

## ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА СЛЕД ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА РАКА НА ПАНКРЕАСА

С. Бонев, П. Токов, Е. Арабаджиева и В. Димитрова

Клиника по обща и чернодробно-жлъчна и панкреатична хирургия,  
УМБАЛ „Александровска” – София

## PREDICTORS OF SURVIVAL AFTER SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

S. Bonev, P. Tokov, E. Arabadzhieva and V. Dimitrova

Clinic of General and Hepatopancreatic Surgery,  
University Hospital “Alexandrovska” – Sofia

**Резюме:** Туморите на екзокринния панкреас са с изключително лоша прогноза, като 5-годишната преживяемост след диагностицирането им е под 5%. През последните 2 декади се забелязва значителен прогрес във възможностите за диагностика, лечение и палиация на пациентите с рак на панкреаса, въпреки че общата преживяемост на тези болни не е подобрена сигнификантно и дори във водещите клиники след радикална хирургия е под 30%. Целта на изследването е да се проучи опитът на Клиниката в лечението на рака на панкреаса, като се сравнява и с данните от световната литература, и въз основа на това да се определят прогностичните фактори, влияещи върху преживяемостта след радикално и палиативно хирургично лечение на тези пациенти. В Клиниката по обща и чернодробно-жлъчна и панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” – София, се проведе ретроспективно проучване, което обхваща периода 1999-2011 г. и включва 919 случая, подложени съответно на 270 радикални, 591 палиативни и 58 експлоративни намеси по повод рак на панкреаса. Кликопатологичният материал се анализира чрез различни статистически методи с помощта на SPSS-19, за да се определи прогностичната значимост по отношение на преживяемостта на редица фактори: пол, възраст, тип на приложеното лечение, стадий на заболяването, предоперативни стойности на туморните маркери, наличие на болкова симптоматика предоперативно и наличие на усложнения в ранния следоперативен период. Факторите, корелиращи с по-ниска преживяемост, са невъзможността за извършване на радикална оперативна намеса и стадият на заболяването. Повишените стойности на туморните маркери, както и наличието на болков синдром предоперативно са свързани с по-лоша прогноза. При пациентите с рак на панкреаса единствено хирургичното лечение има адекватен лечебен потенциал. Прецизното стадиране и агресивната хирургична стратегия са свързани с повишаване на резектабилността, която е основният прогностичен фактор на преживяемостта.

**Ключови думи:** рак на панкреаса, радикални резекции, прогностични фактори, стадиране, преживяемост

**Адрес за кореспонденция:** д-р С. Бонев, Клиника по обща и чернодробно-жлъчна и панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска” – София, бул. “Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София

**История на статията:** получена: 06.06.2012 г.

одобрена: 07.06.2012 г.

**Summary:** Tumors of the exocrine pancreas have extremely poor prognosis because of the fact that the 5-year survival after the moment of diagnosis is less than 5%. Over the past two decades many advances in the diagnosis, therapy and palliation of pancreatic cancer have taken place, although the overall survival of affected patients has not improved significantly, and even in the leading clinics the 5-year survival after radical resection is less than 30%. AIM: The aim of this study is to review the experience of the clinic in the management of pancreatic cancer, and based on the available literature, to compare it to the worldwide experience and determine the predictors of survival after radical and palliative surgical treatment. Between 1999 and 2011, 919 patients with pancreatic cancer were surgically treated in the Department of General and Hepatopancreatic Surgery of University Hospital “Alexandrovska” – 270 radical resections, 591 palliative procedures and 58 exploratory laparotomies with biopsy. Clinicopathological data was analyzed with different statistical methods included

in SPSS-19 in order to determine the prognostic importance of a variety of factors: age, sex, tumor stage, performed treatment and morbidity after it, preoperative values of tumor markers and presence of pain. The statistical analysis shows that the tumor stage and the type of treatment (radical or not) are significant prognostic factors influencing the long-term postoperative results. The higher preoperative values of tumor markers and the presence of pain symptoms are related with poor prognosis. Surgical resection is the only potentially curative treatment for pancreatic cancer. The exact diagnosis and the aggressive surgical strategy are related with increased resectability rate, which is the most important predictor of survival.

