



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
злокачественных опухолей поджелудочной железы**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А.**

Москва 2014

Оглавление

1. Классификация опухолей поджелудочной железы
2. Эпидемиология рака поджелудочной железы
3. Факторы риска рака поджелудочной железы
4. Наследственный рак поджелудочной железы
5. Молекулярно-генетические изменения при раке поджелудочной железы
6. Патоморфология протокового рака поджелудочной железы
 - 6.1 Интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы 3 степени (PanIN-3)
 - 6.2 Протоковая аденокарцинома (гистологические, иммуногистохимические и ультраструктурные характеристики)
 - 6.3 Лимфогенное метастазирование и особенности патологической анатомии рака поджелудочной железы
 - 6.4 Стадирование рака поджелудочной железы
 - 6.5 Новое в биологии метастазирования рака поджелудочной железы
7. Клинико-лабораторные особенности рака поджелудочной железы
8. Инструментальная диагностика и оценка резектабельности рака поджелудочной железы
9. Купирование синдрома механической желтухи
10. Лечение больных протоковым раком поджелудочной железы
 - 10.1 Лечение больных резектабельным протоковым раком поджелудочной железы
 - 10.2 Лечение больных нерезектабельным и погранично резектабельным протоковым раком поджелудочной железы
11. Особенности лечения больных непротоковым раком поджелудочной железы
12. Особенности хирургического лечения больных метастатическими опухолями поджелудочной железы

1. Классификация опухолей поджелудочной железы

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1989)

- C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы
- C25.0 Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы
- C25.1 Злокачественное новообразование тела поджелудочной железы
- C25.2 Злокачественное новообразование хвоста поджелудочной железы
- C25.3 Злокачественное новообразование протока поджелудочной железы
- C25.4 Злокачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы
- C25.7 Злокачественное новообразование других частей поджелудочной железы
- C25.8 Злокачественное поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

Классификация опухолей поджелудочной железы (ВОЗ, 2010)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные

Ацинарноклеточная цистаденома

Серозная цистаденома

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени (PanIN-3)

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль

Муцинозная кистозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Муцинозная кистозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Злокачественные

Протоковая аденокарцинома

Аденосквамозный рак

Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)

Гепатоидный рак

Медуллярный рак

Перстневидноклеточный рак

Недифференцированный рак

Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

Ацинарноклеточный рак

Ацинарноклеточная цистаденокарцинома

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ассоциированная с инвазивным раком

Смешанный ацинарно-протоковый рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак

Смешанный протоково-нейроэндокринный рак

Муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивным раком

Панкреатобластома

Серозная цистаденокарцинома

Солидно-псевдопапиллярная опухоль

Нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринная микроаденома поджелудочной железы

Нейроэндокринная опухоль
функционально неактивная нейроэндокринная опухоль поджелудочной
железы G1, G2
нейроэндокринная опухоль G1
нейроэндокринная опухоль G2
Нейроэндокринный рак
Крупноклеточный нейроэндокринный рак
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
ЕС-клеточная, серотонинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль (карциноид)
Гастронома
Глюкагонома
Инсулинома
Соматостатинома
VIPома
Зрелая тератома
Мезенхимальные опухоли
Лимфомы
Вторичные опухоли

2. Эпидемиология рака поджелудочной железы

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет приблизительно 95 % всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме.

Уровень заболеваемости и смертности при раке поджелудочной железы практически одинаковы, что, прежде всего, отражает отсутствие прижизненной диагностики предопухолевых заболеваний поджелудочной железы и, как следствие, отсутствие мер первичной профилактики рака, а также низкую эффективность лечения заболевших.

Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака поджелудочной железы в странах Европы в 2000 году были в пределах от 7 до 8,9 на 100 тысяч мужского населения и от 3,8 до 6 на 100 тысяч женского населения в год. В последние годы наивысший уровень смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин наблюдается в странах северной и восточной Европы – 9 на 100 тысяч мужского населения. В Японии, США этот показатель колеблется в узких пределах от 7 до 9 человек на 100 тысяч мужского населения. В странах Латинской Америки и юго-восточной Азии показатель смертности среди мужчин ниже 5 человек на 100 тысяч. В целом количество заболевших мужчин в 1,5 раза больше заболевших женщин.

