

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.33-008.15:616.37-006.6: [616.37+616.342]-089.87-036.8

*О.І. Дронов, С.В. Земсков, І.С. Климнюк, Л.В. Левченко, М.І. Сидоренко**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ***ВПЛИВ ГАСТРОСТАЗУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ
З РАКОМ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ПІСЛЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ**

Проаналізовано стан 133 хворих після панкреатодуоденальної резекції з приводу раку підшлункової залози. Виявлено статистично значущу різницю у виживаності хворих з гастростазом, асоційованими та не асоційованими з післяопераційною панкреатичною фістулою. Також з'ясовано, що статистична різниця є тільки при порівнянні виживаності хворих без гастростазу та хворих з гастростазом і післяопераційною панкреатичною фістулою, на відміну від хворих з гастростазом без післяопераційної панкреатичної фістули. Незважаючи на значну різницю в загальній виживаності між хворими з гастростазом та без нього, післяопераційний гастростаз не можна розглядати як самостійний фактор, що може впливати на довгострокову виживаність хворих на рак підшлункової залози після панкреатодуоденальної резекції.

Ключові слова: гастростаз, рак підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція, післяопераційна панкреатична фістула.

Рак підшлункової залози (РПЗ) входить в сімку найбільш поширених типів раку, щорічно від нього вмирають близько 330 тис. людей у світі [1], 90 % із них протягом одного року від встановлення діагнозу. Тільки 20 % хворих мають шанс на радикальне хірургічне лікування, 5-річна виживаність для цих хворих не перевищує 12–20 %. У 70 % випадків протокова аденокарцинома локалізується в головці підшлункової залози [2]. Сьогодні стандартною хірургічною процедурою в радикальному лікуванні РПЗ цієї локалізації є панкреатодуоденальна резекція по Whipple або її модифікації.

Хірургія підшлункової залози почала розвиватися на межі XIX–XX ст.: перші вдалі спроби часткових панкреатодуоденальних резекцій належать Вілліаму Халстеду (1898 р.) та Вальтеру Каушу (1909 р.) – то були двоетапні операції, що вимагали найвищого рівня підготовки хірургів і бездоганних хірургічних навичок, оскільки кровозберігаючі технології та методики гемотрансфузії на той час були недоступними [3]. Але тільки в

1935 р. вперше було задокументовано панкреатодуоденальну резекцію з повним видаленням дуодену і головки підшлункової залози у виконанні Аллена Уїппля [4], яка майже незмінною виконується й сьогодні. Завдяки розвитку хірургічних технологій та удосконаленню периопераційного догляду пацієнтів, післяопераційна летальність за останні 50 років при цих втручаннях зменшилася з 25 до 2 % [5]. Незважаючи на істотне зменшення показників летальності з 1970 р., частота післяопераційних ускладнень навіть у високоспеціалізованих лікувальних центрах залишається на неприйнятно високому рівні (30–50 %) [5, 6].

Зокрема, найбільш часті специфічні й небезпечні ускладнення після резекції підшлункової залози включають крововтрату, гастростаз та післяопераційну панкреатичну фістулу з можливим подальшим розвитком внутрішньочеревного абсцесу та сепсису [7].

В хірургічній панкреатології неспроможність панкреатоеюнального анастомозу прийнято оцінювати ступенем післяопераційної

панкреатичної фістули згідно Консенсусу ISGPF, 2005 [8]. Частота розвитку післяопераційної панкреатичної фістули складає 13–30 % в залежності від типу резекції підшлункової залози, що, у свою чергу, значно погіршує післяопераційний період.

Гастростаз є поширеним післяопераційним ускладненням резекції підшлункової залози з частотою виникнення від 14 до 61 %. До можливих причин його виникнення відносять травму блукаючого нерва, що призводить до атонії шлунка, резекцію дванадцятипалої кишки, що впливає як на нормальну рухову функцію шлунка, так і на концентрацію гормонів: мотилін і панкреатичний поліпептид, які відіграють важливу роль у нормальній моториці шлунка [9].

Перелічені ускладнення призводять до збільшення перебування хворого в стаціонарі, необхідності повторної операції, відкладеного початку ад'ювантної терапії, а в окремих випадках навіть можуть призвести до смерті [5]. В цілому, вони впливають на реабілітацію пацієнта та є великим економічним тягарем для системи охорони здоров'я.

Декілька нещодавніх досліджень показали негативний вплив післяопераційної панкреатичної фістули на загальну виживаність хворих на РПЗ після резекції підшлункової залози [11, 12].

