

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.37-006: 616-073

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
ПРОТОВОКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Г.Р. Сетдикова¹, О.В. Паклина¹, А.В. Шабунин¹, В.В. Бедин¹, М.М. Тавобилов¹,
И.Е. Хатъков², Р.Е. Израилов²*

Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва (1)
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, г. Москва (2)

Цель: систематизировать понятие «края резекции» при протоковом раке ПЖ, определить прогностическое значение поражения регионарных лимфатических узлов и перинеуральной инвазии у данной категории больных. **Результаты:** статус R1 при раке ПЖ обнаружен в 69,1% (38/55), при этом чаще поражались передняя и медиальная поверхности – 14,5% и 9%, (8/38 и 5/38) соответственно. По количеству позитивных краев: 1 поверхность – 27,3% (15/38), одновременно поражение 2х поверхностей – 35,5% (19/38) и 3х поверхностей – 7,3% (4/38). **Выводы:** при протоковом раке ПЖ наряду с прямым распространением опухоли следует выделять локорегионарное и смешанное распространение (сочетание прямого и локорегионарного). Несомненно, достоверно выявить R0 резекции невозможно без усовершенствования и стандартизации протоколов патологоанатомического исследования.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома, поджелудочная железа, распространение протокового рака.

Рак поджелудочной железы занимает 13-е место по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей и 6-е место по онкологической смертности и входит в 4-ку карцином с наименьшей 5-летней выживаемостью [1].

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в изучении протокового рака поджелудочной железы (ПЖ) и развитии подходов к его хирургическому лечению, выживаемость больных остается на низком уровне [6]. Местное распространение опухоли (перинеуральная инвазия и поражение регионарных лимфатических узлов) и отдаленные метастазы при протоковой аденокарциноме (ПАК) ПЖ обусловлены распространенным характером заболевания в момент его диагностики у абсолютного большинства больных. При этом пятилетняя выживаемость пациентов, которым удается вы-

полнить радикальное хирургическое вмешательство, не превышает даже 5% [4]. Очевидно, что микроскопически радикальный характер проведенной операции, по данным патологоанатомического исследования при ПАК, как правило, не исключает прогрессирования заболевания в ближайшее время [10].

Классификация степени радикальности операции (показатель R) описывает отсутствие (R0) или наличие остаточных опухолевых очагов после лечения, а также позволяет различить микро- (R1) и макроскопический (R2) позитивный край. Ключевое значение этого параметра для исхода резекции ПАК стало общепризнанным ещё в начале 1990 г. [15].

По данным зарубежной литературы, большинство случаев рака поджелудочной железы описываются как R0-резекции, заведомо уменьшая процент

R1-статуса [4, 11, 14]. В отечественной литературе мы вообще не встретили четких критериев степени радикальности операции (показатель R).

Значение стандартизированного морфологического исследования, позволяющего правильно оценить результаты хирургического лечения, не менее важно, чем само по себе достижение R0 статуса. Литературные данные проведенных исследований показывают, что внедрение стандартизированного протокола патологического исследования может повысить частоту выявления R1 – резекций до 76% [13]. Средняя продолжительность жизни больных после радикального удаления (R0) рака поджелудочной железы стадии I составляет в среднем 38,7 мес. Больные со стадией II и R0 живут около 8,5 месяцев [12].

Материалы и методы

В данной работе мы попытались систематизировать понятие «краев резекции» при протоковом раке поджелудочной железы, определить прогностическое значение поражения регионарных лимфатических узлов и перинеуральной инвазии у этой категории больных, а также разработать протокол детального морфологического исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы.

Материал для исследования получали из хирургических отделений Клинической больницы 119 Федерального Медико-Биологического агентства, ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Выполнен анализ операционного материала 56 больных ПАК ПЖ, находившихся на лечении в указанных выше медицинских учреждениях в период с 2005 по 2012 гг.

