

УДК 616.37-006.6-07/-08

*А.И. Дронов, Е.А. Крючина, Р.Д. Добуш***КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев*

В работе представлены результаты лечения 356 больных раком поджелудочной железы в Киевском Центре хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы с 2003 по 20011 гг. Резекции поджелудочной были выполнены больным 92 (25,8%), дренирующие операции – 193, криоабляция опухоли в сочетании с химиорадитерапией – 54, эксплоративная лапаротомия – 17 пациентам. Увеличение объема панкреатодуоденальной резекции не приводит к увеличению летальности, частоты периоперационных осложнений, ухудшению функционального статуса пациентов и позволяет увеличить продолжительность жизни и уменьшить частоту местных рецидивов. Применение паллиативных резекций в составе комбинированного лечения улучшает показатели выживаемости по сравнению с шунтирующими операциями у определенной категории больных.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, комплексное лечение.

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) является одной из важнейших проблем современной хирургической панкреатологии. На сегодня РПЖ является четвертой по счету причиной смерти от рака в США, пятой – в Японии и шестой – в Европе. Хотя история хирургии поджелудочной железы (ПЖ) относительно короткая, прошло уже 130 лет, как впервые была выполнена операция на ПЖ у человека и 350 лет с момента открытия функции ПЖ, однако прогресс в лечении многих заболеваний этого органа остается незначительным и в первую очередь это касается РПЖ. После первой неудачной панкреатодуоденальной резекции (ПДР), которая была выполнена А. Codivilla в 1898 г., уже в 1945 г. А. Whipple доложил о 27 ПДР, произведенных по поводу РПЖ с 34% летальностью, в 1969 г. при 271 ПДР, выполненных в США, летальность составила 32%, а в конце XX века в большинстве клиник летальность после данной операции не превышала 5%, а в ряде серий наблюдений составила и 0% [3]. В тоже время отдаленные результаты лечения РПЖ, несмотря на совершенствование хирургических технологий (в том числе и использование лапароскопических методик, роботехирургии), внедрение новых методик химио- и таргентной терапии, комплексной послеоперационной коррекции метаболических нарушений практически не меняются и 5-летняя выживаемость на сегодня в большинстве центров составляет не более 10% [4]. Остаются нерешенными вопросы о целесообразности использования расширенных лифа-

денэктомий, выполнения тотальной панкреатэктомии, «пограничных» (паллиативных) резекций ПЖ, резекции сосудистых (артериальных, венозных структур), эффективности и безопасности неоадьювантной химиорадитерапии (ХРТ) [1, 2, 3, 4, 5].

Цель работы – проанализировать результаты комплексного лечения больных РПЖ в Киевском Центре хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы за период с 2003 по 20011 годы.

Материал и методы

С 2003 по 2011 гг. в клинике прооперировано 356 больных с морфологически верифицированным РПЖ. Резекции ПЖ были выполнены больным 92 (25,8%), дренирующие операции – 193, криоабляция опухоли + ХРТ – 54, эксплоративная лапаротомия – 17 пациентам. Возраст пациентов составил от 15 до 83 лет (средний 57,8 лет). Критериями исключения пациентов из исследования были наличие опухолей ПЖ недуктального фенотипа (злокачественные нейроэндокринные опухоли, солидно-псевдопапиллярная опухоль, интрадуктальная папиллярная муцинозная опухоль, муцинозная кистозная опухоль, гастроинтестинальная стромальная опухоль и пр.), отсутствие гистологической верификации опухоли.

Распределение больных по стадиям заболевания соответствовало 6-й редакции классификации TNM (2002) (77,5% составляли пациенты с III-IV ст. опухоли). Комплексная верификация диагноза включала инструментальные (УЗИ брюшной полости, мультиспиральную

компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) магнитно-резонансную панкреатохолангиографию (МРПХГ), при необходимости – позитронно-эмиссионную томографию (ПЕТ)), лабораторные (гематологические, биохимические, онкомаркеры, микробиологические) и морфологические (в т.ч. иммуногистохимические) методы исследования. Целью дооперационного стадирования и оценки возможности выполнения резекции ПЖ являлось уменьшение частоты эксплоративных лапаротомий у пациентов с нерезектабельными опухолями и отбор больных с местнораспространенными опухолями для проведения неоадьювантной ХРТ (исключение пациентов с метастатической формой болезни – только химиотаргетная терапия). Чувствительность и специфичность УЗИ в нашей серии наблюдений составила 67% и 62%, поэтому мы не расценивали этот метод исследования как скрининговый для диагностики РПЖ. Скрининговым методом диагностики РПЖ считали МСКТ. Возможность определения прямого признака РПЖ – гиподенсивного очага – была наиболее высокая в артериопаренхиматозную фазу (93%), ниже – в портальную (55%), наименьшая – при нативном исследовании (12%). Выполнение МСКТ с “ручным” усилением давало возможность получить изображение, аналогичное отсроченной фазе болюсного исследования, что резко снижало выявляемость опухоли. Показатели диагностической точности МСКТ с болюсным контрастным усилением составили 95,4%, чувствительности – 93,3%, специфичности – 95,8%. МРТ, в комбинации с МРПХГ, и ПЭТ (при необходимости – в комбинации с КТ) выполнялись как дополнительные процедуры после первичного стадирования. Показаниями к использованию МРТ были дифференциальная диагностика нейроэндокринных опухолей и аденокарцином ПЖ, выявление изоденсивных опухолей ПЖ, дифференциальная диагностика кистозных опухолей ПЖ, выявление метастатического поражения печени.

Объем лимфаденэктомии при резекционных операциях по поводу РПЖ соответствовал классификации Castelfranco Consensus Conference (1999) [2] и включал стандартную, радикальную и расширенную радикальную лимфаденэктомию при ПДР (или тотальной панкреатэктомии

(ТПЭ)) и стандартную и расширенную лимфаденэктомию при дистальной резекции (ДР) ПЖ. ПДР была произведена 67 больным (стандартная – 28, расширенная (в т.ч. модифицированная расширенная с сохранением нервных волокон слева от верхней брыжеечной артерии) + расширенная радикальная – 39), ДР ПЖ – 15 (стандартная – 6, расширенная – 9), ТПЭ – 10. R0 были выполнены у 65 больных (70,7%), R1/R2 – 27 (29,3%) пациентов. У всех больных ПДР выполнялась по методике Whipple с формированием инвагинационного панкреатоюноанастомоза (ПЕА) (по методике проф. Дронова А.И.), гепатикоеюно- и гастроэнтероанастомозов на единой ретроколярной петле тонкой кишки. В ряде случаев с целью профилактики интраоперационной диссеминации опухолевых клеток использовалась первичная криофиксация панкреатодуоденального комплекса (сосудистую изоляцию опухоли считаем технически трудновыполнимым и малоэффективным в хирургии поджелудочной железы). Выбор лечебной тактики у больных инвазией опухоли в сосуды определялся распространенностью опухолевого процесса, характером сопутствующей патологии, вариантом резекции (R0/R1-2). Циркулярная резекция воротной вены/верхней брыжеечной вены с протезированием синтетическим протезом выполнена у 12 пациентов, краевая резекция воротной /верхней брыжеечной вены – у 14 пациентов. При выполнении паллиативных резекций, наличие венозной и/или артериальной инвазии, отсутствии полного прорастания сосуда опухолью считаем целесообразным использование криодеструкции зоны инвазии сосуда опухолью (выполнено у 14 больных). При артериальной инвазии резекция сосудистых структур (печеночная артерия, верхняя брыжеечная артерия) в составе комбинированных оперативных вмешательств была выполнена у 4 пациентов. Паллиативные резекции с оставлением резидуальной опухоли на сосудах и последующей терапией ХРТ выполнены у 7 пациентов при низком нутритивном индексе, тяжелом общем состоянии. При тотальном поражении ПЖ и невозможности выполнения ТПЭ вследствие тяжести состояния больного, невозможности адекватной коррекции постпанкреатэктомических нарушений вследствие психосоциальных особенностей пациентов выполняли криодеструкцию хвоста ПЖ с последующим формированием инвагинационного панкреатоюно-

ноанастомоза или наружной панкреатикостомы (5 пациентов). Несостоятельности анастомоза не отмечали ни в одном случае.

Комбинированные резекции при выполнении ПДР были произведены у 19 (28,4%) пациентов, при выполнении ДП – у 6 (40%) пациентов. ТПЭ в 5 случаях сопровождалась выполнением гастрэктомии. Субтотальная резекция ПЖ при проксимальных резекциях была выполнена у 20 (29,9%) больных, при дистальных – у 8 (53,3%) пациентов.

Больным с механической желтухой и явлениями декомпенсированной печеночной недостаточности в предоперационном периоде выполнялась чрезкожная чрезпеченочная холцисто-или холангиостомия или эндобилиарное стентирование (увеличения числа послеоперационных осложнений после дренирования не отмечали как в группе резекционных, так и шунтирующих оперативных вмешательств). У 193 пациентов с нерезектабельным РПЖ, осложненным желтухой, выполнены различные варианты дренирования билиарной системы (иногда в комбинации с желудочным и панкреатическим шунтированием). Объем вмешательства определялся распространенностью опухолевого процесса, возрастом больного, тяжестью сопутствующей патологии, степенью печеночной недостаточности.

