

Обзор литературы

DOI: 10.16931/1995-5464.2016484-92

Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки: лечение и прогноз

Патютко Ю.И.¹, Котельников А.Г.¹, Кудашкин Н.Е.¹,
Поляков А.Н.¹, Мороз Е.А.¹, Ястребова Е.В.²

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

В обзоре представлены ключевые данные мировой литературы о результатах хирургического и комбинированного лечения больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки и иммунофенотипическая гетерогенность; это обуславливает различия в прогнозе и необходимость учета при выборе лечения. Указанные данные в определенной мере соотносятся с собственным крупнейшим в мире опытом авторов.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, большой сосочек двенадцатиперстной кишки, поджелудочная железа, рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки, хирургическое лечение, прогноз, адъювантное лечение.

Major Duodenal Papilla Cancer: Treatment and Prognosis

Patyutko Yu.I.¹, Kotel'nikov A.G.¹, Kudashkin N.E.¹,
Polyakov A.N.¹, Moroz E.A.¹, Yastrebova E.V.²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation;
23, Kashirskoye Shosse, 115478, Moscow, Russian Federation

² Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation; 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

The review presents key data of the world literature about the results of surgical and combined treatment of patients with major duodenal papilla cancer and immunophenotypic heterogeneity. This causes the difference in the prognosis and treatment. These data are correlated in some degree with authors' own experience that is the largest in the world.

Key words: duodenum, major duodenal papilla, pancreas, major duodenal papilla cancer, surgical treatment, prognosis, adjuvant therapy.

Эпидемиологические и демографические особенности больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки

Заболеваемость раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) составляет порядка 0,5–0,6 человек на 100 тысяч населения. Для сравнения, заболеваемость раком поджелудочной железы (ПЖ) варьирует от 6 до 12 человек на 100 тысяч населения в странах, где ведется соответствующий учет. Таким образом, заболеваемость раком БСДПК не менее чем в 10 раз меньше заболеваемости раком ПЖ. В структуре больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, без учета больных раком желчного пузыря и внутриспеченочных желчных протоков, на долю больных раком БСДПК приходится 6–20%. Средний возраст заболевших и подвергнутых хирургическому лечению варьирует от 50 до 67 лет. Относительное число оперированных мужчин составляет 55–65%, женщин – 35–45% [1–5].

Средний возраст пациентов, оперированных по поводу рака БСДПК в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, составил 57 ± 10 лет, различий по гендерным характеристикам не отмечено.

Гистотопографические особенности БСДПК

Гистоморфологические исследования БСДПК, проведенные отечественными исследователями на значительном аутопсийном материале (Брискин Б.С. и др., 2003) [6], позволили уточнить гистотопографию терминального отдела общего желчного протока (ОЖП) и протока поджелудочной железы (ППЖ) в месте их соединения. БСДПК, вопреки устоявшемуся мнению, не является полостью, ампулой, в которую общим устьем или по отдельности впадают терминальные отделы ОЖП и ППЖ. Это не полое аденофиброзно-мышечное образование, в котором проходят, постепенно суживаясь, терминальные отделы ОЖП и ОПП. Указанное аденофиброзно-

мышечное образование является утолщением стенок протоков, пролабирующих в просвет ДПК. БСДПК по сути является продолжением ОЖП или обоих протоков, в которых нет собственных отдельных сфинктеров, регулирующих поступление желчи и панкреатического сока, а имеется единый для упомянутых протоков мышечный сфинктерный аппарат, образованный мышечным слоем стенки ДПК [6].

Гистологические и иммуногистохимические типы рака БСДПК

Аденокарциномы БСДПК развиваются в эпителии слизистой оболочки ДПК, покрывающей сосочек, или в эпителии слизистой оболочки ОЖП и ППЖ на уровне стенки кишки или их внутрикишечной части. Это определяет два гистоморфологических типа аденокарцином — интестинальный (кишечный) и панкреатобилиарный (поджелудочно-желчный) тип. На долю интестинального типа (ИТ) приходится 27–60% наблюдений, на долю панкреатобилиарного типа (ПБТ) — 16–40% аденокарцином БСДПК. Выделяют еще неопределенный, смешанный тип опухоли, в котором присутствуют гистоморфологические признаки обоих типов [3, 7, 8]. Большая часть инвазивных аденокарцином БСДПК (85–95%) имеет тубулярное строение [9].

Интестинальный тип аденокарциномы БСДПК характеризуется наличием простых или кривоизвитых тубулярных желез, нередко формирующих солидные поля. Железы выстланы атипичным цилиндрическим эпителием, иногда содержащим бокаловидные клетки.

Панкреатобилиарный тип аденокарциномы характеризуется выраженной десмопластической стромой, в которой располагаются железы, выстланные однослойным кубическим или цилиндрическим эпителием с признаками более выраженной атипии, чем при интестинальном типе. Железы могут формировать папиллярные структуры, в менее дифференцированных опухолях клетки образуют небольшие солидные пласты [2, 9–11].

