

Результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка

Е. В. Ястребова, аспирантка²

А. Г. Котельников, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы¹

Ю. И. Патютко, д.м.н., проф., г.н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы¹

С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии лечебного факультета²

Е. А. Мороз, к.м.н., с.н.с. отделения патологической анатомии опухолей человека¹

И. С. Базин, д.м.н., в.н.с. отделения клинической онкологии и химиотерапии¹

Н. Е. Кудашкин, к.м.н., н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Results of surgical treatment of patients with Papilla Vateri cancer

E. V. Yastrebova, A. G. Kotel'nikov, Yu. I. Patyutko, S. B. Polikarpova, E. A. Moroz, I. S. Bazin, N. E. Kudashkin

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Улучшение результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка. **Материалы и методы.** Проанализированы 253 больных раком Фатерова сосочка. У 6 пациентов опухоль была нейроэндокринной, в связи с чем они были исключены из исследования. Хирургическое лечение проведено 206 (81 %) пациентам, комбинированное — 47 (19 %). 142 пациентам выполнен пересмотр биопсийного материала и проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, по результатам которого в 50 % случаев опухоль имела интестинальный тип (ИТ), в 45,8 % — панкреато-билиарный тип (ПБТ) и в 4,2 % опухоль была нейроэндокринной. Проведены однофакторный и многофакторный анализы выживаемости в зависимости от демографических, патоморфологических и клинических характеристик. **Результаты.** Независимую роль показали семь факторов: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах, продолжительность операции, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вид соустья с культи поджелудочной железой (с желудком или кишкой), метод лечения (хирургическое, комбинированное). Причем отдаленная выживаемость достоверно ухудшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза. При ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (трехлетняя — $65 \pm 15\%$, медиана 37 месяцев), достоверно превышающие таковые ($49 \pm 8\%$ и 35 месяцев) после хирургического лечения, в то время как при ИТ различий в выживаемости не было. **Выводы.** ПБТ рака БДС характеризуется худшей выживаемостью по сравнению с ИТ. Адъювантная химиотерапия у больных ПБТ рака БДС улучшает выживаемость.

Ключевые слова: большой дуоденальный сосочек, интестинальный тип, панкреато-билиарный тип, патоморфологический тип опухоли, гастропанкреатодуоденальная резекция, комбинированное лечение, адъювантная химиотерапия, выживаемость, факторы прогноза.

Summary

Goal. To improve results of surgical treatment of patients with Papilla Vateri cancer. **Materials and methods.** 253 patients with Papilla Vateri cancer were identified between years 1976 and 2017 at the Surgical Department of Pancreas and Liver Cancer of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin in Moscow, Russia. **Results.** Multivariate analysis with Cox regression model revealed that 7 factors were independently associated to a longer overall survival, which included intestinal pathomorphological type of the tumor, tumor size ≤ 2 cm, no lymph node involvement, time of operation ≤ 270 min., no pancreatic stump complications, pancreaticogastrostomy vs. pancreatocjejuno-stomy, method of treatment (combined treatment vs. surgery alone). The increase of amount of prognostic factors leads to a shorter overall survival. The combined treatment of patients with pancreato-biliary type of Papilla Vateri cancer results in better survival comparing to surgery alone (3-year survival $65 \pm 15\%$ vs. $49 \pm 8\%$, median 37 vs. 35 months respectively; $p = 0.006$), while patients with intestinal type of cancer showed no difference in these groups. **Conclusions.** Pancreato-biliary type of cancer is associated with poorer survival comparing to intestinal type. The combined treatment with adjuvant chemotherapy in patient with pancreato-biliary type of cancer improves overall survival.

Key words: major duodenal papilla, intestinal type, pancreato-biliary type, pathological type of tumor, gastropancreatoduodenal resection, combined treatment, adjuvant chemotherapy, survival, prognostic factors.