У зв'язку з цим значна частина зусиль була зосереджена на перегляді технічних особливостей операцій та післяопераційних протоколів для зменшення частоти виникнення цих двох ускладнень.

Попри все, виникнення гастростазу та післяопераційної панкреатичної фістули залишається незмінною проблемою протягом останніх 50 років, а вплив гастростазу на віддалені результати панкреатодуоденальної резекції у пацієнтів з РПЗ досі не вивчений.

Мета дослідження – дослідити вплив гастростазу на загальну виживаність пацієнтів з РПЗ після панкреатодуоденальної резекції.

Матеріал і методи. У вибірку увійшли 133 хворих після панкреатодуоденальної резекції з приводу протокової аденокарциноми головки підшлункової залози, яких було оперовано з 2005 по 2015 р. в клініці кафедри загальної хірургії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця (Київський центр хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози ім. В.С. Земскова на базі КМКЛ № 10). Це ті

пацієнти, які були під диспансерним наглядом, і ми мали з ними зворотний зв'язок, що дало можливість відстежити їх загальну виживаність. Діагноз в усіх випадках було підтверджено гістологічно. Щоб виключити вплив параметра післяопераційної смертності, у вибірку не включили пацієнтів, що померли у післяопераційному періоді. Загальну виживаність розрахували за допомогою кривих Каплана–Маєра. Різниця у виживаності оцінювалась за допомогою Лог-Ранк-тесту. Під час аналізу був урахований також показник післяопераційної панкреатичної фістули, що є частим супутником гастростазу.

Кількість хворих без гастростазу становила 108, з гастростазом – 25. Хворих з гастростазом було розподілено на дві підгрупи: гастростаз + післяопераційна панкреатична фістула (n=16) і гастростаз без післяопераційної панкреатичної фістули (n=9). При відборі пацієнтів враховували тільки гастростазу класу В та С (табл. 1). Гастростаз класу С зустрічався тільки в чотирьох випадках і завжди був асоційований з післяопераційною панкреатичною фістурою. Як видно із даних табл. 2, розподіл хворих за групами порівняння був рівноважним по відношенню до віку, статі, стадії раку та ступеня диференціювання.

Результати. При порівнянні загальної виживаності пацієнтів з гастростазом і без нього було встановлено: медіана виживаності складає 15 і 23 місяці відповідно (табл. 3). Медіана виживаності у пацієнтів з гастростазом, асоційованим і не асоційованим з післяопераційною панкреатичною фістурою склала 16 і 9 місяців відповідно. Дворічна загальна виживаність пацієнтів з гастростазом та без нього становила 32,0 і 48,2 % відповідно. У пацієнтів з гастростазом без післяопераційної панкреатичної фістули і гастростазом з післяопераційною панкреатичною фістурою дворічна виживаність склала 66,0 і 18,7 % відповідно.

Серед пацієнтів з гастростазом 5-річної виживаності не спостерігалось, у пацієнтів без гастростазу 5-річна виживаність склала 15,7 %.

При порівнянні виживаності хворих з гастростазом та без нього виявлено, що різниця є статистично значущою. Але при подальшому аналізі було з'ясовано, що серед усіх хворих з гастростазом 64 % складають ті, що також мають післяопераційну панкреа-

Таблиця 1. Класифікація гастростазів згідно ISGPS [13]

Гастростаз	Клас А	Клас В	Клас С
Клінічний стан	Задовільний	Частіше задовільний / мінімальний дискомфорт	Незадовільний / сильний дискомфорт, підвищений ризик серйозних ускладнень
Супутні ускладнення	Немає	Частіше так (панкреатична фістула, інтраабдомінальний абсцес)	Частіше так (панкреатична фістула, інтраабдомінальний абсцес)
Специфічне лікування	Частіше так (прокінетичні препарати)	Так (прокінетичні препарати, потенційне перевстановлення НГЗ*	Так (прокінетичні препарати, НГЗ)
Ентеральне або парентеральне харчування	Частіше так (повільне повернення до прийому твердої їжі)	Так (часткове парентеральне харчування)	Так (повне парентеральне або ентеральне харчування через НГЗ тривале, тобто > 3 тижнів після операції)
Діагностичне обстеження	Ні	Частіше так (ендоскопія верхніх відділів ШКТ, контраст дослідження, КТ)	Так (ендоскопія верхніх відділів ШКТ, контраст дослідження, КТ)
Інтервенційна терапія	Ні	Ні	Частіше так (наприклад, дренаж, релапаротомія)
Пролонгація перебування в стаціонарі	Скоріше так	Так	Так
Затримка потенційної ад'ювантної терапії	Ні	Ні	Так

Примітка. НГЗ – назогастральний зонд.

