

## Протоковый рак головки поджелудочной железы: есть ли успехи в лечении?

Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян, Д.А. Забежинский  
ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», хирургическое отделение  
опухолей печени и поджелудочной железы (зав. – проф. Ю.И. Патютко)  
(директор – академик РАН и РАМН М.И. Давыдов)

Представлен сравнительный анализ выживаемости больных протоковым раком головки поджелудочной железы, перенесших хирургическое и комбинированное лечение за 2 периода – с 1993 г. по 1999 г. (30 наблюдений) и с 2000 г. по 2007 г. (116 наблюдений). Достоверно более высокие показатели выживаемости во II периоде (пятилетняя –  $18 \pm 6\%$ , медиана – 16 мес) по сравнению с I периодом (пятилетняя –  $4 \pm 3\%$ , медиана – 10,5 мес) обусловлены превалированием комбинированного лечения во II периоде, когда ГПДР дополняли послеоперационной радио- и химиотерапией. Наилучшие результаты получены во II периоде среди перенесших R0-операцию, включая больных с послеоперационным противоопухолевым лечением: пятилетняя выживаемость составила  $30 \pm 15\%$ , медиана – 17 мес. При резекции R0 комбинированное лечение с послеоперационной радиотерапией в течение обоих периодов не улучшило показатели выживаемости (пятилетняя –  $11 \pm 10\%$ , медиана – 12 мес) по сравнению с хирургическим лечением (пятилетняя –  $11 \pm 7\%$ , медиана – 17 мес). При комбинированном лечении с послеоперационной химиотерапией гемцитабином годовая выживаемость составила  $84 \pm 11\%$ , двухлетняя –  $72 \pm 14\%$ , что свидетельствует о перспективах послеоперационной химиотерапии у больных с микроскопически радикальной операцией. При резекции R1 и R2 комбинированный метод эффективнее хирургического, при этом значимых различий в выживаемости между группами с послеоперационной радиотерапией и химиотерапией пока не получено.

**Ключевые слова:** протоковый рак поджелудочной железы, выживаемость, комбинированное лечение, радио- и химиотерапия.

## Pancreatic Ductal Carcinoma: is there any Success in Management?

Y.I. Patyutko, A.G. Kotelnikov, M.G. Abgaryan, D.A. Zabezhinskiy  
Department of Hepatic & Pancreatic Tumors (Chief – Prof. Yu.I. Patutko)  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMSci  
(Director – Academician of RASci and RAMSci M.I. Davidov), Moscow

A comparative analysis of survival rate in pancreatic head ductal carcinoma patients, undergone surgical and combined treatment during two periods of time – from 1993 to 1999 (30 patients) and from 2000 to 2007 years (116 patients) are presented. The statistically significant higher survival rate during the II period (5 yr –  $18 \pm 6\%$ , median – 16 months) when compared with the time period I (5 years –  $4 \pm 3\%$ , median – 10.5 months) could be caused by the prevalence of combined treatment, when GPDR was supplemented with postoperative radiation and chemotherapy. The optimal results attained during the II period in R0 resection patients with postoperative chemotherapy were: 5 years –  $30 \pm 15\%$ , median – 17 months. Generally, R0-resections, combined with postoperative radiation therapy did not improved the long-term results for both the time periods (5 years –  $11 \pm 10\%$ , median – 12 months) when compared with surgical treatment (5 years –  $11 \pm 7\%$ , median – 17 months). At the same time, combined treatment with postoperative Gemcitabine chemotherapy showed a

Ю.И. Патютко – проф., зав. хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, А.Г. Котельников – вед. н. с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Г.Я. Абгарян – врач хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Д.А. Забежинский – аспирант хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Переписка: Патютко Юрий Иванович – 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. Тел.: (495) 324-17-90.

1 year and 2 years survival rate of  $84 \pm 11\%$  and  $72 \pm 14\%$  respectively, which provides an opportunity to study the postoperative chemotherapy in patients who had microscopically curative surgeries. During R1-R2 resections, the combined treatment is more effective than surgical treatment. At the same time, significant changes in the survival rate have not been noticed yet between the postoperative radiation therapy and chemotherapy groups.

**Keywords:** *pancreatic ductal carcinoma, survival rate, combined treatment, radiation and chemotherapy.*

## ● Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) входит в десятку наиболее частых причин смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. Учитывая отсутствие первичной профилактики РПЖ, практическую невозможность ранней диагностики заболевания в настоящее время, единственная надежда на увеличение продолжительности жизни больных может быть связана только с совершенствованием существующих и разработкой новых методов лечения. В основе лечения больных раком головки ПЖ остается хирургический метод, представленный гастропанкреатодуоденальной резекцией (ГПДР) в 3 вариантах: стандартном, расширенном и модифицированном расширенном [3].

Обобщенные данные о результатах стандартной ГПДР в 60-е – 70-е годы XX века, представленные в монографии А.Б. Итина и соавт. (1982), свидетельствуют о послеоперационной летальности 20–52% больных при крайне низкой отдаленной выживаемости [4]. Совершенствование методик обработки ПЖ и формирования панкреатикодигестивных соустьев обусловило существенное снижение частоты осложнений со стороны культи ПЖ и панкреатикодигестивных анастомозов. Летальность сократилась до 10% [5]. В начале 90-х годов появилась возможность сосредоточить усилия на поиске путей улучшения отдаленных результатов лечения.

