

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕШахназарян Н.Г.*¹, Айдемиров А.Н.^{2,3}, Хурцев К.В.¹,
Койчужев А.А.^{1,2}, Шахназарян А.М.², Гридасов И.М.¹

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.91.25.016

¹Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер,
Ставрополь²Ставропольский государственный медицинский университет,
Ставрополь³Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь**Резюме.** Обоснование: ежегодный рост заболеваемости раком поджелудочной железы, неутешительные результаты лечения, высокий процент осложнений и летальных исходов побудили нас провести собственный анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований поджелудочной железы в Ставропольском крае и РФ.

Цель исследования: изучение распространенности, заболеваемости и смертности пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы у жителей Ставропольского края, сравнительный анализ показателей заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы на территории Ставропольского края и РФ.

Методы: проведен анализ данных специализированной литературы по проблеме заболеваемости, смертности и результатов лечения рака поджелудочной железы на территории РФ и Ставропольского края за период с 2011 по 2018 гг.

Результаты: за 8-летний период исследования наблюдается тенденция роста распространенности рака поджелудочной железы, как на территории РФ, так и на Ставропольском крае. Установлено, что чаще страдают онкопатологией поджелудочной железы мужчины пенсионного возраста, но отмечен ежегодный рост пациентов трудоспособного возраста. Отмечен высокий удельный вес пациентов, обратившихся впервые в лечебное учреждение, с IV стадией заболевания (до 58%). Также отдаленные результаты лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы до настоящего времени остаются крайне неудовлетворительными.

Заключение: данное исследование позволяет реально оценить ситуацию по распространенности, заболеваемости и смертности больных РПЖ на территории Ставропольского края и РФ.

Ключевые слова: эпидемиология, рак поджелудочной железы, заболеваемость, смертность.**Обоснование**

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — агрессивное и быстро прогрессирующее заболевание, которое занимает четвертое место в рейтинге смертности пациентов от онкологической патологии [1; 2]. Чаще всего РПЖ диагностируется на поздних стадиях, когда злокачественная опухоль переходит в неоперабельную стадию [3]. За последние 50 лет в индустриально развитых странах заболеваемость РПЖ выросла более чем в 3 раза и достигла уровня в США 11 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения, в Англии и Японии — 16, в Италии и Швеции — 18 [4–6]. В России заболеваемость РПЖ составляет 13,5, а в г. Москве — 15,2 на 100 тыс. жителей [7].

**EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE PREVALENCE
OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE PANCREAS
IN THE STAVROPOL TERRITORY**Shahnazaryan N.G.*¹, Ajdemirov A.N.^{2,3}, Hurcev K.V.¹, Kojchuev A.A.^{1,2},
Shahnazaryan A.M.², Gridasov I.M.¹¹Stavropol regional clinical Oncology center, Stavropol²Stavropol state medical University, Stavropol³Stavropol regional clinical hospital, Stavropol**Abstract.** Background: the annual increase in the incidence of pancreatic cancer, disappointing results of treatment, a high percentage of complications and deaths prompted us to conduct our own analysis of morbidity and mortality from pancreatic malignancies in the Stavropol territory and the Russian Federation.

The aim of the study is to study the prevalence, morbidity and mortality of patients with malignant tumors of the pancreas in the Stavropol territory, a comparative analysis of the incidence and mortality from pancreatic cancer in the Stavropol territory and the Russian Federation.

Materials and methods: a review of the data of specialized literature on the problem of morbidity, mortality and results of treatment of pancreatic cancer in the Russian Federation and the Stavropol territory for the period from 2011 to 2018.

Results: over the 8-year period of the study, there is a tendency to increase the prevalence of pancreatic cancer, both in the Russian Federation and in the Stavropol territory. It was found that men of retirement age suffer from pancreatic cancer more often, but there was an annual increase in patients of working age. There was a high proportion of patients who applied for the first time to a medical institution with stage IV disease (up to 58%). Also, the long-term results of treatment of malignant tumors of the pancreas to date remain extremely unsatisfactory.

Conclusion: this study allows us to realistically assess the situation on the prevalence, morbidity and mortality of patients with BC in the Stavropol territory and the Russian Federation.

Keywords: epidemiology, pancreatic cancer, morbidity, mortality.