Среди больных ПАК ПЖ преобладали мужчины (1,2:1). Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст мужчин – 62,3 лет, средний возраст женщин – 54 года.

Панкреатогастродуоденальная резекция выполнялась по стандартной методике с лимфодиссекцией в объеме D2. В двух модификациях либо с сохранением пилоруса, либо с выполнением антрум-резекции желудка.

В ходе последующего морфологического исследования особое внимание уделяли поверхностям удаленной головки поджелудочной железы. Для удобства микроскопического исследования показателей R0, R1 поверхности ткани ПЖ при макроскопическом исследовании маркировали специальными чернилами фирмы MARK-IT tissue marking dye согласно рекомендациям I. Esposito с коллегами [7] (рис. 1).

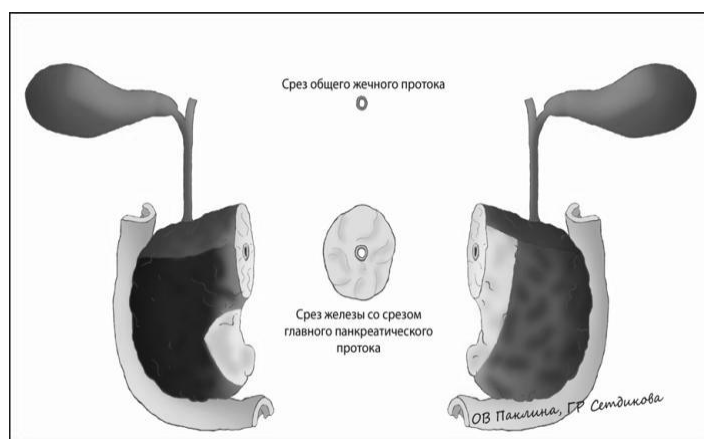


Рис. 1. Схематичная маркировка поверхностей железы при макроскопическом исследовании резецированной головки железы

После этого проводили параллельные срезы в аксиальной плоскости железы, что обеспечивало хорошее представление о расположении опухоли к поверх-

ностям железы, к общему желчному и главному панкреатическому протокам, а также к стенке двенадцатиперстной кишки (рис. 2).

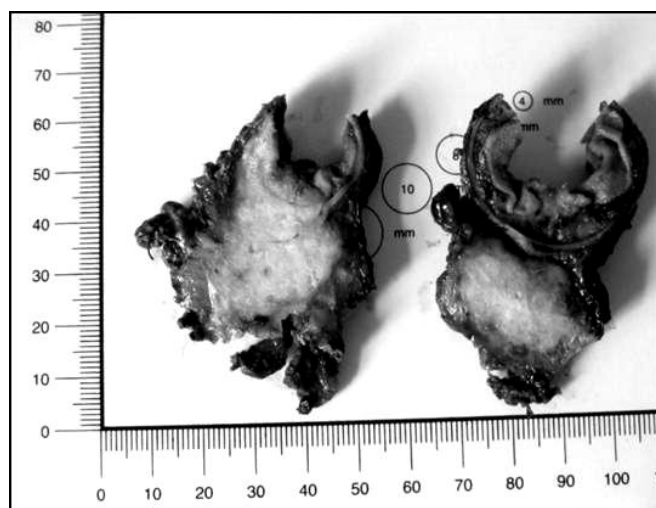


Рис. 2. Параллельные срезы в аксиальной плоскости железы при макроскопическом исследовании резецированной головки железы

Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином. Силу и значимость связи между анализируемыми признаками оценивали с помощью корреляционно-регрессионного анализа с использованием пакета программ Statistica для Microsoft Windows версия 6.1.

Операционный материал изучали на серийных или ступенчатых срезах с целью уточнения характера процесса и гистотопографии новообразования.

