

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.367-006.6-037

Р.А.Алибегов, Т.И.Прохоренко, О.А.Сергеев, А.Н.Хлусов

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА

Отделение абдоминальной хирургии (зав. — д-р мед. наук Р.А.Алибегов) МЛПУ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск

Ключевые слова: рак большого дуоденального сосочка, факторы прогноза, выживаемость, панкреатодуоденальная резекция.

Введение. Течение рака большого дуоденального сосочка (БДС) весьма вариабельно. Эти различия обусловлены разными факторами. Определение клинико-морфологических прогностических факторов предполагает выявление клинических характеристик заболевания, гистопатологических особенностей опухоли и интраоперационных факторов, позволяющих прогнозировать течение болезни, предсказывать ответ на планируемую терапию. Сообщения об определении прогностических факторов при раке большого дуоденального сосочка (БДС) единичные и встречаются, преимущественно, в зарубежной литературе [2, 3, 6, 7, 10, 12].

В задачу настоящего исследования входило выявить и проанализировать наиболее благоприятные и неблагоприятные клинические и морфологические факторы в отношении влияния на выживаемость после радикального хирургического лечения рака БДС, используя одно- и мультивариантный анализ.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ отдаленных результатов радикального хирургического лечения 19 больных раком БДС. В изучаемой группе мужчин было 11, женщин — 8. Средний возраст составил (53±9) лет. Городских жителей — 14 человек, сельских — 5, работающих — 14. Стандартная панкреатодуоденальная резекция (ПДР) произведена у 13 больных, пилоросохраняющая ПДР — у 6.

Для определения стадии опухолевого заболевания использовали Международную классификацию злокачественных опухолей TNM 2003 г. В соответствии с этой классификацией I стадия выявлена у 7 больных, II стадия — у 10 и III стадия — у 2. Размеры опухоли были от 0,5 до 3 см. При морфологическом исследовании удаленного панкреатодуоденального комплекса метастатическое поражение

регионарных лимфатических узлов установлено у 9 больных. Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 6 пациентов, умереннодифференцированная — у 10, низкодифференцированная — у 2 и недифференцированная аденокарцинома — у 1. Инвазия опухоли в капсулу головки поджелудочной железы обнаружена в 8 наблюдениях, воротной вены — в 1. Микроскопическая картина панкреатита в стадии обострения выявлена у 11 больных.

Послеоперационные осложнения наблюдали у 11 пациентов. Статистическую обработку полученных материалов производили, используя метод множительных оценок Kaplan—Meier для анализа выживаемости, статистическое различие выживаемости от различных факторов определяли Log-rank тестом, мультивариантный анализ проведен на основании регрессионной модели Кокса. Для автоматизации статистической обработки использован пакет Statistika for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение. Отдаленные результаты прослежены у 19 больных раком БДС, перенесших ПДР. Одногодичная, 3-летняя, 5-летняя выживаемость составила 89,4, 57,8 и 36,8% соответственно. Медиана жизни — 44 мес.

Нами проведен анализ более 30 факторов, которые могли иметь значение в прогнозировании течения опухолевого процесса. Изученные признаки были распределены на три группы. 1-я группа содержала признаки, характеризующие компенсаторные возможности организма, 2-я — особенности опухоли и 3-я — характер, объем и особенности проводимых лечебных мероприятий.

По результатам одновариантного анализа выживаемости 19 больных продолжительность жизни зависела от стадии опухолевого процесса ($p=0,01$), метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($p=0,018$), инвазии опухоли в головку поджелудочной железы ($p=0,03$) и наличии микроскопической картины панкреатита в стадии обострения ($p=0,05$).

При I стадии заболевания одногодичная, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила 100, 57,1,

42,8% соответственно. Тогда как при II стадии односторонняя, 3- и 5-летняя выживаемость была 80, 40 и 30% соответственно. В связи с малым объемом выборки больных с III стадией заболевания в каждом конкретном случае прослежен отдаленный результат. Одна больная с III стадией пережила 4-летний рубеж и жива до настоящего времени без признаков рецидива заболевания, второй больной пережил 2-летний рубеж и умер от рецидива основного заболевания. Медиана жизни у больных с I стадией составила 77 мес, II стадией — 33 мес.

Значительно ухудшало прогноз выживаемости метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Так, медиана общей продолжительности жизни при наличии метастазов в лимфатических узлах составила 33 мес, а без метастазов — 74 мес. Одногодичная, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила 77,7, 55,5 и 11,1% соответственно при поражении лимфатических узлов. При отсутствии лимфатической инвазии односторонняя выживаемость — 100%, 3 года прожили 60% больных, 5 лет — 50%.

