

# ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ УКРАЇНУ (NSC-631570) ТА ГЕМЦИТАБІНУ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

**С.В. Земсков**

*Київський центр хірургії печінки, підшлункової залози та жовчних протоків Київської міської клінічної лікарні № 10*

**Резюме.** Проведено аналіз виживаності 23 хворих на рак голівки підшлункової залози (РГП), яким виконали розширену панкреатодуоденальну резекцію. У післяопераційному періоді 15 хворим (основна група) призначили ад'ювантну терапію комбінацією препарату Україн з гемцитабіном, 8 хворих (контрольна група) відмовились від подальшої хіміотерапії. Медіана виживаності пацієнтів контрольної групи склала 10 міс, пацієнтів основної групи — 32 міс. Дворічна актуальна та безрецидивна виживаність хворих основної групи сягала 60 та 20%, в той час як ніхто серед хворих контрольної групи не дожив до 2 років. Різниця у загальній виживаності хворих обох груп статистично достовірна. Результати дослідження свідчать про доцільність використання у клінічній практиці комбінації Україну з гемцитабіном в ад'ювантному лікуванні хворих на РГП.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція, Україн, гемцитабін.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ УКРАИНА (NSC-631570) И ГЕМЦИТАБИНА ПРИ АДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**С.В. Земсков**

**Резюме.** Проведен анализ выживаемости 23 больных раком головки поджелудочной железы (РГП), которым выполнили расширенную панкреатодуоденальную резекцию. В послеоперационном периоде 15 больным (основная группа) назначили адъювантную терапию комбинацией препарата Украин с гемцитабином, 8 больных (контрольная группа) отказались от дальнейшей химиотерапии. Медиана выживаемости пациентов контрольной группы составила 10 мес, пациентов основной группы — 32 мес. Двухлетняя актуальная и безрецидивная выживаемость больных основной группы достигла 60 и 20%, в то время как никто среди больных контрольной группы не дожил до 2 лет. Разница в общей выживаемости больных обеих групп статистически достоверна. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования в клинической практике комбинации Украина с гемцитабином в адъювантном лечении больных РГП.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, Украин, гемцитабін.

## EFFICACY OF ADJUVANT TREATMENT WITH COMBINATION OF UKRAIN (NSC-631570) AND GEMCITABIN IN CASES OF PANCREAS CANCER

**S.V. Zemskov**

**Resume.** The purpose of this study was to evaluate the survival in 23 pancreatic head cancer patients after curative pancreaticoduodenal resection treated by combination of Ukrain and gemcitabin. The 2 year OS and PFS were 60% and 20% respectively in 15 patients (main group) treated by combination of Ukrain and gemcitabin. In 8 patients of untreated control group there were no 2-year survivors. The difference in OS was statistically significant. The median survival was 32 months in main group vs 10 months in control. Application of the combination of Ukrain and gemcitabin is effective in adjuvant treatment of patients with pancreas cancer.

**Key words:** pancreatic cancer, pancreatoduodenal resection, Ukrain, gemcitabin.

**Адреса для листування:**

*Земсков Сергій Володимирович  
03039, Київ, пр. 40-річчя Жовтня, 59б  
Київська міська клінічна лікарня № 10*

## ВСТУП

Серед усіх форм гастроінтестинальних новоутворень рак підшлункової залози (РПЗ) є прогностично найбільш несприятливий, так як переважна більшість хворих помирають протягом одного року від встановлення діагнозу РПЗ [1]. Із усіх пухлин підшлункової залози 90% складають протокові аденокарциноми. У 70% випадків пухлина локалізується у ділянці голівки залози [2]. Незва-

жаючи на розвиток хірургічного лікування раку голівки підшлункової залози (РГП): значне зниження рівня післяопераційних ускладнень та смертності, 5-річна виживаність радикально оперованих хворих не перевищує 5% [1]. Один з можливих шляхів розв'язання цієї проблеми — це модифікація протоколів ад'ювантного лікування. На сьогоднішній день найчастіше застосовують мультимодальний підхід, що складається з комбінації

різних хіміопрепаратів та/або опромінення до, під час або після операції. Радикальною операцією у хворих на РГП вважають розширену панкреатодуоденальну резекцію з регіонарною лімфаденектомією. Однак і ці підходи поки що не призводять до бажаного покращання прогнозу у цієї групи хворих.

Перше рандомізоване дослідження ефективності ад'ювантної хіміорадіотерапії хворих на РГП було проведене у 1987 р. дослідницькою групою GITSG [8]. 21 хворий отримав курс флуороурацилу (FU) та променевої терапії в сумарній дозі ( $\Sigma$ ) 40 Гр. Медіана виживаності (МВ) пацієнтів цієї групи складала 20 міс, а 2-річна виживаність — 43%. Хворі контрольної групи цього дослідження (як і хворі контрольних груп інших досліджень, результати яких наведені далі) не отримували ад'ювантного лікування. Із 22 хворих контрольної групи ніхто не прожив 2 роки, а МВ становила 11 місяців.