Введение

Рак фатерова или большого дуоденального сосочка (БДС) является относительно редкой опухолью, составляя лишь 0,2–2,0 % больных раком органов желудочно-кишечного тракта и примерно 6–20 % больных всеми так называемыми периампуллярными злокачественными опухо-

лями. В России ежегодно выявляются 5–6 заболевших на 1 млн человек [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Место происхождения аденокарцином большого дуоденального сосочка (БДС) — в эпителии слизистой двенадцатиперстной кишки, покрывающей сосочек, или в эпи-

телии слизистой оболочки общего желчного и главного панкреатического протока на уровне стенки кишки или их внутрикишечной части — определяет два гистоморфологических типа аденокарцином: интестинальный (кишечный) и панкреатобилиарный (поджелудочно-

желчный) тип. Каждый из гистоморфологических типов рака БДС имеет характерные иммунофенотипические проявления: для интестинального типа (ИТ) характерна экспрессия CK20, MUC 2, CDX2, V-catenin; для панкреатобилиарного типа (ПБТ) характерна экспрессия CK7, MUC 1 и нехарактерна экспрессия CK20 и MUC 2 [3, 8, 9].

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БДС является панкреатодуоденальная резекция [10, 11].

К настоящему времени нет убедительных данных, свидетельствующих о достаточной эффективности адъювантной химиолучевой терапии при раке БДС. Преобладание в структуре рецидива заболевания отдаленных метастазов в печени, легких и канцероматоза брюшины заставило отказаться от лучевой терапии в составе адъювантного лечения. Результаты исследований адъювантной химиотерапии противоречивы. Так, T. S. Schiergens et al. (2015) показан достоверный прирост выживаемости в группе адъювантной химиотерапии гемцитабином среди больных ПБТ рака БДС и ухудшение показателей выживаемости среди больных ИТ рака БДС. Неоднозначные данные по этому вопросу получены в рандомизированных исследованиях ESPAC-3 и в Японии [3, 12]. В исследовании O. Colussi et al. (2015) адъювантная 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%. Примечательно, что в рандомизированных исследованиях по оценке эффективности адъювантного лечения исследуемая группа — это больные так называемым периапулярным раком, то есть разнородная группа, включающая больных раком различных локализаций, в том числе головки поджелудочной железы, что, конечно, снижает ценность этих исследований [3, 12, 13].

Таким образом, на настоящий момент очевидно, что рак БДС — это гетерогенная по своим патоморфологическим, включая иммунофенотипические, проявлениям опухоль. Можно выделить как минимум два типа рака: интестинальный и панкреатобилиарный. Тем не менее иммунофенотипирование этих опухолей пока не доказало своего прогностического значения. Большинство патоморфологических и клинических факторов прогноза оцениваются неоднозначно, а в ряде случаев противоречиво. Таким образом, особую остроту сейчас приобретает вопрос о целесообразности адъювантного лечения.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужил анализ клинико-патологического материала 253 больных резектабельным раком большого дуоденального сосочка, находившихся на лечении в хирургическом отделении № 7 опухолей печени и поджелудочной железы НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с 1976 по 2017 год в возрасте от 20 до 79 лет (медиана — 58 лет). Количество мужчин и женщин было примерно одинаковым: 51 и 49% соответственно. Аденокарцинома встречалась у 244 больных (96,4%), у 1 (0,4%) была муцинозная аденокарцинома, у 2 (0,8%) — смешанная опухоль и у 6 пациентов (2,4%) опухоль имела строение нейроэндокринной. Наиболее часто в нашем исследовании встречались больные со II стадией — 36,8%, на втором месте — больные с I (33,2%) стадией, больных с III и IV стадиями заболевания было 23,3 и 6,7% соответственно. В течение пяти лет удалось проследить 185 (75%) пациентов, трех лет — 204 (83%), одного года — 222 (90%).

Хирургическое лечение было проведено 206 (81%) пациентам, комбинированное — 47 (19%).