По данным статистики, мужчины заболевают злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в 1,5 раза чаще, чем женщины. Чаще болеют люди пожилого и старческого возраста: показатели заболеваемости РПЖ резко растут после 55 лет, достигая наивысших показателей в 70–74 года [8]. Возраст заболевших моложе 40 лет считается редким, моложе 30 — казуистическим, около 10% заболевших имеют возраст менее 50 лет [9]. Частота РПЖ у городского населения выше по сравнению с сельскими жителями [10].

РПЖ — заболевание с крайне высоким потенциалом злокачественности, поэтому показатель, характеризующий отношение числа впервые заболевших к числу

* e-mail: aqua627@mail.ru

умерших за год, практически равен единице [11]. В России ежегодно от данного заболевания умирают 13 000 человек, примерно столько же каждый год регистрируются новые случаи [10; 11]. В структуре смертности населения нашей страны злокачественные опухоли поджелудочной железы являются причиной смерти 5% мужчин (7-е место) и 4,7% женщин (8-е место) [7]. Высокий показатель летальности связан с тем, что злокачественный процесс в поджелудочной железе длительное время протекает латентно, какие-либо клинические проявления выявляются на поздних стадиях, что обуславливает позднюю диагностику заболевания [3, 12]. Смертность населения от РПЖ в 2018 г. на территории России составила 12,27 на 100 000 населения, Ставропольского края (СК) — 14,13 [1; 10].

Поздняя обращаемость пациентов с РПЖ, а зачастую уже с явлениями желчной обструкции, дуоденальной непроходимости и обширным метастатическим процессом, приводит к невозможности проведения радикальных хирургических вмешательств [13]. За период с 1949 по 1986 г. резекция поджелудочной железы оказалась возможной лишь в 9% случаев, а послеоперационная летальность составила 18%. Из них только 3,5% оперированных больных прожили более 5 лет [11; 14]. Однако, в последнюю четверть века ситуация несколько улучшилась, и резектабельными признавались до 13,3% опухолей поджелудочной железы, послеоперационная летальность составила 6%, а 5-летняя выживаемость пациентов после хирургических вмешательств на поджелудочной железе — 0–4% [12]. На сегодняшний день, по данным статистики, средняя выживаемость при паллиативных операциях составляет от 5 до 9,9 месяцев [3; 15]. По сведениям Московского Института хирургии имени А.В. Вишневского, кумулятивная выживаемость в течение 3 лет после радикальных операций составила 20,3%, а через 5 лет — только 2,9%. Медиана выживаемости при этом составила около 17 месяцев [16].

Столь неутешительные результаты лечения объясняются ранним метастазированием РПЖ в регионарные лимфатические узлы, костный мозг и печень. Demeure и соавторы исследовали регионарные лимфатические узлы с помощью метода полимеразной цепной реакции. Авторы обнаружили опухолевые клетки (по крайней мере, в одном из лимфатических узлов) у 73% больных РПЖ в стадии T1-2N0M0 [3]. На основании многих исследований сделан вывод, что микрометастазы в регионарных лимфатических узлах являются основной причиной неблагоприятного прогноза у больных РПЖ в стадии T1 [12].

Ежегодный рост заболеваемости РПЖ, неутешительные результаты лечения, высокий процент осложнений и летальных исходов побудили нас провести собственный анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований поджелудочной железы в СК и РФ.

Цель исследования: изучение распространенности, заболеваемости и смертности пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы у жителей СК, сравнительный анализ показателей забо-

леваемости и смертности от рака поджелудочной железы на территории СК и РФ.

Методы

Эпидемиологический анализ злокачественных новообразований поджелудочной железы основан на результатах комплексного обследования и лечения больных в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере (СККОД) за период 2011–2018 гг. Сопоставлены данные о заболеваемости и летальности от злокачественной патологии поджелудочной железы в СК и РФ. Сведения о заболеваемости и смертности от онкологической патологии, в частности поджелудочной железы, в России приведены в ежегодных изданиях под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой («Состояние онкологической помощи населению России», 2011–2018 гг.).

Результаты

С 2011 по 2018 г. на базе СК КОД проходили обследование и лечение 1823 больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Сведения о динамике заболеваемости РПЖ в СК за период 2011–2018 гг. представлены на рисунке 1. Несмотря на имеющиеся достижения в онкологии и организации здравоохранения, в целом отмечается тенденция роста распространенности злокачественных новообразований поджелудочной железы на территории РФ и СК. В России прирост показателей заболеваемости РПЖ за предшествующие 10 лет составил 31,33% при среднегодовом темпе прироста — 2,67%.

