

Злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки: клиника, диагностика, прогноз.

А.В. Прохоров*, В.Е. Папок*, Д.Д. Мычко*, А.О. Гладышев**

*Белорусский государственный медицинский университет, **Минский городской клинический онкологический диспансер

Злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки (ДПК) являются относительно редкой патологией, на их долю приходится 0,3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта и около 50% злокачественных новообразований тонкого кишечника [1]. Опухоли ДПК не имеют специфических клинических проявлений, длительное время они могут протекать бессимптомно, что делает затруднительным раннюю диагностику заболевания. Кроме того, морфологические характеристики опухолей ДПК представлены довольно разнородной группой доброкачественных и злокачественных процессов. В современной медицинской литературе представлены единичные публикации, которые бы обобщали эпидемиологические данные и результаты лечения пациентов с данной патологией. Поэтому целью настоящего исследования явилось обобщение нашего опыта диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы.

За период с 2005 по 2011 год в г. Минске был зарегистрирован 21 случай первичных злокачественных опухолей двенадцатиперстной кишки. Заболеваемость у мужчин оказалась несколько выше, чем у женщин (1,1:1). Средний возраст заболевших составил 64 года (от 33 до 86 лет). У 4 человек (19,0%) диагноз был установлен только по результатам аутопсии, в связи с чем, оценка результатов лечения проведена у 17 пациентов.

В структуре опухолей по морфологическому строению преобладали новообразования эпителиального происхождения (n=17, 81%). Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) выявлены у 2 пациентов (9,5%), нейроэндокринные были представлены 2 случаями карциноида (9,5%).

Заболевания были выявлены в различных стадиях развития опухолевого процесса: в I стадии – 4 пациента (19%), II – 3 (14,0%), III – 6 (29,0%), IV – 4 (19,0%), в 4 случаях (19,0%) стадия не была установлена. Наличие метастазов с опухолями эпителиального генеза выявлено у 5 пациентов (23,8%).

Для оценки результатов применялись стандартные методы описательной статистики, для расчета выживаемости использовался метод Kaplan-Meier с использованием теста Mantel-Cox (log rank) для сравнения полученных результатов в различных подгруппах пациентов.

Результаты и обсуждение.

Как правило, заболевание развивается медленно, начало его проявляется маловыраженными и неспецифическими клиническими признаками, которые присущи многим заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Этим, скорее всего, объясняется позднее обращение пациентов за специализированной помощью и большой процент случаев с запущенным опухолевым процессом. Наиболее характерным клиническим признаком злокачественного поражения ДПК является болевой синдром [1,2]. На ранних стадиях заболевания это связано с вовлечением в опухолевый процесс нервных элементов кишечной стенки. В этот период боли носят постоянный, ноющий характер, не связанные с приемом пищи. Позднее, при местно-распространенном процессе и прорастании опухоли в поджелудочную железу, брыжейку толстой и тонкой кишки боли принимают характер жгучих, возрастает их интенсивность и продолжительность, появляется постоянное чувство тяжести в эпигастральной области. Развитие непроходимости ДПК проявляется нарастающими признаками дуоденального стеноза.

Для опухолей ДПК характерна иррадиация болей в спину, что обусловлено общностью иннервации ДПК с привратником, печенью, желчным пузырем, желчными протоками, поджелудочной железой [5]. Развитие тонкокишечной высокой непроходимости возможно при распространении карциноидных опухолей на брыжейку тонкой кишки. В этом случае происходит стимуляция развития фибробластической реакции, характерной для нейроэндокринных опухолей, вследствие чего длина брыжеечного края кишки уменьшается, и кишка как бы сворачивается в петлю [5].