Гистологически радикальная резекция (статус R0) считалась при отсутствии опухолевых комплексов в 1 мм от изучаемого края. Изучаемые линии резекции:

- ✓ Срез общего желчного протока (ОЖП);
- ✓ Срез ткани железы и главного панкреатического протока (ГПП);
- ✓ Срезы задней, передней, верхней и медиальной (область крючковидного отростка) поверхностей ПЖ;

Результаты и их обсуждение

Макроскопически ПАК ПЖ имела вид опухолевого узла неправильной формы, без четких границ, каменистой плотности белесовато-серого или желтого цвета. Нередко в центре опухоли обнаруживались очаги распада с формированием полостей неправильной формы. Для удобства статистической обработки мы распределили больших ПАК ПЖ по трем группам в зависимости от размера опухоли (в наибольшем измерении). Размер опухолевого узла в диаметре не более 2 см, использован для ПАК первой группы согласно рекомендациям ВОЗ, как критерий между pT1 и pT2 [3]. Две другие группы определяли с помощью «по шаговой» статистической обработки, вычисляя прогноз жизни больного при каждом последующем размере, увеличивая его на 1 см, и выявили наиболее значимые показатели:

- ✓ I группа – опухоль ≤ 2 см.;
- ✓ II группа – опухоль 2,1-5 см.;
- ✓ III группа – опухоль $> 5,1$ см.

В результате проведенного исследования, установлено, что в представленном материале в 95% (52/55) случаев опухолевые узлы локализовались в головке и только в 5% (4/55) – в теле железы. В 67,2% (37/55) случаев размер опухоли варьировал от 2,1 до 5,0 см; опухоль до 2 см и больше 5,1 встречалась по 16,4% (9/55).

Показатель R1 при раке поджелудочной железы обнаружен в 69,1% (38/55), при этом чаще поражались передняя и медиальная поверхности – 14,5% и 9%, (8/38 и 5/38) соответственно. По количеству позитивных краев: одна поверхность – 27,3% (15/38), одновременно поражение двух поверхностей – 35,5% (19/38) и трех поверхностей – 7,3% (4/38) (рис. 3).



Рис. 3. Процентное соотношение позитивного края(ев) при протоковом раке поджелудочной железы

Данный тип распространения мы отнесли к прямому распространению. Мы не выявили значимой статистической за-

висимости между показателем R и размером опухоли ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Поражение поверхностей железы в зависимости от размера опухоли

Характеристика	Размер опухоли		
	< 2,0	2,1-5,0	≥5,1
<i>показатель:</i>			
R0	1	13	2
R1	8	22	7
<i>Количество позитивных краев:</i>			
один	5	8	1
два	3	11	5
три	0	3	1
<i>Позитивный край:</i>			
срез железы и ГПП	0	1	0
задняя поверхность	1	0	0
передняя поверхность	2	6	0
медиальная поверхность	2	1	1
задняя + передняя поверхности	3	1	2
задняя + медиальная поверхности	0	5	0
передняя + медиальная поверхности	0	5	3
ОЖ+задняя+медиальная поверхности	0	2	1
Задняя+передняя+срез железы	0	1	0

Отличительной чертой ПАК является распространение опухолевого роста по протокам и периневральным пространствам. Ни одна опухоль в организме человека не обладает такой способностью к периневральной инвазии, как рак ПЖ. Периневральную инвазию (ПНИ) при протоковом раке ПЖ необходимо разделять на три подтипа: интрапанкреатическую ПНИ (ИПНИ), интрапанкреа-

тическая периневральная внеопухолевая инвазия и экстрапанкреатическую ПНИ (ЭПНИ). ИПНИ присутствовала в 76,4% (42/55) исследованных случаев. Вероятнее всего, что интрапанкреатическая периневральная инвазия обусловлена анатомическим расположением железы и поэтому большого прогностического значения она не имеет [2]. ЭПНИ обнаружена в 29,1% (16/55) (рис. 4).