Для ИТ аденокарциномы БСДПК характерен следующий иммунофенотип: CK20, MUC2, CDX2, V-catenin, для ПБТ — CK7, в меньшей степени — MUC1. Для ПБТ экспрессия CK20 и MUC2 не характерна. Согласно данным N. Kumari и соавт. (2013) классифицировать типы рака БСДПК на основании только иммуногистохимических маркеров не следует. Иммуногистохимическое исследование особенно полезно в неясных ситуациях, например при низкодифференцированных аденокарциномах или аденокарциномах смешанного типа. В абсолютном большинстве наблюдений для дифференциальной патоморфологической диагностики типов аденокарцином БСДПК достаточно рутинной микроскопии [1, 12, 13].

Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком БСДПК

Резектабельность при раке БСДПК достигает 96% [14]. Представленные в современной литературе серии оперированных больных включают от 20 до 152 наблюдений. Единственная группа больных раком БСДПК, состоящая из 297 на-

Патютко Юрий Иванович — доктор мед. наук, профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. **Котельников Алексей Геннадьевич** — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. **Кудашкин Николай Евгеньевич** — канд. мед. наук, научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. **Поляков Александр Николаевич** — канд. мед. наук, научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. **Мороз Екатерина Анатольевна** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. **Ястребова Елена Вячеславовна** — аспирантка кафедры онкологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Для корреспонденции: Ястребова Елена Вячеславовна — 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, комн. 1410, Российская Федерация. Тел.: 8-916-174-83-90. E-mail: alyona20.03@mail.ru

Patyutko Yuriy Ivanovich — Doct. of Med. Sci., Professor, Chief of the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Kotel'nikov Aleksey Gennadievich** — Doct. of Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Kudashkin Nikolay Evgenievich** — Cand. of Med. Sci., Researcher of the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Polyakov Aleksandr Nikolaevich** — Cand. of Med. Sci., Researcher of the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Moroz Ekaterina Anatolievna** — Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Pathology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Yastrebova Elena Vyacheslavovna** — Postgraduate Student, Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

For correspondence: Yastrebova Elena Vyacheslavovna — Off. 1410, 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-916-174-83-90. E-mail: alyona20.03@mail.ru

блюдений, представлена в составе более обширной группы больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны в самом большом международном рандомизированном исследовании ESPAC-3 (European Study Group for Pancreatic Cancer), объединившем когорты анализируемых больных из 100 медицинских центров 18 стран мира за период с 2000 по 2008 г. [3].

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БСДПК является панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Операция выполняется в двух вариантах: гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) и ПДР с сохранением привратника (ППДР). Как ГПДР, так и ППДР выполняется в стандартном варианте. Учитывая, что даже в современных сериях анализируемых больных раком БСДПК встречается расширенная ГПДР (по данным T.S. Schiergus и соавт. (2015), например, примененная у 5% оперированных), следует отметить, что указанная операция отличается от стандартной объемом лимфаденэктомии и нейродиссекции. При расширенной операции, помимо стандартной лимфаденэктомии и нейродиссекции, выполняют циркулярное скелетирование верхней брыжеечной артерии, включая ее левую полуокружность на значительном протяжении, удаление лимфоузлов вдоль верхнего и нижнего края тела ПЖ и иссечение парааортальных лимфоузлов от аортального отверстия в диафрагме до уровня нижней брыжеечной артерии [15].

Не исключена из арсенала хирургических операций по поводу рака БСДПК так называемая папиллэктомия, или локальная резекция. Суть операции состоит в следующем. Выполняется продольная дуоденотомия. Из просвета кишки осуществляется резекция двенадцатиперстной кишки в пределах неизменной слизистой в парапапиллярной области, на расстоянии 0,5–1 см от видимой границы опухоли, включая резекцию прилежащих отделов головки ПЖ с пересечением терминальных отделов ОЖП и ППЖ. Во время реконструктивного этапа при сшивании протоков со стенкой двенадцатиперстной кишки обеспечивается сохранение адекватного диаметра просвета протоков. Операция допустима при тяжелом общем состоянии больного локализованным раком БСДПК, не позволяющем надеяться на благоприятный исход стандартной ПДР [16, 17].

На долю ППДР приходится 42–82,6% всех ПДР по поводу рака БСДПК. В большинстве представленных серий относительное число ППДР и ГПДР достоверно не различается [18–20].

Медиана продолжительности стандартной панкреатодуоденальной резекции по поводу рака БСДПК варьировала от 283 до 342 мин (показатели изменялись от 131 до 968 мин) [1, 19, 21],

средний объем интраоперационной кровопотери – от 500 до 645 мл (разброс показателей от 120 до 8500 мл).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу рака БСДПК хирургическое лечение проведено 221 больному: стандартная ГПДР – 212 больным, расширенная ГПДР – 7 больным, ППДР – всего 2 больным. Средняя продолжительность стандартной ГПДР составила $224 \pm 32,9$ мин (от 160 до 280 мин), средний объем кровопотери – 1207 ± 770 мл (от 400 до 3500 мл).

