

Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом



А. А. Стаценко



В. Е. Моисеенко



А. В. Павловский



С. А. Попов

А. А. Стаценко, врач-хирург отделения оперативной хирургии № 2
В. Е. Моисеенко, к.м.н. врач-хирург отделения хирургии № 2
А. В. Павловский, д.м.н., научный рук. отделения хирургии № 2
С. А. Попов, к.м.н., врач-хирург, зав. отделением хирургии № 2
А. А. Поликарпов, д.м.н., проф. кафедры радиологии, хирургии и онкологии
Е. В. Власова, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения № 1
Л. И. Корытова, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, гл.н.с. отдела лучевых и комбинированных методов лечения

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain

A. A. Statsenko, V. E. Moiseenko, A. V. Pavlovsky, S. A. Popov, A. A. Polikarpov, E. V. Vlasova, L. I. Korytova
 Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Местнораспространенный рак поджелудочной железы (МРПЖ) сопровождается разнообразной клинической картиной, одним из ведущих симптомов является хронический болевой синдром (ХБС), который возникает у 30% пациентов на ранних стадиях заболевания и у 80% пациентов с распространенной стадией рака поджелудочной железы. Основным методом борьбы с ХБС является прием анальгетических препаратов. Однако повсеместное применение обезболивающих средств ограничено ввиду непродолжительного и неполноценного анальгетического действия, а также побочных эффектов обезболивающих препаратов. Применение химиолучевой терапии (ХЛТ) способствует купированию ХБС, однако сопровождается нежелательными явлениями (НЯ) и непродолжительностью анальгетического эффекта. Цель. Целью проводимого исследования являлась оценка первого опыта применения внутриартериального введения комбинации препаратов гемцитабин в дозировке 1000 мг/м² и наностабилизированного паклитаксела в дозировке 125 мг/м² в сочетании с конформной лучевой терапией у пациентов с МРПЖ с целью купирования ХБС. Материалы и методы. В контролируемое открытое одностороннее нерандомизированное ретроспективное исследование были включены 17 пациентов, получавших комбинированное лечение – однократное селективное внутриартериальное введение препарата гемцитабин в дозировке 1000 мг/м² и наностабилизированного паклитаксела в дозировке 125 мг/м² с последующей конформной лучевой терапией СОД 51 Гр в режиме среднего фракционирования. Динамику ХБС оценивали по интенсивности, выраженности, локализации и характеристике применяемой анальгезирующей терапии при помощи опросника BPI-SF-Russian-2001 при поступлении пациента в стационар до начала лечения, на 24-е и 54-е сутки комбинированной терапии. Результаты. Осложнений, связанных с ангиографией и лучевой терапией, не зарегистрировано. Выраженных

Summary

Introduction. Locally advanced pancreatic cancer (LAPC) is accompanied by a diverse clinical picture, one of the leading symptoms is chronic pain syndrome (CPS), which occurs in 30% of patients in the early stages of the disease and in 80% of patients with advanced pancreatic cancer. The basic method of treating CPS is analgesic therapy. However, the widespread use of painkillers is limited due to the short and incomplete analgesic effects, as well as side effects of painkillers. The use of chemoradiotherapy (CRT) contributes to the relief of CPS, however, it is accompanied by adverse events (AE) and a short analgesic effect. Aim. The aim of the study was to evaluate the first experience of using of intra-arterial administration of a combination of gemcitabine at a dose of 1,000 mg/m² and nano-stabilized paclitaxel at a dose of 125 mg/m² in combination with conformal radiation therapy in patients with LAPC with CPS. Materials and methods. A controlled open, single-center, non-randomized, retrospective study included 17 patients who received combined treatment – a single selective intra-arterial administration of gemcitabine at a dose of 1,000 mg/m² and nano-stabilized paclitaxel at a dose of 125 mg/m², followed by conformal radiation therapy with beam of 51 Gr in medium fractionation mode. The dynamics of CPS was assessed by the intensity, severity, localization and characteristics of the applied analgesic therapy using the BPI-SF-Russian-2001 questionnaire when the patient was admitted before treatment, on the 24th and 54th days of combination therapy. Results. Complications associated with angiography

