

И.В. МИХАЙЛОВ¹, В.М. БОНДАРЕНКО², Т.Н. НЕСТЕРОВИЧ¹,
В.А. КУДРЯШОВ², С.Л. АЧИНОВИЧ²



РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО БИЛИАРНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹,
У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»², г. Гомель,
Республика Беларусь

Цель. Оценить влияние предварительного билиарного дренирования (ПБД) на результаты хирургического лечения пациентов с раком головки поджелудочной железы.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения 87 пациентов с раком головки поджелудочной железы (ПЖ), оперированных в период с марта 1994 г. по февраль 2016 г. I группу составили 40 пациентов, которым гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) выполнена без предварительного билиарного дренирования (ПБД), II группу – 47 пациентов, которым перед ГПДР проведены дренирующие операции по поводу механической желтухи. Отдаленные результаты проанализированы у 38 пациентов I группы и 41 пациента II группы.

Результаты. Послеоперационные осложнения развились у 14 (35,0%) пациентов I группы и 20 (42,5%) II группы. Наиболее частым осложнением был панкреатит культи, в том числе с развитием несостоятельности панкреатоюноанастомоза (ПЕА). Умер 1 (2,5%) пациент I группы и 4 (8,5%) пациента II группы ($p=0,22$). Статистически значимых различий частоты осложнений у пациентов исследуемых групп не выявлено. Наиболее значительное влияние на отдаленные результаты оказывали такие клиничко-морфологические факторы, как выполнение ПБД, гистологическая форма и степень дифференцировки опухоли. Значительно более высокие показатели выживаемости были получены среди пациентов I группы, перенесших одномоментное хирургическое лечение. Медиана выживаемости пациентов I и II группы, с учетом послеоперационной летальности, составила 15,0 и 11,5 мес., трехлетняя выживаемость – $33,4\pm 7,8\%$ и $3,2\pm 3,1\%$, пятилетняя – $26,7\pm 7,5\%$ и 0% соответственно ($p=0,006$).

Заключение. Крайне низкие показатели выживаемости пациентов, перенесших двухэтапное лечение, свидетельствуют о целесообразности расширения показаний к одномоментному радикальному хирургическому вмешательству при раке головки ПЖ, осложненном механической желтухой.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы, гастропанкреатодуоденальная резекция, билиарное дренирование

Objectives. To determine the impact of preoperative biliary drainage (PBD) on the surgical treatment results of patients with the pancreatic head cancer.

Methods. Short-term surgical treatment results were evaluated in 87 patients with cancer of the pancreatic head who undergo the operation on (March 1994 – February 2016). The group I includes 40 patients with pancreatoduodenectomy without preoperative biliary drainage (PBD), group II – 47 patients with pancreatoduodenectomy and with preoperative biliary drainage for the obstructive jaundice. Long-term results were evaluated in 38 patients of the first group and 41 patients of the second group.

Results. Post-operative complications occurred in 14 (35,0%) patients of the group I and 20 (42,5%) patients of the group II. The most frequent complication was pancreatitis of the stump, including the development of the pancreatojejunostomy leakage (PJA). 1 (2,5%) patient of the group I and 4 (8,5%) patients of the group II died ($P=0,22$). No statistically significant differences for incidence rates complications in the patients of the studied groups were not revealed. Most important factors affecting the long-term results were similar clinical-morphological factors as PBD, histological type and the degree of the tumor differentiation. Significantly higher survival rates were obtained among the patients who underwent one-step surgical treatment (group I). The survival median time for the patients of the I and II groups, taking into account the postoperative lethality made 15,0 and 11,5 months, 3-year survival – $33,4\pm 7,8\%$ and $3,2\pm 3,1\%$, 5-year survival – $26,7\pm 7,5\%$ and 0% respectively.

Conclusion. The extremely low survival rate of patients underwent two-step treatment testifies to the expediency of extension for the indications of one-step surgery for cancer of the pancreatic head, complicated by the obstructive jaundice.