Для пересмотра и проведения ИГХ-исследования был доступен биопсийный материал 142 боль-

ных. Изначально тип опухоли БДС был определен с использованием световой микроскопии. В сомнительных случаях было выполнено ИГХ-исследование с использованием следующих маркеров: CK7, CK20, V-catenin, CDX2, MUC 1 и MUC 2. Опухоль была отнесена к интестинальному типу, если наблюдалась более или менее выраженная экспрессия CK20, V-catenin, CDX2, MUC 2, в меньшей степени MUC 1. Для панкреатобилиарного — CK7, MUC 1. Для ПБТ экспрессия CK20 и MUC 2 не характерна. При проведении ИГХ-исследования в сомнительных случаях у 9 пациентов, у которых при световой микроскопии был определен интестинальный тип опухоли, 5 пациентам был выставлен панкреатобилиарный тип, в то время как у всех 15 пациентов с панкреатобилиарным типом после ИГХ-исследования панкреатобилиарный тип опухоли был подтвержден. Больных с интестинальным типом опухоли было несколько больше, чем с панкреатобилиарным: 50% (71 наблюдение) и 45,8% (65 наблюдений) соответственно. В 4,2% (6 наблюдений) опухоли имели нейроэндокринную природу, которые в данный анализ не были включены. 9 из 136 больных умерли в раннем послеоперационном периоде и были исключены из анализа. Оставшиеся 127 больных были разделены на два типа: интестинальный (65 человек) и панкреатобилиарный (62 человека). Внутри каждого типа пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с хирургическим и комбинированным методами лечения.

В табл. 1 представлены схемы химиотерапии у 44 из 47 пациентов с интестинальным и панкреатобилиарными типами рака БДС. У одного пациента не был определен тип рака БДС в связи с отсутствием гистобиопсийного материала, у одного опухоль была нейроэндокринной и у одного — смешанной адено-нейроэндокринной. В последние пять лет адъювантная химиотерапия назначалась всем пациентам раком БДС независимо от стадии опухолевого процесса.

Таблица 1
Распределение больных по схемам химиотерапии в зависимости от гистологического типа опухоли

Схема химиотерапии	Гистологический тип опухоли	
	Кишечный, n = 23	Панкреато-билиарный, n = 21
Гемзар	0	1 (4,8%)
XELOX	10 (43,5%)	6 (28,6%)
GemOx	4 (17,4%)	6 (28,6%)
Кселода	8 (34,8%)	5 (23,8%)
GemCap	1 (4,3%)	3 (14,3%)

Таблица 2
Общая выживаемость больных раком БДС (n = 247)

1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана
82 ± 3%	64 ± 3%	54 ± 3%	50 ± 4%	44 ± 4%	44 мес.

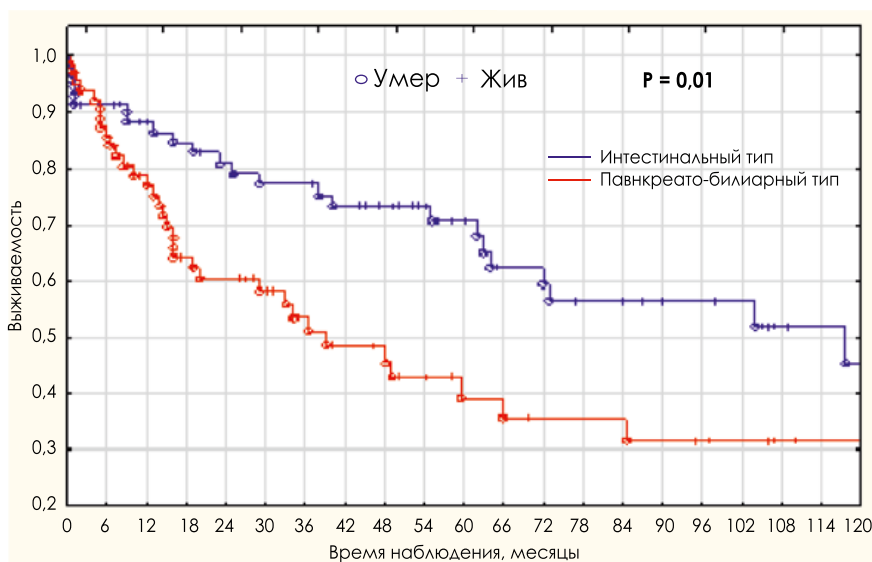


Рисунок 1. Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от патоморфологического типа опухоли.