Существенно влияет на продолжительность жизни при раке БДС распространенность опухоли на головку поджелудочной железы. При отсутствии опухолевой инвазии поджелудочной железы односторонняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость была 100, 66,6 и 44,4%, тогда как при наличии опухолевой инвазии в поджелудочную железу — 80, 50 и 20% соответственно. Медиана выживаемости при обнаружении инвазии опухоли равнялась 26 мес, а при отсутствии — 74 мес.

В результате исследования было выявлено, что наличие или отсутствие микроскопической картины панкреатита в стадии обострения при гистологическом исследовании панкреатодуоденального комплекса также влияет на выживаемость при раке БДС ($p=0,05$). При отсутствии микроскопической картины панкреатита 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 100, 62,5, 50%, а при наличии — 81,8, 54,3 и 18,1% соответственно. Медиана продолжительности жизни больных, у которых не выявлена микроскопическая картина панкреатита, почти в 2 раза больше и составила 72 мес. Таким образом, отсутствие микроскопической картины панкреатита в стадии обострения при гистологическом исследовании можно отнести к благоприятным факторам прогноза.

На прогноз не влияют признаки, характеризующие компенсаторные возможности организма, т.е. пол, возраст, особенности трудовой деятельности, место жительства, наличие вредных привычек, наследственность, характер сопутствующей патологии, длительность анамнеза заболевания, потеря массы тела. Также не отмечено влияния варианта выполненной ПДР (с сохранением

желудка или нет), метода обработки культы поджелудочной железы, размера и гистологии опухоли на послеоперационную выживаемость. Нами не отмечено достоверной разницы выживаемости в зависимости от объема гемотрансфузии ($p=0,15$), хотя медиана выживаемости была наибольшей у больных, которым проводилась гемотрансфузия в объеме до 1000 мл. В данной группе больных медиана продолжительности жизни — 53 мес. У пациентов, которым проводилась гемотрансфузия в объеме более 1000 мл, медиана выживаемости составила 24 мес.

При мультивариантном анализе прогностически значимым фактором выживаемости выявлена только стадия опухолевого заболевания ($p=0,01$).

Отдаленные результаты радикального лечения рака большого дуоденального сосочка

Автор	Число пациентов	5-летняя выживаемость, %
Патютко Ю.И. и соавт. [3]	–	36±6
Скипенко О.Г. и соавт. [4]	26	41,7
Беджанян А.Л. и соавт. [2]	28	61,2
Алиев М.А. и соавт. [1]	–	25
Tanaka S. и соавт. [17]	16	50,5
Brown K.M. и соавт. [6]	72	58,0
Di Giorgio A. и соавт. [7]	64	64,4
Todoroki T. и соавт. [16]	59	52,6

Прогноз у пациентов с опухолью БДС более благоприятен относительно других периапулярных образований. Пятилетняя выживаемость больных после радикального оперативного лечения, по данным различных клиник, составляет 25–64,4% (таблица). При наличии I стадии заболевания и отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов 5-летняя выживаемость может достигать 78% [7].

Мы разделяем мнение большинства авторов о том, что положительный прогноз выживания возможен при отсутствии метастазов в лимфатических узлах, прорастания опухоли в поджелудочную железу, выполнении радикальной резекции [3, 7, 8, 13].

По данным R.D.Kim и соавт. [9], только стадия заболевания является статистически независимым фактором выживания, а по результатам других исследователей [2, 6, 10] — только метастазирование опухоли в лимфатические узлы. Другие авторы [16] считают, что продолжительность жизни после операции зависит как от стадии заболевания, так и от наличия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

По мнению японских хирургов [17], плохой отдаленный результат хирургического лечения

возможен при макроскопической картине язвы в области БДС, микроскопической картине панкреатита и наличии венозного и перинеурального распространения опухоли.

Другим прогностически неблагоприятным фактором считают значительную гемотрансфузию во время операции, способствующую иммуносупрессии [5, 11, 14]. Объем гемотрансфузии имеет отрицательное влияние на продолжительность жизни. Однако статистически достоверного значения этого фактора на показатели выживаемости нами не установлено.

Проведенные нами исследования показали, что признаки, характеризующие компенсаторные возможности организма, не влияли на продолжительность жизни. Мы не нашли достоверной разницы в выживаемости от варианта выполненной ПДР (с сохранением желудка или нет), а также размера опухоли и гистологии. Однако, по данным F.J.Sellner и соавт. [15], которыми было изучено влияние степени дифференцировки опухолевых клеток на прогноз радикального лечения при опухолях периапулярной зоны, показано, что только при раке БДС гистологический тип и размер опухоли коррелировали с выживаемостью.