**Key words:** pancreatic cancer, radical resections, prognostic factors, staging, survival

**Address for correspondence:** S. Bonev, MD, Clinic of General and Hepatopancreatic Surgery, University Hospital "Alexandrovska", 1 "G. Sofiyski" str., Bg-1431, Sofia

**Article history:** received: 06.06.2012

accepted: 07.06.2012

## ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на панкреаса е една от най-агресивните неоплазми при човека [1, 4, 9]. В развитите страни заболяването се нарежда на II място по честота след колоректалния карцином сред всички злокачествени новообразувания на гастроинтестиналния тракт [8, 9]. Този факт, както и подреждането му на IV-V място като онкологична причина за смърт [3, 4], определя социалната значимост на панкреатичния карцином. Лошата прогноза на заболяването е причина да се търсят възможности за подобряване на следоперативните резултати, което е свързано и с дефиниране на детерминантите на преживяемостта.

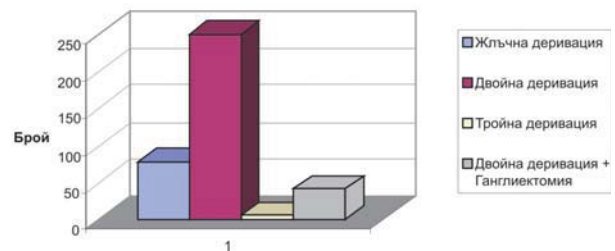
## ЦЕЛ

Да се проучи опитът на Клиниката в лечението на рака на панкреаса, сравнявайки го с данните от световната литература, и въз основа на това да се определят прогностичните фактори, влияещи върху преживяемостта след радикално и палиативно хирургично лечение на тези пациенти.

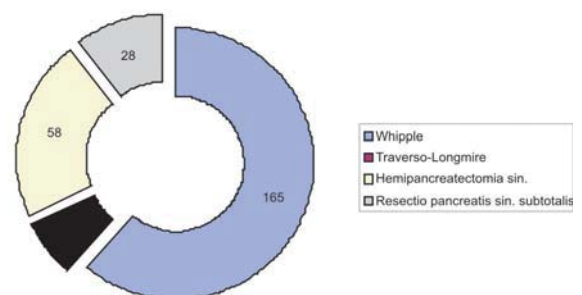
## МЕТОДИ И МАТЕРИАЛ

За периода 1999-2011 г. в Клиниката по обща и чернодробно-жлъчна и панкреатична хирургия към УМБАЛ "Александровска", Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София, са оперирани 919 пациенти с рак на панкреаса, от които 556 (60,5%) са мъже, а 363 (39,5%) – жени, което определя съотношение 1,53:1. Средната възраст в извадката е 60,11 години в диапазона 20-88 год., като за мъжете тя е по-ниска (59,53 год.) спрямо тази при жените (60,98). Пациентите са диагностицирани и стадирани предоперативно според приетия и стандартизиран в Клиниката „Диагностично-лечебен алгоритъм за злокачествените заболявания на панкреаса, дисталния холедох и папила Фатери”.

Извършени са 270 радикални оперативни намеси, 591 палиативни операции, а при 58 болни е осъществена единствено експлоративна лапаротомия с биопсия. На фигури 1 и 2 е представено разпределението на приложените типове палиативни деривации и радикални операции.