В 2018 г. заболеваемость РПЖ, по сравнению с 2011 г., увеличилась на 10,2% в РФ и на 16% — в СК. Значительный рост пациентов с впервые выявленным диагнозом РПЖ зарегистрирован в 2017 г. и 2018 г. как в стране, так и в крае.

Проведен анализ полового и возрастного составов пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы за каждый год периода наблюде-



Рис. 1. Динамика численности больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы за период 2011–2018 гг. (по данным Ставропольского края и Российской Федерации), абс. число.

Шахназарян Н.Г., Айдемиров А.Н., Хурцев К.В. и др.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

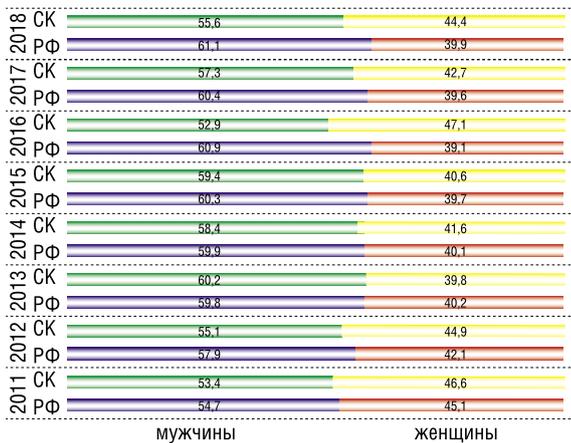


Рис. 2. Половая принадлежность больных РПЖ с 2011 по 2018 гг. (по данным СККОД), %.

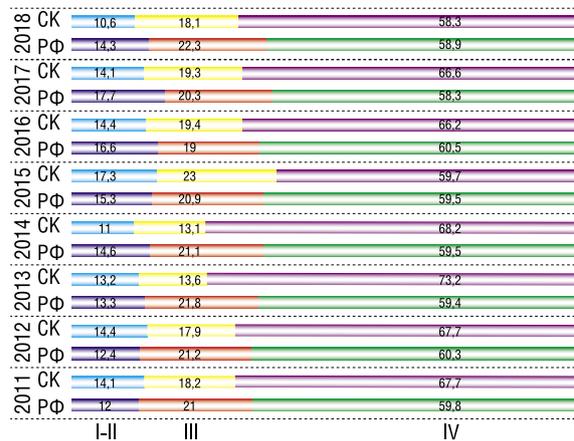


Рис. 4. Удельный вес больных с опухолевым процессом поджелудочной железы I–IV стадии в Российской Федерации и Ставропольском крае за период 2011–2018 гг., %.

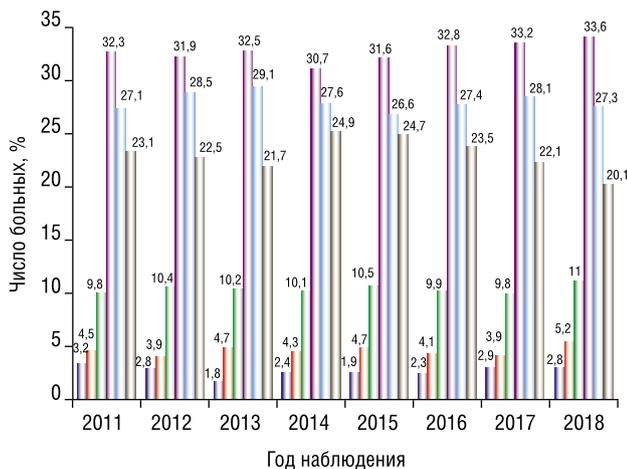


Рис. 3. Возрастная характеристика больных РПЖ с 2011 по 2018 гг. (по данным СККОД), %.

ния (Рис. 2–3). На территории РФ и СК по заболеваемости преобладали мужчины. Существенно выраженной тенденции изменения полового соотношения за период наблюдения не отмечено, так в 2011 г. доля мужского населения СК составила 53,4%, а в 2018 г. — 55,6%.