Keywords: cancer of the pancreas head, gastropancreatoduodenectomy, biliary drainage, survival rates, pancreatojejunostomy failure, complications, lethality

Novosti Khirurgii. 2017 May-Jun; Vol 25 (3): 286-291

Surgical Treatment Results of Cancer of the Pancreatic Head, Depending on Preoperative Biliary Drainage

I.V. Mikhailov, V.M. Bondarenko, T.N. Nesterovich, V.A. Kudryashov, S.L. Achinovich

Введение

Рак поджелудочной железы (ПЖ) характеризуется высокой агрессивностью клинического течения и самыми низкими среди злокачественных новообразований показателями выживаемости пациентов: однолетняя летальность достигает 79,1%, пятилетняя выживаемость составляет 8-11%, медиана выживаемости – 14 мес. [1]. Чаще опухоль локализуется в головке ПЖ, при этом типичным проявлением заболевания является механическая желтуха, развивающаяся вследствие опухолевой обструкции общего желчного протока. На момент диагностики рака головки ПЖ данное осложнение имеется у подавляющего большинства (85%) пациентов [2]. Выполнение радикальной операции на фоне некупированной механической желтухи потенциально способно повысить риск развития послеоперационных осложнений из-за угрозы развития печеночной недостаточности. В связи с этим на первом этапе лечения, как правило, проводится предварительное билиарное дренирование (ПБД). Показанием к ПБД в большинстве случаев считается уровень общего билирубина выше 60-100 мкмоль/л. В то же время сама процедура ПБД также несет риск осложнений, в связи с чем является предметом дискуссий. Мета-анализ проведенных в последние десятилетия исследований не выявил преимуществ оперативных вмешательств с ПБД в отношении частоты послеоперационных осложнений и летальности [2, 3]. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования, включавшего более 200 пациентов, оперированных по поводу рака головки ПЖ, свидетельствуют о более высокой частоте осложнений при операциях с ПБД, чем при одномоментных вмешательствах [4]. Имеются данные о негативном влиянии ПБД и на отдаленные результаты лечения [5]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о нецелесообразности рутинного выполнения ПБД. Данное вмешательство, по мнению авторов, показано пациентам с резко выраженной желтухой, холангитом и при планируемой неоадьювантной химиотерапии или лучевой терапии. Кроме того, выполнение ПБД может быть оправдано у пациентов, которым раннее проведение радикальной операции невозможно по логистическим причинам, из-за необходимости направления на операцию в медицинские центры более высокого уровня [2, 3, 4, 5].

Цель. Оценить влияние предварительного билиарного дренирования (ПБД) на результаты лечения пациентов с раком головки поджелудочной железы.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения 87 пациентов с раком головки ПЖ, оперированных в период с марта 1994 по февраль 2016 г. I группу составили 40 пациентов, которым гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) выполнена без ПБД, II группу – 47 пациентов, которым перед ГПДР проведены дренирующие операции по поводу механической желтухи. Основным показанием к проведению ПБД являлся уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л. В послеоперационном периоде курсы химиотерапии (ХТ), в большинстве случаев в виде монотерапии гемцитабином по стандартной схеме, были проведены 14 (37%) пациентам I группы и 14 (34%) пациентам II группы ($P=0,82$). Лучевая терапия (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 50-56 Гр проводилась в послеоперационном периоде после нерадикальных (R2) операций у 1 (3%) пациента I группы и 3 (7%) пациентов II группы ($p=0,34$).

При клинической характеристике исследуемых групп (возраст, уровень билирубина) использовались параметрические показатели описательной статистики (среднее, стандартное отклонение), их различия оценивались с помощью критерия Стьюдента. Анализ структуры оперативных вмешательств, частоты осложнений и летальности проводился с использованием непараметрического критерия χ^2 .

К случаям послеоперационной летальности относили смерть в течение 60 дней после операции, а также госпитальную летальность. Отдаленные результаты проанализированы у 38 пациентов I группы и 41 пациента II группы, со сроками наблюдения от 14 до 151 мес., дата получения информации об отдаленных результатах лечения – 15.03.2017. При анализе отдаленных результатов оценивались медиана общей выживаемости и наблюдаемая актуальная выживаемость методом Каплана-Мейера (приведена кумулятивная выживаемость и стандартная ошибка). Различия показателей выживаемости оценивались с помощью лог-рангового критерия. С целью оценки прогностического веса основных клинико-морфологических факторов проведен анализ с использованием регрессионной модели Кокса, статистическая значимость результатов оценивалась с помощью критерия Вальда.