**Фиг. 1.** Разпределение на пациентите с нерезектабилни "десни" карциноми на панкреаса според извършената деривация



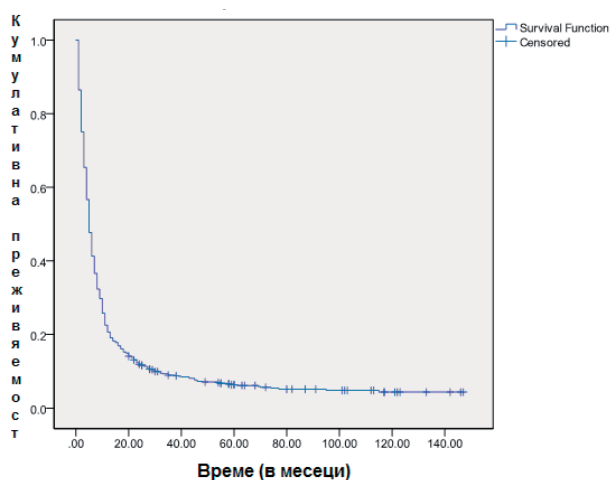
**Фиг. 2.** Разпределение на радикалните оперативни намеси при пациенти с рак на панкреаса

Представените данни определят постигната резектабилност в 29,38%. Ранни следоперативни усложнения са наблюдавани при 19,042% от случаите, а ранният леталитет е в рамките на 7%. Проследяването на преживяемостта на пациентите, оперирани в Клиниката по повод рак на панкреаса, е до петата година след операцията, като преживяемостта е изчислена по метода на Каплан-Майер.

Статистически анализ на събрания материал за определяне на факторите на преживяемост се осъществи с помощта на SPSS-19 по отношение на пол, възраст, тип на приложеното лечение, стадий на заболяването, предоперативни стойности на туморните маркери, наличие на болкова симптоматика и/или иктер предоперативно и наличие на усложнения в ранния следоперативен период.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

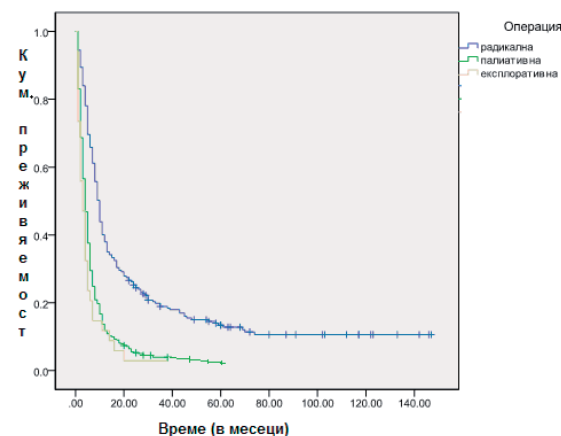
Общата преживяемост на пациентите, оперирани в Клиниката по повод рак на панкреаса, е представена на кривата (фиг. 3):



Фиг. 3. Преживяемост

Постигнатите късни резултати (преживяемост) в нашата серия пациенти потвърждават лошата прогноза на заболяването, съобщавана във всички литературни източници. В проведеното от нас проучване средната преживяемост на болните, подложени на палиативни намеси, е приблизително 9 месеца, а на тези с експлоративна лапаротомия – 6 месеца. Средната преживяемост, която е постигната при радикално оперираните, е приблизително 29 месеца при 16% 5-годишна преживяемост, което е сравним резултат с водещите клиники в световен мащаб (табл. 1) [9].

Преживяемостта според типа на извършената операция в нашата серия е представена на следващата крива (фиг. 4):



Фиг. 4. Наблюдавана преживяемост според типа на оперативната намеса

Таблица 1

Автор	Година	Резекции (n)	RO резекция (n)	Обща 5-год. преживяемост (%)	RO 5-год. преживяемост (%)	Средна преживяемост в мес.
Fatima <i>et al</i>	2010	617	468	17.4	20	18
Kato <i>et al</i>	2009	138	115	9.9	13.2	12.3
Raut <i>et al</i>	2007	360	300	NA	NA	24.9
Cameron <i>et al</i>	2006	1000	NA	18	23	33
Shimada <i>et al</i>	2006	88	66	19	26	22
Howard <i>et al</i>	2006	126	158	4	67	18
Moon <i>et al</i>	2003	81	20	10.8	67.8	11.8
Trede	1990	118	NA	25	36	NA

Разликата в преживяемостта по отношение на приложените оперативни намеси (радикална, палиативна, експлоративна) е статистически значима ( $p = 0,000$ ).