В группе больных кишечным типом рака БДС в качестве адъювантной химиотерапии чаще использовалась схема химиотерапии с Капецитабином и Оксалиплатином. В группе панкреато-билиарного типа — гемзарсодержащие и капецитабинсодержащие схемы использовались одинаково часто. Обращает внимание, что комбинированная химиотерапия преобладала как при кишечном (65%), так и при ПБТ (71%). Всем больным были проведены шесть циклов химиотерапии.

Рассмотрены отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от демографических, патоморфологических и клинических характеристик. Проведены однофакторный и многофакторный анализы.

Результаты

В табл. 2 представлены данные об общей выживаемости 247 больных экзокринным раком большого дуоденального сосочка, перенесших хирургическое лечение.

Как видно из таблицы, пятилетняя выживаемость больных, перенесших хирургическое лечение, составила 44 ± 4%. Медиана — 44 месяца. Максимальная продолжительность жизни составила 299 месяцев (24 года и 11 месяцев).

Из демографических характеристик лишь мужской пол статистически значимо улучшал показатели выживаемости у больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение. Показатели выживаемости у мужчин статистически достоверно

выше, чем у женщин, с пятилетней выживаемостью — 50 ± 5 и 36 ± 5% и медианой 60 месяцев и 30 месяцев соответственно (p = 0,022). Возраст больного на момент операции не оказал статистически значимого влияния на отдаленную выживаемость.

Из 10 патоморфологических характеристик статистически достоверно влияли на отдаленную выживаемость патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, критерии T, N, M и стадия заболевания.

Общая выживаемость 136 больных разными типами экзокринного рака БДС, как наиболее значимого патоморфологического критерия, представлена на рис. 1. При анализе общей выживаемости была получена статистически достоверная разница в выживаемости больных интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС, составив соответственно: однолетняя — 88 ± 4 и 77 ± 5%, трехлетняя — 76 ± 6 и 51 ± 7% и пятилетняя — 69 ± 7 и 39 ± 8%. Медиана — 110 месяцев и 37 месяцев. Таким образом, выживаемость больных интестинальным типом рака БДС статистически достоверно выше по сравнению с больными панкреато-билиарным типом рака БДС на всем сроке наблюдения.

Степень дифференцировки опухоли, ретроперитонеальная и периневральная инвазия не показали статистически значимого влияния на показатели общей выживаемости в данном исследовании.

При однофакторном анализе клинических данных статистически достоверно улучшают общую выживаемость: интраоперационная кровопотеря меньше или равная 1200 мл, время операции меньше или равное 270 минутам, отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде, особенно со стороны культы поджелудочной железы, наличие адъювантной химиотерапии у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС. Желтуха в предоперационном периоде, вариант билиарной декомпрессии, а также характер операции не оказали влияния на отдаленную выживаемость.

Проведение адъювантной химиотерапии у пациентов интестинальным типом рака БДС также не демонстрирует достоверного прироста выживаемости.

На рис. 2 представлены данные о продолжительности жизни больных раком БДС, которым было проведено хирургическое и комбинированное лечение (хирургическое + химиотерапия).

Как видно из представленных данных, при проведении комбинированного лечения показатели общей выживаемости статистически достоверно выше по сравнению с хирургическим методом лечения, составив: однолетняя — $97 \pm 3\%$ и $88 \pm 3\%$, пятилетняя — $51 \pm 14\%$ и $46 \pm 4\%$, медиана — 60 и 52 месяца соответственно.

Данные об общей выживаемости после хирургического и комбинированного лечения в зависимости от типа опухоли представлены в табл. 3 и 4.

Несмотря на то что показатели общей выживаемости, за исключением показателя пятилетней выживаемости, среди больных интестинальным типом рака БДС в группе с комбинированным лечением несколько выше по сравнению с таковым после хирургического лечения, статистически достоверной разницы достигнуто не было ($p = 0,081$).