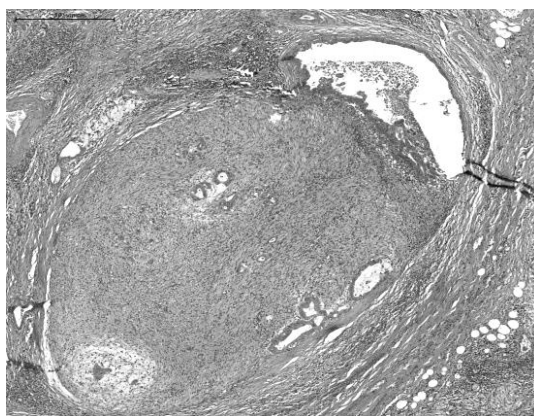


Рис. 4. Экстрапанкреатическая периневральная инвазии в чревный ганглий при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и зозином; $\times 200$

Лимфогенное метастазирование является одним из основных путей распространения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Метастазы в

региональных лимфатических узлах обнаружили в 67,3% (37/55) случаев ПАК ПЖ (рис. 5).

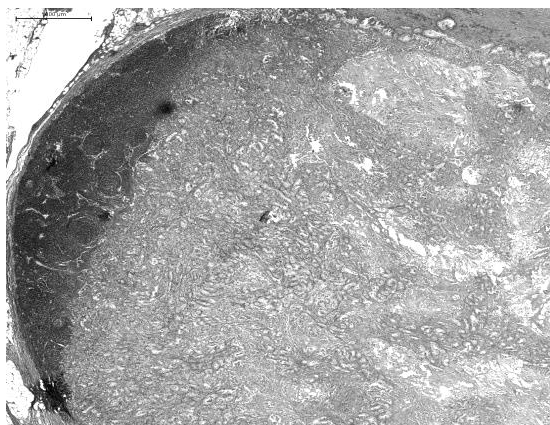


Рис. 5. Поражение регионарных лимфатических узлов при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и зозином; $\times 200$

Данные два вида распространения протокового рака ПЖ, мы считаем, следует относить к локорегионарному распространению.

Кроме того, между поражением лимфатических узлов и ЭПНИ выявлена статистически значимая корреляция ($r=0,36$ $p=0,002$), в отличие от случаев с ИПНИ, что объясняется прогрессиру-

нием заболевания и синхронизацией путей метастазирования.

Таким образом, при протоковом раке ПЖ наряду с прямым распространением опухоли следует выделять локорегионарное и смешанное распространение (сочетание прямого и локорегионарного). Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

Частота типа распространения при протоковом раке поджелудочной железы

<i>Распространение</i>	<i>% (n=55)</i>
Прямое распространение	18,2% (10/55)
Локорегионарное распространение	23,6% (13/55)
Поражение РЛУ	61,5% (8/13)
Наличие ЭПНИ	15,4% (2/13)
Смешанное РЛУ+ЭПНИ	23,1% (3/13)
Смешанное распространение	50,9% (28/55)
Прямое + поражение РЛУ	60,7% (17/28)
Прямое + ЭПНИ	7,2% (2/28)
Прямое + поражения РЛУ + ЭПНИ	32,1% (9/28)
Нет распространения	7,3% (4/55)

Как видно из таблицы 2, только в 7,3% (4/55) случаев опухоль не распространялась за пределы железы, отсутствовала экстрапанкреатическая периневральная инвазия и поражение регионарных лимфатических узлов. В большинстве случаев 50,9% (28/55) наблюдалось смешанное распространение, т.е. сочетание прямого и локорегионального распространения.

Заключение

Таким образом, одним из несомненных прогностических факторов является степень радикальности резекции опухоли. Это один из немногих независимых факторов, который можно улучшить на практике. Все ведущие хирурги-панкреатологи отмечают, что микро- и макроскопически положительные края области резекции ПЖ сопровождаются крайне неблагоприятным прогнозом [5,8,9]. Несомненно, повысить долю показателя R0 резекций будет практически невозможно без усовершенствования ранней диагностики рака поджелудочной железы и стандартизации протоколов патологоанатомического исследования.