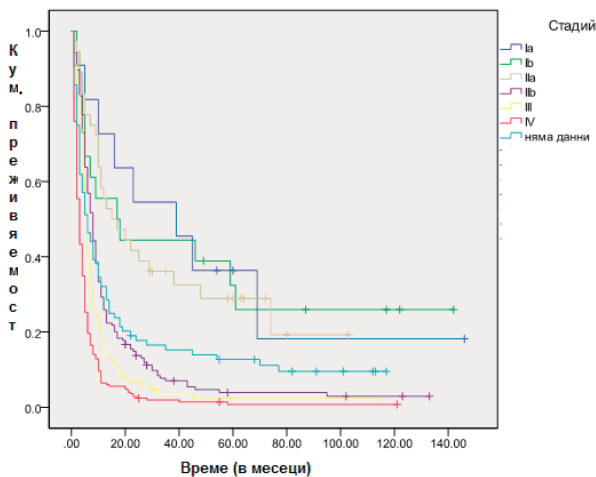
Стадият на неопроцеса е значим прогностичен фактор ( $p = 0,000$ ) за преживяемостта, както е видно от кривата на фиг. 5.

При част от проследните от нас пациенти изследвахме СА 19-9, СЕА и СА 242. СА 19-9 беше завишен при 42,86% от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, при 65,77% от болните

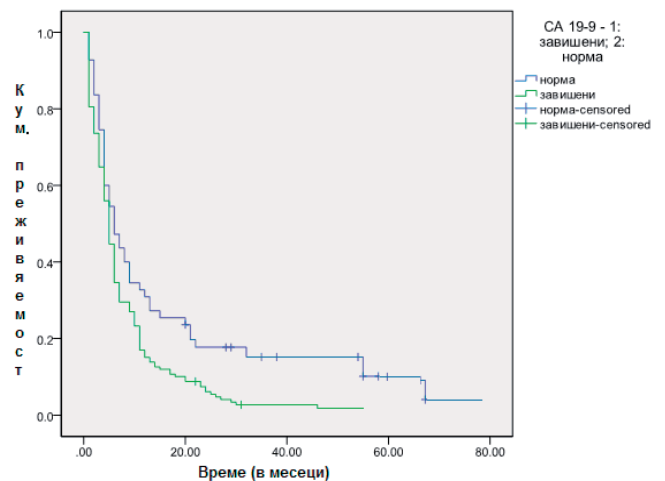
във II-III стадий и при 73,89% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че СА 19-9 е сигнификантно по-висок в стадий II-III ( $p = 0,008$ ) и в IV стадий ( $p = 0,001$ ). СА 242 беше завишен при 48,73% от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, при 62,85% от болните във II-III стадий и при 80,26% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че СА 242 е сигнификантно по-висок в стадий II-III ( $p = 0,04$ ) и в IV стадий ( $p = 0,003$ ). При изследване на болните по отношение на стойностите на СА 242 според стадия и грейдинга се установява,

че пациентите в авансирал стадий с умеренодиференциран аденокарцином имат по-високи стойности спрямо тези с недиференциран тумор ( $p = 0,0038$ ). Представените резултати показват, че **туморните маркери могат да участват в предоперативната оценка на резектабилността на тумора, тъй като силно завишените им стойности са сигнификантно свързани с авансиралост на процеса.** По отношение на сензитивност и специфичност за СА 19-9 и СЕА 242 те са съответно 76,38% и 81% срещу

68,25% и 90,48%, които са съпоставими с данните от световната литература [2, 7, 9]. **В нашето проучване СА 19-9 и СЕА са статистически значими предиктори на преживяемостта.** В общата група средната преживяемост на пациентите с нормални стойности на СА 19-9 е 15,114 месеца, докато тази на болните със завишени нива е 8,431 месеца. (Тестовите Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware са сигнификантни – съответно 0.006, 0.038 и 0.019.) Графично зависимостите са представени на фиг. 6.