При анализе общей выживаемости у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС была достигнута статистически значимая разница в выживаемости ($p = 0,006$) между группой комбинированного и хирургического лечения: однолетняя — 100 и $73 \pm 7\%$, трехлетняя — 65 ± 15 и $49 \pm 8\%$, медиана — 37 и 35 месяцев. В связи с тем, что проведение комбинированного лечения было начато в последние годы, показателей четырех- и пятилетней выживаемости в группе комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией пока нет.

В табл. 5 представлены данные о демографических, патоморфологических и клинических факторах, влияющих на отдаленную выживаемость как в однофакторном, так и в многофакторном анализе.

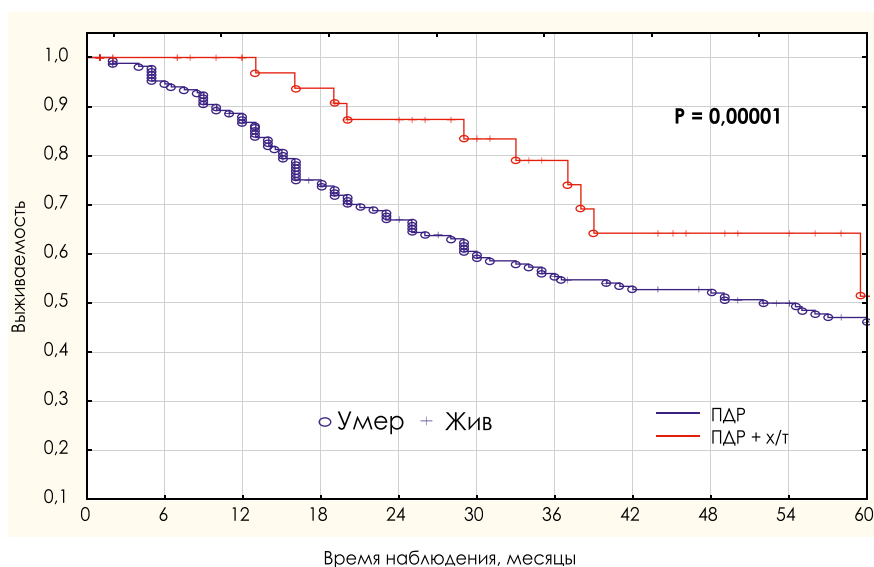


Рисунок 2. Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от метода лечения.

Таблица 3
Общая выживаемость больных интестинальным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Общая выживаемость, %						P
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
ПДР, n = 43	92 ± 5%	83 ± 6%	78 ± 7%	74 ± 7%	71 ± 8%	Не достигнута	0,081
ПДР + х/т, n = 22	100%	100%	85 ± 10%	85 ± 10%	63 ± 20%	69 мес.	

Таблица 4
Общая выживаемость больных панкреато-билиарным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Общая выживаемость, %						P
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
ПДР, n = 41	73 ± 7%	57 ± 8%	49 ± 8%	46 ± 8%	37 ± 8%	35 мес.	0,006
ПДР + х/т, n = 21	100%	79 ± 11%	65 ± 15%	—	—	37 мес.	

При многофакторном анализе семь факторов показали свою независимую роль: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах, продолжительность операции, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вид соустья с культи поджелудочной железой (с желудком или кишкой), метод лечения (хирургическое или комбинированное). Причем отдаленная выживаемость достоверно ухудшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза. Выявлена статистически достоверная разница между пациентами с 1, 2–3 и 4–5 факторами. В то время как статистически достоверной разницы между пациентами

с 2 и 3 факторами и с 4 и 5 факторами выявлено не было (табл. 6). В зависимости от количества негативных независимых факторов (от 1 до 5) пятилетняя выживаемость составила $78 \pm 10\%$, $50 \pm 6\%$, $46 \pm 6\%$, $24 \pm 7\%$, $10 \pm 8\%$ соответственно.

