

УДК 616.37-006.6-07/-08

© О. І. ДРОНОВ, Є. А. КРЮЧИНА, Р. Д. ДОБУШ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київський центр хірургії захворювань печінки, жовчних проток і підшлункової залози

## Лікування раку підшлункової залози

O. I. DRONOV, YE. A. KRYUCHYNA, R. D. DOBUSH

National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv Centre of Liver, Bile Ducts and Pancreas Surgery

### COMPLEX TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

У роботі представлено результати лікування 356 хворих на рак підшлункової залози в Київському центрі хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози із 2003 до 2011 р. Резекції підшлункової залози були виконані 92 хворим (25,8 %), дренажні операції – 193 пацієнтам, кріоабляція пухлини у поєднанні з хіміорадіотерапією – 54 хворим, експлоративні лапаротомії – 17 пацієнтам. Збільшення об'єму панкреатодуоденальної резекції не приводить до збільшення летальності, частоти періопераційних ускладнень, погіршення функціонального статусу пацієнтів та дозволяє продовжити тривалість життя і зменшити частоту місцевих рецидивів. Застосування паліативних резекцій у складі комбінованого лікування покращує показники виживання порівняно з шунтувальними операціями у визначеній категорії хворих.

The results of treatment of patients with pancreatic cancer in Kyiv Centre of Liver, Bile Ducts and Pancreas Surgery during 2003 – 2011 years are represented. Pancreatic resections were performed in 92 (25,8 %) patients, bypass treatment – in 193, cryoablation with chemoradiation – in 54, explorative laparotomy – in 17 patients. Extended pancreatoduodenectomy does not lead to increasing of mortality, morbidity and deterioration of patients' functional state and increases life duration and decreases rate of local relapse. Palliative resection with combined treatment improves survival rate when compared with bypass procedures in certain category of patients.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Лікування раку підшлункової залози (РПЗ) є однією з найважливіших проблем сучасної хірургічної панкреатології [3]. На сьогодні РПЗ є четвертою за рахунком причиною смерті від раку в США, п'ятою – в Японії і шостою – в Європі. Віддалені результати лікування РПЗ, незважаючи на вдосконалення хірургічних технологій, впровадження нових методик хіміо- і таргентної терапії, комплексної післяопераційної корекції метаболічних порушень, майже не змінюються, і 5-річне виживання на сьогодні в більшості центрів становить не більше 10 % [4]. Залишаються невирішеними питання про доцільність використання розширених лімфаденектомій, виконання тотальної панкреатектомії, “пограничних” (паліативних) резекцій ПЗ, резекції судинних (артеріальних, венозних структур), ефективності та безпеки неoad'ювантної хіміорадіотерапії (ХРТ) [1, 2, 3, 4, 5].

**Мета роботи:** проаналізувати результати комплексного лікування хворих на РПЗ у Київському центрі хірургії захворювань печінки, жовчних проток і підшлункової залози за період з 2003 до 2011 р.

**Матеріали і методи.** З 2003 до 2011 р. в клініці прооперовано 356 хворих із морфологічно верифікованим РПЗ. Резекції ПЗ були виконані 92 хворим (25,8 %), дренажні операції – 193 пацієнтам, кріоабляція пухлини + ХРТ – 54 хворим, експлоративна лапаротомія – 17 пацієнтам. Вік пацієнтів склав від 15 до 83 років (середній – 57,8 року). Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були наявність пухлин ПЗ недуктального фенотипу (злоякісні нейроендокринні пухлини, солідно-псевдопапілярна пухлина, інтрадуктальна папілярна муцинозна пухлина, муцинозна кістозна пухлина, гастроінтестинальна стромальна пухлина і т. ін.), відсутність гістологічної верифікації пухлини.