В России средний возраст заболевших мужчин в 2007 г. — 63,6 года, в 2017 г. — 70,0 лет, женщин — 65,2 и 71,3 года, соответственно. В СК возраст больных РПЖ варьировал от 32 до 90 лет. В 2011 г. средний возраст пациентов составил 67,6 лет, в 2018 г. — 64,8 года. Анализ распределения больных по возрасту, показал, что наиболее часто встречаются лица в возрастной категории 60–69 лет (26–32%). На втором месте по заболеваемости находились пациенты в возрасте 70–79 лет (24–27%). Важно отметить, что среди больных, страдающих РПЖ, около 20% пациентов находились в трудоспособном возрасте до 60 лет.

Решающим фактором для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения является верификация диагноза. По данным различных авторов, у пациентов с РПЖ чувствительность диагностических пункций цитологического материала составляет 67–88%, гистологического — 79–91%, в среднем чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике злокачественного процесса поджелудочной железы составляет 72% [11]. Частота осложнений после выполнения чрескожной пункции железы составляет 0,006–0,02% и может быть обусловлена кровотечением, инфекцией, а так же трансплантационным опухолевым обсеменением пункционного канала [12].

В 2011 г. диагноз РПЖ верифицирован морфологически у 47,1% больных России и у 44,3% пациентов СК. С развитием современных методов визуализации показатель верификации диагноза РПЖ увеличился и в 2018 г. составил по стране — 65,8%, по краю — 63,8%. Но все же, на фоне роста общего показателя морфологической верификации всех злокачественных новообразований, наименьший удельный вес морфологически верифицированного диагноза по стране имеет РПЖ.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. На рисунке 4 представлен удельный вес больных с опухолевым процессом поджелудочной железы I–IV стадии на территории РФ и СК за период 2011–2018 гг. По данным статистики заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы за 2018 г. в нашей стране с III стадией обратились 22,2% больных, с IV стадией — 58,9%, в СК — 19,1% и 58,3%, соответственно. Только у 2,6% пациентов по РФ и у 2,0% по краю в 2018 г. был выявлен РПЖ I стадии. Можно сделать печальный вывод о том, что каждый второй больной со злокачественным новообразованием

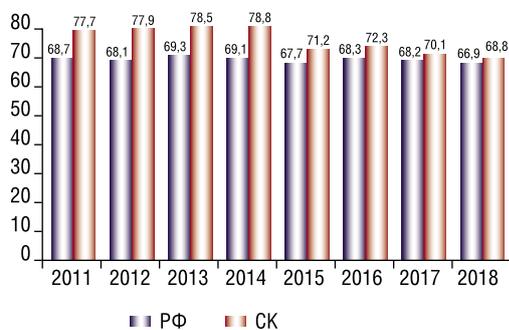


Рис. 5. Летальность на первом году с момента установления диагноза РПЖ в Российской Федерации и Ставропольском крае за период 2011–2018 гг., %.

поджелудочной железы обратился в лечебное учреждение с IV стадией.

Единственным методом лечения, позволяющим надеяться на положительный исход и увеличивающим показатель 5-летней выживаемости до 18–24%, является полное хирургическое удаление опухоли с последующими курсами химио- и/или лучевой терапией [3]. Возможность тотальной ликвидации опухоли предопределяется выявлением злокачественного новообразования поджелудочной железы на ранних стадиях заболевания, что представляет собой крайне трудную задачу, поскольку начальные стадии заболевания характеризуются скудной и неспецифической картиной. Резектабельность, то есть возможность выполнения резекции поджелудочной железы, у онкологических больных редко превышает 20%. Госпитальная летальность среди радикально оперированных пациентов достигает 10–15%, а пятилетняя выживаемость составляет 5–8% [11].

Отдаленные результаты лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы до настоящего времени остаются крайне неудовлетворительными. В РФ прирост показателей смертности РПЖ за предшествующие 10 лет составил 21,07% при среднегодовом темпе прироста — 1,89%. Смертность населения от опухолей поджелудочной железы в 2018 г. на территории России составила 39,9%, в СК — 51,0%. Летальность больных в течение 2011 г. и 2018 г. с момента установления диагноза злокачественного новообразования поджелудочной железы в России достигала 68,7% и 66,9%, соответственно, в СК — 77,7% и 68,8%, соответственно, что говорит о снижении показателя смертности от РПЖ в крае за последние 8 лет (Рис. 5).