Уровень послеоперационных осложнений и летальности также колеблется в широких пределах и в значительной степени зависит от анализируемого периода. Ранние серии наблюдений характеризовались более высокими показателями осложнений и летальности после ПДР, составляющими соответственно 65 и 12–19% [5]. Максимальный показатель летальности после ПДР в 70–80-х годах XX века, который нам встретился в литературе, составил 33% [21]. На протяжении последних 15 лет процент осложнений после стандартной ПДР колеблется от 30 до 59%, летальности – от 1,3 до 9%. Наиболее часто в литературе фигурируют показатели летальности от 2,4 до 6,5% [1, 2, 5, 19, 22, 23]. Важно отметить, что на показатель послеоперационной летальности существенное влияние оказывает срок оценки летальности после операции: 30, 60 дней или летальность учитывается вне зависимости от временного интервала после операции, только по факту смерти от осложнения, связанного с операцией.

Основной фактор, который определяет различия в показателях осложнений и летальности после ПДР по поводу рака БСДПК по сравнению с аналогичной операцией по поводу рака головки ПЖ, – это состояние поджелудочной железы. При раке БСДПК поджелудочная железа в морфофункциональном отношении является наиболее полноценной; фиброз или не выражен, или минимален, ППЖ, как правило, не расширен. Это повышает риск развития острого панкреатита и несостоятельности панкреатикодигестивного соустья.

В структуре осложнений ПДР, предпринятой по поводу рака БСДПК, ведущую роль играют внутрибрюшные гнойно-септические осложнения, обусловленные у 60% больных несостоятельностью швов панкреатикодигестивного анастомоза. В настоящее время частота этого осложнения уменьшилась до 12–19%. Частота панкреатических свищей составляет 8–20%, несостоятельности билиодигестивного анастомоза – 2–9%. Частота внутрибрюшных и кишечных кровотечений, которые в 90-е годы занимали второе место в структуре осложнений, сократилась до 4–6%. У 14–29% больных в послеоперационном периоде развивается гастростаз, не по-

звolyающий своевременно перевести больного на энтеральное питание. Основной причиной летальных исходов является сепсис, развивающийся вследствие гнойно-септических осложнений, обусловленных прежде всего несостоятельностью панкреатикодигестивного анастомоза (наблюдается у половины умерших в послеоперационном периоде). Аррозивное кровотечение, обусловленное панкреонекрозом, несостоятельностью панкреатикодигестивного соустья, делит 2–4-е место по частоте в структуре летальных исходов наряду с сердечно-сосудистыми и тромбоэмболическими осложнениями [5, 14, 19, 22, 24].

При сравнении непосредственных результатов ПДР и папиллэктомии выявляется следующее. Частота осложнений ПДР превосходит частоту осложнений папиллэктомии: 30–59% и 8–20% соответственно. Сведения о летальности после папиллэктомии в изученной литературе отсутствуют. Частота несостоятельности панкреатикодигестивного соустья и панкреатических свищей после ПДР составляет 14–20%, что достоверно превосходит частоту указанных осложнений папиллэктомии, после которой их практически нет. Несостоятельность билиодигестивного анастомоза и подтекание желчи в сравниваемых сериях: после ПДР – 0–2,2%, желчеистечение после папиллэктомии – 4–10%. Частота гастростаза: после ПДР – 14%, после папиллэктомии – 20%. Частота внутрибрюшного кровотечения: после ПДР – 8%, после папиллэктомии осложнение не отмечено. Также после ПДР больше частота сердечно-легочных осложнений по сравнению с папиллэктимией. Переносимость больными ПДР в целом хуже, чем папиллэктимией, хотя частота желчеистечения и гастростаза после папиллэктомии выше [5, 22].

Частота осложнений стандартной ГПДР по поводу рака БСДПК в РОНЦ им. Н.Н. Блохина за последние 5 лет составила 37%, летальность – 7,9%. В структуре осложнений частота несостоятельности панкреатикодигестивного соустья – 10,5%, несостоятельность билиодигестивного анастомоза – 7,9%, наружный панкреатический свищ – 7,9%, послеоперационные кровотечения в области операции и из острых язв желудочно-кишечного тракта – 5,3%. Причиной летальности явился панкреонекроз, обусловивший сепсис.

Средняя продолжительность расширенной ГПДР по поводу рака БСДПК в РОНЦ им. Н.Н. Блохина составила 365 ± 103 мин ($365–510$ мин), средняя интраоперационная кровопотеря – 2642 ± 1375 мл ($500–5000$ мл). Частота осложнений – 86%, летальных исходов не было. Наиболее частым осложнением, как и ожидалось, явилась послеоперационная диарея – 71,4%. Это специфическое осложнение обусловлено денервацией кишки при циркулярной лимфаденэктомии и нейродиссекции вокруг верхней

брыжеечной артерии. Достаточно высокая частота несостоятельности панкреатикодигестивного соустья (57%) обусловлена более дистальным расположением линии пересечения железы и мобилизацией ее культи на большем протяжении. Чаще выявляли внутрибрюшной абсцесс (28,6%), кровотечение в области операции, пневмонию, сахарный диабет, инфаркт миокарда (по 14,3%). Частота других осложнений достоверно не отличалась от таковой при стандартной операции.