При удовлетворительной переносимости операции в настоящее время стандартная ГПДР, выполняемая по поводу протокового рака головки ПЖ, является паллиативным вмешательством. К концу второго года после вмешательства в живых остается порядка 20% оперированных больных. Единицы доживают до пятилетнего рубежа. От 84 до 100% оперированных больных умирают от прогрессирования заболевания. Локорегионарный рецидив отмечают у 70–80% оперированных [6, 7].

Стремление обеспечить профилактику локорегионарного рецидива и тем самым увеличить выживаемость привело к разработке и внедрению расширенной ГПДР. Методика и этапы операции хорошо разработаны и не имеют принципиальных различий в России, странах западной Европы, США и Японии. Операционная летальность при расширенной ГПДР составляет 4–8%.

Почти у всех больных на протяжении длительного времени, начиная с раннего послеоперационного периода, отмечают секреторную диарею, обусловленную денервацией кишки при скелетировании всей окружности верхней брыжеечной артерии. Частота других осложнений достоверно не отличается от осложнений стандартной ГПДР. Расширенная ГПДР – более продолжительное вмешательство, сопровождающееся большей кровопотерей. По данным японских исследователей, при размерах опухоли более 4 см, протяженной инвазии верхней брыжеечной и воротной вены (в случае ее резекции), множественных метастазах в регионарные лимфоузлы, метастазах в юкстарегинарные лимфоузлы, микроскопически нерадикальной операции (R1) пятилетняя выживаемость недостижима. Напротив, если нет инвазии передней капсулы ПЖ, ретроперитонеальной инвазии и метастазов в регионарные лимфоузлы, при микроскопически радикальных операциях пятилетняя выживаемость составляет 34–39% [8, 9]. Необходимо отметить, что локализованный РПЖ на стадии диагностики и лечения – редкость. Европейскими и американскими авторами отмечена тенденция к увеличению выживаемости после расширенной ГПДР среди больных с единичными метастазами в регионарные лимфоузлы по сравнению со стандартным вмешательством [10, 11].

Очевидно, поиск путей улучшения отдаленных результатов лечения больных протоковым раком головки ПЖ должен осуществляться в области комбинирования ГПДР с нехирургическими методами противоопухолевого лечения. При этом ГПДР – хирургическая составляющая комбинированного лечения – нуждается в изменении. С одной стороны, операция должна уменьшить вероятность локорегионарного рецидива, с другой – сохранить иннервацию тонкой и толстой кишки и тем самым предотвратить стойкую секреторную диарею, которая не позволяет проводить послеоперационную радио- и химиотерапию. В этой связи разработана и внедрена в практику так называемая модифицированная расширенная ГПДР, принципиальным отличием которой от расширенной операции является сохранение нервных волокон слева от верхней брыжеечной артерии.

Современное комбинированное лечение подразумевает удаление видимой опухоли в результате ГПДР с послеоперационной радио- и химиотерапией в различных режимах. Рандомизированные исследования в США и Европе показали преимущество комбинированного лечения с послеоперационным противоопухолевым лечением перед хирургическим, более высокую эффективность послеоперационной терапии гемцитабином в монорежиме. Достигнута пятилетняя выживаемость 18–21%, медиана – 17–23 мес. Отмечено сближение показателей выживаемости после адьювантной радиохимиотерапии и химиотерапии при нерадикальных операциях. Послеоперационная регионарная химиотерапия, равно как и дооперационная и интраоперационная радио- и химиотерапия, пока не демонстрирует преимуществ в выживаемости перед адьювантной химиотерапией [2, 9, 12, 13].

### ● Материал и методы

Чтобы ответить на вопрос, достигнуты ли успехи в лечении больных протоковым РПЖ, мы провели сравнительную оценку результатов лечения за 2 почти равных временных периода: I период – с 1993 г. по 1999 г. и II период – с 2000 г. по 2007 г. За I период хирургическое и комбинированное лечение проведено у 30 больных протоковым раком головки ПЖ, за II период – 116 больным.

При сравнении возрастно-половых характеристик обращает на себя внимание достоверное преобладание во II периоде лиц старше 60 лет – 52% оперированных против 23% оперированных в I периоде ( $t = 3,1$ ), что свидетельствует о накоплении опыта успешных ГПДР и расширении показаний к операциям среди больных, отягощенных сопутствующими заболеваниями. Механическая желтуха, потребовавшая желчеотведения, отмечена у несколько меньшего числа больных (77 %) во II периоде по сравнению с I периодом (97%;  $t = 3,9$ ).

Одним из ведущих факторов прогноза у онкологических больных является распространенность заболевания в момент лечения. Распределение больных по стадиям заболевания в соответствии с 6-й редакцией классификации TNM (2002) представлено в табл. 1.

Отмечено статистически значимое преобладание больных с распространенностью заболевания, соответствующей IIВ стадии, во II периоде (25,9%) по сравнению с больными с аналогичной распространенностью опухоли в I периоде (10%;  $t = 2,3$ ). Различия по другим стадиям статистически недостоверны.