Клинико-морфологическая характеристика пациентов исследуемых групп и структура оперативных вмешательств. Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту статистически значимо не различалось: средний возраст у

Таблица 1
Распределение пациентов по стадиям
опухолевого процесса

Стадия	I группа (n=40)		II группа (n=47)		P (°)
	n	%	n	%	
A	1	2			p>0,05
B	5	13	7	15	
A	18	45	22	47	
B	16	40	17	36	
V			1	2	

пациентов I и II групп составил $58,3 \pm 10,6$ и $54,4 \pm 9,7$ года ($M \pm \sigma$) соответственно ($p > 0,05$). Гендерная структура при этом была различной: в I группе мужчин было 18 (45%), женщин 22 (55%), во II группе преобладали мужчины – 34 (72%), женщин было 13 (28%) ($p = 0,01$). Распространенность опухолевого процесса в исследуемых группах была практически идентичной (таблица 1). Учитывая, что основным показанием для выполнения дренирующего вмешательства (и, соответственно, включения во II группу) являлся уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л, полученные данные свидетельствуют об отсутствии зависимости уровня холемии от степени распространенности рака головки ПЖ.

У пациентов I группы механическая желтуха имела место в 25 (63%) случаях, у 14 (35%) уровень общего билирубина превышал 100 мкмоль/л, в том числе у 2 (5%) превышал 200 мкмоль/л (составил 237 и 239 мкмоль/л). Средний уровень билирубина перед выполнением ГПДР у пациентов I и II групп составил $77,6 \pm 70,7$ и $33,6 \pm 31,4$ мкмоль/л соответственно

($p < 0,01$). Среди пациентов обеих исследуемых групп механическая желтуха отсутствовала лишь в 16 (18,4%) случаях. Среди вариантов ПБД у пациентов II группы преобладала холецистоэнтеростомия (32 случаях, 68%), реже выполнялась холецистостомия (8 случаев, 17%), холедоходуоденостомия (5 случаев, 11%), чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия (1; 2%) и холедохостомия (1; 2%). Интервал между дренирующей операцией и ГПДР в среднем составил 28 дней.

Структура оперативных вмешательств у пациентов исследуемых групп (таблица 2) статистически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Результаты

Непосредственные результаты. Послеоперационные осложнения развились у пациентов I и II групп в 14 (35,0%) и 20 (42,5%) случаях, соответственно. Наиболее частым осложнением был панкреатит культи, в том числе с развитием несостоятельности панкреатоеюноанастомоза (ПЕА). Статистически значимых различий частоты осложнений у пациентов исследуемых групп не выявлено (таблица 3). Несостоятельность ПЕА чаще развивалась при узком панкреатическом протоке и отсутствии фиброзных изменений железы. Умер 1 (2,5%) пациент I группы и 4 (8,5%) пациента II группы ($p = 0,22$). Причиной смерти явилась несостоятельность на фоне очагового панкреонекроза культи с развитием разлитого перитонита или аррозивного кровотечения (панкреатическая фистула типа “С”). В большинстве случаев (3 из 4) летальных

Таблица 2

Структура операций у пациентов исследуемых групп

Пациенты	ГПДР		Комбинир. операции		В т.ч. с резекцией магистр. вен		Нерадикальные (R2) операции			
	Стандартная	Радикальная								
	n	%	n	%	n	%	n	%		
I группа	39	97,5	1	2,5	10	25,0	8	20,0	1	2,5
II группа	41	87,2	6	12,8	8	17,0	3	6,4	4	9,8

Таблица 3

Структура послеоперационных осложнений и летальности у пациентов исследуемых групп

Послеоперационные осложнения	I группа (n=40)		II группа (n=47)		P (°)
	n	%	n	%	
Несостоятельность ПЕА	4 (1)	10,0	8 (4)	17,0	>0,05
– в том числе с аррозивным кровотечением	2 (1)	5,0	4 (3)	8,5	
Несостоятельность гепатикоеюноанастомоза	1	2,5			
Панкреатит культи	3	7,5	5	10,6	
Желчный перитонит (истечение из ложа желчного пузыря)	1	2,5			
Абсцессы брюшной полости	1	2,5	1	2,1	
Прочие	2	5,0	2	4,3	
Всего	14 (1)	35,0 (2,5)	20 (4)	42,5 (8,5)	

Примечание: в скобках – летальные исходы.