(более Grade 1) непосредственных и отдаленных нежелательных явлений внутриартериальной химиотерапии у пациентов не отмечено. При анализе ХБС и ассоциированных с ним показателей установлено снижение уровня выраженности болевого синдрома, что в конечном итоге являлось важной составляющей качества жизни больных. Достоверно значимое снижение ХБС возникало на 24-е сутки. Анальгетический эффект достоверно сохранялся на 54-е сутки. Максимум обезболивающего эффекта комбинированного лечения отмечен на 24-е сутки. Таким образом, продолжительность обезболивания зарегистрирована до 54 суток. Обезболивающий эффект достоверно способствовал улучшению настроения, способности контактировать с окружающими, а также влиял на качество и продолжительность сна и способность радоваться жизни у пациентов группы исследования. **Выводы.** Применение внутриартериальной химиотерапии препаратами гемцитабин и наностабилизированного паклитаксела в сочетании с лучевой терапией способно эффективно купировать ХБС у пациентов с МРРПЖ и влиять на качество жизни этих больных.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома, рак поджелудочной железы, хронический болевой синдром, лучевая терапия, внутриартериальная химиотерапия, комбинированное лечение.

and radiation therapy have not been reported. There were no pronounced (more than Grade 1) immediate and distant AEs of intra-arterial chemotherapy in patients. An analysis of CPS and its associated indicators showed a decrease in the severity of pain, which ultimately was an important component of the quality of life of patients. Significant decrease in CPS occurred on the 24th day before treatment. The analgesic effect was reliably maintained on the 54th day. The maximum analgesic effect of the combined treatment was noted on the 24th day. Thus, the duration of anesthesia was recorded up to 54 days. The analgesic effect significantly contributed to improving mood, the ability to contact with others, and also affected the quality and duration of sleep and the ability to enjoy life in patients of the study group. **Conclusion.** The use of intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and nano-stabilized paclitaxel in combination with radiation therapy can effectively affect on CPS and the quality of life in patients with LAPC.

Key words: ductal adenocarcinoma, pancreatic cancer, chronic pain syndrome, radiation therapy, intra-arterial chemotherapy, combined treatment.

Введение

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) на поздних стадиях представляет сложную проблему современной онкологии. На момент первичного обращения у большинства пациентов заболевание представлено распространенной и метастатической стадией [1].

РПЖ сопровождается разнообразной клинической картиной. Одним из ведущих симптомов является хронический болевой синдром (ХБС), который возникает у 30 % пациентов на ранних стадиях заболевания и у 80 % пациентов при наличии местнораспространенной стадии РПЖ [2]. Основным методом борьбы с ХБС является прием анальгетических препаратов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует алгоритм применения анальгетиков у пациентов с ХБС в виде так называемой лестницы обезболивания, которая представлена стандартизированным подходом к выбору лекарственных форм анальгетиков [3]. В основе ступеней «лестницы» лежит использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и опиоидных анальгетиков. Однако частый прием НПВС может привести к нежелательным последствиям в виде НПВС-гастропатии, НПВС-ассоциированных язв желудка, также стоит отметить непродолжительный анальгетический эффект данного класса препаратов. Опиоидные анальгетики наряду с НПВС являются стандартом купирования ХБС у онкологических пациентов,

однако регулярный прием этих препаратов вызывает аддикцию и их следует назначать с осторожностью, что также вызывает сложности ввиду частой коррекции дозировки и выбора оптимального режима назначения. Кроме того, стоит упомянуть, что некоторое число больных обладают толерантностью к опиоидам, что требует увеличения дозировки препаратов и многократно увеличивает риск возникновения побочных эффектов [3].

