированное лечение. За один год она составила 76,7% в основной группе, в контрольной – 70%, трехлетний показатель составил 40 и 23,3% соответственно ( $p = 0,091$ ; рис. 3). Медиана общей выживаемости составила 29 мес в основной группе и 23 мес в контрольной. Всем

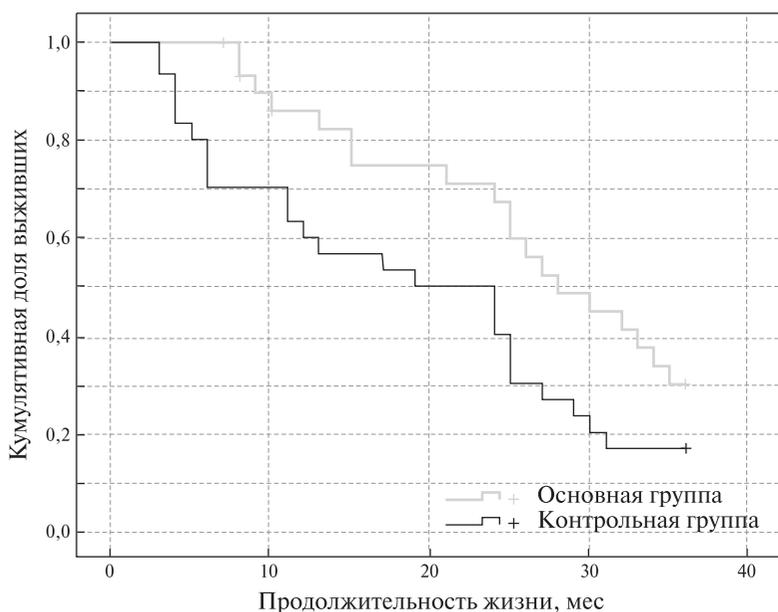


**Рис. 1.** Диаграмма. Общая выживаемость больных без развития местного рецидива.

**Fig. 1.** Diagram. Overall survival without local recurrence.

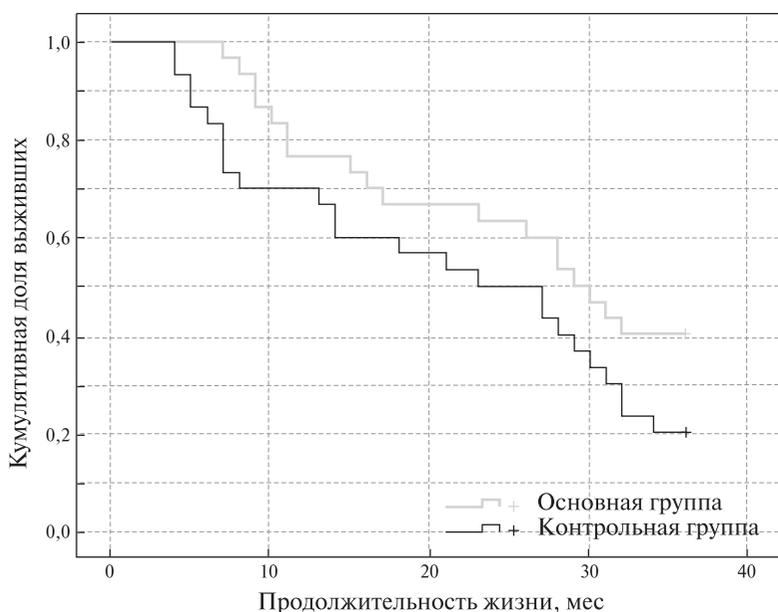
**Рис. 2.** Диаграмма. Безрецидивная выживаемость.

**Fig. 2.** Diagram. Disease-free survival.



**Рис. 3.** Диаграмма. Общая выживаемость.

**Fig. 3.** Diagram. Overall survival.



пациентам как в основной, так и в контрольной группе проводили химиотерапию по стандартным схемам в адьювантном режиме.

### ● Обсуждение

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения при раке головки ПЖ, небольшой безрецидивный период, а также низкая выживаемость требуют поиска путей улучшения этих показателей. Одним из таких способов является ИОЛТ. С учетом незначительного увеличения времени операции, необходимого для проведения облучения, отсутствия увеличения частоты послеоперационных осложнений, а также значимого улучшения показателей вы-

живаемости, ИОЛТ системой IntraBeam® Carl Zeiss является эффективным способом комбинированного лечения.

### ● Заключение

Полученный опыт ИОЛТ системой IntraBeam® Carl Zeiss в комбинированном лечении больных протоковой аденокарциномой головки ПЖ позволяет сделать вывод о том, что метод является эффективным и безопасным, а воздействие ИОЛТ положительно влияет на уменьшение частоты местного рецидива заболевания, улучшение общей выживаемости при отсутствии негативного влияния на течение послеоперационного периода.

**Участие авторов:**

**Шабунин А.В.** — сформулировал идею использования комбинированного хирургического способа лечения больных раком головки поджелудочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии, выполнил часть резекционных вмешательств на поджелудочной железе, провел организационную работу для внедрения данного метода терапии в лечебную практику.