При экзофитном росте опухоли часто подвергаются распаду. В этом случае внутрикишечное кровотечение может быть первым признаком заболевания. При поражении перипапиллярной зоны ДПК опухоль сдавливает и суживает просвет большого дуоденального соска и общего желчного протока, что приводит к билиарной гипертензии и развитию механической желтухи. Кроме описанных клинических проявлений, имеются и общие признаки, присущие большинству злокачественных новообразований: постепенная анемизация пациента, снижение массы тела, потеря аппетита, снижение трудоспособности. Для карциноидных опухолей характерно развитие паранеопластических синдромов, связанных с выработкой гормонов, что проявляется приливами, бронхоспазмом и аритмиями.

Анализ медицинской документации показал, что, как правило, пациенты обращались за специализированной помощью спустя 2-3 месяца с момента появления первых клинических признаков. Среди жалоб преобладали: общая слабость и дискомфорт (83,3%), диспептические нарушения (58,3%), боли в эпигастрии (33,3%), кишечные кровотечения (16,7%), желтуха (16,7%). У троих пациентов отмечено бессимптомное течение, и опухоль ДПК явилась диагностической находкой при проведении ФГДС. Как было отмечено выше, у 4 пациентов (19,0%) диагноз опухоли ДПК был установлен только по результатам аутопсии.

По данным литературы, правильный предоперационный диагноз устанавливается приблизительно в 50% случаев. Наиболее информативным методом диагностики остается ФГДС [4]. Использование этого метода позволяет не только визуально оценить размеры опухоли, уточнить локализацию процесса, но выполнить биопсию новообразования для последующего гистологического исследования. Правильная интерпретация эндоскопической картины может быть затруднена в поздних стадиях при возникновении деформаций и сужений ДПК, вовлечении в опухолевый процесс соседних органов, в первую очередь головки поджелудочной железы. Диагностика при дуоденоскопии включает в себя установление признаков, характерных для рака или саркомы; определение первичной локализации; дифференциальную диагностику с первичными опухолями поджелудочной железы и большого дуоденального соска; биопсию опухолевой ткани.

Одним из эффективных методов диагностики опухолей ДПК остается рентгенологическое исследование с двойным контрастированием. Чувствительность метода по данным литературы варьирует от 61 до 95% [3]. Характер и особенности рентгенологической картины зависят от анатомической формы, стадии развития и локализации опухоли. Кардинальными рентгенологическими признаками рака ДПК являются краевой или циркулярный дефект наполнения, изъеденность, обрывы или нечеткость контура стенки кишки, ослабление или отсутствие перистальтики и появление маятникообразных движений кишки в этом месте, деформации и ригидность складок.

Компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) оказывают существенную помощь в выявлении небольших новообразований ДПК. Чувствительность КТ брюшной полости колеблется от 50% до 80% в выявлении первичной опухоли кишечника, кроме того, данный метод помогает в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, а также установить степень распространенности опухолевого процесса

(наличие или отсутствие метастазов в печени, инвазии в соседние структуры, диссеминации по брюшине, метастатического поражения лимфатических узлов).

На основании анализа результатов обследования 17 пациентов нами определена чувствительность различных методов диагностики. ФГДС составила 75%, биопсия - 84,6%, рентгенография – 75%, КТ органов брюшной полости - 57,2%, ультразвуковое исследование - 62,5%. Наиболее затруднительными для диагностики были злокачественные опухоли стромального происхождения, требующие обязательного иммуногистохимического исследования. В некоторых случаях лечащего врача в сторону от правильного диагноза вводили ложноотрицательные результаты биопсии, когда материал для гистологического исследования забирался в недостаточном количестве либо с нарушением общепринятых правил. Диагностика неэпителиальных опухолей требует выполнения соноэндоскопии, позволяющей визуализировать поражение и распространенность опухолевого процесса при интактной слизистой ДПК. Это касается, главным образом, гастроинтестинальных новообразований. Следует отметить, что комплексное использование всех вышеперечисленных методов позволило правильно поставить диагноз у 15 (88,2%) пациентов.