К ранним послеоперационным осложнениям и летальности относили количество смертей и осложнений, которые зафиксированы в течение первых 30 дней после операции. В анализ частоты осложнений и летальности включены пациенты с II и выше степенью осложнений по Clavien et al (1992). Несостоятельность ПЕА определяли на основании критериев Международной группы по изучению недостаточности панкреатических анастомозов (ISGPF, тяжесть А-С), степень тяжести гастростаза – по критериям Международной группы по изучению гастростаза (ISGPS) (А-С).

Мониторинг больных в послеоперационном периоде включал оценку общеклинических, лабораторных показателей, онкомаркеров, инструментальную оценку (УЗИ, МСКТ, МРТ, ПЭТ), оценку показателей качества жизни (EORTC QLQ-C30, Version 3.0, EORTC QLQ-PAN26, SF36), параметров экзо-и эндокринной функции ПЖ, метаболического статуса.

Результаты и обсуждение

Частота осложнений после шунтирующих оперативных вмешательств составила 12,4%, послеоперационная летальность – 5,2%. Среди оперированных больных 102 (52,8%) получали химиотерапию (ХТ) или ХРТ. Использовались преимущественно комбинированные схемы (гемцитабин ± препараты платины ± таксаны). Однолетняя выживаемость при местнораспространенных опухолях с использованием ХРТ составила $20 \pm 8\%$ (без использования ХРТ – $12 \pm 5\%$), двухлетняя – $9 \pm 4\%$ (без использования ХРТ двухлетней выживаемости не было), трехлетней выживаемости не было. Однолетняя выживаемость при метастатической форме болезни составила $6 \pm 6\%$, двухлетней выживаемости не было. При использовании криоабляции опухоли с последующей ХРТ (опухоли тела-хвоста ПЖ) однолетняя выживаемость составила $7 \pm 5\%$, двухлетней выживаемости не было, при эксплоративных лапаротомиях (±ХТ) однолетней выживаемости не было. При оценке показателей качества жизни (SF 36) в группах больных после криодеструкции опухоли, шунтирующих операций, эксплоративных лапаротомий при практически одинаковой распространенности опухолевого процесса отмечалось существенное увеличение показателей качества жизни как по шкале физического, так и психического здоровья в первой группе пациентов, что главным образом связываем с купированием болевого синдрома.

Частота осложнений после паллиативных ПДР составила 47,3%, летальность – 15,9%, что существенно выше по сравнению с шунтирующими операциями. В то же время качество жизни через 3 мес после операции было значительно выше по всем доменам (SF 36) после паллиативных резекций, чем после шунтирующих операций. Выживаемость после паллиативных резекций (в комбинации с послеоперационной ХРТ) также была существенно выше, чем после шунтирующих вмешательств: однолетняя – $72 \pm 9\%$, двухлетняя – $34 \pm 7\%$, трехлетняя – $24 \pm 9\%$, четырехлетняя – $7 \pm 7\%$, медиана – 16 мес.

Летальность после ПДР составила 10,4% (умерло 7 пациентов) (стандартных – 10,7%, расширенных + расширенных радикальных – 10,3%), после ДР – 13,3% (2 пациента), ТПЭ –

40% (4 пацієнта). Причинами летальних исходов були панкреонекроз культи піджелудочної залози (3 пацієнта), о. печеночно-почечна недостаточність (4 пацієнта), тромбоз судинистих трансплантатів (2 пацієнта), некроз культи желудка (1 пацієнт), о.сердечно-судиниста недостаточність (2 пацієнта), пневмонія (1 пацієнт). Частота раних післяопераційних ускладнень після стандартних і розширених ПДР суттєво не відрізнялась (46,4% і 43,4% відповідно). Частота лимфорейки суттєво не відрізнялась в групі стандартних і розширених оперативних втручань, частота діареї була вище після розширених і розширених радикальних ПДР, ніж після стандартних в течение перших 6 міс після операції, в подальшому частота діареї була однаковою в обох групах. Якість життя, оцінене з використанням EORTC QLQ-C30 і SF-36 через 3 міс після операцій не відрізнялось в групі стандартних і розширених операцій. Суттєвими різницями в частоті і тяжкості синдрому мальасиміляції, ендокринної панкреатическої недостаточності в віддалені терміни операції після стандартної і розширеної ПДР не виявлено. Частота місних рецидивів після стандартної ПДР складала 12%, після розширеної – 3%.