Пізніше, через 10 років, С. Yeо [11] наводить результати свого рандомізованого дослідження. 99 хворих на РГП отримували FU з опроміненням у  $\Sigma$  до 40–45 Гр. МВ для них становила 21 міс, а 2-річна виживаність — 44%. Іншу групу хворих на РГП (99 осіб) лікували FU з фолієвою кислотою (FA) та опроміненням у  $\Sigma$  50–57 Гр. МВ пацієнтів цієї групи складала 17,5 міс, а 2-річна виживаність — 22%. У 53 хворих контрольної групи МВ була 13,5 міс, а 2-річна виживаність — 30%.

У 1999 р. дослідницька група EORTC-GITCCG [10] опублікувала дані рандомізованого дослідження. МВ з 52 хворих на РГП основної групи, яким провели лікування 5FU та променевою терапією у  $\Sigma$  40 Гр, становила 17,1 міс, у 60 хворих контрольної — 12,6 міс, а 2-річна виживаність — 34 та 26%, відповідно.

У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні ESPAC 1 [14] в 1994–2000 рр. приймав участь 61 центр 11 країн Європи. Хворих на РГП рандомізували на групи: контрольна (без використання ад'ювантного лікування), з призначення ад'ювантної хіміотерапії або ад'ювантної радіохіміотерапії. Аналіз результатів дослідження свідчить, що при порівнянні з хворими контрольної групи (МВ — 14 міс) застосування ад'ювантної хіміорадіотерапії не призводить до подовження тривалості життя хворих на РГП (МВ становить 15,5 міс), на відміну від призначення хіміотерапії за протоколом 5FU+FA (МВ — 19,5 міс).

У нерандомізованому дослідженні А.М. Allen та співавтори [15] використали у якості радіосенсибілізатора гемцитабін у дозі 1 мг/м<sup>2</sup> для лікування 29 радикально оперованих хворих на РГП III стадії або з наявністю тумор-позитивних країв резекції, після чого хворі отримували опромінення тільки зони проекції пухлини ПЗ без включення регіонарних лімфоколекторів. МВ цих хворих становила 16,2 міс. На думку дослідників, зменшення ареалу опромінення не мало впливу на

рівень виживаності, а максимально переносима доза опромінення на ложе видаленої пухлини за конфірмаційною методикою становила 39 Гр.

У. Nukui, V.J. Picozzi та L.W. Traverso [13] наводять дані свого нерандомізованого дослідження, до якого залучили 17 хворих на РГП (у 76% з них діагностували III стадію). Хворі отримали лікування 5FU у дозі 200мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно крапельно щоденно, цисплатином у дозі 30 мг/м<sup>2</sup> болюсно щотижня та інтерфероном альфа у дозі 3 млн ОД підшкірно через день протягом 5 тижнів у комбінації з опроміненням у  $\Sigma$  45–54 Гр. Дворічна виживаність пацієнтів становила 84%, а МВ — понад 24 міс. Хворі на РГП контрольної групи (n=16) отримали тільки 5FU та променевою терапією у  $\Sigma$  40 Гр. Дворічна виживаність хворих контрольної групи становила 54 міс, а МВ — 18,5 міс.

Однак, за даними 2 рандомізованих досліджень ефективність ад'ювантного лікування препаратом Україн у поєднанні з вітаміном С або з гемцитабіном паліативно оперованих хворих на розповсюджену форму РПЗ була дещо нижчою [16, 17].

Таким чином, за останні 15 років результати ад'ювантного лікування хворих на РГП фактично не покращились. За даними рандомізованих досліджень, МВ хворих, яким проводили лікування, була в межах 15,5–21 міс. Це зумовлює потребу в розробці нових більш ефективних схем ад'ювантного лікування таких пацієнтів.

Мета дослідження — визначення ефективності ад'ювантного лікування комбінацією гемцитабіну та Україн хворих на РГП після радикальної резекції.

## ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це дослідження було проведено в 2000–2003 рр. на базі Хірургічної клініки № 1 Ульяновського університету (Ульм, Німеччина) та Центру онкологічної, ендокринологічної та мініінвазивної хірургії (Новий Ульм, Німеччина) у співпраці з Київським центром хірургії печінки, підшлункової залози та жовчних протоків. До дослідження залучили 23 хворих на РГП віком від 29 до 75 років, серед яких було 11 чоловіків та 12 жінок. Усім хворим виконали розширену пілорус-зберігаючу панкреатодуоденальну резекцію з регіонарною та юкстарегіонарною лімфаденектомією та видаленням ретропанкреатичної клітковини, мезентеріального нервового сплетення та гангліїв. В усіх пацієнтів за допомогою гістологічних методів верифікували протокову аденокарциному підшлункової залози.