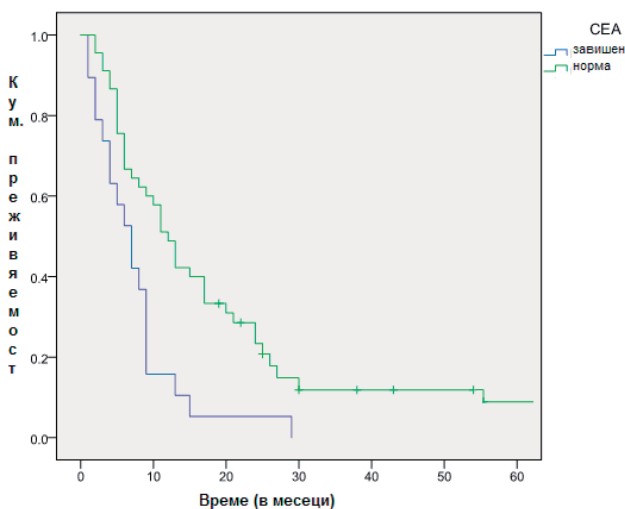
Фиг. 5. Наблюдавана преживяемост според стадия на заболяването



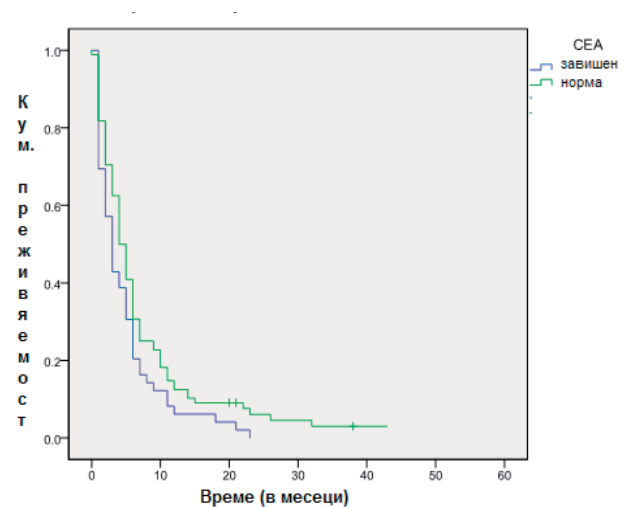
Фиг. 6. Наблюдавана преживяемост според нивата на СА 19-9 при пациенти с рак на панкреаса

По отношение на СЕА средните преживяемости според приложена хирургична намеса са статистически значими от стойностите на маркера, като

кривите на Каплан-Майер поотделно за радикално ( $p = 0,002$ ) и палиативно ( $p = 0,046$ ) оперираните пациенти са представени на фиг. 7 и 8:



Фиг. 7. Наблюдавана преживяемост при пациенти с рак на панкреаса, подложение на радикална резекция

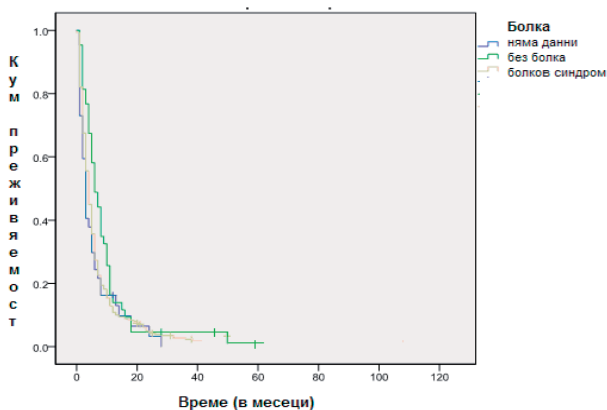


Фиг. 8. Наблюдавана преживяемост според стойностите на СЕА при пациент с рак на панкреаса, подложение на палиативни намеси

По-силно влияние върху преживяемостта според анализа оказва СЕА, което се потвърди и от приложената Соx-регресия.