Опухоли с максимальным размером до 2 см во II периоде отмечены всего у 6 (5,2%) больных, что достоверно ниже, чем в I периоде – у 7 (23,3 %)

**Таблица 1.** Распределение оперированных больных по стадиям заболевания

Стадия	Число больных, абс. (%)	
	I период (n = 30)	II период (n = 116)
IA	–	2 (1,7)
IB	–	3 (2,6)
IIA	15 (50)	38 (32,8)
IIB	3 (10)	30 (25,9)
III	6 (20)	28 (24,1)
IV	6 (20)	15 (12,9)

пациентов ( $t = 2,2$ ). Относительное число больных с максимальными размерами опухоли от 2,1 до 4 см и более в оба периода не имели статистически значимых различий. Следует особо отметить, что, несмотря на относительно большое число больных с максимальным размером опухоли головки ПЖ до 2 см в I группе, у каждого из них распространенность опухоли соответствовала IIВ или IV стадии за счет регионарных и отдаленных метастазов.

Ретроперитонеальная внеорганный инвазия рака морфологически подтверждена у 60% оперированных больных в I периоде и у 72,4% – во II периоде.

К настоящему времени отрицательная прогностическая роль периневральной инвазии опухоли не вызывает сомнений. Систематическое изучение периневральной инвазии опухоли в удаленных препаратах связано в нашем исследовании с углубленным патологоанатомическим исследованием операционного материала. В 43% наблюдений углубленного патологоанатомического исследования удаленных препаратов после стандартной и модифицированной расширенной ГПДР во II периоде выявлена периневральная инвазия опухоли. Среди перенесших расширенную ГПДР в I периоде периневральная инвазия гистологически подтверждена у 60% больных.

Частота инвазии магистральных сосудов в области опухоли, подтвержденной клинко-рентгенологически и морфологически, была почти одинаковой: у 33,3% оперированных в I группе и у 30,1% во II группе.

Различия в частоте вариантов дифференцировки опухоли в обеих группах не носили статистически значимого характера. Низкодифференцированный рак выявлен у 7 (23,3%) больных в I периоде и у 15 (12,9%) во II периоде. Высоко- и умеренно дифференцированная опухоль диагностирована у 19 (63,3%) больных в I периоде и у 89 (76,7%) больных во II периоде. Различная степень дифференцировки опухоли отмечена у 4 (13,3%) больных в I периоде и у 12 (10,3%) больных во II периоде.

Считают, что метастазы в лимфоузлы регионарных групп – важный прогностический фак-

тор. В I периоде метастазы в регионарные лимфоузлы гистологически подтверждены у 9 (30%) больных, во II периоде – у 50 (43,1%). Различия статистически недостоверны. Важно понимать, что частота обнаружения метастазов в лимфоузлы в настоящее время в основном зависит от качества патологоанатомического исследования удаленного препарата. У всех больных протоковым раком головки ПЖ, перенесших расширенную ГПДР (таких было 5 в I периоде), проводили особенно тщательное патологоанатомическое исследование удаленного препарата. У всех больных обнаружены метастазы в лимфоузлы регионарных групп. Относительно большее число больных с метастазами в регионарные лимфоузлы во II периоде отражает более тщательный характер патоморфологического исследования удаленных препаратов в это время. Из 12 больных, перенесших модифицированную расширенную ГПДР, метастазы в регионарные лимфоузлы обнаружены у 9 (75%) больных. Удаление операционного материала осуществлял хирург, и исследовали в среднем 15 лимфоузлов, в то время как при обычном патологоанатомическом исследовании удаленного препарата в результате стандартной ГПДР в среднем исследовали 6 лимфоузлов.

Метастазы в лимфоузлы юкстарегинарных групп фактически являются отдаленными лимфогенными метастазами и однозначно свидетельствуют о запущенности заболевания. Достоверно о вовлеченности этих лимфоузлов можно судить только при их гистологическом исследовании. Как было показано выше, для обоих вариантов расширенной ГПДР характерно удаление лимфоузлов юкстарегинарного коллектора. При модифицированной расширенной ГПДР не удаляют лишь узлы парааортальной группы и лимфоузлы слева от верхней брыжеечной артерии. В I рассматриваемом периоде из 30 оперированных больных метастазы в юкстарегинарные лимфоузлы выявлены у 4 (13,3%) больных. Во II периоде из 116 оперированных метастазы в юкстарегинарные лимфоузлы гистологически подтверждены у 10 (8,6%) больных. Различия статистически недостоверно. Принципиально важным является тот факт, что среди 5 больных, перенесших расширенный вариант ГПДР в I периоде, частота обнаружения метастазов в юкстарегинарные лимфоузлы составила 80%, а среди 12 больных, перенесших модифицированную расширенную ГПДР во втором периоде, – 25%.

На основании вышеизложенного, можно утверждать, что при протоковом раке головки ПЖ частота метастазов в регионарные лимфоузлы составляла не менее 75%, в юкстарегинарные лимфоузлы – не менее 25% без статистически значимых различий по этому признаку между первым и вторым периодами. Кроме того, мож-

Таблица 2. Вид и количество хирургических операций, выполненных в рассматриваемые периоды

Вид операции	I период (n = 30)	II период (n = 116)
Стандартная ГПДР	25 (83,3%)	101 (87,1%)
Расширенная ГПДР	5 (16,7%)	1 (0,9%)
Модифицированная расширенная ГПДР	-	12 (10,3%)
Панкреатэктомия	-	2 (1,7%)

но говорить о недостаточно точном стадировании большинства рассматриваемых больных и фактической схожести их по распространенности заболевания в оба рассматриваемых периода. Виды хирургических операций в рассматриваемые периоды представлены в табл. 2.