Литература

1. Гарин А.М. Четыре формы рака с наименьшей 5-летней выживаемостью / А.М. Гарин // Материалы XII Рос. онкол. конгр. – М., 2009. – С. 37-39.
2. Сетдикова Г.Р. Морфологические и молекулярно-биологические критерии прогноза протоковой аденокарциномы поджелудочной железы : автореф. дис. канд. мед. наук / Г.Р. Сетдикова. – М., 2012. – 26 с.
3. Bosman F.T. WHO Classification of tumors of the digestive system / F.T. Bosman. – Lyon, 2010. – 417 p.
4. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 71-96.
5. Delpero J.R. Ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: a critical study of R1 resection rates / J.R. Delpero, O. Turrini // Bull Cancer. – 2008. – Vol. 95, №12. – P. 1193-1198.
6. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry / M. Carpelan-Holmström [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 3. – P. 385-387.

7. Esposito I., Kleeff Jo. rg, Bergmann F. // Annals of Surgical Oncology. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 1651-1660.
8. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas / G. Benassai [et al.] // J Surg Oncol. – 2000. – Vol. 73, № 4. – P. 212-218.
9. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience / A. Richter [et al.] // World J Surg. – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 324-329.
10. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer / D. Chang [et al.] // Clinic. Oncol. – 2009. – Vol. 27, №17. – P. 2855-2862.
11. Matsuno S. R0 resection for ductal pancreatic cancer – Japanese experience / S. Matsuno, S. Egawa, M. Unno // Am J Surg. – 2007. – Vol. 194. – P. 110-114.
12. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects / G. Schneider [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Suppl.128. – P. 1606-1625.
13. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer / C.S. Verbeke [et al.] // Br J Surg. – 2006. – Vol. 93, № 10. – P. 1232-1237.
14. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor / A. Westgaard [et al.] // BMC Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 5.
15. The results and problems of extensive radical surgery for carcinoma of the head of the pancreas / T. Nagakawa [et al.] // Jpn J Surg. – 1991. – Vol. 21, № 3. – P. 262-267.

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREAS

G.R. Setdikova, O.V. Paklina, A.V. Shabunin, V.V. Bedin, M.M. Tavobilov, I.E. Khatkov, R.E. Izrailov

To systematize the concept of "surgical margin" with ductal carcinoma pancreas to determine the prognostic value of regional lymph node and perineural invasion in these patients. Results. Status R1 pancreatic cancer detected in 69,1% (38/55), while often affects the medial and anterior surface – 14,5% and 9% (8/38 and 5/38), respectively. By the number of positive margins: 1 surface – 27,3 % (15/38), both surfaces – 35,5% (19/38) and 3- surfaces – 7,3% (4/38). Conclusions: ductal carcinoma in the pancreas along with direct tumor spread should provide locoregional spread and mixed (a combination of direct and locoregional). Undoubtedly, reliably identify R0 resection is impossible without improvement and standardization of protocols mortem examinations.

Keywords: ductal adenocarcinoma, the pancreas.

Сетдикова Г.Р. – к.м.н., врач патологоанатомического отделения КБ им. С.П. Боткина.
E-mail: dr.setdikova@mail.ru

Паклина О.В. – д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением КБ им. С.П. Боткина.
E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Шабунин А.В. – д.м.н., проф., гл. врач КБ им. С.П. Боткина.
E-mail: info@botkinmoscow.ru

Бедин В.В. – к.м.н., зам. гл. врача по хирургии КБ им. С.П. Боткина.
E-mail: info@botkinmoscow.ru

Тавобилов М.М. – к.м.н., зав. отделением хирургии печени и поджелудочной железы КБ им. С.П. Боткина.
E-mail: info@botkinmoscow.ru

Хатьков И.Е. – д.м.н., проф., директор центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.
E-mail: mknc@zdrav.mos.ru

Израилов Р.Е. – д.м.н., врач-хирург центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.
E-mail: mknc@zdrav.mos.ru