У післяопераційному періоді 15 хворим основної групи провели ад'ювантну хіміотерапію за наступною схемою: гемцитабін у дозі 1 г/м<sup>2</sup> внутрішньовенно 1 раз на тиждень тричі на місяць у поєднанні з препаратом Україн (NSC-631570) у дозі 20 мг внутрішньовенно 1 раз на день протягом 5 днів, починаючи з дня введення гемцитабіну, а в подальшому у дозі 20 мг внутрішньовенно 1 раз тільки в день введення гемцитабіну. Такий цикл

лікування повторювали кожні півроку. Восьми хворим контрольної групи після операції не призначали подальшого лікування. Молекулярно-морфологічні параметри пухлини у хворих на РГП, які є незалежними прогностичними факторами, що впливають на виживаність пацієнтів [3–9], наведені у таблиці 1.

Виживаність оцінювали за методом кривих Каплана-Майєра. Порівняння кривих виконували за допомогою тесту Log rank. Різницю вважали достовірною, коли величина  $p < 0,05$ . Вплив інших прогностичних факторів на виживаність визначали за допомогою тесту Хі-квадрат.

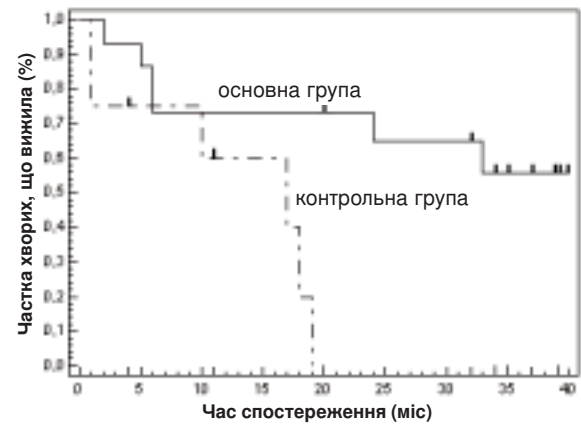
### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу виявили статистично достовірну різницю ( $p=0,01$ ) у виживаності хворих обох груп, що репрезентовано на малюнку у вигляді порівнянь кривих очікуваної виживаності за Капланом-Майєром: тривалість життя хворих основної групи була значно довшою такої хворих контрольної групи, що відмовились від ад'ювантного лікування.

На момент останньої перевірки (14.10.2003) з 8 хворих контрольної групи тільки 2 індивіди були живі. Час нагляду за ними становив 11 та 4 міс. У першого з них на 5 міс після операції розвинувся рецидив пухлини.

З 15 хворих основної групи 8 пацієнтів були живі на момент останньої перевірки, з них у 4 ознак прогресування хвороби не виявили (період спостереження 7, 32, 35 та 40 міс), а в 4 хворих за період спостереження 39, 37, 39 й 34 міс розвинувся рецидив захворювання на 26, 37, 39 та 20 міс, відповідно.

Одну з цих хворих (Р) вперше прооперували у віці 29 років — виконали розширену панкреатодуоденальну резекцію з видаленням позаочеревинних м'яких тканин та регіонарною лімфодисекцією. За результатами гістологічного дослідження верифікували протокову аденокарциному голівки підшлункової залози G2, T3N1M0 без наявності метастазів у юкстарегіонарних лімфовузлах. У після операційному періоді провели 3 курси ад'ювантного лікування гемцитабіном у поєднанні з Україном. Через 20 міс у хворої діагностували поодинокі метастатичне ураження в VII сегменті печінки й поодинокий вузол у ділянці ложа голівки підшлункової залози. Під час релапаротомії виконали атипичну резекцію печінки (сегмент VII) та видалення пухлини з ложа голівки підшлункової залози разом з лімфодисекцією у воротах правої нирки та дистальних паракавальних лімфовузлів. Після операції провели ще 2 курси ад'ювантного лікування. Через 14 міс після дру-



Малюнок. Порівняння за Капланом-Майєром актуальної виживаності хворих на РГП,  $p=0,01$ .