Выживаемость в отдаленном периоде и факторы прогноза

Общая пятилетняя выживаемость после хирургического лечения варьирует в очень широких пределах: 24–68%, медиана общей продолжительности жизни – 22–55 мес. Среди факторов, определяющих отдаленный прогноз для оперированных больных, рассматривают возраст, общее состояние больного, размеры первичной опухоли, Т3 или Т4 первичной опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, стадию заболевания, инвазию в сосуды, в том числе лимфатические, степень дифференцировки опухоли, гистоморфологический тип рака, экспрессию PTEN (ген-супрессор опухоли) и другие иммуногистохимические маркеры, характер операции (ПДР или папиллэктомия), наличие резидуальной опухоли (R), дооперационный уровень СА-19.9 в крови, наличие тяжелых послеоперационных осложнений, послеоперационные панкреатические свищи, интраоперационную гемотрансфузию, периоперационное противоопухолевое лечение.

В двух исследованиях возраст оперированных больных старше 65 лет и не менее 75 лет признан фактором плохого прогноза, причем возраст не менее 75 лет подтвержден как независимый фактор отдаленного прогноза [1, 23]. Низкий статус общего состояния больного (ECOG-2) связан с плохим прогнозом в однофакторном анализе [19]. В исследовании O. Colussi и соавт. (2015) этот фактор подтвержден как независимый [23]. Размеры первичной опухоли более 2 см ассоциируются с достоверным ухудшением выживаемости в исследованиях J.F. Feng и соавт. (2012) и A. Westgaard и соавт. (2013). В первом исследовании роль этого фактора подтверждена многофакторным анализом [2, 22]. Как и ожидалось, градации 3 и 4 категории Т признаны прогностически значимыми во многих исследованиях [4, 19, 20, 22, 23]. В исследовании J.F. Feng и соавт. (2012) показана также прогностически независимая роль этого фактора [22]. Метастазы в регионарных лимфоузлах оказались достоверно влияющими на выживаемость в однофакторном анализе [1–3, 19, 20, 22, 25] и многофакторном анализе [1–4, 20, 21]. Стадия заболевания (IIb–III) достоверно отрицательно влияла на выживаемость.

мость оперированных больных в однофакторном [19, 22, 23] и многофакторном анализе [22, 23]. Микрососудистая инвазия, включая инвазию лимфатических сосудов, доказала свое негативное прогностическое значение как в однофакторном [2, 19], так и многофакторном анализе [19]. Степень дифференцировки опухоли (G3/4) считается достоверно влияющим на прогноз фактором как в однофакторном [2, 4, 16, 19, 20, 22], так и многофакторном анализе [4, 23].

Особое внимание в последнее время стали уделять гистоморфологическому типу опухоли как достоверному фактору отдаленного прогноза. Так, в германо-американском исследовании T.S. Schiergens и соавт. (2015) показано, что общая пятилетняя выживаемость после хирургического и комбинированного лечения при интестинальном типе рака БСДПК составила 57%, медиана общей выживаемости — 98 мес, при панкреатобилиарном типе рака БСДПК — 19% и 25 мес соответственно ($p = 0,001$). Подтверждена независимая прогностическая роль ПБТ рака БСДПК. Для ПБТ рака характерны большая местная распространенность опухоли, более высокая частота перинеуральной инвазии и тенденция к преобладанию низкодифференцированных форм опухоли по сравнению с ИТ рака БСДПК [1]. Похожие показатели выживаемости обнаружены в норвежском исследовании A. Westgaard и соавт. (2013): общая пятилетняя выживаемость при ИТ рака составила 58%, медиана — 60 мес, при ПБТ рака — 27%, медиана — 27 мес ($p = 0,015$). Также подтверждена независимая отрицательная прогностическая роль ПБТ рака БСДПК [5]. В многоцентровом рандомизированном исследовании ESPAC-3 (Neoptolemos J.P. et al., 2012) медиана общей выживаемости в группе ИТ рака БСДПК составила 56 мес, что превосходит медиану выживаемости в группе больных с ПБТ рака — 43 мес, хотя различия были статистически недостоверными. Достоверная разница отмечена при сравнении показателей безрецидивной выживаемости: при ИТ рака она составила 45,7 мес, при ПБТ рака — 20,6 мес ($p = 0,01$) [3]. По данным D.K. Chang и соавт. (2013), медиана общей выживаемости после хирургического лечения при ИТ рака составила 115 мес, при ПБТ — 16 мес ($p = 0,001$) [26]. Следует отметить, что в исследовании O. Colussi и соавт. (2015) прогностическая роль гистологического фенотипа опухоли не подтвердилась. Авторами предложена шкала риска рецидива заболевания, в которой гистоморфологический тип рака вообще не учитывается: 0 баллов (стадия I и IIa, G1, возраст <75 лет, ECOG 0–1), 1 балл (стадия IIb–III, G2, ECOG 2), 2 балла (G3,4, возраст ≥75 лет). Вероятность рецидива низкая — 0 баллов (безрецидивная пятилетняя выживаемость — 73,5%), умеренная — 1–2 балла (безрецидивная пятилетняя выживаемость — 41,6%), высокая — более 2 баллов (безрецидивная пятилетняя выживаемость — 18,2%) [23].