Характерным клиническим проявлением злокачественных образований, локализованных в теле или крючковидном отростке поджелудочной железы, является нарастающий ХБС. Причиной этому является перинеуральная и прямая инвазия опухоли в ганглии чревного сплетения. При наличии выраженного ХБС некоторые авторы рекомендуют проводить блокаду чревного сплетения или торакоскопическую спланхэктомию [3]. Данные миниинвазивные процедуры не нашли широкого применения ввиду технических сложностей выполнения и возможных серьезных осложнений. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия в виде стереотаксического облучения или конформной терапии в зависимости от объема окружающих критических органов и с учетом их толерантности. Использование химиотерапевтических препаратов, в частности препарата гемцитабин при внутривенном введении, вызывало субъективный от-

вет в виде снижения интенсивности ХБС у небольшого количества больных с МРРПЖ и характеризовалось неудовлетворительной переносимостью и краткосрочностью эффекта обезболивания [3]. По данным Cantore с соавт., внутриартериальное введение гемцитабина позволило добиться быстро наступившего обезболивающего эффекта у пациентов с МРРПЖ. Однако данных о переносимости внутриартериального введения химиопрепарата авторы не приводили [4].

В последнее время стандартная схема внутривенной монотерапии МРРПЖ препаратом гемцитабин дополняется наностабилизированным паклитакселом. Однако эффективность данной комбинации в отношении паллиативного эффекта у пациентов с МРРПЖ находится на стадии изучения. Химиолучевая терапия у пациентов с неоперабельными формами рака поджелудочной железы применяется в качестве паллиативного лечения и имеет доказанный обезболивающий эффект у 35–40 % пациентов, однако не всегда удается добиться устойчивой анальгезии, а обезболивающий эффект развивается через длительное время от начала лечения [5–7]. Большое число авторов сходятся во мнении, что полноценная и безопасная обезболивающая терапия играет ключевую роль в создании условий для улучшения качества жизни онкологических больных и продолжения специфического лечения РПЖ [6–7]. Ранее про-

димые исследования ХБС пациентов, страдающих МРРПЖ, касались в основном хирургических аспектов, паллиативной лучевой и внутривенной химиотерапии. Отсутствие возможности добиться адекватного обезболивания существующими методами обуславливает важную клиническую и социальную проблему лечения пациентов с МРРПЖ, осложненным персистирующим ХБС.

Целью исследования являлась оценка обезболивающего эффекта комбинации внутриартериального введения гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела в сочетании с конформной лучевой терапией у пациентов с МРРПЖ.

Материалы и методы

В контролируемое открытое одноконтрольное нерандомизированное ретроспективное исследование были включены 17 пациентов, получавших комбинированное лечение на базе второго радиологического отделения и отделения хирургии № 2 в РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова с 2018 по 2019 год. Сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных. У всех пациентов, по данным лучевых методов исследования, опухоль распространялась на крупные сосуды, такие как воротная вена, общая печеночная артерия, сосуды корня брыжейки тонкой кишки, что относилось к категории нерезектабельных образований. В группу исследования вошли только больные с умеренной и сильной болью по классификации RUSSCO [8]. Под умеренной болью принимали болевой синдром, требующий сочетания НПВС со слабым опиоидным анальгетиком (трамадол), при сильной боли пациенты принимали НПВС в сочетании с сильным опиоидом (морфин).

Внутриартериальное селективное введение

Процедуру выполняли пациентам после пункции бедренной артерии по методике Сельдингера. Проводили стандартную ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с использованием неионного контрастного ве-

Таблица 1
Динамика снижения ХБС у пациентов до начала лечения и на 24-е сутки после комбинированного лечения, по результатам опросника BPI-SF-Russian-2001

Сутки	0-е	24-е	P
Самая сильная боль	9,00 ± 3	6,00 ± 3	0,000
Наименьшая боль	6,00 ± 2	3,00 ± 3	0,000
Боль в среднем	7,00 ± 2	4,00 ± 3	0,000
В данный момент	8,00 ± 2	4,00 ± 4	0,000
Общая активность	8,00 ± 3	5,00 ± 3	0,000
Настроение	8,00 ± 4	4,00 ± 2	0,000
Способность ходить	6,00 ± 7	4,00 ± 4	0,000
Обычная работа	9,00 ± 5	5,00 ± 5	0,000
Отношения с другими людьми	8,00 ± 8	3,00 ± 4	0,000
Сон	9,00 ± 5	4,00 ± 4	0,000
Способность радоваться жизни	9,00 ± 4	6,00 ± 6	0,000
Уменьшение боли за 24 часа, %	20,00 ± 40	20,00 ± 30	0,293

Таблица 2
Динамика снижения ХБС у пациентов до начала лечения и на 54-е сутки после проведения комбинированного лечения, по результатам опросника BPI-SF-Russian-2001