**Карпов А.А.** — изучил научную литературу по данной теме, проводил динамическое наблюдение за больными, ассистировал на хирургических вмешательствах и был лечащим врачом пациентов, оформление статьи.

**Кижаяев Е.В.** — участвовал в формулировке идеи применения интраоперационной лучевой терапии для улучшения результатов лечения больных раком головки поджелудочной железы.

**Бедин В.В.** — осуществлял административный контроль за лечебным процессом и использованием нового метода лечения, провел большую часть операций.

**Тавобилов М.М.** — осуществлял непосредственный контроль за лечением пациентов и использованием нового метода лечения, провел большую часть операций.

**Паклина О.В.** — сформулировала идею оценки качества влияния интраоперационной лучевой терапии на светооптическом и ультраструктурном уровне.

**Сетдикова Г.Р.** — провела морфологические исследования биологического материала всех оперированных пациентов.

**● Список литературы [References]**

- Gong J., Gong J., Tuli R., Shinde A., Hendifar A.E. Meta-analyses of treatment standards for pancreatic cancer. *Clin. Oncol.* 2016; 4 (3): 315–325. DOI: 10.3892/mco.2015.716.
- Sinn M., Bahra M., Denecke T., Travis S., Pelzer U., Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer —

how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 8 (3): 248–257. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i3.248.

- Ansari D., Gustafsson A., Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (11): 3157–3165. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3157.
- Li D., O'Reilly E.M. Adjuvant and neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2016; 25 (2): 311–326. DOI: 10.1016/j.soc.2015.11.010.
- Kang M.J., Jang J.Y., Kim S.W. Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery. *Cancer Lett.* 2016; 382 (2): 259–265. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.042.
- Verbeke C.S. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer — are we there yet? *Histopathology.* 2008; 52: 787–796. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02935.x.
- Verbeke C.S., Leitch D., Menon K.V., McMahon M.J., Guillou P.J., Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (10): 1232–1237. DOI: 10.1002/bjs.5397.
- Esposito I., Kleeff I., Bergmann F., Reiser C., Herpel E., Friess H. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (6): 1651–1660. DOI: 10.1245/s10434-008-9839-8.
- Calvo F., Sole C., Herranz R., Lopez-Bote M., Pascau J., Santos A., Muñoz-Calero A., Ferrer C., Garcia-Sabrido J.J. Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *Ecancer medical science.* 2013; 7: 339. DOI: 10.3332/ecancer.2013.339.
- Martínez-Noguera A., Montserrat E., García T., Larrosa R., Clotet M. Radiologic history exhibit. Cèsar Comas and Agustí Prió: pioneers and martyrs of Spanish radiology. *Radiographics.* 1996; 16(5): 1215–1220. DOI: 10.1148/radiographics.16.5.8888401.
- Abe M., Nishimura Y., Shibamoto Y. Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J. Surg.* 1995; 19 (4): 544–547. PMID: 7676698.
- Krengli F.M., Calvo M., Sole C.V., Fastner G., Alessandro M., Maluta S., Corvò R., Sperk E., Litoborski M., Pisani C., Fillini C., Fusconi F., Osti M.F., Tomio L., Marsiglia H., Ciabattini A., Polkowski W., Grazia A.Di., Gava A., Kuten A., Iotti C., Gonzalez C., Sallabanda M., Dubois J.B., Catalano G., Valentini V. Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of the ISIORT-Europe database. *Strahlenther Onkol.* 2013; 189 (9): 729–737. DOI: 10.1007/s00066-013-0395-1.

**Сведения об авторах [Authors info]**

**Шабунин Алексей Васильевич** — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, главный врач Городской клинической больницы им. С.П. Боткина.

**Карпов Алексей Андреевич** — врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы Городской клинической больницы им. С.П. Боткина.

**Кижаяев Евгений Васильевич** — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой радиотерапии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

**Бедин Владимир Владимирович** — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заместитель главного врача по хирургии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, г. Москва.

**Тавобилов Михаил Михайлович** — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, г. Москва.

**Паклина Оксана Владимировна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая патологоанатомическим отделением, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва.

**Сетдикова Галия Равиловна** – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва.

*Для корреспонденции* \*: Карпов Алексей Андреевич – 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Российская Федерация. Тел.: 8-910-470-02-82. E-mail: botkin.karpov@yandex.ru

**Alexey V. Shabunin** – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Botkin Municipal Hospital.

**Alexey A. Karpov** – Surgeon of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of Botkin Municipal Hospital.

**Evgeniy V. Kizhaev** – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Radiotherapy and Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

**Vladimir V. Bedin** – Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Deputy Chief Physician for Surgical Care of Botkin Municipal Hospital.

**Mikhail M. Tavobilov** – Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of Botkin Municipal Hospital.

**Oksana V. Paklina** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Pathology Department, Botkin Municipal Hospital.

**Galiya R. Setdikova** – Cand. of Med. Sci., Physician of the Pathology Department, Botkin Municipal Hospital.

*For correspondence* \*: Alexey A. Karpov – 5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: +7-910-470-02-82. E-mail: botkin.karpov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 12.01.2018.

Received 12 January 2018.