Высокая экспрессия гена опухолевой супрессии PTEN, определяемая иммуногистохимическим методом, коррелировала с достоверно более высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости (175 ± 11 и $161 \pm 11,7$ мес соответственно) по сравнению с низкой экспрессией. Низкую экспрессию этого гена выявляют в 23% наблюдений; она ассоциируется с метастазами в регионарных лимфоузлах, распространенной стадией заболевания, высокой частотой рецидива болезни, низкой выживаемостью [27].

Иммунофенотип ПБТ рака БСДПК с гиперэкспрессией СК7 и отсутствием экспрессии MUC2 характеризуется худшим прогнозом. Общая пятилетняя выживаемость после хирургического и комбинированного лечения при ПБТ опухоли с экспрессией СК7 составила 20%, при ИТ без экспрессии СК7 — 65% ($p = 0,007$). Для ИТ опухоли с высокой экспрессией MUC2 и СК20 показатели общей пятилетней выживаемости составили 65 и 58% соответственно, что достоверно превосходит пятилетнюю выживаемость при отсутствии экспрессии указанных маркеров — 20 и 22% [1, 13].

Характер операции. В исследовании J.F. Feng и соавт. (2012) показано, что характер операции достоверно влияет на отдаленную выживаемость. При III стадии заболевания пятилетняя выживаемость и медиана выживаемости после ПДР составили 38,1% и 41,4 мес, после папиллэктомии — 11,1% и 26,4 мес (различия достоверны). При T3/4 первичной опухоли пятилетняя выживаемость и медиана после ПДР соответствовали 47,4% и 46,2 мес, после папиллэктомии — 18,2% и 26,2 мес (различия достоверны). При N1 пятилетняя выживаемость и медиана после ПДР составили 36,8% и 43,9 мес, после папиллэктомии — 11,1% и 22,7 мес (различия достоверны). Лишь только при локализованном раке БСДПК показатели выживаемости после ПДР и папиллэктомии достоверно не различались [22].

Наличие резидуальной опухоли (R1, R2) как прогностически значимый фактор подтверждено в ондофакторном анализе в трех исследованиях, но ни в одном из них, что удивительно, не выявлена независимая роль данного фактора [2, 19, 28]. Обращает внимание необычайно высокая частота R1 резекции при ПБТ рака БСДПК — 38%, при ИТ — 16% (Westgaard A. et al., 2013). Концентрация СА-19.9 в крови до хирургического лечения оказала достоверное влияние на выживаемость как в однофакторном, так и многофакторном анализе в единственном исследовании [19].

Наличие тяжелых послеоперационных осложнений. Согласно классификации послеопераци-

онных осложнений D. Dindo и соавт. (2004), к тяжелым относят осложнения III–V класса. Прогностическая, в том числе независимая, роль тяжелых послеоперационных осложнений показана в исследовании T.S. Schiergens и соавт. (2015) [1]. Гемотрансфузия как фактор плохого прогноза показана в однофакторном и многофакторном исследовании [19].

Адьювантное лечение. Общеизвестно, что в период наблюдения от 28 до 49 мес приблизительно у половины оперированных больных раком БСДПК развивается рецидив заболевания, что является причиной смерти не менее 55% из них. В структуре рецидива заболевания преобладают отдаленные метастазы (75%) как без локорегионарного рецидива, так и с локорегионарным рецидивом. Органы, поражаемые отдаленными метастазами, в порядке убывания частоты их поражения: печень, брюшина, легкие. По мнению S. Bahtia и соавт. (2006), к концу 5-го года наблюдения после хирургического лечения частота локорегионарного рецидива составляет 28%, частота отдаленных метастазов – 51% [4, 19, 20, 23, 28, 29].

Адьювантное использование радиотерапии (до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр с 3–4 полей, в режиме мелкого фракционирования, в ряде серий – расщепленным курсом) с конкурентной, а затем поддерживающей химиотерапией 5-фторурацилом обусловило медиану продолжительности жизни от 39,9 до 67 мес. Без адьювантной химиорадиотерапии этот показатель составил 40–42 мес, различия недостоверны. В ряде исследований отмечен достоверный прирост выживаемости после комбинированного лечения с адьювантной химиорадиотерапией только при неблагоприятных факторах прогноза: низкой дифференцировке опухоли, T3/4, N1. Ранее рандомизированное исследование EORTC (1999) и более позднее исследование с конкурентным использованием внутриартериальной химиотерапии вместе с радиотерапией M.J. Morak и соавт. также не выявили преимуществ в выживаемости после адьювантной радиохимиотерапии [4, 18, 20, 28, 30–32].

Преобладание в структуре рецидива заболевания отдаленных метастазов, наряду с недостаточной эффективностью профилактической послеоперационной радиохимиотерапии, заставляет отдавать предпочтение адьювантной системной химиотерапии. В качестве адьювантной химиотерапии применяют монокимиотерапию гемцитабином, а также комбинированные схемы на основе гемцитабина или оксалиплатина [23].