В післяопераційному періоді у всіх хворих застосовувалась ад'ювантна хімотерапія, вибір якої по можливості базировався на основі оцінки молекулярно-генетического профіля пухлики (преимущественно використовувались комбіновані схеми гемцитабін ± фторпиримідину ± препарати платини ± таксани). Однолітня виживаемість в групі хворих, перенеслих розширені операції в поєднанні з комбінованим лікуванням складала $81 \pm 9\%$, двохлітня – $51 \pm 17\%$, трьохлітня – $43 \pm 10\%$. В групі хворих після стандартних операцій однолітня виживаемість складала $78 \pm 7\%$, двохлітня – $36 \pm 10\%$, трьохлітня – $14 \pm 7\%$.

В післяопераційному періоді всім пацієнтам проводилась комплексна корекція нутритивних порушень (постпанкреатического синдрому), об'єм якої залежав від варіанта і характеру резекції ПЖ, що дозволяло суттєво зменшити об'єм метаболічесеского дефіциту, покращити показники якості життя пацієнтів (показатели

якості життя хворих після ТПЗ відповідали такому після ПДР), суттєво розширити можливості для застосування ХРТ.

В и в о д ы

1. Використання сучасних діагностических технологій, направлених на адекватне стадірування РПЖ, впровадження розширених радикальних хірургических втручань, застосування комбінованого лікування (з урахування молекулярно-генетического профіля пухлики), дозволяють покращити як неопосередковані, так і віддалені результати лікування, сприяють збільшенню тривалості життя пацієнтів і покращенню її якості.

2. Стандартні і розширені ПДР при дуктальній аденокарциномі ПЖ характеризуються сопоставимою летальністю і частотою післяопераційних ускладнень з тенденцією до збільшенню виживаемості, зменшенню частоти місних рецидивів в групі розширених операцій, що вимагає подальшого дослідження цілесобразності застосування даних оперативних втручань в поєднанні з ад'ювантною хімотерапією.

3. Паліативні резекції ПЖ, незважаючи на велику частоту раних післяопераційних ускладнень і летальності по порівнянню з шунтуючими операціями, призводять до збільшенню медіани виживаемості, дозволяють покращити якість життя пацієнтів, ліквідувати хірургическі ускладнення пухликового процесу і розширяють можливості для застосування хімотерапії.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

О.І. Дронов, С.А. Крючина, Р.Д. Добуш

В роботі представлено результати лікування 356 хворих на рак підшлункової залози в Київському Центрі хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози з 2003 по 2011 рр. Резекції підшлункової залози були виконані 92 хворим (25,8%), дренажні операції – 193, кріоабляція пухлики у поєднанні з хіміорадіотерапією – 54, експлоративні лапаротомії – 17 пацієнтам. Збільшення об'єму панкреатодуоденальної резекції не призводить до збільшенню летальності, частоти післяопераційних ускладнень, погіршення функціонального статусу пацієнтів та дозволяє збільшити тривалість життя та зменшити частоту місцевих рецидивів. Застосування паліативних резекцій у складі

комбінованого лікування покращує показники виживаності в порівнянні з шунтуючими операціями у визначеній категорії хворих.

Ключові слова: рак підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція, комплексне лікування

COMPLEX TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

O.I. Dronov, Ye.A. Kryuchyna, R.D. Dobush

The results of treatment of the patients with pancreatic cancer in Kiev Liver, Bile Ducts and Pancreas Surgery Center during 2003 – 20011 years are represented. Pancreatic resection were performed in 92 (25,8%) patients, bypass treatment – in 193, cryoablation with chemoradiation – in 54, explorative laparotomy – in 17 patients. Extended pancreaticoduodenectomy does not lead to increased mortality, morbidity and deterioration of patients functional state and increases life duration and decreases rate of local relapse. Palliative resection with combined treatment improve survival

rate when compared with bypass procedures in certain category of patients.

Key words: pancreatic cancer, pancreaticoduodenectomy, complex treatment

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlidis T. Current opinion on lymphadenectomy in pancreatic cancer surgery / T. Pavlidis, E. Pavlidis, A. Sakantamis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2011. – Vol. 10, № 1. – P. 21-25.
2. Shrikhande S., Barreto S.. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence / S. Shrikhande, S. Barreto // *World J Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 39-46.
3. Siquini W. Surgical treatment of pancreatic disease / W. Siquini. – Springer, 2009. – 516 p.
4. Strimpakos A. Translational Research in Pancreatic Cancer. Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. / A. Strimpakos, K. Syrigos, M. Saif // *JOP.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 120-122.
5. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment / S. Takahashi, T. Kinoshita, M. Konishi et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2011. – № 2. – P. 112-118.

Стаття надійшла 22.03.2011