Сутки	0-е	54-е	P
Самая сильная боль	9,00 ± 3	8,00 ± 3	0,000
Наименьшая боль	6,00 ± 2	5,00 ± 4	0,000
Боль в среднем	7,00 ± 2	6,00 ± 3	0,000
В данный момент	8,00 ± 2	6,00 ± 2	0,000
Общая активность	8,00 ± 3	6,00 ± 4	0,000
Настроение	8,00 ± 4	6,00 ± 5	0,000
Способность ходить	6,00 ± 7	5,00 ± 4	0,000
Обычная работа	9,00 ± 5	6,00 ± 3	0,000
Отношения с другими людьми	8,00 ± 8	5,00 ± 4	0,000
Сон	9,00 ± 5	6,00 ± 5	0,000
Способность радоваться жизни	9,00 ± 4	6,00 ± 3	0,000
Уменьшение боли за 24 часа, %	20,00% ± 40	20,00 ± 30	0,054

щества. Для селективной катетеризации сосудов применяли стандартные висцеральные микрокатетеры 4–5 F (1 F = 0,3 мм). Выполняли однократное селективное внутриартериальное введение гемцитабина в дозировке 1000 мг/м² и наностабилизированного паклитаксела в дозировке 125 мг/м² в чревный ствол и устье общей печеночной артерии.

3D-конформную лучевую терапию проводили на 3-и сутки после выполнения внутриартериального

введения химиопрепаратов. Разовая доза, подводимая на область новообразования, составляла 3 Гр, суммарная очаговая доза – 51 Гр (эквивалент 62 Гр обычного фракционирования). Доза облучения в критических структурах четко учитывалась с обязательным пересчетом на среднее фракционирование: спинной мозг – максимум 30 Гр, печень – средняя доза до 30 Гр, почки – суммарная доза до 18 Гр. Лучевая терапия проводилась в многопольном статиче-

Динамика болевого синдрома и ассоциированных с ним показателей

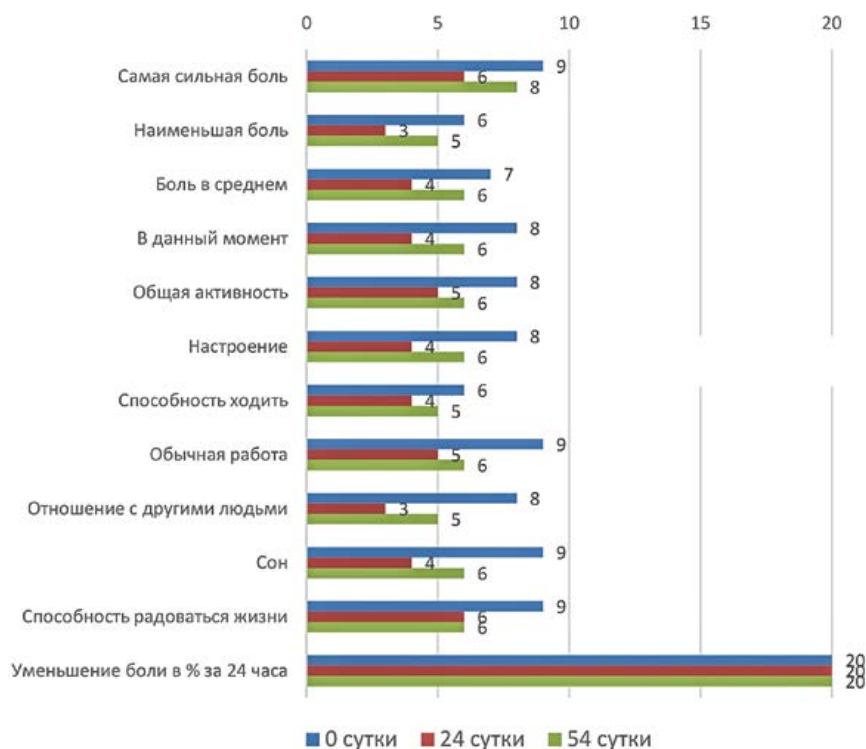


Рисунок 1. Динамика болевого синдрома и ассоциированных с ним показателей.