Обсуждение

По данным литературы, показатели общей пятилетней выживаемости больных после хирургического лечения колеблются в очень широких пределах — 24–68%, медиана общей продолжительности жизни — 22–55 месяцев. Среди факторов, определяющих отдаленный прогноз оперированных больных, рассматриваются следующие: возраст, общее состояние больного,

Таблица 5
Факторы отдаленного прогноза больных раком БДС

Факторы	Однофакторный анализ (p)	Многофакторный анализ (p)
Демографические		
Пол	0,022	0,154
Возраст (до 70 лет : более 70 лет)	0,181	-
Патоморфологические		
Патоморфологический тип опухоли (интестинальный или панкреато-билиарный)	0,011	0,005
Размер опухоли менее 2 / 2–4 см	0,021	0,031
T-категория опухоли	0,052	0,623
Метастазы в регионарных лимфоузлах	0,007	0,009
Отдаленные метастазы (M)	0,024	0,622
Степень дифференцировки (G1/G2 : G3/G разная)	0,563	-
Стадия заболевания		
IA/IB : IIA/IIB/III	0,022	0,884
IA/IB : IV	0,021	0,911
IIA/IIB/III : IV	0,231	-
Ретроперитонеальная инвазия	0,452	-
Перинеуральная инвазия	0,052	0,211
R0 : R1/R2	> 0,05	-
Клинические		
Синдром механической желтухи	0,131	-
Характер операции (ст. ГПДР : расш. ГПДР)	0,172	-
Объем кровопотери (≤ 1200 / > 1200)	0,041	0,832
Продолжительность операции (≤ 270 мин. / > 270 мин.)	0,00003	0,031
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	0,021	0,783
Осложнения со стороны культи поджелудочной железы	0,022	0,041
Метод лечения (хирургическое : комбинированное)	0,00001	0,031
Вид соустья с культи поджелудочной железы (с желудком : с кишкой)	0,0002	0,0009

размеры первичной опухоли, градации T3/4 первичной опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, стадия заболевания, сосудистая инвазия, включая инвазию лимфатических сосудов, степень дифференцировки опухоли, гистоморфологический тип рака, экспрессия PTEN (ген-супрессор опухоли) и других иммуногистохимических маркеров, характер операции (ПДР или папилэктомия), наличие резидуальной опухоли (R), дооперационный уровень СА-19.9 в крови, наличие тяжелых

послеоперационных осложнений, послеоперационные панкреатические свищи, интраоперационная гемотранфузия, периоперационное противоопухолевое лечение [1, 2, 3, 4, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

В нашем исследовании пятилетняя выживаемость составила при кишечном типе $69 \pm 7\%$, а при панкреато-билиарном — $39 \pm 8\%$, с медианами 110 и 37 месяцев соответственно. Такое агрессивное течение при панкреато-билиарном типе рака БДС заставило искать дополнительные возможности лечения,

в частности, применение адъювантной химиотерапии. Было доказано, что применение адъювантной химиотерапии достоверно улучшает показатели отдаленной выживаемости как в однофакторном, так и многофакторном анализе. При комбинированном методе лечения пятилетняя выживаемость составила $51 \pm 14\%$ с медианой 60 месяцев против $46 \pm 4\%$ с медианой 52 месяца при хирургическом лечении. При сравнении выживаемости отдельно для ИТ и ПБТ рака БДС было показано, что при ИТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей пятилетней выживаемости и медианы, достоверно не отличающиеся от таковых после хирургического лечения ($63 \pm 20\%$, 69 месяцев против $71 \pm 8\%$, медиана не достигнута). В то время как при ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (трехлетняя — $65 \pm 15\%$, медиана — 37 месяцев), достоверно превышающие таковые ($49 \pm 8\%$ и 35 месяцев) после хирургического лечения.

Были осуществлены однофакторный и многофакторный анализы демографических, патоморфологических и клинических факторов, могущих потенциально повлиять на отдаленную выживаемость. При многофакторном анализе отрицательную прогностическую роль продемонстрировали следующие факторы: панкреато-билиарный тип опухоли, размер опухоли более 2 см по сравнению с размером менее 2 см, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, время операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вариант соустья ПЖ с кишкой и отсутствие адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС.