При анализе табл. 2 обращает на себя внимание тот факт, что в I периоде было выполнено 5 расширенных ГПДР, во II периоде – только одна операция (t = 2,3). Во II периоде произведено 12 модифицированных расширенных ГПДР, в I периоде такую операцию не выполняли (t = 3,7). Различия в относительной частоте других операций не носили статистически значимого характера. Следует отметить, что среди больных II периода, которым выполнена стандартная ГПДР, у 5 операция носила комбинированный характер: ГПДР и резекция печени у 3 больных, ГПДР и резекция ободочной кишки у 2 больных. Еще у 3 больных в указанной подгруппе произведено криовоздействие на ложе удаленной опухоли. Среди оперированных в I периоде ГПДР с резекцией верхней брыжеечной и воротной вены выполнена у 5 (16,7%) больных, среди оперированных во II периоде – 26 (22,4%) пациентам.

Различия в числе выполненных микроскопически радикальных операций (R0) в I периоде (10 больных – 33,3%) и во II периоде (28 больных – 24,1%) статистически недостоверны. Под микроскопическим радикализмом операции (R0), на наш взгляд, следует понимать не только отсутствие опухолевых элементов в крае резекции ПЖ, желчных протоков, желудка, тонкой кишки, но и отсутствие ретроперитонеальной инвазии. При этом обнаружение метастазов в регионарные лимфоузлы в отличие от юкстарегинарных не исключает микроскопический радикализм вмешательства.

Среди 30 оперированных больных I периода у 13 (43,3%) операция была дополнена лучевым воздействием на ложе удаленной опухоли, зоны регионарного и юкстарегинарного лимфогенного метастазирования. Дистанционную радиотерапию проводили пролонгированным курсом в режиме мелкого фракционирования дозы до СОД 40–66 Гр. Наиболее часто использовали высокоэнергетическое (18–25 МэВ) тормозное излучение продольным методом. Во II периоде

Таблица 3. Выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы

Период	Выживаемость, %				Медиана, мес
	однолетняя	двухлетняя	трехлетняя	пятилетняя	
I	45 ± 9	21 ± 8	10 ± 6	4 ± 3	10,5
II	68 ± 5	37 ± 6	29 ± 6	18 ± 6	16

комбинированное лечение проведено у 68 (58,6%) больных. В начале II периода ГПДР, преимущественно в стандартном варианте, также дополняли дистанционной радиотерапией. Таких больных было 29. С 2004 г. ГПДР, преимущественно в модифицированном расширенном варианте, дополняли системной химиотерапией гемзаром по 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15 день цикла с двухнедельным перерывом между циклами, всего не менее 5 циклов. В другом случае гемзар назначали в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 7 раз после операции. Некоторым больным этой группы за 1–2 нед до операции выполнили масляную химиоэмболизацию (200–400 мг гемзара в 5 мл липиодола) желудочно-двенадцатиперстной и верхней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии. Послеоперационная химиотерапия по таким схемам проведена у 39 больных.

Таким образом, главными различиями между больными I и II периода были преобладание во II периоде комбинированного лечения над хирургическим, превалирование в структуре послеоперационного лечения II периода адьювантной химиотерапии.

Проведен ретроспективный сравнительный анализ больных за 2 периода. Непосредственные результаты лечения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Выживаемость оценивали методом Kaplan – Meier. Статистический анализ результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc.).

### ● Результаты

Частота осложнений среди оперированных в I периоде составила 46,7%, среди всех оперированных во II периоде – 44,8%, то есть практически не отличалась. Характер и частота всех осложнений среди оперированных в I и II периодах: несостоятельность панкреатикодигестивного анастомоза – 6,7 и 1,7% соответственно, несостоятельность билиодигестивного анастомоза – 6,7 и 6,9%, панкреатический свищ – 3,3 и 4,3%, кишечный свищ – 3,3 и 0,9%, абсцесс брюшной полости – 16,7 и 11,2%, аррозивное кровотечение – 6,7 и 1,7%, кровотечение из язвы желудочно-кишечного тракта – 13,3 и 6,9%, диарея – 16,7 и 0,9%, пневмония – 16,7 и 6,9%. Сахарный диабет не отмечен среди больных I периода и развился у 2,6% больных во II периоде. Инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, мезентериальный тромбоз, абсцесс печени выявлены, соответственно,

у 4 больных, по 1 (0,9%) наблюдению во II периоде. Тромбоэмболия легочной артерии диагностирована у 2 (1,7%) пациентов, сепсис – у 2 (1,7%) больных во II периоде. Острая сердечно-сосудистая недостаточность развилась у одного больного (3,3%) в I периоде. Достоверно чаще ( $t = 2,3$ ) отмечена только послеоперационная диарея (16,7%) в I периоде по сравнению со II периодом (0,9%) – исключительно у больных, перенесших ГПДР в расширенном варианте.