Таблица 4

Стадия	Показатели выживаемости пациентов исследуемых групп с протоковой аденокарциномой				P (лог-ранговый критерий)
	I группы		II группы		
	5-летняя (M±m)	медиана (25; 75 перцентили), мес.	5-летняя (M±m)	медиана (25; 75 перцентили), мес.	
A+IV	37,5±28,6	26,0 (9,0; 62,0)	0	15,0 (10,5; 23,0)	0,27
A	32,1±13,6	13,0 (8,0; 89,3)	0	10,0 (5,3; 18,8)	0,04
B	0	14,0 (9,0; 21,0)	0	10,5 (5,5; 16,0)	0,84
Все стадии	19,3±7,9	14,0 (9,0; 42,9)	0	12,0 (6,0; 19,7)	0,04

исходов ПЕА был наложен на ту же петлю кишки, что и гепатикоеюноанастомоз. В последние годы мы используем вариант реконструкции с наложением ПЕА на изолированную по Ру петлю кишки, что позволяет минимизировать поступление кишечного содержимого в брюшную полость в случае развития несостоятельности анастомоза.

Отдаленные результаты. Наиболее значительное влияние на выживаемость пациентов оказывали такие клиничко-морфологические факторы, как выполнение ПБД, гистологическая форма и степень дифференцировки опухоли. Значительно более высокие показатели выживаемости были получены среди пациентов, перенесших одномоментное хирургическое лечение (I группа). Медиана выживаемости пациентов I и II групп с учетом послеоперационной летальности составила 15,0 и 11,5 мес., трехлетняя выживаемость (M±m) – 33,4±7,8% и 3,2±3,1%, пятилетняя – 26,7±7,5% и 0% соответственно (p=0,006). Проведена оценка степени влияния клиничко-морфологических факторов на показатели общей выживаемости пациентов исследуемых групп с помощью регрессионной модели Кокса. При стратификации пациентов с учетом этапности операции (выполнение ПБД) наибольший вес имели такие признаки, как степень дифференцировки опухоли (p=0,029) и радикальность операции (p=0,035). Среди пациентов I группы благоприятные гистологические формы рака (нейроэндокринные опухоли, муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивным раком, серозная цистаденокарцинома) имели место в 8 случаях, во II группе – в 2 случаях. Медиана выживаемости пациентов I группы с данными гистологическими формами РПЖ составила 25 мес., трехлетняя и пятилетняя выживаемость (M±m) – 50±17,7%, оба пациента II группы умерли в течение года, через 8 и 12 мес. после операции (p= 0,09).

При анализе выживаемости среди пациентов с протоковой аденокарциномой (n=69) показатели также оказались более высокими в I группе (таблица 4). При анализе с учетом

стадии заболевания статистически значимое повышение выживаемости при одномоментных операциях наблюдалось при ПА стадии протоковой аденокарциномы.

Проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с учетом степени дифференцировки протоковой аденокарциномы. При умеренно дифференцированных опухолях статистически значимых различий показателей выживаемости у пациентов исследуемых групп не выявлено. В то же время при низкодифференцированной протоковой аденокарциноме выживаемость у пациентов I и II групп статистически значимо различалась: 1-годичная выживаемость (M±m) составила 53,8±13,8% и 48,4±8,9%, 3-летняя – 38,5±13,5% и 0%, 5-летняя – 28,8±13,1% и 0%, медиана выживаемости – 14,0 и 10,5 мес., соответственно (p=0,018). Низкая выживаемость пациентов II группы гипотетически, может быть связана как с более высоким уровнем билирубина, так и с факторами, обусловленными выполнением дренирующей операции. С целью изучения влияния уровня гипербилирубинемии на отдаленные результаты лечения проведен сравнительный анализ показателей выживаемости у пациентов I группы в зависимости от уровня холемии. При уровне билирубина до 100 мкмоль/л (n=16) и более 100 мкмоль/л (n=14) 5-летняя выживаемость составила 18,8±9,8% и 24,5±12,1% (M±m), медиана выживаемости – 14,0 и 22,6 мес. (p=0,22).