Розподіл хворих за стадіями захворювання відповідав 6-й редакції класифікації TNM (2002) (77,5 % становили пацієнти з III–IV ст. пухлини). Комплексна верифікація діагнозу включала інструментальні (УЗД черевної порожнини, мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) магнітно-резонансну панкреатохолангіографію (МРПХГ), при необхідності – позитронно-емісійну томографію (ПЕТ)), лабораторні (гематологічні, біохімічні, онкомарке-

ри, мікробіологічні) і морфологічні (в т. ч. імуногістохімічні) методи дослідження. Метою доопераційного стадіювання і оцінки можливості виконання резекції ПЗ було зменшення частоти експлоративних лапаротомій у пацієнтів із нерезектабельними пухлинами та відбір хворих із місцевопоширеними пухлинами для проведення неoad'ювантної ХРТ (виключення пацієнтів із метастатичної формою хвороби – тільки хіміотаргетна терапія). Чутливість і специфічність УЗД в нашій серії спостережень склали 67 і 62 %, тому ми не розцінювали цей метод дослідження як скринінговий для діагностики РПЗ. Скринінговим методом діагностики РПЗ вважали МСКТ. Можливість визначення прямої ознаки РПЗ – гіподенситивного вогнища – була найвища в артеріопаренхіматозну фазу (93 %), нижча – в порталну (55 %), найменша – при нативному дослідженні (12 %). Виконання МСКТ із “ручним” посиленням давало можливість отримати зображення, аналогічне відстроченій фазі болюсного дослідження, що різко знижувало виявлення пухлини. Показники діагностичної точності МСКТ із болюсним контрастним посиленням склали 95,4 %, чутливості – 93,3 %, специфічності – 95,8 %. МРТ, в комбінації з МРПХГ, і ПЕТ (при необхідності в комбінації з КТ) виконували як додаткові процедури після первинного стадіювання. Показаннями до використання МРТ були диференційна діагностика нейроендокринних пухлин і аденокарцином ПЗ, виявлення ізоденситивних пухлин ПЗ, диференційна діагностика кістозних пухлин ПЗ, виявлення метастатичного ураження печінки.

Обсяг лімфаденектомії при резекційних операціях із приводу РПЗ відповідав класифікації Castelfranco Consensus Conference (1999) [2] і включав стандартну, радикальну і розширену радикальну лімфаденектомію при ПДР (або тотальній панкреатектомії (ТПЕ)) і стандартну та розширену лімфаденектомію при дистальній резекції (ДР) ПЗ. ПДР була проведена 67 хворим (стандартна – 28 хворим, розширена (в т. ч. модифікована розширена зі збереженням нервових волокон ліворуч від верхньої брижової артерії) + розширена радикальна – 39 пацієнтам), ДР ПЗ – 15 (стандартна – 6, розширена – 9), ТПЕ – 10 хворим. При виконанні розширеної ДР використовували методику радикальної антеградної модульної дистальної резекції ПЗ зі спленектомією (RAMPS, за Strasberg S., 2003).

R0 були виконані 65 хворим (70,7 %), R1/R2 – 27 (29,3 %) пацієнтам. У всіх хворих ПДР виконувалась за методикою Whipple із формуванням інвагінаційного панкреатоеюноанастомозу (ПЕА) (за методикою проф. О. І. Дронова), гепатоеюно-

гастроентероанастомозу на єдиній ретроколярній петлі тонкої кишки. У ряді випадків із метою профілактики інтраопераційної дисемінації пухлинних клітин використовували первинну кріофіксацію панкреатодуоденального комплексу (судинну ізоляцію пухлини вважаємо технічно складною і малоефективною у хірургії підшлункової залози). Вибір лікувальної тактики у хворих на інвазію пухлини в судини визначався поширеністю пухлинного процесу, характером супутньої патології, варіантом резекції (R0/R1-2). Циркулярна резекція ворітної вени/верхньої брижової вени із протезуванням синтетичним протезом виконана у 12 пацієнтів, крайова резекція ворітної/верхньої брижової вени – у 14 пацієнтів. При виконанні паліативних резекцій, наявності венозної та/або артеріальної інвазії, відсутності повного проростання судини пухлиною вважаємо доцільним використання кріодеструкції зони інвазії судини пухлиною (виконано у 14 хворих). При артеріальній інвазії резекція судинних структур (печінкова артерія, верхня брижова артерія) у складі комбінованих оперативних втручань була виконана у 4-х пацієнтів. Паліативні резекції із залишенням резидуальної пухлини на судинах і подальшою терапією ХРТ виконані у 7 пацієнтів при низькому нутритивному індексі, тяжкому загальному стані. При тотальному ураженні ПЗ і неможливості виконання ТПЕ внаслідок тяжкості стану хворого (вихідний нутритивний індекс, який визначається за формулою  $(1,489 \times \text{сироватковий альбумін, г/л}) + (41,7 \times \text{наявна маса/стандартна маса})$ , менше 83, неможливості адекватної корекції постпанкреатектомічних порушень внаслідок психосоціальних особливостей пацієнтів виконували кріодеструкцію хвоста ПЗ із подальшим формуванням інвагінаційного панкреатоеюноанастомозу чи зовнішньої панкреатикостоми (5 пацієнтів). Неспроможності анастомозу не відзначали в жодному випадку.