Модифицированная расширенная ГПДР не сопровождалась более высоким уровнем осложнений и летальности по сравнению со стандартной операцией. Осложнения среди перенесших модифицированную расширенную ГПДР выявлены у 6 (50%) больных. В этой группе не отмечено несостоятельности анастомозов. Панкреатический свищ, внутрибрюшной абсцесс, кровотечение в области операции, кровотечение из острых эрозий желудка, пневмония, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии – каждое осложнение отмечено в 1 (8,3%) наблюдении. Осложнений, приведших к летальности, не было.

Летальность в I периоде составила 3,3%, во II – 4,3%. Причиной летальных исходов у одного больного в I периоде была острая сердечно-сосудистая недостаточность, во II периоде – сепсис (2) инфаркт миокарда (1), тромбоэмболия легочной артерии (1), мезентериальный тромбоз (1).

Таким образом, сравнительный анализ непосредственных результатов операций при раке головки ПЖ за 2 периода не выявил сколько-нибудь существенных различий между рассматриваемыми периодами. При этом во II периоде относительно чаще выполняли резекцию вовлеченных в опухоль магистральных вен и так называемую комбинированную ГПДР. Правомочно констатировать: ГПДР в стандартном и модифицированном расширенном варианте – удовлетворительно переносимое хирургическое вмешательство, которое можно выполнять без летальных исходов в результате так называемых хирургических осложнений.

Отдаленная выживаемость является главным критерием эффективности лечения онкологических больных. Показатели отдаленной выживаемости среди больных, перенесших операцию в рассматриваемые периоды, представлены в табл. 3.

Различие в выживаемости между I и II периодом носит статистически достоверный характер ( $t = -2,1$ ;  $p = 0,04$ ).

Таблица 4. Отдаленная выживаемость больных после хирургического лечения

Период	Выживаемость, %					Медиана, мес
	однолетняя	двухлетняя	трехлетняя	четырёхлетняя	пятилетняя	
I (n = 16)	31 ± 12	19 ± 10	6 ± 6	6 ± 6	—	6
II (n = 41)	58 ± 8	32 ± 9	23 ± 8	18 ± 8	18 ± 8	14

Для исключения влияния радикализма операции на различия в выживаемости между периодами был проведен сравнительный анализ выживаемости после микроскопически радикальных вмешательств (R0) в каждом периоде. У больных, перенесших микроскопически радикальную операцию в I периоде (33,3%), однолетняя выживаемость составила  $40 \pm 15\%$ , двухлетняя —  $20 \pm 13\%$ , трехлетняя —  $10 \pm 9\%$ , пятилетняя —  $10 \pm 9\%$ ; медиана — 10 мес. Однолетняя выживаемость после R0 резекции во II периоде (24,1%) составила  $82 \pm 8\%$ , двухлетняя —  $44 \pm 13\%$ , трехлетняя —  $30 \pm 15\%$ , пятилетняя —  $30 \pm 15\%$ ; медиана — 17 мес. Различия статистически достоверны ( $t = -1,9$ ;  $p = 0,05$ ). Эти данные позволяют с высокой вероятностью предполагать, что лучшие показатели выживаемости во II периоде обусловлены характером лечения больных. При этом во II периоде относительное число больных, перенесших R0 резекцию, было меньше.

Как было показано выше, в I периоде комбинированное лечение было проведено у 13 (43,3%) больных. Однолетняя выживаемость среди них составила  $62 \pm 13\%$ , двухлетняя —  $23 \pm 12\%$ , трехлетняя —  $15 \pm 10\%$ , пятилетняя —  $8 \pm 7\%$ ; медиана — 17 мес. Эти показатели достоверно ( $t = 1,9$ ;  $p = 0,05$ ) превосходят выживаемость после стандартной ГПДР (14 больных). Однолетняя выживаемость составила  $27 \pm 13\%$ , двухлетняя —  $18 \pm 12\%$ , трехлетней выживаемости нет; медиана — 6 мес. Трехлетняя выживаемость после расширенной ГПДР составила  $20 \pm 18\%$ , пятилетней выживаемости нет; медиана — 7 мес. Хотя в последнем случае различия статистически недостоверны.

В структуре лечения больных во II периоде абсолютно преобладал комбинированный метод. Однолетняя выживаемость в группе больных протоковым раком головки ПЖ после комбинированного лечения (стандартная или модифицированная расширенная ГПДР с последующей радиотерапией) составила  $79 \pm 8\%$ , двухлетняя —  $37 \pm 10\%$ , трехлетняя —  $27 \pm 9\%$ , четырехлетняя —  $14 \pm 8\%$ . Пятилетней выживаемости нет; медиана — 15 мес. В этой группе 31,1% больных живы. Однолетняя выживаемость в группе комбинированного лечения (стандартная или модифицированная расширенная ГПДР с последующей химиотерапией) составила  $71 \pm 8\%$ , двухлетняя —  $51 \pm 12\%$ , трехлетняя —  $51 \pm 12\%$ , четырехлетняя —  $26 \pm 19\%$ . Пять лет не пережил никто; медиана — 19 мес. Из этой группы 66,7%

больных остаются под наблюдением. Различия между 2 группами комбинированного лечения во II периоде оказались статистически достоверны за счет более высоких показателей двух-, трех- и четырехлетней выживаемости пациентов, перенесших послеоперационную химиотерапию ( $t = 2,4$ ;  $p = 0,01$ ).