Динамика потребления анальгетиков пациентами

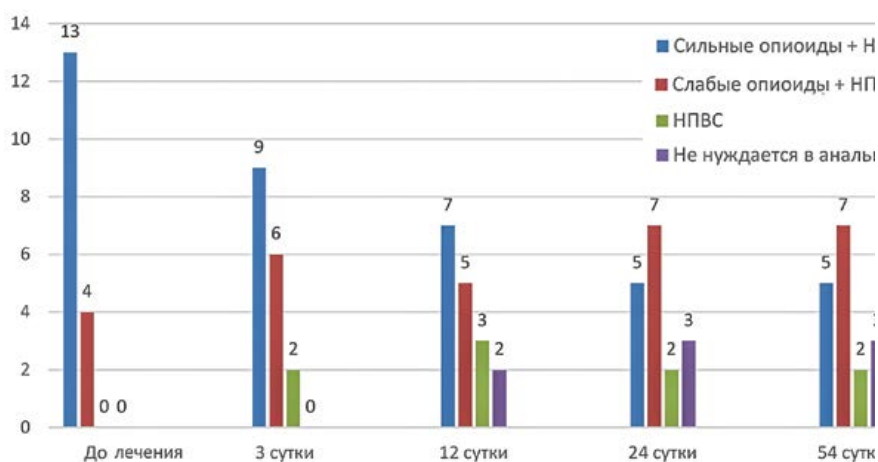


Рисунок 2. Динамика потребления анальгетиков.

ском режиме (фракционирование – среднее, количество фракций – 17) до суммарной эквивалентной дозы 62 Гр.

Оценку динамики ХБС проводили при поступлении пациента в стационар до начала лечения, на 24-е и 54-е сутки комбинированной терапии при помощи опросника BPI-SF-Russian-2001 [9]. Данный опросник апробирован в клинической практике [8, 9]. Пациенты в группах ис-

следования постоянно находились под наблюдением лечащего врача, на этапах стационарного лечения, а также на этапах амбулаторного лечения и наблюдения. Анкету заполнял больной или лечащий врач в присутствии и под диктовку пациента. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи критерия Манна-Уитни после прохождения лечения. В качестве параметров центральных тенден-

ций, то есть суммы баллов ответов на вопросы опросников, использованы медианы, так как признаки относятся к порядковой (ранговой) шкале.

Результаты

В группе исследования средний возраст больных составил $54,3 \pm 1,5$ года. Мужчин было 9 (53%), женщин – 8 (47%). На момент поступления пациентов в стационар для проведения комбинированного лечения у 10 (58,8%) больных общее состояние было оценено в 2 балла ECOG, у 7 (41,2%) больных – в 1 балл. У 11 (64,7%) пациентов группы исследования опухоль располагалась в головке и крючковидном отростке поджелудочной железы, расположение новообразования в теле и хвосте железы диагностировано у 6 (35,3%) больных. До начала лечения 13 (76,4%) пациентов имели сильную боль, 4 (23,6%) страдали от умеренного болевого синдрома по классификации RUSSCO [7]. Осложнений процедуры ангиографии в исследовании не зарегистрировано. Непосредственные и отдаленные нежелательные явления внутриартериальной химиотерапии и лучевой терапии возникли у 4 (23,6%) пациентов и не превышали Grade 2.

При анализе ХБС и ассоциированных с ним показателей на этапах комбинированного лечения при использовании опросников BPI-SF установлено достоверное снижение уровня выраженности болевого синдрома, что в конечном итоге являлось важной составляющей качества жизни больных. Достоверно значимое снижение ХБС возникало на 24-е сутки. Анальгетический эффект достоверно сохранялся на 54-е сутки. Максимум обезболивающего эффекта комбинированного лечения отмечен на 24-е сутки. Таким образом, продолжительность обезболивания зарегистрирована до 54 суток. Стоит отметить, что у пациентов группы исследования обезболивающий эффект способствовал улучшению настроения, способности контактировать с окружающими, а также влиял на качество и продолжительность сна, а также способность радоваться жизни.