Комбіновані резекції при виконанні ПДР були проведені у 19 (28,4 %) пацієнтів, при виконанні ДР – у 6 (40 %) пацієнтів. ТПЕ в 5 випадках супроводжувалася виконанням гастректомії. Субтотальна резекція ПЗ при проксимальних резекціях була виконана у 20 (29,9 %) хворих, при дистальних – у 8 (53,3 %) пацієнтів.

Хворим із механічною жовтяницею і явищами декомпенсованої печінкової недостатності в передопераційному періоді виконувалася черезшкірна черезпечінкова холецисто- або холангіостомія, або ендобіліарне стентування (збільшення числа післяопераційних ускладнень після дренивання не відзначали як у групі резекційних, так і шунтувальних оперативних втручань). У 193 пацієнтів із нерезектабельним РПЗ, ускладненим жовтяницею, викона-

но різні варіанти дренивання біліарної системи (іноді в комбінації зі шлунковим і панкреатичним шунтуванням). Обсяг втручання визначався поширеністю пухлинного процесу, віком хворого, тяжкістю супутньої патології, ступенем печінкової недостатності.

До ранніх післяопераційних ускладнень і летальності відносили кількість смертей і ускладнень, які зафіксовані протягом перших 30 днів після операції. В аналіз частоти ускладнень і летальності включені пацієнти з II і вищим ступенем ускладнень за Clavien et al. (1992). Неспроможність ПЕА визначали на підставі критеріїв Міжнародної групи з вивчення недостатності панкреатичних анастомозів (ISGPF, тяжкість А-С), ступінь тяжкості гастростазу – за критеріями Міжнародної групи з вивчення гастростазу (ISGPS) (А-С).

Моніторинг хворих у післяопераційному періоді включав оцінку загальноклінічних, лабораторних показників, онкомаркерів, інструментальну оцінку (УЗД, МСКТ, МРТ, ПЕТ), оцінку показників якості життя (EORTC QLQ-C30, Version 3.0, EORTC QLQ-PAN26, SF36), параметрів екзо- та ендокринної функції ПЗ, метаболічного статусу.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Частота ускладнень після шунтувальних оперативних втручань становила 12,4 %, післяопераційна летальність – 5,2 %. Серед оперованих хворих 102 (52,8 %) отримували хіміотерапію (ХТ) або ХРТ. Використовували переважно комбіновані схеми (гемцитабін ± препарати платини ± таксани). Однорічне виживання при місцевопоширених пухлинах із використанням ХРТ склало (20±8) % (без використання ХРТ – (12±5) %), дворічне – (9±4) % (без використання ХРТ дворічного виживання не було), трирічного виживання не було. Однорічне виживання при метастатичній формі хвороби склало (6±6) %, дворічного виживання не було. При використанні кріоабляції пухлини із подальшою ХРТ (пухлини тіла-хвоста ПЗ) однорічне виживання склало (7±5) %, дворічного виживання не було, при експлоративних лапаротоміях (±ХТ) однорічного виживання не було. При оцінці показників якості життя (SF 36) у групах хворих після кріодеструкції пухлини, шунтувальних операцій, експлоративних лапаротомій при майже однаковій поширеності пухлинного процесу відзначалося істотне збільшення показників якості життя як за шкалою фізичного, так і психічного здоров'я у першій групі пацієнтів, що, головним чином, пов'язуємо з ліквідацією болювого синдрому.