Хирургическое лечение больных во II периоде обусловило следующие показатели выживаемости: однолетняя —  $58 \pm 8\%$ , двухлетняя —  $32 \pm 9\%$ , трехлетняя —  $23 \pm 8\%$ , пятилетняя —  $18 \pm 8\%$ ; медиана — 14 мес, что достоверно не отличается от показателей выживаемости при комбинированном лечении с послеоперационной радиотерапией и достоверно уступает показателям трех- и четырехлетней выживаемости при комбинированном лечении с послеоперационной химиотерапией ( $t = 2,6$ ;  $p = 0,02$ ). Объединенная группа больных в I периоде, перенесших хирургическое лечение в виде стандартной ГПДР (11 больных, один из 12 больных умер от осложнений) и расширенной ГПДР (5 больных), характеризовалась однолетней выживаемостью —  $31 \pm 12\%$ , двухлетней —  $19 \pm 10\%$ , трех- и четырехлетней —  $6 \pm 6\%$ , пятилетней выживаемости нет; медиана — 6 мес (табл. 4).

Сравнительная оценка выживаемости после хирургического лечения больных протоковым раком головки ПЖ демонстрирует статистически достоверное улучшение показателей выживаемости во II периоде ( $t = -2,0$ ;  $p = 0,04$ ). Объяснить факт более высоких показателей выживаемости после хирургического лечения во II периоде за счет относительного преобладания резекций R0 невозможно: таких операций в группе хирургического лечения в I периоде было 37,5%, во II периоде всего 12,2%, как, впрочем, и в группе комбинированного лечения. Объем операций в оба периода существенно не отличался: как в I, так и во II периоде абсолютно преобладала стандартная ГПДР. Также сомнительно предположение о несколько изменившейся методике мобилизации и удаления мобилизованного комплекса, в частности пересечения связки крючковидного отростка и отделения правой половины фасциально-клетчаточного футляра верхней брыжеечной вены острым путем, как существенно влияющем на прогноз факторе. При сравнительном анализе патологоанатомических данных, полученных при изучении удаленных препаратов, обнаружено, что в группе хирургического лечения

больных в I периоде было относительное преобладание пациентов, перенесших макроскопически нерадикальную операцию (R2) – определяемая на глаз инвазия корня брыжейки – у 18,8% больных в I периоде и 9,8% больных во II периоде. Этот факт, на наш взгляд, является более значимым. Не исключено, что среди оперированных во II периоде было относительно больше больных с более “выгодным” в прогностическом отношении набором молекулярно-генетических изменений. Словом, причина улучшения отдаленных результатов после хирургического метода лечения больных протоковым раком головки ПЖ до конца неясна.

Представленные выше результаты лечения больных протоковым раком головки ПЖ в целом свидетельствуют о преимуществах комбинированного метода лечения. Далее важно получить ответы на следующие вопросы: есть ли преимущества комбинированного метода перед хирургическим при микроскопически радикальных операциях (R0)? какой вид комбинированного метода лечения предпочтителен при R0 операциях и при нерадикальных операциях (R1, R2)? какой вид комбинированного лечения эффективнее при инвазии опухоли магистральных сосудов? Ответы на эти вопросы возможно получить при дальнейшем увеличении числа больных в каждой из названных подгрупп до нескольких десятков – не менее 30. Ниже представлены наши предварительные данные, которые определяют соответствующие тенденции и позволят уже сейчас ориентировочно судить о преимуществах того или иного метода и вида лечения.

Показатели выживаемости среди перенесших хирургическое лечение (R0, 21 больной) за оба периода: однолетняя –  $57 \pm 11\%$ , двухлетняя –  $43 \pm 11\%$ , трех-, четырех- и пятилетняя –  $11 \pm 7\%$ ; медиана – 17 мес. Выживаемость в группе комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией при R0-операции (10 больных): однолетняя –  $68 \pm 16\%$ , двух-, трех-, четырех- и пятилетняя выживаемость –  $11 \pm 10\%$ ; медиана – 12 мес. Как видно, комбинированное лечение с послеоперационной радиотерапией не демонстрирует преимуществ в выживаемости перед хирургическим методом при R0-операции. Выживаемость в группе комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией при R0-операции (16 больных): однолетняя –  $84 \pm 11\%$ , двухлетняя –  $72 \pm 14\%$ , максимальная – 20 мес; медиана не достигнута, из них 81% больных остается под наблюдением. Высокие показатели одно- и двухлетней выживаемости в подгруппе комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией указывают на перспективность комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией при R0-операциях как перед хирургическим лечени-

ем, так и перед комбинированным лечением с послеоперационной радиотерапией.

Показатели выживаемости в группе комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией при нерадикальных операциях (R1–R2-операции, всего 32 больных): однолетняя –  $75 \pm 8\%$ , двухлетняя –  $38 \pm 9\%$ , трехлетняя –  $26 \pm 9\%$ , четырехлетняя –  $16 \pm 8\%$ , пятилетняя –  $8 \pm 7\%$ ; медиана – 17 мес. Под наблюдением остаются 25% больных. Показатели выживаемости в группе комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией при нерадикальной операции (R1–R2-операции, всего 23 больных): однолетняя –  $63 \pm 11\%$ , двух- и трехлетняя –  $43 \pm 14\%$ , четырехлетняя –  $22 \pm 17\%$ , пятилетней выживаемости нет, максимальная – 48 мес; медиана – 17 мес. Живы на момент анализа данных 56% больных. Различия статистически недостоверны. Преимущества послеоперационной химиотерапии здесь выглядят менее очевидными.