Выводы. 1. Прогностически благоприятными факторами в отношении выживаемости являются стадия опухолевого заболевания, отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, опухолевой инвазии поджелудочной железы и микроскопической картины панкреатита в стадии обострения. Однако независимым фактором прогноза является только стадия заболевания.

2. Определение стадии рака БДС на всех этапах лечебного процесса необходимо для выбора рациональной тактики лечения и определения прогноза течения заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Рамазанов М.Е., Нусратдинов Р.П. Результаты панкреатодуоденальных резекций у больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны // Анн. хир. гепатол.—2005.—№ 2.—С. 139.
- Беджанян А.Л., Ратников Н.П., Шатверян Н.П., Скипенко О.Г. Ближайшие и отдаленные результаты лечения рака Фатерова соска // Там же.—С. 139.
- Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны // Практ. онкол.—2004.—№ 2.—С. 94–107.
- Скипенко О.Г., Шатверян Г.А., Мовчун А.А. и др. Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны // Анн. хир. гепатол.—2002.—№ 1.—С. 32–36.
- Стипа Ф., Лукандри Г., Кавалини М. и др. Лечение опухолей периапулярной зоны // Анн. хир. гепатол.—2001.—№ 1.—С. 69–80.

- Brown K.M., Tompkins A.J., Yong S. et al. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.—2005.—Vol. 85, № 8.—P. 510–513.
- Di Giorgio A., Alfieri S., Rotondi F. et al. Pancreaticoduodenectomy for tumors of Vater's ampulla: report on 94 consecutive patients // *Ann. Surg. Oncol.*—2003.—Vol. 10.—P. 1176–1183.
- Howe J.R., Klimstra D.S., Moccia R.D. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma // *Ann. Surg.*—1998.—Vol. 228, № 1.—P. 87–94.
- Kim R.D., Kundhal P.S., McGilvray I.D. et al. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampulla carcinoma // *Br. J. Surg.*—2006.—Vol. 93, № 2.—P. 221–225.
- Liu N., Liang H., Li Q. et al. Determinants of long-term survival in 38 patients with carcinoma of ampulla of Vater treated by local resection // *Am. Coll. Surg.*—2006.—Vol. 202, № 1.—P. 112–119.
- Nalf M., Bublman M., Metzger D. et al. Periapillary carcinomas: a special entity of duodenal tumors // *Swiss. Surg.*—1999.—Vol. 5, № 1.—P. 11–15.
- Riall T.S., Cameron J.L., Lillemoe K.D. et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma—part 3: update on 5-year survival // *J. Gastrointest. Surg.*—2005.—Vol. 9, № 9.—P. 1191–1206.
- Ridwelski K., Meyer F., Schmidt U., Lippert H. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and prognostic parameters after R0-resection // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—2005.—Vol. 63, № 4.—P. 1060–1066.
- Schmidt C.M., Powell E.S., Yiannoutsos C.T. et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients // *Arch. Surg.*—2004.—Vol. 139, № 7.—P. 718–725.
- Sellner F.J., Riegler F.M., Machacek E. Implications of histological grade of tumour for the prognosis of radically resected periampullary adenocarcinoma // *Arch. Surg.*—1999.—Vol. 134, № 5.—P. 526–532.
- Takeshi Todoroki, Naoto Koike, Yukio Morishita et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater // *Society of Surgical Oncology*.—2003.—Vol. 10.—P. 1176–1183.
- Tanaka S., Hirohashi K., Tanaka H. et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the papilla of Vater // *Hepato-gastroenterology*.—2002.—Vol. 49, № 46.—P. 1116–1119.

Поступила в редакцию 06.06.2007 г.

R.A.Alibegov, T.I.Prokhorenko, O.A.Sergeev,
A.N.Khulusov

CLINICO-MORPHOLOGICAL FACTORS OF PROGNOSIS IN CANCER OF THE MAJOR DUODENUM PAPILLA

Long-term results of radical operative treatment of 19 patients with cancer of the major duodenal papilla were analyzed. One year, three years and five years survival was found to make 89.4%, 57.8% and 36.8% respectively. The median of life span was 44 months. The data of a univariant analysis show that favorable factors of survival are the early stage of the tumor disease, the absence of metastatic lesion of the regional lymph nodes, tumor invasion into the pancreas and a microscopic picture of pancreatitis in the stage of exacerbation. But the multivariant analysis showed that the stage of the disease is an independent factor of prognosis.