Обращает внимание более высокая частота заболеваемости раком поджелудочной железы среди народов Маори и аборигенов Австралии, причём в указанных этнических популяциях число заболевших женщин на 10 % – 15 % выше, чем мужчин.

Очевидная разница в показателях заболеваемости sporadическим раком поджелудочной железы в различных странах мира может быть объяснена тремя основными причинами. Первая – неодинаковые возможности диагностики заболевания населения стран, вторая – расовые различия, третья – воздействие специфических факторов окружающей среды, в частности особенностей питания. Так, весьма убедительно проявляется роль факторов окружающей среды в развитии sporadического рака поджелудочной железы среди мигрантов из стран с низкой заболеваемостью в страны с высокой заболеваемостью, где уже через 15 – 20 лет отмечается явный рост заболеваемости раком поджелудочной железы среди указанных мигрантов по сравнению с одновозрастной группой на их исторической родине. Наряду с этим, уровень заболеваемости раком поджелудочной железы в США на 50 % выше среди американцев африканского происхождения.

В структуре онкологических заболеваний мужского населения России в 2012 году рак поджелудочной железы составил 3,2 %, что соответствует 10 месту, среди женщин – 2,7 %, 13-е место. Средний возраст заболевших мужчин – 63,9 года, женщин – 70,1 года. «Грубые», нестандартизированные показатели заболеваемости раком поджелудочной железы в России в 2012 году: среди мужчин – 11,54, среди женщин – 9,81 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы: среди мужчин – 8,48, среди женщин – 4,59 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 3,5 %, среди женщин – 15,6 %.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2012 году среди мужчин рак поджелудочной железы составил 5,4 %, что соответствует 5-му месту после рака лёгких, желудка, толстой кишки, предстательной железы; среди женщин – 5,9 %, что также соответствует 5-му месту после рака молочной железы, толстой кишки, желудка и лёгких. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 64,4 года, женщин – 70,8 года. Нестандартизированные показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2012 году: среди мужчин – 12,4, среди женщин – 10,4 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2012 году среди мужчин – 9,06, среди женщин – 4,72 на 100 тысяч населения. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 4,75 %, среди женщин – 12,36 %. Представленные данные свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в России преимущественно среди женщин.

3. Факторы риска рака поджелудочной железы

Табакокурение. Среди курильщиков у 1 – 2 % людей развивается рак поджелудочной железы, для сравнения – рак лёгкого развивается у 10 % курильщиков. Общепринятым сегодня является мнение – табакокурение удваивает риск развития рака поджелудочной железы. Табакокурение, по-видимому, ответственно за развитие заболевания у каждого 4-го курильщика, страдающего раком поджелудочной железы. Естественно, риск рака поджелудочной железы прямо пропорционален продолжительности и интенсивности курения.

Диетические особенности. Гипотеза о повышенном риске рака поджелудочной железы среди людей, диетический рацион которых богат мясными, жирными (животного происхождения) продуктами и содержит мало растительной клетчатки, свежих овощей и фруктов, а также среди употребляющих кофе, пока остаётся гипотезой. Всякие заключения о связи рака поджелудочной железы с диетой на основании изучения особенностей питания больных раком поджелудочной железы и здоровых людей недостаточно обоснованы. Ещё одной правдоподобной гипотезой выглядит связь рака поджелудочной железы с ожирением.

Сахарный диабет II типа. Рассматривается как едва ли не основной фактор, предрасполагающий к развитию рака поджелудочной железы. Самый обширный метаанализ, включающий 36 исследований (9220 больных), показал, что риск рака поджелудочной железы на фоне сахарного диабета II типа выше на 60 %, чем без сахарного диабета. Отмечается повышенный риск заболевания среди больных сахарным диабетом в течение не менее 10 лет. Из числа всех больных сахарным диабетом II типа в возрастной группе старше 50 лет у 1 % будет выявлен рак поджелудочной железы.

Хронический панкреатит. Считается, что все описанные варианты хронического панкреатита, в том числе хронический панкреатит алкогольной этиологии и экзотические формы так называемого тропического инфекционного панкреатита, увеличивают относительный риск протокового рака поджелудочной железы в 20 раз. Рост пролиферативной активности ацинарного и протокового эпителия поджелудочной железы с одновременными расстройствами репаративных возможностей клеток приводит к нарушению клеточной и тканевой архитектуры в виде формирования панкреатической интраэпителиальной неоплазии

различной степени (PanIN-I, II, III– pancreaticintraepithelialneoplasiagrade I,II,III). По мнению отдельных исследователей, риск рака поджелудочной железы возрастает в 10 – 20 раз на фоне хронического рецидивирующего заболевания в течение не менее 5 лет.