Комбинированное лечение с адьювантной многокурсовой химиотерапией гемцитабином при ПБТ рака БСДПК обуславливает общую пятилетнюю выживаемость 25% и медиану общей выживаемости 32 мес. Хирургическое лечение

без адьювантной химиотерапии при этом фенотипе рака БСДПК сопровождается общей пятилетней выживаемостью всего 15% и медианой общей выживаемости 13 мес ($p = 0,013$), что достоверно не отличается от результатов хирургического лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы. При ИТ рака БСДПК адьювантная химиотерапия гемцитабином характеризовалась парадоксальными результатами: пятилетняя выживаемость составила 32%, медиана – 35 мес; в отсутствие адьювантной терапии гемцитабином – 66%, медиана – 112 мес. Авторы предполагают, что указанные данные связаны с особенностями иммунофенотипа ИТ рака БСДПК: при ИТ рака без экспрессии MUC2 и CK20, характерных для этого гистоморфологического типа опухоли, пятилетняя выживаемость была достоверно меньше, чем при их экспрессии. Следовательно, если в группе больных ИТ рака БСДПК, перенесших комбинированное лечение с адьювантной химиотерапией гемцитабином, было больше больных с MUC2- и CK20-, а в группе хирургического лечения без адьювантной химиотерапии преобладали больные с обычным иммунофенотипом ИТ опухоли (MUC2+ и CK20+), то более низкие показатели выживаемости в группе адьювантной химиотерапии могли быть связаны с иммунофенотипическими различиями сравниваемых популяций [1].

В исследовании O. Colussi и соавт. (2015) адьювантная монокимиотерапия гемцитабином, а также комбинированная химиотерапия на основе гемцитабина или оксалиплатина сопровождалась более низкими показателями общей и безрецидивной пятилетней выживаемости (59,2 и 44,7%) по сравнению с группой только хирургического лечения – 75,1 и 50,8% [23].

В крупнейшем международном рандомизированном исследовании ESPAC-3, вне зависимости от гистоморфологической дифференцировки рака БСДПК, не показаны достоверные преимущества в выживаемости в группе адьювантной терапии по сравнению с группой только хирургического лечения, хотя достигнута статистически достоверная разница в медиане общей выживаемости между подгруппой адьювантной химиотерапии гемцитабином (70,8 мес) и контрольной группой без адьювантной химиотерапии (40,6 мес). В этом же исследовании исключительно методом множественного регрессионного анализа достоверно показана значимость адьювантной химиотерапии в группе R0 резекции (58,4 против 45,1 мес) [3, 33]. В более раннем рандомизированном исследовании в Японии T. Takada и соавт. (2002) не показали достоверного увеличения выживаемости среди больных так называемым периапулярным раком от адьювантной химиотерапии с 5-фторурацилом или митомицином [34].

Обращает внимание тот факт, что во всех рандомизированных исследованиях по оценке эффективности адъювантного лечения исследуемая группа больных — это больные так называемым периапулярным раком, то есть группа, включающая больных раком различных локализаций, в том числе головки ПЖ, что, конечно, уменьшает ценность этих исследований.

Из 221 больного, оперированного в объеме ПДР по поводу рака БСДПК в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, перенесли операцию и были прослежены в отдаленные сроки 196 пациентов. Однолетняя выживаемость составила $91 \pm 2\%$, двухлетняя — $70 \pm 4\%$, трехлетняя — $58 \pm 4\%$, четырехлетняя — $53 \pm 4\%$, пятилетняя — $47 \pm 5\%$, медиана — 55 мес. Показатели выживаемости после стандартной ГПДР: пятилетняя — $49 \pm 5\%$, медиана — 58 мес. После расширенной ГПДР пятилетняя выживаемость составила $17 \pm 15\%$, медиана — 16 мес. С 2011 г. оперированным больным проводим адъювантную химиотерапию по схеме XELOX (капецитабин 1 г/м^2 внутрь 2 раза в день с 1-го по 14-й день, оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день каждые 3 нед, 6 циклов) или GEMOX (гемцитабин 1 г/м^2 в/в капельно в 1-й, 8-й и 15-й дни, оксалиплатин 100 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 6 циклов). Схема XELOX рекомендована при интестинальном типе рака, GEMOX — при панкреатобилиарном типе рака БСДПК. Комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией проведено 19 больным. Помимо общепринятых клиничко-патологоанатомических характеристик начато изучение прогностической роли гистоморфологического, иммунологического фенотипа опухоли и адъювантного лечения.

● Заключение

Современные гистотопографические исследования БСДПК, патоморфологические исследования рака БСДПК, включая иммунофенотипирование опухоли, свидетельствуют о гетерогенности опухоли, представленной в основном двумя различающимися на световом гистоморфологическом уровне типами: интестинальным и панкреатобилиарным. Иммунофенотип их также различен. Для интестинального типа характерна гиперэкспрессия СК20 и MUC2, для панкреатобилиарного — гиперэкспрессия СК7 и отсутствие экспрессии MUC2 и СК20. Биологические особенности указанных типов определяют патологоанатомические, клинические особенности течения заболевания и прогноз. Отдаленные результаты хирургического лечения больных панкреатобилиарным типом рака БСДПК достоверно не отличаются от показателей выживаемости после хирургического лечения по поводу протокового рака головки ПЖ. Выживаемость после хирургического лечения

по поводу интестинального типа рака близка к результатам хирургического лечения больных раком ДПК.