Обсуждение

Отсутствие взаимосвязи между показателями отдаленной выживаемости и уровнем общего билирубина у пациентов I группы позволяет предположить, что и низкая выживаемость у пациентов II группы обусловлена в первую очередь факторами, связанными с выполнением дренирующей операции. При ПБД в подавляющем большинстве случаев проводилась лапаротомия, ревизия брюшной полости и тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли. Данные манипуляции, предположительно, могли способствовать диссеминации опухолевых

клеток, усилению пролиферативных процессов в опухоли и ее быстрому прогрессированию. О более низкой выживаемости пациентов с раком головки ПЖ, перенесших двухэтапное лечение, свидетельствуют и некоторые литературные данные [5]. Выполнение ПБД не привело и к улучшению непосредственных результатов ГПДР, что согласуется с данными других авторов, в том числе использовавших малоинвазивные методики дренирования [2, 3, 4]. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности расширения показаний к одномоментному радикальному хирургическому вмешательству при раке головки ПЖ, осложненном механической желтухой.

Выводы

1. Выполнение ГПДР на фоне механической желтухи при уровне билирубина до 200 мкмоль/л не сопровождается повышением частоты послеоперационных осложнений и летальности в сравнении с двухэтапным лечением с выполнением ПБД.

2. Показатели выживаемости значительно выше у пациентов, оперированных одномоментно, как в целом в исследуемых группах, так и среди пациентов с протоковой аденокарциномой. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности расширения показаний к одномоментному выполнению ГПДР на фоне механической желтухи.

3. Необходима разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики рака головки ПЖ, позволяющего максимально сократить время от обращения пациента за медицинской помощью до проведения радикального хирургического вмешательства.

Адрес для корреспонденции

246012, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Медицинская, д. 2,
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»,
кафедра онкологии,
тел. моб.: +375 29 7346860,
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru,
Михайлов Игорь Викторович

Сведения об авторах

Михайлов И.В., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Бондаренко В.М., врач-онкохирург онкологического абдоминального отделения У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Нестерович Т.Н., ассистент кафедры онкологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко АМ, Шевченко АИ, Кугаенко ИС. Эпидемиология рака поджелудочной железы в XX и начале XXI века. *Патология*. 2013;(1):10-13.
2. Van Heek NT, Busch OR, Van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Minerva Med*. 2014 Apr;105(2):99-107.
3. Kozarek R. Role of preoperative palliation of jaundice in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Aug;20(6):567-72. doi: 10.1007/s00534-013-0612-4.
4. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):129-37. doi: 10.1056/NEJMoa0903230.
5. Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, et al. Negative Impact of Preoperative Endoscopic Biliary Drainage on Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res*. 2015 Sep;35(9):5079-83.

REFERENCES

1. Sidorenko AM, Shevchenko AI, Kugaenko IS. Epidemiologia raka podzheludochnoi zhelezy v XX i nachale XXI veka [Epidemiology of pancreatic cancer in the XX and beginning of the XXI century]. *Patologiya*. 2013;(1):10-13.
2. Van Heek NT, Busch OR, Van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Minerva Med*. 2014 Apr;105(2):99-107.
3. Kozarek R. Role of preoperative palliation of jaundice in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Aug;20(6):567-72. doi: 10.1007/s00534-013-0612-4.
4. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):129-37. doi: 10.1056/NEJMoa0903230.
5. Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, et al. Negative Impact of Preoperative Endoscopic Biliary Drainage on Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res*. 2015 Sep;35(9):5079-83.

Address for correspondence

246012, Republic of Belarus,
Gomel, Medicinskaya, 2,
Gomel State Medical University,
Department of Oncology
tel.: 375 29 7346860,
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru,
Igor V. Mihailov

Information about the authors

Mikhailov I.V. PhD, Ass. Professor, Head of department of the oncology, EE "Gomel State Medical University".

Bondarenko V.M. Oncosurgeon of the oncologic abdominal department, E "Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary".

Nesterovich T.N. Assistant of department of the oncology, EE "Gomel State Medical University".

Kudryashov V.A. Head of oncologic abdominal

УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Кудряшов В.А., заведующий онкологическим абдоминальным отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Ачинович С.Л., к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

department of E “Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary”.

Achinovich S.L. PhD, Head of pathoanatomical department of E “Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary”.

Информация о статье

Поступила 27 декабря 2016 г.

Принята в печать 27 февраля 2017 г.

Доступна на сайте 4 мая 2017 г.

Article history

Received 27 December 2016

Accepted 27 February 2017

Available online 4 May 2017