Особое место занимает *наследственный хронический панкреатит*, который встречается не чаще, чем у 2 % больных всеми формами панкреатита. Наследственный хронический панкреатит в 50 раз увеличивает относительный риск развития рака поджелудочной железы. Считается, что у 40 % больных наследственным хроническим панкреатитом разовьётся рак поджелудочной железы. Табакокурение при этом, как дополнительный фактор, понижает возраст заболевших раком поджелудочной железы. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью 60 – 80 %, обусловлено мутацией в гене PRSS1. Указанный ген ответственен за инактивацию трипсинагена. Нарушение инактивации трипсинагена приводит к «самоперевариванию» ацинарных клеток, что и лежит в основе заболевания. Как и при спорадическом хроническом панкреатите, в поджелудочной железе развивается панкреатическая интраэпителиальная неоплазия всех трёх степеней. PanIN-III – комплекс универсальных патоморфологических изменений, лежащих в основе развития в дальнейшем инвазивного экзокринного рака.

Инфекционные заболевания. Гипотеза о причинно-следственной связи хронического инфекционного заболевания желудочно-кишечного тракта и рака поджелудочной железы родилась на основании установленного факта этиологической роли вируса гепатита В в развитии гепатоцеллюлярного рака, а также пока гипотетической роли *helicobacter pyloris* в развитии рака желудка. Поводом к поиску инфекционной причины рака поджелудочной железы послужили эпидемиологические данные о высокой заболеваемости раком поджелудочной железы в популяциях с чрезвычайной распространённостью гастродуоденитов при участии *helicobacterpyloris*.

Гастрэктомия и холецистэктомия в анамнезе больных раком поджелудочной железы также рассматриваются как пока неподтверждённые факторы риска заболевания.

4. Наследственный рак поджелудочной железы

Наследственные, семейные формы рака поджелудочной железы встречаются приблизительно у 5 % всех больных раком поджелудочной железы. Риск семейного рака поджелудочной железы при наличии рака поджелудочной железы у одного родственника первой степени родства возрастает в 2,3 раза, при наличии рака поджелудочной железы у двух родственников первой степени родства – в 6 раз, у трёх родственников – в 32 раза (см. ниже табл. 1). У большинства больных наследственным раком поджелудочной железы ещё не установлены генетические изменения, обуславливающие данное заболевание. Ниже в таблице 1 представлены установленные исходные наследственные изменения, проявляющиеся в трёх основных клинических типах и ведущих с разной частотой к развитию рака поджелудочной железы:

Врождённые синдромы, обуславливающие развитие
рака поджелудочной железы

| Наследственный синдром | Тип Наследования | Локализация гена | Ген | Риск рака ПЖ |
|--|-----------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|
| Семейной атипичной множественной невусной меланомы | аутосомно-доминантный | 9p21 | CDKN2A | В 13-22 раза |
| Семейного аденоматозного полипоза | Аутосомно-доминантный | 5q21 | APC | В 4-5 раз |
| Наследственного рака молочной железы и яичников | Аутосомно-доминантный | 13q12-13 и 17q21-24 | BRCA1 BRCA2 PALB2 | В 2,3 В 3-10 Не изв. |
| Линча | Аутосомно-доминантный | 2p21-22 3p21.3 | Восст. гены | В 4,5-8,6 раза |
| Пейтца-Егерса | Аутосомно-доминантный | 19p13.3 | STK11/ LKB1 | В 132 раза |
| Кистозно-фиброзной трансформации | Аутосомно-рецессивный | 7q31.2 | CFTR | В 2,5-5,3 раза |
| Наследственного хр. панкреатита | Аутосомно-доминантный | 7q35 | PRSS1 | В 26-53 раза |
| Семейного рака подж. железы | Аутосомно-доминантный | Не устан. | Не устан. | В 2-32 раза |
| Атаксии-телеангиоэктазии | Аутосомно-рецессивный | 11q22.3 | ATM | Не изв. |
| Ли-Фраумени | Аутосомно-доминантный | 17p13.1 | TP53 | Не изв. |