При вовлечении в опухоль верхней брыжеечной и воротной вены важным является вопрос о резекции пораженного сосуда. Выживаемость в группе комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией при ГПДР без резекции сосудов – оставлена опухольевая инфильтрация брыжеечных сосудов, (6 больных): однолетняя – 100%, двух-, трех- и четырехлетняя –  $40 \pm 22\%$ , пятилетней нет, максимальная – 49 мес; медиана – 16 мес. Остаются под наблюдением 33% больных. Выживаемость в группе комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией при ГПДР без резекции вовлеченных в опухоль сосудов (6 больных): одно- и двухлетняя –  $80 \pm 18\%$ , трехлетней нет, максимальная – 33 мес; медиана пока не достигнута. Остаются под наблюдением 83% больных. Различия недостоверны, хотя результаты комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией при нерадикальном характере операции кажутся обнадеживающими.

Выживаемость в группе комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией при ГПДР с резекцией вовлеченной в опухоль верхней брыжеечной и воротной вены (5 больных): однолетняя –  $80 \pm 18\%$ , двухлетняя –  $20 \pm 18\%$ , трехлетней нет, максимальная – 28 мес; медиана – 15 мес. Выживаемость в группе комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией при ГПДР с резекцией вовлеченной в опухоль верхней брыжеечной и воротной вены (3 больных): однолетняя –  $50 \pm 35\%$ , двухлетней нет, максимальная – 17 мес; медиана не достигнута. Двое из последних больных остаются под наблюдением. Таким образом, высказываться о преимуществах послеоперационной химиотерапии перед радиотерапией при резекции пораженных сосудов пока преждевременно.

## ● Обсуждение

Наши результаты подтверждают данные литературы об удовлетворительной переносимости больными ГПДР. В основе лежит комплекс мер, направленных на профилактику несостоятельности швов панкреатико- и билиодигестивного анастомозов, среди них изолированное вшивание протока поджелудочной железы в желудок или тощую кишку, прецизионная хирургическая техника формирования анастомозов, использование современного атравматичного шовного материала, медикаментозное подавление внешнесекреторной функции ПЖ в раннем послеоперационном периоде. Следствием этого является отсутствие панкреонекроза и аррозивного кровотечения среди осложнений послеоперационного периода.

Чем объяснить более высокие показатели отдаленной выживаемости во II периоде? По нашему мнению, таких причин как минимум две: первая – абсолютное преобладание среди больных во II периоде лиц, перенесших комбинированное лечение, вторая – превалирование системной химиотерапии гемцитабином в структуре послеоперационного противоопухолевого лечения.

Как было показано выше, комбинированное лечение обуславливает более высокие показатели выживаемости во всей рассматриваемой популяции. Эти результаты соответствуют данным литературы и могут быть объяснены распространенным характером опухоли в момент лечения. При протоковой аденокарциноме ПЖ быстро наступает инвазия парапанкреатической соединительной и паравазальной соединительной ткани, самих сосудов, а также лимфогенная диссеминация. Значительный уровень периневральной инвазии, по нашим данным, не менее чем у 43% больных, и прежде всего интрапанкреатической периневральной инвазии, резко ограничивает возможности хирургического метода лечения. Кроме того, отмечена высокая частота оккультных метастазов в печень, костный мозг, периферическую кровь, брюшину, определяемых иммуноморфохимическими методами. Очевидно, что ни хирургическое лечение, даже в виде расширенной операции, ни локорегионарное противоопухолевое воздействие радиацией не способно повлиять на столь распространенный опухолевый процесс. По сей день попытки “сверхрадикальных” операций мотивируют исключительно значительным местным распространением опухоли. По данным Р.И. Расулова и соавт. (2008), опухолевое поражение верхней брыжеечной и воротной вены в виде прямой инвазии, образования пристеночного опухолевого тромба, метастазов в стенке сосудов при протоковом раке головки ПЖ отмечено у 72,2% операбельных больных, что, наряду с высокой частотой ретроперитонеальной инвазии, поражением

регионарных и юкстарегинарных лимфоузлов, обязывает, по мнению авторов, всегда выполнять расширенную ГПДР с резекцией верхней брыжеечной и воротной вены [14]. К сожалению, авторы не приводят показатели отдаленной выживаемости в этой группе, не указывают частоту локорегионарного рецидива опухоли в отдаленные сроки. Из 6 наших больных протоковым раком головки ПЖ после расширенной ГПДР пятилетний рубеж пережил только 1 больной. У половины оперированных пациентов в отдаленные сроки развился локорегионарный рецидив опухоли.

Относительно высокие показатели выживаемости (пятилетняя – 30%; медиана – 17 мес) достигнуты среди наших больных при хирургическом и комбинированном лечении только по поводу локализованного протокового рака головки ПЖ и микроскопически радикальной операции. Эти данные согласуются с зарубежными данными среди больных с аналогичной распространенностью и R0-операцией и свидетельствуют об ограниченных лечебных возможностях. Ведь больше половины больных в этой так называемой благоприятной группе все равно умерли в первые 2 года после операции. В основе этих ограничений, помимо оккультных микрометастазов, лежат молекулярно-генетические особенности конкретной опухоли, которые и определяют прогноз заболевания.