Таблиця 2. Клініко-морфологічні характеристики хворих раком головки підшлункової залози (n=133)

Показник	Без гастростазу	Гастростаз	Гастростаз без ПОПФ	Гастростаз + ПОПФ
Кількість	108	25	9	16
Вік				
середній	59	60	58	61
медіана	60	62	59	64
коливання	42–73	45–69	51–67	49–71
Стать				
чол	56(51,8 %)	14	4	8(50 %)
жін	52(48,1 %)	11	5	8(50 %)
Ступінь диференціювання				
G1/G2	43(39,8 %)	12	4	7(43,7 %)
G3/G4	65(60,1 %)	13	5	9(56,2 %)

Примітка. ПОПФ – післяопераційна панкреатична фістула.

Таблиця 3. Показники загальної виживаності (n=133)

Показник	Без гастростазу (n=108)	Гастростаз (n=25)	Гастростаз без ПОПФ (n=9)	Гастростаз + ПОПФ (n=16)
Медіана виживаності, місяці	23	15	34	15
2-річна виживаність	52 (48,2 %)	8 (32 %)	6 (66 %)	3 (18,7 %)
5-річна виживаність	17 (15,7 %)	0	0	0

тичну фістулу, яка сама по собі може впливати на виживаність, незалежно від гастростазу (рис. 1).

Для перевірки нашої гіпотези порівняли між собою виживаність хворих з гастро-

стазом і післяопераційною панкреатичною фістулою та з гастростазом без післяопераційної панкреатичної фістули (рис. 2). Порівняння показало, що різниця між ними є статистично значущою (p=0,02). Тобто серед

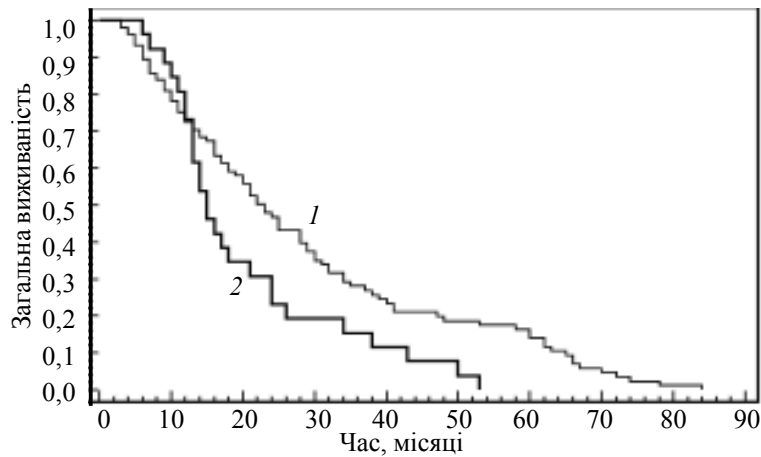


Рис. 1. Аналіз виживаності пацієнтів за допомогою порівняння кривих Каплана–Маєра: 1 – пацієнти без гастростазу (n=108); 2 – пацієнти з гастростазом (n=25), $p=0,03$

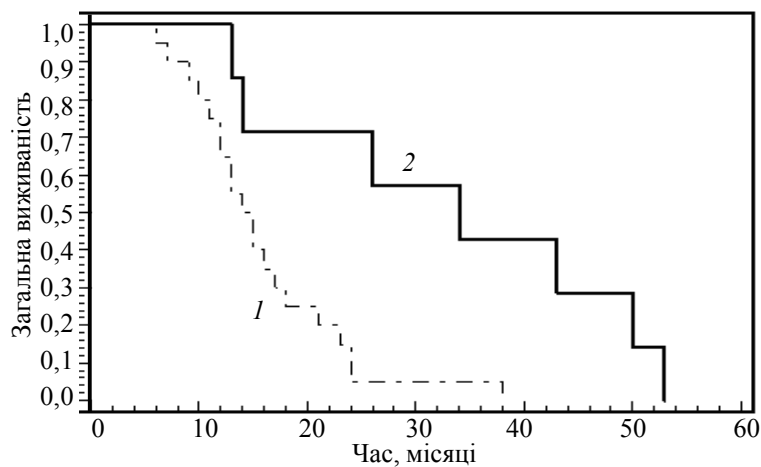


Рис. 2. Аналіз виживаності пацієнтів за допомогою порівняння кривих Каплана–Маєра: 1 – пацієнти з гастростазом + ПОПФ (n=16); 2 – пацієнти з гастростазом без ПОПФ (n=9), $p=0,02$

25 хворих з гастростазом є дві підгрупи із статистично різним прогнозом в залежності від асоціації з післяопераційною панкреатичною фістулою.