В исходе указанных наследственных синдромов с разной частотой развивается протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, за исключением врождённого синдрома семейного аденоматозного полипоза, синдрома Пейтца-Егерса, семейного рака поджелудочной железы, в исходе которых может развиваться внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с дальнейшей трансформацией в протоковую аденокарциному. Синдром Линча обуславливает медуллярный вариант протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

5. Молекулярно-генетические изменения при раке

поджелудочной железы

Молекулярная патология предопухолевых изменений в поджелудочной железе. По мере усугубления изменений от PanIN (Pancreatic Intraepithelial neoplasia) до инвазивного рака поджелудочной железы нарастает количество мутаций. Частота мутации k-ras: при PanIN1A – 36 %, PanIN1B – 44 %, PanIN2-3 – 86 %. При PanIN 1 наиболее часто встречаются мутации KRAS и укорочение теломер, при PanIN 2 – мутации CDKN2A, на стадии PanIN3 и инвазивного рака появляются инактивирующие мутации TP53, BRCA2, SMAD4 (DPC4). PanIN отличаются от внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли экспрессией MUC1 и отсутствием экспрессии MUC2, в то время как внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) кишечного типа экспрессирует MUC2. В связи с этим постепенно подтверждается предположение о двух типах внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолях: ВПМО кишечного типа – менее злокачественная и ВПМО панкреатобилиарного типа – более злокачественная. ВПМО панкреатобилиарного типа, как и PanIN3, лежит в основе наиболее агрессивной протоковой аденокарциномы. ВПМО кишечного типа предшествует протоковой аденокарциноме с меньшим потенциалом злокачественности.

Молекулярная патология онкогенов. Давно установлено: активирующая точечная мутация KRAS встречается более чем в 90 % протоковых аденокарцином. Мутации или амплификации стимулирующих генов, гиперэкспрессия ERBB2 регистрируются в 70 % протоковых аденокарцином.

Молекулярная патология опухоль-супрессорных генов.

Ген CDKN2A инактивирован за счёт гомозиготной делеции в 40 % аденокарцином поджелудочной железы, за счёт утраты одного из аллелей вместе с интрагенной мутацией второго аллеля – ещё в 40 % аденокарцином, за счёт метилирования промотера – в 15 % случаев.

Ген TP53 инактивирован за счёт утраты одного из аллелей вместе с интрагенной мутацией второго аллеля в 75 % аденокарцином поджелудочной железы.

Ген SMAD4 инактивирован в 55 % случаев рака поджелудочной железы за счёт гомозиготной делеции в 35 % случаев, за счёт утраты одного из аллелей вместе с интрагенной мутацией второго аллеля в 20 % аденокарцином. Отсутствие экспрессии белка данного гена является диагностическим критерием при исследовании биопсийного материала опухоли поджелудочной железы.

Ген BRCA2 инактивирован в 7 % случаев аденокарцином поджелудочной железы, причём в большинстве случаев один аллель гена был инактивирован герминальной мутацией.

К другим инактивированным генам относятся MKK4, STK1, рецепторы 1 и 2 TGF β , FANC-каскад.

Молекулярная патология генов репарации ДНК

Микросателлитная нестабильность была выявлена в 4 % случаев аденокарцином поджелудочной железы. В этих опухолях также отмечается дикий тип KRAS, частые мутации BRAF, медуллярный тип аденокарциномы поджелудочной железы.

6. Патоморфология протокового рака

поджелудочной железы

6.1 Интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы

3 степени (PanIN-3)

Наряду с двумя другими опухолями – муцинозная кистозная опухоль и внутрипротоковая папиллярная опухоль, является исходным заболеванием для развития

инвазивной протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Патоморфологические превращения PanIN в инвазивную протоковую аденокарциному отражают молекулярные изменения в клетках протокового эпителия (см. предшествующий раздел).

Интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы (PanIN) развивается в любой части протоков поджелудочной железы, включая главный панкреатический проток, и подразделяется на PanIN-1A, PanIN-1B, PanIN-2, PanIN-3 в соответствии с тканевой и клеточной атипией. Дифференцирование PanIN и рака основывается на форме и расположении желёз. PanIN-3 по своим патоморфологическим проявлениям не отличима от неинвазивного рака. Для реактивных желёз и PanIN-1 не характерна экспрессия PЭА, V72.3, CA 125, p 53, мезотелина, claudin 4, S 100A4. Характерна экспрессия dpc4.