Роль адъювантного лечения при том и ином типе рака БСДПК продолжают изучать. Учитывая превалирование отдаленных метастазов в прогрессировании заболевания, предпочтение отдают адъювантной химиотерапии на основе оксалиплатина при интестинальном типе рака и на основе гемцитабина при панкреатобилиарном типе рака БСДПК. При панкреатобилиарном типе рака БСДПК адъювантная химиотерапия гемцитабином связана с улучшением выживаемости. При интестинальном типе рака роль адъювантной химиотерапии сомнительна.

● Список литературы / References

1. Schiergus T.S., Reu S., Neumann J., Renz B.W., Niess H., Boeck S., Heinemann V., Bruns C.J., Jauch K.W., Kleespies A. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery*. 2015; 158 (1): 151–161. doi: 10.1016/j.surg.2015.02.001. PMID: 25819575.
2. Westgaard A., Pomianowska E., Clausen O.P.F., Gladhang I.P. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: How does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (2): 430–439. doi: 10.1245/s10434-012-2603-0. PMID: 22956064.
3. Neoptolemos J.P., Malcolm J.M., Cox T.F., Valle J.W., Palmer D.H., McDonald A.C., Carter R., Tebbutt N.C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Charnley R.M., Lacaine F. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012; 308 (2): 147–156. doi: 10.1001/jama.2012.7352. PMID: 22782416.
4. Bahtia S., Miller R.C., Haddock M.G., Donohue J.H., Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo clinic experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66 (2): 514–519. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018. PMID: 16863684.
5. Lindell G., Borch K., Tingstend B., Enell E.L., Ihse I. Management of cancer of the ampullary of Vater: Does local resection play a role? *Digest. Surg.* 2007; 20 (6): 511–515. doi: 10.1159/000073647. PMID: 14506332.
6. Брискин Б.С., Титова Г.П., Эктон П.В., Клименко Ю.Ф. Новый взгляд на структуру запирающего механизма терминального отдела общего желчного протока. *Анналы хирургической гепатологии*. 2003; 8 (1): 63–71. Briskin B.S., Titova G.P., Ektov P.V., Klimenko Yu.F. A new look at the structure of the obturator mechanism of terminal part of common bile duct. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2003; 8 (1): 63–71. (In Russian)
7. Fisher H.P., Zhou H. Pathogenesis and histomorphology of ampullary carcinoma and their precursor lesions. Review and individual findings. *Pathologie*. 2003; 24 (3): 196–203. doi: 10.1007/s00292-003-0617-x. PMID: 12739053.
8. Zhou H., Schaefer N., Wolff M., Fischer H.P. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohisto-