Далі ми порівняли з виживаністю хворих без гастростазу окремо виживаність в цих двох підгрупах: хворих з гастростазом з післяопераційною панкреатичною фістулою (рис. 3)

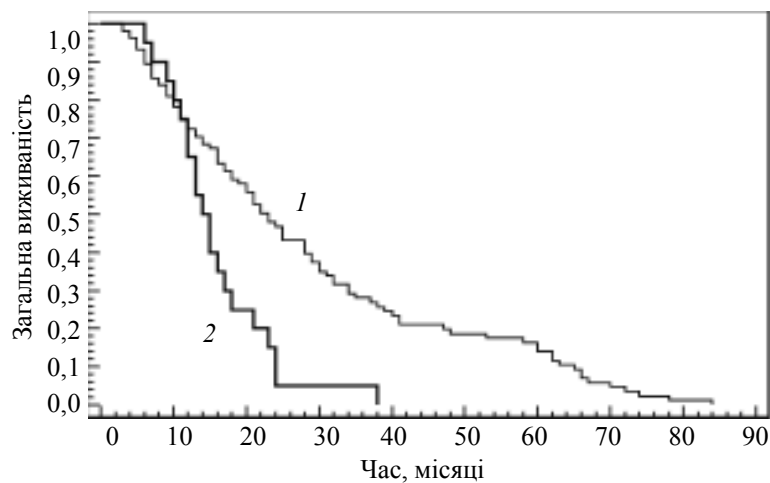


Рис. 3. Аналіз виживаності пацієнтів за допомогою порівняння кривих Каплана–Маєра: 1 – пацієнти без гастростазу (n=108); 2 – пацієнти з гастростазом, асоційованим з ПОПФ (n=16), $p=0,02$

та без післяопераційної панкреатичної фістули (рис. 4). В результаті було з'ясовано, що

відміну від хворих з гастростазом без післяопераційної панкреатичної фістули.

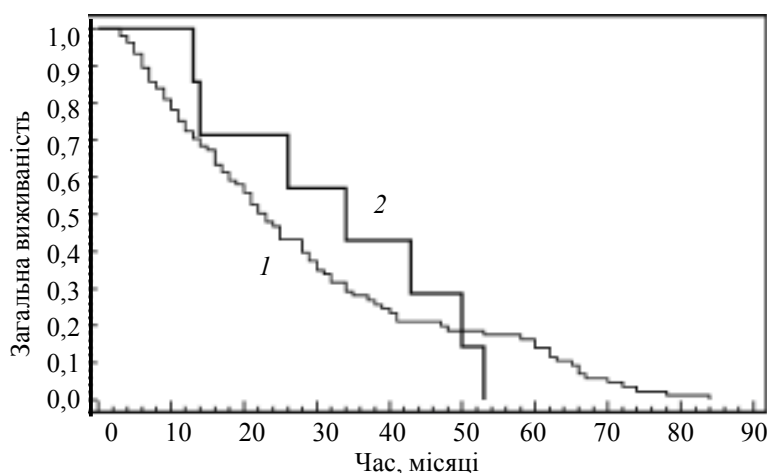


Рис. 4. Аналіз виживаності пацієнтів за допомогою порівняння кривих Каплана–Маєра. 1 – пацієнти без гастростазу (n=108); 2 – пацієнти з гастростазом, не асоційованим з ПОПФ (n=9), p=0,83

виживаність у підгрупі з гастростазом без післяопераційної панкреатичної фістули статистично не відрізняється від такої в групі без гастростазів (p=0,83). В протилежність цьому виживаність в підгрупі з гастростазом і післяопераційною панкреатичною фістулою була значно меншою, ніж без гастростазів (p=0,02).

Висновки

З'ясовано статистично значущу різницю у виживаності хворих з гастростазом з та без післяопераційної панкреатичної фістули. Також виявлено, що статистична різниця є тільки при порівнянні виживаності хворих без гастростазу та хворих з гастростазом і післяопераційною панкреатичною фістулою, на

Незважаючи на значну різницю в загальній виживаності між хворими з гастростазом та без нього, післяопераційний гастростаз не можна розглядати як самостійний фактор, що може впливати на довгострокову виживаність хворих на рак підшлункової залози після панкреатодуоденальної резекції.