Основным методом лечения злокачественных новообразований ДПК остается хирургический. Объем и вид проводимой операции зависят от распространенности первичной опухоли, степени ее дифференцировки, наличия отдаленных метастазов. В качестве радикальной операции при опухолях ДПК остается гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) с удалением регионарного лимфатического аппарата и большого сальника или пилосохраняющая ПДР [12,13]. Описаны случаи выполнения эндоскопической резекции гастроинтестинальных опухолей ДПК небольшого размера на начальных стадиях процесса [7]. Пятилетняя выживаемость после радикальной операции, по данным различных источников, колеблется в пределах 15 - 67%, в среднем составляя около 40% [6,9,14]. В случае рецидива заболевания или при диссеминации процесса медиана выживаемости не превышает 10-20 месяцев [6]. Следует отметить, что, чаще всего, речь идет о выживаемости больных с различными гистологическими вариантами злокачественных опухолей ДПК без выделения их в отдельные группы, что затрудняет оценку выживаемости при раке ДПК. В целом, прогноз при новообразованиях эпителиального генеза хуже и 5-летняя выживаемость не превышает 30%.

К моменту диагностики злокачественных опухолей у 15 – 50% пациентов обнаруживаются метастазы, что исключает радикальное хирургическое лечение. [6,8,10,11]. Наиболее часто симптоматические операции (гастроэнтеростомия и билиодигестивные анастомозы) выполняются при развитии дуоденальной непроходимости и механической желтухе [8]. Также имеются отдельные сообщения о стентировании, однако этот метод не нашел широкого применения. По представленным результатам зарубежных специалистов, выживаемость после паллиативных операций не превышает пяти лет, в зависимости от морфологической формы опухоли [9,10,11,13].

Из 17 пациентов, вошедших в исследование, хирургическое лечение проведено у 13 (табл.1). Радикальные вмешательства в виде ГПДР или пилоросохраняющей ПДР по поводу рака ДПК и GIST выполнены 5 (29,4%) пациентам. В 2-х наблюдениях (11,8%) произведено эндоскопическое удаление карциноида ДПК, которое можно расценивать как условно-радикальное лечение. В остальных случаях проведены симптоматические операции. При этом анализ данных показал, что в 2-х наблюдениях, из-за недооценки операбельности опухоли, пациентам были выполнены заведомо нерадикальные операции в виде обходного гастроэнтероанастомоза. После радикальных вмешательств медиана выживаемости составила $9,96 \pm 2,92$ мес (95%ДИ 4,24 – 15,67); после условно-радикальных по поводу карциноида средняя продолжительность жизни составила 12,39 мес. Следует отметить, что два пациента после радикального лечения погибли в ближайшем

послеоперационном периоде от гнойных осложнений, что не позволило включить их в статистику долговременной выживаемости.

Таблица 1. Характер хирургических вмешательств (n=17)

Вид оперативного вмешательства	Опухоли эпителиального происхождения (n=13)	GIST (n=2)	Карциноид (n=2)
Панкреатодуоденальная резекция	4 (23,5%)	1 (5,9%)	-
Эндоскопическое удаление опухоли	-	-	2 (11,8%)
Наложение обходного гастроэнтероанастомоза	5 (29,4%)	1 (5,9%)	-
Не проводилось	4(23,5%)	-	-

Симптоматическая операция проведена у 6 пациентов (35,3%) и медиана выживаемости составила $3,8 \pm 5,96$ мес. (95% ДИ 0,0–15,48). У 4 пациентов (23,5%) оперативное лечение не осуществлялось. Медиана выживаемости данных больных равна $0,56 \pm 0,21$ мес (95%ДИ 0,14 – 0,98).

Ввиду редкой встречаемости рассматриваемой патологии влияние лучевой и химиотерапии на продолжительность жизни и прогноз заболевания изучено недостаточно. Эти методы обычно дополняют оперативное лечение и используются в качестве монотерапии только при неоперабельности опухоли или противопоказаниях к хирургическому лечению. По данным ряда авторов пятилетняя выживаемость пациентов перенесших ‘margin-negative’ резекцию, дополненную химиолучевой терапией на 20% выше, чем при использовании только оперативного метода лечения [15].