Заключение

За 8-летний период исследования наблюдается тенденция роста распространенности РПЖ как на территории РФ, так и на СК. Установлено, что чаще страдают онкопатологией поджелудочной железы мужчины пенсионного возраста, но отмечен ежегодный рост пациентов трудоспособного возраста. Несмотря на прогресс диагностических возможностей, оснащен-

ность медицинских учреждений высокоэффективным оборудованием, развитие новых лечебных методик, доля пациентов, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, остаются достаточно низкими. Таким образом, в отношении злокачественных новообразований поджелудочной железы, как одного из лидирующих в онкологии заболеваний, в настоящее время должна быть предпринята широкая система мер по ранней диагностике, профилактическому обследованию групп риска и расширению для доступности радикально-го хирургического и комбинированного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. — 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNI OI im. P. A. Herzen, branch of FSBI «NMITS radiology» of the Ministry of health of Russia; 2018. 250 p. (In Russ).]
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2017. — 236 с. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNI OI im. P. A. Herzen, branch FGBI «NERC» Ministry of health of Russia; 2017. 236 p. (In Russ).]
3. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г., Чистякова О.В. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2016. — №9 — С. 13–20. [Patyutko Yul., Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Chistyakova OV. Total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Khirurgiya*. 2016;(9):13-20. (In Russ).]
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. Давыдова М.И., Аксель Е.М. — М.: Издательская группа РОНЦ; 2014. — 226 с. [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 g. Ed by Davydov M.I., Aksel' E.M. Moscow: RONC Publishing group; 2014. 226 p. (In Russ).]
5. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(11):2964-2970. Doi: 10.1093/annonc/mds140.
6. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(12):699-708. Doi: 10.1038/nrgastro.2009.177.
7. Сидоренко А.М., Шевченко А.И., Кугаенко И.С. Эпидемиология рака поджелудочной железы в XX и начале XXI века // Патология. — 2013. — №1 — С. 10–13. [Sidorenko AM, Shevchenko AI, Kugaenko IS. Epidemiology of pancreatic cancer in the XX and early XXI century. *Patologiya*. 2013;(1):10-13. (In Russ).]
8. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: РИИС ФИАИ, 2015. — 140 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: RIIS FIAN; 2015. 140 p. (In Russ).]
9. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2017. — 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNI OI im. P. A. Herzen - branch FGBI «NERC» Ministry of health of Russia; 2017. 250 p. (In Russ).]
10. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993-2013 гг.). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2015. — 511 с. [Petrova GV, Kaprin AD, Grecova OP, Starinsky VV. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii (obzor statisticheskoy informacii za 1993-2013 gg.). — M.: MNI OI im. P. A. Herzen — filial FGBU «NMIIC» Minzdrava Rossii; 2015. — 511 s. (In Russ).]

Шахназарян Н.Г., Айдемиров А.Н., Хурцев К.В. и др.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

- 1993-2013gg). Moscow: MNIОI im. P. A. Herzen — branch FGBl «NERC» Ministry of health of Russia; 2015. 511 p. (In Russ.)]
11. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Ястребова Е.В., и др. Хирургия протокового рака поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2017. — Т.22. — №4 — С. 18–30. [Patyutko Yul, Kotel'nikov AG, Yastrebova EV, et al. Pancreatic ductal cancer surgery. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2017;22(4):18-30. (In Russ).] Doi: 10.16931/1995-5464.2017418-30.
 12. Ревিশвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишнеvский В.А., и др. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — № 9 — С. 5–14. [Revishvili ASH, Kriger AG, Vishnevskii VA, et al. Actual questions of surgery of the pancreas. *Khirurgia*. 2018;(9):5-14. (In Russ).] Doi: 10.17116/hirurgia20180915.
 13. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году*. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: РИИС ФИАИ, 2016. — 236 с. [*Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2015 godu*. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: RIIS FIAN; 2016. 236 p. (In Russ).]
 14. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 236 с. [*Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2018 godu*. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIОI im. P. A. Herzen - branch of FSBI «NMITS radiology» of the Ministry of health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ).]
 15. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., и др. Современные аспекты распространенности синдрома механической желтухи // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. — 2014. — Т.9. — №3 — С. 55–60. [Natal'skii AA, Tarasenko SV, Zaitsev OV, et al. Modern aspects of the prevalence of mechanical jaundice syndrome. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2014;9(3):55-60. (In Russ).]
 16. Fogelman D, Sugar EA, Oliver G, et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(3): 489-498. Doi: 10.1007/s00280-015-2788-6.