Как следует из представленной диаграммы, до и после проведе-

ния комбинированного лечения пациенты, в зависимости от степени выраженности ХБС, снижали потребление НПВС и опиоидных анальгетиков. Пик отказа от НПВС приходился на период с 12-х до 54-х суток, отказ от сочетания опиоидов и НПВС – на период с 3-х до 24-х суток. Таким образом, на 5-е сутки наблюдения 3 (17,7 %) больных группы исследования отказались от потребления анальгетиков, 5 (29,4 %) пациентов принимали сочетание «сильный опиоид и НПВС», 7 (41,2 %) – «слабый опиоид и НПВС», 2 (11,7 %) больных – только НПВС.

Обсуждение

Крайне агрессивный потенциал РПЖ приводит к быстрому росту опухоли и генерализации процесса, в связи с чем около 80 % больных с впервые установленным диагнозом РПЖ имеют неоперабельную стадию заболевания [10]. Основным видом лечения пациентов нерезектабельными формами РПЖ является паллиативный, и важное место в нем занимает противоболевая терапия [6]. Одной из задач паллиативного лечения РПЖ является эффективное и стойкое купирование ХБС. Болевой синдром различной степени выраженности отмечается почти у большей части пациентов с РПЖ на поздних стадиях. Согласно данным комитета по обезболиванию ВОЗ, только 20–50 % больных с нерезектабельным РПЖ получают эффективное обезболивание [11]. Немаловажную отрицательную роль ХБС играет в становлении эмоционального статуса пациентов и формировании качества жизни больных РПЖ, что, в свою очередь, во многом является одним из факторов отказа больных от лечения [12].

Причиной ХБС у пациентов с РПЖ является взаимодействие трех компонентов: висцеральной, соматической и невропатической боли. Висцеральные ноцицептивные болевые импульсы возникают в результате обструкции протоков, повреждения и воспаления в верхних отделах брюшной полости, обусловленных опухолевым процессом. Соматическая боль вы-

звана распространением опухоли на брюшину и инвазией в костные структуры. Ноцицептивные сигналы достигают болевых волокон нервов чревного сплетения на уровне Th12–L1 позвонков посредством активизации симпатической нервной системы. Одним из важных аспектов возникновения ХБС у пациентов с РПЖ является периневральная инвазия, которая также является одним из путей метастазирования РПЖ [13, 14]. Pour с соавт. подчеркнули гистогенетическое сходство между нейрональными клетками и клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Оба типа клеток имеют одинаковые рецепторы факторов роста и молекулы поверхностной адгезии, что позволяет клеткам РПЖ свободно мигрировать вдоль нервных сплетений дорсальных корешков [15, 16]. Существующие методы лечения ХБС у онкологических больных многообразны и предусматривают воздействие на разные звенья патологической боли различными способами – медикаментозными, хирургическими, химиотерапевтическими. Традиционно центральное место среди перечисленных методов принадлежит системной фармакотерапии, однако подбор препаратов для обеспечения эффективного обезболивания – задача сложная и далеко не всегда выполняемая, поскольку использование обезболивающих препаратов не всегда приводит к эффективному и стойкому анальгетическому эффекту, а также опасно развитием побочных эффектов лечения. На сегодняшний день применение химиолучевой терапии, как эффективный метод обезболивания в паллиативном лечении пациентов с нерезектабельными формами РПЖ, рекомендовано многими авторами [6, 17–19].

Базовым химиопрепаратом паллиативного химиотерапевтического лечения МРРПЖ является гемцитабин [18]. Активность данного препарата в сочетании с лучевой терапией оценивалась в нескольких крупных мультицентровых исследованиях I и II фазы [18, 19]. Они показали, что еженедельное введение гемцита-

бина в дозировке 600 мг/м² в сочетании с лучевой терапией СОД 50,4 Гр было безопасным и эффективным, а также влияло на качество жизни больных, уменьшая интенсивность ХБС. В исследовании Loeheg с соавт. изучено влияние внутривенной химиотерапии препаратом гемцитабин в дозировке 600 мг/м² в неделю с 1-й по 5-ю недели, затем через 4 недели 1000 мг/м² в течение 3 из 4 недель в комбинации с лучевой терапией (начиная с 1-го дня, 1,8 Гр, СОД = 50,4 Гр) у 74 пациентов с МРРПЖ.