В норме для протоков поджелудочной железы характерно: протоки выстланы кубическим и низким цилиндрическим эпителием, сохранена полярность клеток (ядро в базальной части клетки), отсутствует продукция клетками муцина, нет скупивания ядер, редкие типичные митозы, нет гиперхромии и укрупнения ядер. Для плоскоклеточной метаплазии характерно всё тоже самое, за исключением замены кубического и низкого цилиндрического эпителия на зрелый многослойный плоский и многорядный переходный эпителий.

PanIN-1A отличается от нормальной морфологии протоков наличием плоской выстилки из высокого цилиндрического эпителия и продукцией муцина. PanIN-1B – наличием папиллярной, микропапиллярной архитектуры эпителия протоков, наличием базальной псевдостратификации, продукцией муцина. При PanIN-2 помимо плоской выстилки эпителия протоков и базальной псевдостратификации появляются сосочковые структуры, нарушается полярность клеток, обильно вырабатывается муцин, возможны скупивание, гиперхромия и укрупнение ядер.

При PanIN-3 эпителиальная выстилка протоков плоская, папиллярная, микропапиллярная. Имеются крибровые фигуры с центральным некрозом. Полярность клеток полностью нарушена, по-прежнему в избытке продуцируется муцин, характерно скупивание, гиперхромия и укрупнение ядер, встречаются атипичные митозы.

Считается, что изменения в виде PanIN-1A и 1B являются обратимыми, PanIN-2 и 3 необратимыми. PanIN-1A и 1B нередко встречаются в неизменённой поджелудочной железе, коррелируют с возрастом – чаще встречаются у людей старше 40 лет, характерны для больных хроническим панкреатитом, являются фоновыми изменениями при протоковой аденокарциноме, ампулярных опухолях, муцинозной кистозной опухоли, серозной кистозной опухоли, солидной псевдопапиллярной опухоли, ацинарноклеточной опухоли и нейроэндокринных опухолях. Напротив, PanIN 2 и 3 крайне редки в неизменённой поджелудочной железе, могут встречаться при ненаследственном хроническом панкреатите, характерны как фоновые изменения при инвазивной протоковой аденокарциноме.

Дифференциальный диагноз внутриэпителиальной неоплазии поджелудочной железы (PanIN) с внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью (ВПМО) основывается на нижеследующем. PanIN – исключительно микроскопический диагноз. ВПМО имеет характерные макроскопические черты. Очаги PanIN всегда меньше 5 мм, ВПМО всегда формирует структуры более 10 мм. Папиллярные образования при ВПМО могут определяться макроскопически. PanIN может быть причиной ретенционных кист, которые имитируют ВПМО. В то же время ВПМО может распространяться с главного на прилежащие протоки и имитировать PanIN. Различие между PanIN и ВПМО прогностически не имеет значения, если это PanIN 1 и 2 степени и очаг PanIN полностью удалён.

6.2 Протоковая аденокарцинома

Протоковая аденокарцинома – абсолютно преобладающая опухоль поджелудочной железы. Другие семь микроскопических вариантов протокового рака: железисто-плоскоклеточный рак, коллоидный рак (муцинозный некистозный рак), гепатоидный рак,

медуллярный рак, перстневидно-клеточный рак, недифференцированный рак, недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками – крайне редки. В структуре всех первичных злокачественных опухолей поджелудочной железы на различные микроскопические формы экзокринного рака поджелудочной железы приходится не менее 75 % всех опухолей поджелудочной железы. Как было сказано выше, в структуре экзокринного рака поджелудочной железы протоковая аденокарцинома с её редкими микроскопическими формами составляет 95 %. На другие микроскопические формы экзокринного рака приходится всего 5 %.

Именно для протоковой аденокарциномы и 7-ми её редких вариантов характерна крайняя биологически детерминированная агрессивность течения. Ацинарно-клеточный рак, ацинарно-клеточная цистаденокарцинома, серозная цистаденокарцинома, муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивным раком, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ассоциированная с инвазивным раком, солидно-всеядопапиллярная опухоль, все смешанные варианты карцином (ацинарно-протоковый рак, ацинарно-нейроэндокринный рак, ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак, протоково-нейроэндокринный рак), панкреатобластома – более редкие формы экзокринного рака поджелудочной железы у взрослых. Относительно чаще, за исключением внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли, встречаются среди женщин, обладают менее агрессивным течением и лучшим прогнозом. Именно поэтому объединение в диагнозе «рак поджелудочной железы» различных форм протоковой аденокарциномы с другими микроскопическими формами экзокринных и большинства эндокринных опухолей неизбежно исказит представления об отдалённых результатах лечения.