Химиотерапия чаще всего проводится в неоадьювантном и адьювантом режимах, включающих 5-фторурацил в сочетании с митомицином, доксорубицином, ломустинном, препаратами платины [6]. В лечении карциноида используют аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид), интерфероны (интерферон-альфа, интерферон-гамма, человеческий лейкоцитарный интерферон) [16]. Также химиопрепараты используются в качестве паллиативного лечения (медиана выживаемости пациентов с аденокарциномой, не прошедших курс химиотерапии составил 13,4 мес., прошедших – 18,6 мес.) [15].

Применение лучевой терапии возможно как в сочетании с радикальной операцией, так и с паллиативной целью. По литературным данным применение лучевой терапии у пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению, значительно увеличивает продолжительность жизни (медиана выживаемости пациентов, прошедших курс лучевой терапии составила 30,5 мес., не прошедших – 7,1 мес.), в то время как ее сочетание с радикальной операцией особого влияния на прогноз не оказывает [17].

В последние годы идет разработка таргетной терапии злокачественных новообразований ДПК [6]. В лечении пациентов с эпителиальными опухолями используются препараты, блокирующие EGFR-рецепторы эпидермального фактора роста (цитуксимаб, трастузумаб) и антиангиогенные средства (бевацизумаб). Препарат STI-571 (иматиниб, гливек), являющийся ингибитором тирозинкиназ, приводит к торможению опухолевой прогрессии стромальных новообразований [6,14]. В результате клинических испытаний улучшение состояния было зафиксирована у 83% пациентов: частичная регрессия опухоли обнаружена у 67% больных, стабилизация процесса у 16% [6].

У 14 пациентов, вошедших в наше исследование, проводилось специальное лечение. В трех случаях, по причине отказа пациентов, лечение не проводилось. Только оперативное вмешательство выполнено у 9 пациентов (52,9%), при этом медиана выживаемости составила $3,8 \pm 2,1$ мес (95%ДИ 0,0 – 7,94). Лучевое лечение в качестве монотерапии проводилось у 1 пациента (5,9%); средняя продолжительность жизни составила 0,5 мес. Сочетание нескольких методов лечения, таких как хирургического

лечения и химиотерапии, хирургического, лучевой и химиотерапии было применено в 2 наблюдениях (11,8%), комбинация хирургического лечения и лучевой терапии – в двух случаях (11,8%). Продолжительность жизни данных пациентов составила 7, 13 и 14 месяцев соответственно.

К моменту написания статьи из 17 больных в живых осталось 3 (17,6%), при этом максимальный срок наблюдения за ними после операции не превышает двух лет. Медиана выживаемости составила $7,3 \pm 4,85$ мес (95%ДИ 0,5 – 16,8), в группе пациентов после радикального хирургического лечения она была несколько выше – $9,96 \pm 2,92$ мес (95%ДИ 4,24 – 15,67). Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+) однозначно являлось фактором неблагоприятного прогноза, медиана выживаемости таких пациентов составила $0,9 \pm 0,76$ мес против $13,1 \pm 3,03$ мес при N0 ($p=0,018$). Вторым немаловажным фактором, влияющим на общую выживаемость, оказалось наличие второго, а иногда и третьего злокачественного новообразования, которые в двух случаях стали причиной смерти. Поскольку в исследуемую группу вошли пациенты с разными гистологическими формами опухолей и только в единичных случаях пациенты получали комплексное или комбинированное лечение, мы посчитали нецелесообразным проводить сравнение выживаемости у этих больных. Однако, следует отметить, что прогноз для жизни при опухолях неэпителиального генеза несколько лучше, чем для рака ДПК.