В результате лечения снижения болевого синдрома удалось достигнуть у 6,6 % пациентов, качество жизни улучшилось у 20,4 % пациентов ($p = 0,017$) [20]. В нашем исследовании снижение болевого синдрома отмечено у 67,7 % пациентов, а качество жизни улучшилось у 93,5 % больных. В исследовании Cippra с соавт. при анализе лечения 105 пациентов с МРРПЖ влияние химиолучевой терапии в различных режимах на ХБС у пациентов с МРРПЖ выявило снижение интенсивности болевого синдрома на поздних этапах комбинированного лечения у всех пациентов. Однако авторы подчеркнули неудовлетворительную переносимость лечения, что, в свою очередь, не играло позитивной роли в улучшении общего качества жизни больных [21].

В нашем исследовании эффект обезболивания начинал проявляться у пациентов с 3-х суток с развитием максимума на 24-е ($p = 0,000$). Учитывая низкий общий статус пациентов с МРРПЖ, применение внутривенного введения химиопрепаратов может быть ограничено дозировками и режимами, что ставит под вопрос эффективность и кратность назначения химиотерапии. Yamada с соавт. в I фазе исследования переносимости внутривенной химиотерапии гемцитабином и наностабилизированным паклитакселом в дозировке 100 и 800 мг/м² соответственно в сочетании с ЛТ 50,4 Гр зарегистрировали относительно удовлетворительную переносимость предложенной схемы

лечения: наиболее частыми нежелательными явлениями явились нейтропения и лейкопения (Grade 3–4), возникшие у 75,0 и 58,3 % пациентов соответственно. Однако авторы отметили высокую эффективность изучаемой комбинации – ответ на лечение был достигнут у 41,7%, а контроль заболевания – у 100 % пациентов [22]. Внутриаириальное введение химиопрепаратов характеризуется удовлетворительной переносимостью и невысоким количеством непосредственных и отдаленных нежелательных явлений [23].

В нашем исследовании внутриаириальное введение сочетания химиопрепаратов гемцитабин и неб-паклитаксел позволяло назначать препарат в рекомендуемой дозировке без редукции, тем самым потенцируя противоопухолевый эффект. Нежелательные явления не превышали Grade 1, не требовали прекращения терапии и не влияли на качество жизни пациентов. Важной задачей паллиативного химиолечевого лечения пациентов с нерезектабельным МРРПЖ является эффективность обезболивающего эффекта, что должно приводить к снижению потребления опиоидных анальгетиков, прием которых может сопровождаться развитием побочных эффектов и развитием аддикции. В нашем исследовании от приема опиоидных анальгетиков в сочетании с НПВС на этапах лечения отказались от 16,5 % (12-е сутки) до 87,0 % пациентов (54-е сутки). Обезболивающий эффект достоверно способствовал улучшению настроения, способности контактировать с окружающими, влиял на качество и продолжительность сна, а также способность радоваться жизни у пациентов группы исследования, что в конечном итоге положительно влияло на качество жизни больных.

Заклучение

На сегодняшний день смягчение симптомов заболевания, в частности купирование и облегчение ХБС,

остается наиболее перспективным направлением паллиативной помощи при РПЖ. Многие субъективные симптомы, возникающие на фоне болезни или в процессе противоопухолевой терапии (нежелательные явления), могут отнимать у больного желание продолжать лечение. Эффективное решение этой задачи возможно, если в процессе поддерживающей терапии проводится адекватная и корректная оценка качества жизни и симптомов на основании использования опросников и шкал, а само лечение хорошо переносится пациентом. Применение внутриаириальной химиотерапии гемцитабином и наностабилизированным паклитакселом в сочетании с лучевой терапией способно эффективно купировать ХБС у пациентов с МРРПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – N 44. – P. 9694–9705.
2. D'Haese J., Hartel M., Demir I., Hinz U., Bergmann F., Büchler M., Friess H., Ceyhan G. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of pancreatic pain // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – N 27. – P. 9154–61.
3. Абузарова Г. Р. Диагностика и дифференциальная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных. / Абузарова Г. Р. – М.: Геотар-Медиа, 2015.
4. Cantore M., Pederzoli P., Cornalba G. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // *Annals of Oncology.* – 2000. – N 11. – P. 569–573.
5. Hameed M., Hameed H., Erdek M. Pain Management in Pancreatic Cancer // *Cancers (Basel).* – 2011. – Vol. 3. – N 1. – P. 43–60.
6. Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7).* С. 367–379.
7. Young J., Kwang R., Neung H. et al. Gemcitabine Therapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. // *The Korean Journal of Internal Medicine.* – 2002. – Vol. 17. – N 4. – P. 259–262.
8. Когония А. М., Волошин В. Г., Когония А. М., Ларионова В. Б. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 474–485.
9. Senthil P. Utilization of Brief Pain Inventory as an Assessment Tool for Pain in Patients with Cancer: A Focused Review. *Indian Journal of Palliative Care.* – 2011. – Vol. 17. – N 2. – P. 108–115.