Таблица 6
Показатели критерия P в сравниваемых группах в зависимости от количества независимых неблагоприятных факторов прогноза

Группы в зависимости от количества неблагоприятных факторов	1 : 2	1 : 3	1 : 4	1 : 5	2 : 3	2 : 4	2 : 5	3 : 4	3 : 5	4 : 5
P	0,03	0,01	0,00004	0,00005	0,44	0,003	0,004	0,009	0,006	0,20

Общая пятилетняя выживаемость была статистически достоверно выше при наличии одного фактора неблагоприятного прогноза по сравнению с 2–3 факторами, составив $78 \pm 10\%$ против 50 ± 6 и $46 \pm 6\%$ соответственно, и при 2–3 факторах по сравнению с 4–5 факторами, при которых пятилетняя выживаемость была еще ниже и составила 24 ± 7 и $10 \pm 8\%$ соответственно.

Заключение

Хирургическое лечение больных ПБТ рака БДС вне зависимости от адъювантной химиотерапии характеризуется достоверно худшими показателями общей пятилетней выживаемости и медианой общей выживаемости по сравнению с аналогичными показателями при ИТ рака БДС. При ИТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей пятилетней выживаемости и медианы, достоверно не отличающиеся от таковых после хирургического лечения. При ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (трехлетняя — $65 \pm 15\%$, медиана — 37 месяцев), достоверно превышающие таковые ($49 \pm 8\%$ и 35 месяцев) после хирургического лечения. Независимое значение подтверждено для следующих факторов отдаленного прогноза при раке БДС: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, продолжительность операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, наличие адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС, тип панкреатического соустья. Отдаленная выживаемость достоверно уменьшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза.

Список литературы

1. Schiorgens 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., Malcom 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 ampulla of Vater: Does local resection play a role? *Digest. Surg.* 2007; 20 (6): 511–515. DOI: 10.1159/000073647. PMID: 14506332.
6. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2018. — илл. — 250 с. ISBN 978-5-85502-234-6.
7. Базин И. С., Бредер В. В., Долгушин Б. И., Кукушкин А. В., Макаров Е. С., Мороз Е. А., Нечушкин М. И., Патютко Ю. И., Поляков А. Н., Сарайдак И. В., Сепреева О. Н., Файнштейн И. А. Клинические рекомендации по лечению больных раком внепеченочных желчных протоков. Москва 2014 г. — 13 с.
8. 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.
9. Zhou H., Schaefer N., Wolff M., Fischer H. P. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *Am. J. Pathol.* 2004; 28 (7): 875–882. PMID: 15223956.
10. Патютко Ю. И., Котельников А. Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Издательство «Медицина», 2007. 448 с.
11. 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.
12. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., Nagakawa T., Nakayama T. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful 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.
13. 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.ejs.2015.01.010. PMID: 25680954.
14. Chang DK1, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, Pinese M, Humphris JL, Jones MD, Toon C, Nagrial AM, Chantrell LA, Chin VT, Pinho AV, Rooman I, Cowley MJ, Wu J, Mead RS, Colvin EK, Samra JS, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Lawlor RT, Crippa S, Sperandio N, Bersani S, Dickson EJ, Mohamed MA, Oien KA, Foulis AK, Musgrove EA, Sutherland RL, Kench JG, Carter CR, Gill AJ, Scarpa A, McKay CJ, Biankin AV. 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.
15. 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;2014:970234. DOI: 10.1155/2014/970234 PMID: 24723741.
16. 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.
17. Piorkowski RJ, Bliervnicht SW, Lawrence W Jr, Madariaga J, Horsley JS3rd, Neifeld JP, Terz JJ. 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.
18. 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.
19. 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.
20. T. O. Vilz, J. Funke, D. Pantelis, P. Lingohr, M. Wolff, J. C. Kalff, N. Schäfer. Chirurgische Therapie und prognostische Faktoren des Papillenkarzinoms. *Zentralbl Chir* 2016; 141 (03): 263–269 DOI: 10.1055/s-0034-1383412.
21. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K et al. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol* 2009; 100: 598–605. PMID: 19697352. DOI:10.1002/jso.21374.