Ймовірний негативний вплив гастростазу в сучасній клініці нивельований своєчасною та адекватною корекцією нутритивного статусу хворих за допомогою парентерального та ентерального харчування через назогастроеюнальний зонд відповідними сумішами, збалансованими за кількістю білків, жирів, вуглеводів, харчових волокон та мікроелементів.

Список літератури

1. Stewart B.W. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. Chapter 5.7. / B.W. Stewart, C.P. Wild. – ISBN-13 (EPUB) 978-92-832-0432-9.
2. Adami H.O. Textbook of Cancer Epidemiology / H.O. Adami, D. Hunter, D. Trichopoulos. – New York: Oxford University Press, 2002. – Vol. 1.
3. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. – Oxford, 2011, Jun. 13. – P. 377–384.
4. Whipple A.O. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater / A.O. Whipple, W.B. Parsons, C.R. Mullins // Ann Surg. – 1935. – Vol. 102 (4). – P. 763–779.
5. Barakat O. Topically applied 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond) for prevention of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / O. Barakat, C.F. Ozaki, R.P. Wood / J. Gastrointestinal Surgery: Society for Surgery of the Alimentary Tract. – 2012. – Vol. 16 (8). – P. 1499–1507.
6. Birkmeyer J.D. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy / J.D. Birkmeyer, S.R. Finlayson, A.N. Tosteson // Surgery. – 1999. – Vol. 125 (3). – P. 250–256.
7. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience / J.M. Winter, J.L. Cameron, K.A. Campbell et al. // J. Gastrointestinal Surgery: Society for Surgery of the Alimentary Tract – 2006. – Vol. 10 (9). – P. 1199–1210.

8. Lin P.W. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy / P.W. Lin, Y.J. Lin. // Br. J. Surg. – 1999. – Vol. 86 (5). – P. 603–607.
9. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini, A. Fingerhut // Surgery. – 2005, Jul. – Vol. 138 (1). – P. 8–13.
10. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial / C.J. Yeo, M.K. Barry, P.K. Sauter et al. // Ann. Surg. – 1993. – Vol. 218 (3). – P. 229–237.
11. Grade B pancreatic fistulas do not affect survival after pancreatectomy for pancreatic cancer: A multicenter observational study // Surgery. – 2016, August. – Vol. 160, Issue 2. – P. 293–305.
12. Влияние несостоятельности панкреатоюноанастомоза на выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / А.И. Дронов, И.А. Ковальская, С.В. Земсков, Е.А. Крючина // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 366–371.
13. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / M.N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis et al. // Surgery. – 2007. – № 142. – С. 761–768.

О.И. Дронов, С.В. Земсков, И.С. Климнюк, Л.В. Левченко, М.И. Сидоренко
ВЛИЯНИЕ ГАСТРОСТАЗА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ГОЛОВКИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Проанализировано состояние 133 больных после панкреатодуоденальной резекции по поводу рака поджелудочной железы. Выявлена статистически значимая разница в выживаемости больных с гастростазом, ассоциированными и не ассоциированными с послеоперационной панкреатической фистулой. Также выяснено, что статистическая разница есть только при сравнении выживаемости больных без гастростаза и больных с гастростазом и послеоперационной панкреатической фистулой, в отличие от больных с гастростазом без послеоперационной панкреатической фистулы. Несмотря на значительную разницу в общей выживаемости между больными с гастростазом и без него, послеоперационный гастростаз нельзя рассматривать как самостоятельный фактор, который может влиять на общую выживаемость больных с раком поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции.

Ключевые слова: гастростаз, рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, послеоперационная панкреатическая фистула.

О.И. Dronov, S.V. Zemskov, I.S. Klimnyuk, L.V. Levchenko, M.I. Sydorenko
IMPACT OF DELAYED GASTRIC EMPTYING ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH CANCER
OF THE HEAD OF PANCREAS AFTER PANCREATODUODENECTOMY

In previous we analyzed 133 patients, who had undergone pancreaticoduodenal resection for pancreatic cancer. There was a statistically significant difference between the survival rates of patients with delayed gastric emptying associated with postoperative pancreatic fistula vs DGE without POPF. It has been also found out, that this statistical difference exists only when survival of patients without DGE is compared to patients with DGE + POPF, in contrast to patients with DGE without POPF. Thus, in spite of the significant difference in overall survival between patients with and without DGE, postoperative DGE cannot be considered as an independent factor that can influence the long-term survival of patients with PC after the PDR.

Key words: DGE, pancreatic cancer, pancreaticoduodenal resection, postoperative pancreatic fistula.

Поступила 17.11.16