При протоковом раке головка поджелудочной железы бывает поражена опухолью у 75 % больных, тело – у 18 %, хвост – у 7 % больных. У ряда больных установить точную изначальную локализацию опухоли в поджелудочной железе невозможно.

Протоковая аденокарцинома плотная, твёрдая опухоль без чётких границ с выраженным склерозом, нарушающая нормальную дольчатую архитектуру железы. На разрезе – серого или тёмно-жёлтого цвета. Геморрагии и некрозы не характерны, в больших опухолях могут встречаться кисты. Средний макроскопически определяемый диаметр удалённых опухолей головки поджелудочной железы – от 2,5 до 3,5 см, тела и хвоста органа – несколько больше.

Раку поджелудочной железы нередко сопутствует хронический панкреатит, основными патологоанатомическими проявлениями которого являются: панкреофиброз, диффузная атрофия паренхимы поджелудочной железы. Указанные неопухолевые изменения в поджелудочной железе, наряду с инфильтративным ростом самой опухоли, делают точное определение границ опухоли без микроскопического исследования невозможным. Установлено, что опухоль развивается не только в местах ветвления главного панкреатического протока и протоков второго и третьего порядка, но и из протокового эпителия муцинозных и серозных дуктул.

Не отрицая мультицентричное поражение поджелудочной железы при протоковом раке, более характерным является крайне выраженный инфильтрирующий характер уницентрично развившейся опухоли.

Биологические механизмы периневральной инвазии связаны с экспрессией в опухолевых клетках протоонкогена *c-ret* в виде белка GDNF. Указанный белок также характерен для клеток глии человека. Он усиливает миграцию опухолевых клеток благодаря его хемотаксической и хемокинетической активности. Периневральная инвазия клетками протоковой аденокарциномы увеличивается параллельно градиенту концентрации GDNF между нервными ганглиями и опухолью поджелудочной железы. Ещё один фактор, E-кадгерин – кальций-зависимый трансмембранный гликопротеин, ответственный за адгезию эпителиальных клеток. Гиперэкспрессия абберантного E-кадгерина прямо коррелирует с повышенной миграцией опухолевых клеток вдоль нервных волокон.

Повышенная склонность протокового рака к периневральной инвазии в значительной степени реализуется благодаря чрезвычайно богатой внутривнутрипанкреатической и

внепанкреатической нервной сети. Густая сеть внутриванкреатических нервных волокон, а также волокон чревного, брыжеечного, печёночного и селезёночного нервных сплетений объективно способствует распространению рака внутри и вне поджелудочной железы на неопределённой площади. При локализации опухоли в головке поджелудочной железы особое практическое значение имеют: вторая порция нервного сплетения головки поджелудочной железы (от крючковидного отростка и значительной части всей головки поджелудочной железы к верхнему брыжеечному сплетению), первая порция (от верхней части головки поджелудочной железы к правому окологревному ганглию). При локализации рака в теле и хвосте поджелудочной железы, помимо интраванкреатической периневральной инвазии, особую клиническую роль играют нервные волокна к селезёночному сплетению, левому окологревному ганглию и верхнему брыжеечному сплетению. Нервные ганглии и нервные сплетения вокруг чревного ствола, верхней брыжеечной артерии и в чревно-брыжеечном промежутке – область особенно высокого сосредоточения опухолевых клеток при протоковом раке поджелудочной железы, что обуславливает рецидив заболевания после резекции поджелудочной железы или её экстирпации.

Указанные данные поддерживают положение о том, что достичь «онкологически чистого» края резекции поджелудочной железы при протоковом раке практически невозможно.

Микроскопические (гистологические) характеристики протоковой аденокарциномы. Протоковая аденокарцинома состоит из высоко- и умереннодифференцированных железистых и имитирующих протоки структур, инфильтрирующих паренхиму поджелудочной железы. Характерна десмопластическая реакция, продукция муцинов. Наличие периневральной и сосудистой инвазии подтверждает инвазивный характер опухоли. Характерны железы с частичной эпителиальной выстилкой или частично окружённые клетками стромы.