10. Siegel R. L., Miller K. D., & Jemal A. (2018). Cancer statistics, 2018. // *CA A Cancer Journal for Clinicians.* – 2018. – Vol. 68. – N 1. – P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
11. Farrar J., Pritchett Y., Robinson M. et al. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. *Journal of Pain.* – 2010. – Vol. 11. – N 2. P. 109–18. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.007.
12. Новиков Г. А., Силаев М. А., Селиванова М. В. и др. Влияние болевого синдрома на качество жизни у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2006. – № 4. – С. 5–7.
13. Furness, J., Callaghan, B., Rivera, L., Cho H. The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control // *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease.* – 2014. – Vol. 817. – P. 39–71. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
14. Eibl G., Reber H. A xenograft nude mouse model for perineural invasion and recurrence in pancreatic cancer // *Pancreas.* – 2005. – Vol. 31. – P. 258–262.
15. Pour PM, Weide L, Liu G, Kazakoff K. et al. Experimental evidence for the origin of ductal-type adenocarcinoma from the islets of Langerhans // *American Journal of Pathology.* 1997. – Vol. 150. – P. 2167–2180.
16. Ceyhan G., Demir I., Altintas B., Rauch U. Neural invasion in pancreatic cancer: a mutual tropism between neurons and cancer cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2008. – Vol. 374. – P. 442–447. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.035.
17. Åke Andrén-Sandberg. Pancreatic cancer: chemotherapy and radiotherapy // *North American journal of medical sciences.* – 2011. – Vol. 3. – N 1. – P. 1–12.
18. Chaffert B., Mornex F., Bonnetain F. et al. Phase III trial comparing an intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study // *Annals of Oncology.* – 2008. – Vol. 19. – N 9. – P. 1592–1599.
19. Gastrointestinal Tumor Study Group Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone // *Journal of the National Cancer Institute.* – 1988. – Vol. 80. – N 10. – P. 751–755. doi.org/10.1093/jnci/80.10.751.
20. Loehrer P., Feng Y., Cardenes H. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial // *Journal of Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 29. – N 31. – P. 4105–4112. DOI: 10.1200/jco.2011.34.8904.
21. Crippa S., Dominguez I., Rodriguez J. et al. Quality of Life in Pancreatic Cancer: Analysis by Stage and Treatment // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2008. – Vol. 12. – N 5. – P. 783–794. DOI: 10.1007/s11605-007-0391-9.
22. Yamada S., Fujii T., Yokoyama Y. et al. Phase I study of chemoradiotherapy using gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic cancer // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* – 2018. – Vol. 81. – N 5. – P. 815–821. DOI: 10.1007/s00280-018-3554-3.
23. Гранов Д. А., Поликарпов А. А., Павловский А. В. и др. Оценка безопасности внутриаириальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2017. – № 2. – С. 54–59.

Для цитирования: Стаценко А. А., Моисеенко В. Е., Павловский А. В., Попов С. А., Поликарпов А. А., Власова Е. В., Коротова Л. И. Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриаириальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом. *Медицинский алфавит.* 2020 [20]: 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-15-20>.

For citation: Statsenko A. A., Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Popov S. A., Polikarpov A. A., Vlasova E. V., Korytova L. I. First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain. *Medical alphabet.* 2020 [20]: 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-15-20>.