Таким образом, злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки являются довольно редкой патологией. К сожалению, диагностика их на ранних стадиях затруднена, что и сопряжено с неудовлетворительными результатами их лечения. Необходим комплексный подход к диагностике и лечению таких пациентов. Алгоритм лечения пациентов со злокачественными опухолями ДПК должен основываться на своевременной морфологической и иммуногистохимической верификации опухоли и тщательной оценке операбельности процесса, а наличие регионарных лимфогенных метастазов, требует комплексной терапии с включением химиолучевого лечения.

Литература.

1. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg* 2000; 66:46-51.
2. Martin RG. Malignant tumors of the small intestine. *Surg Clin North Am* 1986; 66:779-785.
3. Bessette JR [et al.]. Primary malignant tumors in the small bowel: a comparison of the small-bowel enema and conventional follow-through examination. *Am J Roentgenol* 1989; 153:741-744.
4. Lewis BS, Kornbluth A, Waye JD. Small bowel tumours: yield of enteroscopy. *Gut* 1991; 32:763-765.
5. Яицкий Н.А., Седов В.М. Опухоли кишечника. Монография. – СПб: АНТ-М, 1995. – 367 с.
6. Опухоли тонкой кишки. / В.В. Куликов, А.В. Гржимоловский. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2008 – № 5 – С. 65-69.
7. Gastrointestinal Carcinoid Tumors Treatment [Electronic resource], February 3, 2012. Bookshelf ID: NBK65791. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 20.02.2012.
8. Malignant tumors of the duodenum [Electronic resource] / Pierre-Louis Fagniez and Nelly Rotman. - Hopital Henri-Mondor, Créteil, France, 2001– Mode of access <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 14.10.2011.
9. Primary small bowel adenocarcinoma [Electronic resource] / Ruiz-Tovar J [et al.] – Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España, 2009 – Mode of access <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 15.10.2011.
10. Palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction: Applications of self-expandable metal stent / Işilay NADİR [et al.] - Departments of Gastroenterology,

- Radiology, Türkiye Yüksek İhtisas Hospital, Ankara // The Turkish Journal of Gastroenterology [Electronic resource] – 2011 – Vol. 22, № 1, Page(s) 6-9 – Mode of access <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 15.12.2011.
11. Prognostic analysis on primary duodenal adenocarcinoma. [Electronic resource] / Ke B [et al.] – Department of Gastric Cancer, Cancer Institute and Hospital of Tianjin Medical University, China. // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi – 2010 – №13(5) Mode of access <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 15.10.2011.
 12. Диагностические возможности одноканальной энтероскопии / Е.Г. Федоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2010 – №2 – С.44-53
 13. Противораковое общество России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.prog.ru>. – Дата доступа: 25.11.2011
 14. Общие представления о таргетной терапии. / Имянитов Е.Н. – НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова // Практическая онкология – Т.11 - №3 – 2010 – С.123-8. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.practical-oncology.ru/arh043/01.pdf>. – Дата доступа: 25.11.2011
 15. Recept Advances in the Management of Adenocarcinoma of the Small Intestine [Electronic resource] / Michel J. Overman – Department of Gastrointestinal Medical Oncology, the University of Texas M.D. Anderson Cancer Centre, Houston, USA // Gastrointest Cancer Res. – 2009 May-Jun – № 3(3) Page(s) 90–96. Mode of access <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 15.10.2011.
 16. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids [Electronic resource] /Modlin IM [et al.] – Department of Surgery, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA //Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 – №4 (5) – Page(s) 526-47 Mode of access <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 15.10.2011.
 17. Role of radiotherapy in the treatment of duodenal adenocarcinoma [Electronic resource] /G. J. Kubicek [et al.] – Department of Radiation Oncology, Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA //2009 Gastrointestinal Cancers SymposiumMode of access <http://www.asco.org>– Date of access: 22.03.2012.