Высокодифференцированная протоковая аденокарцинома образует протоки неправильной формы, железистые структуры. Так называемый «крупнопотоковый» вариант опухоли характеризуется хаотично расположенными протоками. Опухолевый эпителий кубовидный или цилиндрический, лежит в один слой, может формировать сосочковые структуры, содержит светлую цитоплазму. Ядра клеток округло-овальные, могут быть крупными, митозы редки. Может встречаться опухолевая трансформация междольковых протоков – нормальный эпителий протоков вытесняется опухолевым цилиндрическим, отмечается центродуктальная десмоплазия, имитирующая PanIN-3. Опухолевый эпителий может выстилать кровеносные сосуды, общий желчный проток, ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки, двенадцатиперстную кишку.

Умереннодифференцированная протоковая аденокарцинома отличается формированием многочисленных мелких тубулярных желез с протоками среднего размера. Ядра в клетках разных размеров, возрастает количество митозов, падает синтез муцина, на периферии опухоли много «неполноценных» желез.

Низкодифференцированная протоковая аденокарцинома формирует многочисленные мелкие «неполноценные» железы, солидные пласты и гнёзда из клеток с полиморфными ядрами (иногда с плоскоклеточной или веретёновидной дифференцировкой). Десмопластическая реакция минимальна. Синтез муцина почти отсутствует, распространение по протокам встречается реже, а периневральная и васкулярная инвазия – чаще. При опухолевой обтурации протоков поджелудочной железы и обструктивном хроническом панкреатите может наступить атрофия экзокринных отделов и сближение эндокринных островков, что может имитировать нейроэндокринную опухоль.

Иммуногистохимические характеристики протоковой аденокарциномы. Клетки протоковой аденокарциномы, как и нормальный протоковый эпителий, экспрессирует CK7, CK8, CK18, CK19. Для половины опухолей характерна экспрессия CK4, редко – CK20. Большинство опухолей экспрессируют MUC1, MUC3, MUC4, MUC5AC, но не MUC2. Характерна сверхэкспрессия EGF, EGFR (ERBB2), TGF α , TGF β , PDGFAи B, VEGF, VEGFR. Экспрессия E-кадгерина исчезает в низкодифференцированной опухоли. Встречаются: мезотелин, антиген простатических стволовых клеток, клаудин 4 и 18, аннексин A8, ADAM9,

KOC, S100A4, S100A6, S100P. Нередко отмечается экспрессия: CA19.9, PЭА, CA125, B72.3. Характерна экспрессия Dpc4 и p53. У половины больных протоковым раком поджелудочной железы отмечается экспрессия SMAD4. Таким образом, иммунофенотип протокового рака поджелудочной железы разнообразен и не имеет специфических проявлений.

Ультраструктура опухолевых клеток в протоковой аденокарциноме характеризуется наличием гранул муцина в апикальной части цитоплазмы, наличием нерегулярных микроворсинок на апикальной поверхности клетки, признаками клеточной полярности. Потеря полярности и гранул муцина свойственна низкодифференцированной опухоли.

6.3 Лимфогенное метастазирование рака поджелудочной железы

Почти всегда протоковый рак диагностируется на стадии внеорганный распространения опухоли и отдалённых метастазов. Локо-регионарный рецидив у подавляющего большинства больных, перенесших хирургическое лечение, обусловлен ранним лимфогенным метастазированием, распространением опухоли по межтканевым, внутритканевым щелям, периневрально, инвазией крупных сосудов в области опухоли. Периневральная внеорганный инвазия обнаруживается у 81 % – 100 % больных протоковым раком поджелудочной железы. Опухоль распространяется на общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку, паравазальные соединительнотканые структуры, нервные волокна, нервные ганглии, лимфатические сосуды и лимфоузлы вокруг общей печёночной артерии, правой и левой печёночной артерии, внепечёночных желчных протоков, воротной вены и верхних брыжеечных сосудов, чревного ствола, селезёночных сосудов.