Дальнейшие перспективы лечения больных протоковым раком ПЖ будут определять, прежде всего, знания молекулярно-генетического “портрета” опухоли у конкретного индивидуума. В частности, практическое значение будет иметь определение экспрессии в опухолевых клетках белка – ингибитора апоптоза сурвивина. Сейчас очевидно, что сурвивин определяет плохой прогноз независимо от характера лечения и распространенности заболевания во время лечения. Исследования новых молекулярно-генетических изменений при РПЖ, наряду с известными сегодня (плоидность ДНК, мутированный *k-ras*, потеря гетерозиготности локусов, содержащих мутированные *p16*, *p53*, *p15*, *DPC4*, *BRCA2* и др.), призваны также установить связь указанных факторов с клиническими и патологоанатомическими проявлениями заболевания. Например, снижение экспрессии ядерного гепатоцитарного фактора (*HNF4a7*) ассоциируется с утратой дифференцировки опухолевой клеткой и повышением ее злокачественного потенциала.

## ● Заключение

Результаты нашего исследования, исследования ряда зарубежных авторов позволяют констатировать: успехи в лечении больных протоковым раком головки ПЖ за последние 15 лет несомненны. Улучшение показателей отдаленной

выживаемости обусловлено, во-первых, применением комбинированного метода лечения, во-вторых, преобладанием химиотерапии, в частности химиотерапии гемцитабином, в структуре послеоперационного противоопухолевого лечения. Роль хирургической составляющей хотя и является ведущей в комбинированном лечении больных, однако нуждается в дополнительной разносторонней оценке, в частности в подтверждении эффективности расширенной модифицированной ГПДР. В настоящее время можно говорить о том, что модифицированная расширенная ГПДР — это та операция, которая включает в себя одновременно онкологически адекватное удаление опухоли головки ПЖ и приемлемую функциональность. Таким образом, обеспечивая удаление опухоли с регионарными и юкстарегинарными лимфатическими коллекторами, операция не сопровождается функциональными последствиями, исключаяющими дополнительное противоопухолевое лечение. На наш взгляд, эта операция должна стать стандартом хирургического лечения больных протоковым раком головки ПЖ.

В дальнейшем, по мере накопления знаний о прогностической роли молекулярно-генетических факторов опухоли и внедрении методов иммуноморфохимического анализа костного мозга, крови, биоптатов печени, лимфоузлов, смывов с брюшины, лечебная тактика при протоковом раке головки ПЖ будет строиться с учетом приобретенного опыта. При отсутствии молекулярно-генетических признаков плохого прогноза и нераспространенном опухолевом поражении, в том числе по данным иммуноморфологии костного мозга, крови и т. д., противоопухолевое лечение может быть ограничено хирургической операцией в объеме модифицированной расширенной ГПДР. При отсутствии молекулярно-генетических признаков плохого прогноза и сомнениях в распространенности заболевания указанную операцию, даже если эта операция соответствует R0, следует дополнить химиотерапией. Целесообразность радиотерапии при этом, помимо противоопухолевой химиотерапии, еще предстоит уточнить при операции R1. При наличии молекулярно-генетических признаков плохого прогноза и распространенной опухоли необходима функционально приемлемая и, по возможности, макроскопически радикальная операция с последующей химиотерапией.

## ● Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 3. 132 с.
2. Neoptolemas J., Stocken D., Dunn J. et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial // Ann. Surg. 2001. V. 234. P. 758–768.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 448 с.
4. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 272 с.
5. Tram K., Van C., Di Carlo V. et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a perspective randomized trial // Ann. Surg. 2000. V. 236. N 4. P. 422–428.
6. Ishikawa O., Ohigashi H., Sasabi Y. Pancreatic usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head // Ann. Surg. 1988. V. 208. P. 215–220.
7. Westerdahl J., Andeen-Sandberg A., Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer-local or hepatic? // Hepatogastroenterol. 1993. V. 40. P. 384–387.
8. Ishikawa O. Surgical Technique curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas // Hepatogastroenterol. 1996. V. 43. N 8. P. 320–335.
9. Machado M.C., Penteado S., Cunha J.E. et al. Pancreatic head tumors with portal vein involvement: an alternative surgical approach // Hepatogastroenterol. 2002. V. 48. N 41. P. 1486–1487.
10. Neoptolemas J., Cunningham D., Friess H. et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: histological and current perspectives // Ann. Oncol. 2003. V. 14. P. 675–692.
11. Pedrazzoli O., Pasqual C., Sperfi C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer // Dig. Surg. 1999. V. 16. N 4. P. 265–275.
12. Kokubo M., Nishimura Y., Shibamoto Y. et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 48. P. 1081–1087.
13. Ozaki H., Kinoshita T., Kosuge T. et al. Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer // Int. J. Pancreatol. 2000. V. 27. P. 217–224.
14. Расулов Р.И., Шелехов А.В., Маньков Т.Л., Неустроев В.Г. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция: углубленный клинический и патологоанатомический анализ // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 1. С. 64–70.