- chemical classification and follow-up. *Am. J. Pathol.* 2004; 28 (7): 875–882. PMID: 15223956.
9. WHO classification of tumors of the digestive system. Edited by F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise. Lyon, 2010. 417 p.
10. Kimura W., Futukawa N., Yamagata S. Different clinico-pathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *JPN J. Cancer Res.* 1994; 85 (2): 161–166. doi: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02077.x. PMID: 7511574.
11. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Klimstra D.S. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts and ampulla of Vater. *Atlas Tumor Pathol.* 2000; 27: 259–316.
12. Международный противораковый союз. TNM-классификация злокачественных опухолей. 6-я редакция. СПб.: Эскулап, 2003. 243 с.
Mezhdunarodnyj Protivorakovyj Soyuz. TNM-klassifikatsiya zlokachestvennykh opukholej [The International Anticancer Union. The TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition.] St-Petersburg: Eshkulap, 2003. 243 p. (In Russian)
13. Kumari N., Prabha K., Singh R.K., Baitha D.K., Krishnani N. Intestinal and pancreatobiliary differentiation in periampullary carcinoma: the role of immunohistochemistry. *Hum. Pathol.* 2013; 44 (10): 2213–2219. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.003. PMID: 23834763.
14. Allema J.H. Surgical treatment of tumors of the pancreatic head region. 1994. 143 p.
15. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. 680 с.
Onkologiya. Klinicheskie rekomendacii. [Oncology. The Clinical Guidelines.] Pod red. M.I. Davydova. M.: Izdatel'skaya gruppa RONC, 2015. 680 p. (In Russian)
16. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 448 с.
Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G. *Khirurgiya raka organov bilio-pankreatoduodenal'noj zony.* [Surgical treatment of bilio-pancreatoduodenal cancer]. Moscow: Meditsina, 2007. 448 p. (In Russian)
17. Атлас хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и желчных путей. Под ред. П.А. Клавьева, М.Г. Сарра, Ю. Фонга; пер. с англ. М.: издательство Панфилова, БИНОМ, 2009. 980 с.
Atlas khirurgii verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta, pecheni, podzheleduchoj zhelezy i zhelchnyh putej. [Atlas of Surgery of the Upper Gastrointestinal Tract, Liver, Pancreas and Biliary Tract.] Pod red. P.A. Klav'ena, M.G. Sarra, Yu. Fonga; per. s angl. Moscow: izdatel'stvo Panfilova, BINOM, 2009. 980 p. (In Russian)
18. Sikora S.S., Balachandran P., Dimri K., Rastogi N., Kumar A., Saxena R., Kapoor V.K. Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancer. *EJSO.* 2005; 31 (2): 158–163. doi: 10.1016/j.ejso.2004.08.013. PMID: 15698732.
19. Klein F., Dietmar J., Bahra M., Pelzer U., Puhl G., Krannich A., Andreou A., Gul S., Guckelberger O. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg.* 2014; 2014: ID970234. doi: 10.1155/2014/970234. PMID: 24723741.
20. Narang A.K., Miller R.C., Hsu Ch.C., Bhatia S., Pawlik T.M., Laheru D., Hruban R.H., Zhou J., Winter J.M., Haddock M.G., Donohue J.H., Schulick R.D., Wolfgang C.L., Cameron J.L., Herman J.M. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital – Mayo Clinic collaboration study. *Radiat. Oncol.* 2011; 6: 126. doi: 10.1186/1748-717X-6-126. PMID: 21951377.
21. Piorkowski R.J., Blievernicht S.W., Lawrence W. Jr., Madariaga J., Horsley J.S. 3rd, Neifeld J.P., Terz J.J. Pancreatic and periampullary carcinoma. Experience with 200 patients over a 12-year period. *Am. J. Surg.* 1982; 143 (2): 189–193. doi: 10.1016/0002-9610(82)90064-2. PMID: 6174049.
22. Feng J.F., Zhou X.M., Mao W.M. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection. *Hippokratia.* 2012; 16 (1): 23–28. PMID: 23930053.
23. Colussi O., Voron T., Pozet A., Hammel P., Sauvanet A., Bachet J.B., Vaillant J.C., Rougier Ph., Nordlinger B., Berger A., Coriat R., Dousset B. Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; results of an AGEO retrospective multicenter cohort. *EJSO.* 2015; 41 (4): 520–526. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.010. PMID: 25680954.
24. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138 (1): 8–13. doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001. PMID: 16003309.
25. Kim K., Chie E.K., Jang J.Y., Kim S.W., Han S.W., Oh D.Y., Im S.A., Kim T.Y., Bang Y.J., Ha S.W. Prognostic significance of tumour location after adjuvant chemoradiotherapy for peri-ampullary adenocarcinoma. *Clin. Transl. Oncol.* 2012; 14 (5): 391–395. doi: 10.1007/s12094-012-0814-2. PMID: 22551547.
26. Chang D.K., Jamieson N.B., Johns A.L., Scarlett C.J., Pajic M., Chou A., Pinese M., Humphris J.L., Jones M.D., Toon C., Nagrial A.M., Chantrill L.A., Chin V.T., Pinho A.V., Rooman I., Cowley M.J., Wu J., Mead R.S., Colvin E.K., Samra J.S., Corbo V., Bassi C., Falconi M., Lawlor R.T., Crippa S., Sperandio N., Bersani S., Dickson E.J., Mohamed M.A., Oien K.A., Foulis A.K., Musgrove E.A., Sutherland R.L., Kench J.G., Carter C.R., Gill A.J., Scarpa A., McKay C.J., Biankin A.V. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (10): 1348–1356. doi: 10.1200/JCO.2012.46.8868. PMID: 23439753.
27. Shroff S., Overman M.J., Rashid A., Shroff R.T., Wang H., Chatterjee D., Katz M.H., Lee J.E., Wolff R.A., Abbruzzese J.L., Fleming J.B., Wang H. The expression of PTEN is associated with improved prognosis in patients with ampullary adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137 (11): 1619–1626. doi: 10.5858/arpa.2012-0418-OA. PMID: 24168499.
28. Romiti A., Barucca V., Zullo A., Sarcina I., Di Rocco R., D'Antonio C., Latorre M., Marchetti P. Tumors of ampulla of Vater: a case series and review of chemotherapy options. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 4 (3): 60–67. doi: 10.4251/wjgo.v4.i3.60. PMID: 22468185.
29. Kim R., Chabot J., WasifSaif M. Adjuvant treatment for ampullary cancer “2011 ASCO Annual Meeting” Chicago I.L., USA; June 3–7, 2011.
30. Ahn D.H., Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. ASCO Educational book, 2014: 112–115.
31. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahmoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennipman A., Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas

- and perampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.* 1999; 230 (6): 776–782. doi: 10.1097/00000658-199912000-00006. PMID: 10615932.
32. Morak M.J., van der Gaast A., Incrocci L., van Dekken H., Hermans J.J., Jeekel J., Hop W.C., Kazemier G., van Eijck C.H. Adjuvant intraarterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and perampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 2008; 248 (6): 1031–1041. doi: 10.1097/SLA.0b013e318190c53e. PMID: 19092348.
33. Neoptolemos J., Moore M., Cox T., Valle J., Palmer D., McDonald A., Carter R., Tebbutt N., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Coxon F., Lacaine F., Middleton M., Ghaneh P., Bassil C., Halloran C., Oláh A., Rawcliffe C., Büchler M. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: a multicenter, international open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J. Clin. Oncol.* 2011; 2a: abstr.
34. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., Nagakawa T., Nakayama T. Is postoperative adjuvant chemotherapy usefull for gallbladder carcinoma? A phase III multicentre prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2012; 95 (8): 1685–1695. doi: 10.1002/cncr.10831. PMID: 12365016.

Статья поступила в редакцию журнала 10.05.2016.

Received 10 May 2016.