Таблиця 1  
Молекулярно-морфологічні параметри пухлини у хворих на РГП, абс. число (%)

Група хворих	Параметри пухлини								
	G1–G2	G3–G4	T1–T2	T3–T4	N0	N1	N2	ras «+»	ras «-»
основна (n=15)	6 (40)	9 (60)	1 (7)	14 (93)	4 (27)	6 (40)	5 (33)	11 (73)	4 (27)
контрольна (n=8)	4 (50)	4 (50)	2 (25)	6 (75)	4 (50)	2 (50)	2 (25)	7 (88)	1 (12)

Примітки: G1–G2 — помірно- або високо диференційована пухлина, G3–G4 — низько- або недиференційована пухлина, T1–T4 — параметр відповідає TNM класифікації UICC 1997 р.; N — параметр згідно класифікації регіонарних лімфовузлів Японського суспільства підшлункової залози (JPS), відповідно до якої N0 — відсутність метастатичних уражень у регіонарних лімфовузлах, N1 — наявність метастатичних уражень у локальних лімфовузлах, N2 — наявність метастатичних уражень у віддалених лімфовузлах, ras «+» — наявність мутації у кодоні 12 гена K-ras первинної пухлини, ras «-» — відсутність такої мутації.

Таблиця 2  
Виживаність хворих на РГП

Група хворих	Медіана загальної виживаності, міс	Медіана безрецидивної виживаності, міс	Актуальна 2-річна виживаність, абс. число (%)	2-річна безрецидивна виживаність, абс. число (%)
основна (n=15)	32	20	9 (60)	7 (47)
контрольна (n=8)	10	7	0	0

гої операції ознак пролонгації хвороби не виявили.

Один хворий вибув з під нагляду на 20 міс без ознак прогресування хвороби.

У 73% хворих основної групи була III стадія захворювання, у 93% — локальна поширеність пухлини відповідала стадії T3–T4. На відміну від хворих контрольної групи, у яких МВ склала 10 міс, медіана виживаності хворих основної групи була 32 міс. Дворічна актуальна та безрецидивна виживаність хворих основної групи сягала 60% й 20 міс, в той час як ніхто серед хворих контрольної групи не дожив до 2 років (табл. 2).

Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність використання у клінічній практиці комбінації України та гемцитабіну в ад'ювантному лікуванні хворих на РППГ, а також про необхідність подальшого вивчення ефективності комбінацій препарату Україн з іншими хіміотерапевтичними засобами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Warshaw A.L., Fernandez-del Castillo C.* (1992) Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 326: 455–456.
2. *Stewart B., Kleihues P.* (Eds.) (2003) *World Cancer Report*. IARC Press. Lyon, p. 248–252.
3. *Ishikawa O., Ohigashi H., Sasaki Y., Kabuto T., Furukawa H., Nakamori S., Imaoka S., Iwanaga T., Kasugai T.* (1997) Practical grouping of positive lymph nodes in pancreas head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Surgery*, 121: 244–249.
4. *Kayahara N., Nagakawa T., Keno K., Ohta T.* (1993) An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer*, 72: 2118–2123.
5. *Ishikawa O., Ohigashi H., Sasaki Y., Kabato T.* (1988) Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann. Surg.*, 208: 215–220.
6. *Gebhardt C., Meyer W., Reichel M., Wunsch P.H.* (2000) Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Archives of Surgery*, 385: 14–20.
7. *Sperti C., Bonadimani B., Pasquali C.* (1993) Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas — clinicopathologic features and survival. *Tumori*, 79: 325–330.
8. *Geer R., Brennan M.* (1993) Prognostic factors for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg.*, 165: 68–73.
9. *Niedergethman M., Rexin M., Hildenbrand R., Knob S., Sturm J., Richter A., Post S.* (2002) Prognostic implications of routine, immunohistochemical, and molecular staging in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 26: 1578–1587.
10. *GITSG* (1987) Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer*, 59: 2006–2010.
11. *Yeo C., Abrams R., Grochow L.* et al. (1997) Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival: a prospective, single institution experience. *Ann. Surg.*, 225: 621–633.
12. *Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahmoud T.* (1999) Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.*, 230: 776–784.
13. *Nukui Y., Picozzi V.J., Traverso L.W.* (2000) Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy improves survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg.*, 179: 367–371.
14. *Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D.* et al. (2001) Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 358: 1576–1585.
15. *Allen A.M., Zalupski M.M., Eckhauser F.E.* et al. (2002) A phase I trial of radiation (RT) dose escalation with concurrent full dose gemcitabine (GEM) following resection of pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 21: 138a (Abstr. 549).
16. *Zemskov V.S., Prokopchuk O., Susak Y., Zemskov S., Hodysh Y., Zemskova M.* (2002) Efficacy of ukrain in the treatment of pancreatic cancer. *Langenbecks Arch. Surg.*, 387: 84–89.
17. *Gansauge F., Ramadani M., Pressmar J., Gansauge S., Muehling B., Stecker K., Cammerer G., Leder G., Beger H.G.* (2002) NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. *Langenbecks Arch. Surg.*, 386: 570–574.