Частота ускладнень після паліативних ПДР склала 47,3 %, летальність – 15,9 %, що істотно вище порівняно з шунтувальними операціями. Разом з тим

якість життя через 3 місяці після операції була значно вища за всіма доменами (SF 36) після паліативних резекцій, ніж після шунтувальних операцій. Виживання після паліативних резекцій (в комбінації з післяопераційною ХРТ) також було істотно вищим, ніж після шунтувальних втручань: однорічне – (72±9) %, дворічне – (34±7) %, трирічне – (24±9) %, чотирирічне – (7±7) %, медіана – 16 міс.

Летальність після ПДР склала 10,4 % (померли 7 пацієнтів) (стандартних – 10,7 %, розширених + розширених радикальних – 10,3 %), після ДР – 13,3 % (2 пацієнти), ТПЕ – 40 % (4 пацієнти). Причинами летальних результатів були панкреонекроз кукси підшлункової залози (3 пацієнти), гостра печінково-ниркова недостатність (4 пацієнти), тромбоз судинних трансплантатів (2 пацієнти), некроз кукси шлунка (1 пацієнт), гостра серцево-судинна недостатність (2 пацієнти), пневмонія (1 пацієнт). Частота ранніх післяопераційних ускладнень після стандартних та розширених ПДР суттєво не відрізнялася (46,4 і 43,4 % відповідно). Частота лімфорей суттєво не відрізнялася в групі стандартних та розширених оперативних втручань, частота діареї була вищою після розширених і розширених радикальних ПДР, ніж після стандартних протягом перших 6 місяців після операції, в подальшому частота діареї була однаковою в обох групах. Якість життя, оцінена з використанням EORTC QLQ-C30 і SF-36, через 3 місяці після операцій не відрізнялася в групі стандартних та розширених операцій. Істотної різниці в частоті і тяжкості синдрому мальасиміляції, ендокринної панкреатичної недостатності у віддалені терміни операції після стандартної і розширеної ПДР не виявлено. Частота місцевих рецидивів після стандартної ПДР склала 12 %, після розширеної – 3 %.

У післяопераційному періоді у всіх хворих застосовувалася ад'ювантна хіміотерапія, вибір якої по можливості базувалася на основі оцінки молекулярно-генетичного профілю пухлини (переважно використовували комбіновані схеми гемцитабін ± фторпіримідини ± препарати платини ± таксани). Однорічне виживання в групі хворих, які перенесли розширені операції в поєднанні з комбінованим лікуванням, склало (81±9) %, дворічне – (51±17) %, трирічне – (43±10) %. У групі хворих після стандартних операцій однорічне виживання склало (78±7) %, дворічне – (36±10) %, трирічне – (14±7) %.

У післяопераційному періоді всім пацієнтам проводили комплексну корекцію нутритивних порушень (постпанкреаторезекційного синдрому), обсяг якої залежав від варіанта і характеру резекції ПЗ, що дозволяло істотно зменшити обсяг метаболічного дефіциту, поліпшити показники якості життя пацієнтів (показники якості життя хворих після ТПЕ

відповідали таким після ПДР), істотно розширити можливості для застосування ХРТ.

**Висновки.** 1. Використання сучасних діагностичних технологій, спрямованих на адекватне стадіювання РПЗ, впровадження розширених радикальних хірургічних втручань, застосування комбінованого лікування (з урахуванням молекулярно-генетичного профілю пухлини) дозволяють поліпшити як безпосередні, так і віддалені результати лікування, сприяють збільшенню тривалості життя пацієнтів і поліпшенню його якості.

2. Стандартні і розширені ПДР при дуктальній аденокарциномі ПЗ характеризуються порівнянною

летальністю і частотою періопераційних ускладнень із тенденцією до збільшення виживання, зменшення частоти місцевих рецидивів у групі розширених операцій, що вимагає подальшого дослідження доцільності використання даних оперативних втручань у комбінації з ад'ювантною хімотерапією.

3. Паліативні резекції ПЗ, незважаючи на велику частоту ранніх післяопераційних ускладнень і летальності порівняно з шунтувальними операціями, приводять до збільшення медіани виживання, дозволяють поліпшити якість життя пацієнтів, ліквідувати хірургічні ускладнення пухлинного процесу і розширюють можливості для застосування хімотерапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. 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 : [monography] / 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 / San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011 // *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.

Отримано 21.09.11