Един от симптомите, който силно влияе на качеството на живот, е болката. Именно поради тази причина анализирахме фактора за прогностичност по отношение на преживяемостта. Във всички групи оперирани пациенти (радикално, палиативно, експлоративна лапаротомия с биопсия) средната преживяемост е по-ниска при болните с изразен болков синдром предоперативно, като статистическа значимост на фактора се установява в групата на палиативно оперираните. Тези резултати потвърждават твърденията от други доклади, че наличието на болки е асоциирано с по-лоша прогноза (Kelsen и сътр., 1997) [5]. Такова проучване е проведено и от Van Geenen и сътр. през 2002 върху 74 пациенти с нерезектабилен тумор на панкреаса, които са били подложени на палиативни bypass операции [10]. Установена е значима разлика в преживяемостта между пациентите, съобщили за болки предоперативно (4,9 месеца), и тези, при които заболяването протича безболково (9,5 месеца) –  $p = 0.01$ .

Тази зависимост показва нуждата от болкова палиация, което води както до подобряване на качеството на живот, така и на преживяемостта.



**Фиг. 9. Наблюдавана преживяемост при пациенти с палиативни намеси по отношение на наличието на болков синдром**

Ето защо сравнихме и пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, при които е извършена палиативна намеса със или без ганглиектомия, по отношение на преживяемостта. Анализът показва по-висока средна преживяемост в групата на болните, подложени на ганглиектомия (6.983 месеца срещу 5.789 месеца). Резултатът обаче не е статистически значим (Log Rank = 0.283, Breslow = 0.377 и Tarone-Ware = 0.423), което е леснообяснимо с факта, че в представената серия пациен-

тите, при които е осъществена ганглиектомия, са приблизително 6 пъти по-малко от болните без такава интервенция. Подобни резултати са съобщавани и в литературата. В проучване на Lillemoe и сътр. през 1993 преживяемостта е подобрена при пациентите, които са съобщили за значителна предоперативна болка и са били подложени на спланхникетомия с алкохол ( $p < 0.001$ ). Авторите предполагат, че персистиращите болки вторично увреждат общото състояние и затова предотвратяването им води до увеличение на преживяемостта [6].

Наличието на усложнения в ранния следоперативен период, полът и възрастта на пациентите също бяха анализирани по отношение на преживяемостта. Не се установи статистическа значимост на факторите при всички оперирани болни за рак на панкреаса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациентите с рак на панкреаса единствено хирургичното лечение има адекватен лечебен потенциал. Прецизното стадиране и агресивната хирургична стратегия са свързани с повишаване на резектабилността, която е основният прогностичен фактор на преживяемостта. Наличието на болкова симптоматика предоперативно е друг сигнификантен предиктор, чието установяване определя нуждата от адекватно палиативно лечение, водещо до повишаване качеството на живот при максимално удължаване на живота.

## Библиография

1. Баев, Ст. Тумори на панкреаса, Знание. 1998.
2. Goonetilleke, K. S. et al. K. Siriwardena. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. – Eur. J. Surg. Oncol., **33**, 2007, 266-270.
3. Hidalgo, M. Pancreatic Cancer. – N. Engl. J. Med., **362**, 2010, 1605-1617.
4. Jemal, A. et al. Cancer statistics, 2009. – CA Cancer J. Clin., **59**, 2009, 225-249.
5. Kelsen, D. P. et al. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. – Surgery, **122**, 1997, 53-59.
6. Lillemoe, K. D. et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective randomized trial. – Ann. Surg., **217**, 1993, 447-455.
7. Lindholm, L. et al. An immunoradiometric assay (IRMA) for the CA 242 antigen. – In: Holmgren J, editor. Tumor Marker Antigens. Lund: Studentlitteratur, 1985, 122-133.
8. Shaib, Y. H., J. A. Davila et H. B. El-Serag. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. – Aliment. Pharmacol. Ther., **24**, 2006, 87-94.
9. Sharma, C. et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. – World J. Gastroenterol., **17**, 2011, № 7, 867-897.
10. Van Geenen, R. C. et al. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. – World J. Surg., **26**, 715-720.