Главный лимфогенный путь опухолевой диссеминации при раке головки поджелудочной железы – поражение лимфоузлов вокруг головки поджелудочной железы (регионарные лимфоузлы) и, прежде всего, лимфоузлов задней панкреатодуоденальной группы. Далее лимфогенное метастазирование может осуществляться прямо в парааортальные лимфоузлы или в лимфоузлы вокруг верхних брыжеечных сосудов, а затем – в парааортальные лимфоузлы. Это основной – антеградный путь лимфогенного метастазирования. При этом, пока нет оснований отрицать возможность метастазирования вначале в лимфоузлы парааортальных групп, а затем в лимфоузлы вокруг верхних брыжеечных сосудов – ретроградный путь лимфогенного метастазирования. Вероятность такого пути метастазирования возрастает при поражении узлов окологлавной группы, которые не являются регионарными для опухолей головки поджелудочной железы. Указанное обстоятельство свидетельствует о вероятном переходе опухоли головки на тело органа. При локализации протокового рака в головке поджелудочной железы метастазы в регионарных лимфоузлах в момент операции обнаруживаются с относительной частотой 75 – 100 %, юкстарегинарные лимфоузлы поражены метастазами у 18 – 80 % оперированных больных.

Частота поражения метастазами разных групп лимфоузлов при раке головки поджелудочной железы. Из числа больных с подтверждёнными лимфогенными метастазами метастазы в лимфоузлах задней панкреатодуоденальной группы отмечаются у 50 – 64 % больных, передней панкреатодуоденальной группы – у 25 – 40 %, в лимфоузлах по верхнему краю головки поджелудочной железы (вокруг общей печёночной артерии) – у 11 – 40 %, в лимфоузлах вокруг общего желчного протока и ветвления собственной печёночной артерии – у 9 – 18 % больных. По ходу верхней брыжеечной вены – 21 – 40 %. Метастазы в лимфоузлах по верхнему краю тела поджелудочной железы – у 12 – 60 % вокруг верхней брыжеечной артерии – у 16 – 34%, в парааортальных лимфоузлах – у 13 – 40 % больных. Метастазы в парааортальных лимфоузлах почти всегда сочетаются с метастатическим поражением лимфоузлов задней панкреатодуоденальной группы и часто с метастазами в лимфоузлах вокруг верхней брыжеечной артерии, что прямо указывает на антеградный путь лимфогенного метастазирования как основной. Наиболее поражаемыми из парааортальных лимфоузлов при протоковом раке поджелудочной железы являются лимфоузлы справа и слева от аорты от

уровня чревного ствола вверх до уровня нижней брыжеечной артерии вниз. Изолированное поражение лимфоузлов парааортальной группы без метастазов в лимфоузлах регионарных групп маловероятно.

Частота поражения инфрапилорических лимфоузлов на этапе хирургического лечения больных протоковым раком головки поджелудочной может достигать 20 %. Метастазы в указанную группу лимфоузлов достоверно чаще сочетаются с метастазами в лимфоузлы вокруг общего желчного протока, по ходу общей печёночной артерии и околочревной группы. Метастазы в супрапилорических лимфоузлах на этапе хирургического лечения крайне редки.

При локализации протокового рака в головке поджелудочной железы с переходом на тело органа частота и локализация метастатического поражения лимфоузлов на этапе хирургического лечения выглядят так: в лимфоузлах задней панкреатодуоденальной группы – у 45 %, в лимфоузлах передней панкреатодуоденальной группы – у 36 %, в лимфоузлах вокруг общей печёночной артерии – у 23 %, в лимфоузлах вокруг общего желчного протока – у 23 % больных с метастазами в регионарных лимфоузлах. При этом лимфоузлы вокруг верхней брыжеечной артерии поражены у 53 %, парааортальные лимфоузлы – у 23 % больных.

Главный путь лимфогенного метастазирования при локализации опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы следующий: лимфоузлы, прилежащие к телу и хвосту поджелудочной железы, включая лимфоузлы ворот селезёнки, далее – лимфоузлы вокруг чревного ствола, в корне брыжейки (по ходу верхних брыжеечных сосудов, нижней брыжеечной вены) и парааортальные лимфоузлы. Метастазы в регионарных лимфоузлах при поражении тела и хвоста органа на этапе хирургического лечения выявляются у 83 - 100 %, в парааортальных лимфоузлах – у 17 – 56 %.

Учитывая крайне выраженный инфильтративный характер роста инвазивной протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, выводы о связи размеров опухоли и частоты лимфогенных метастазов преждевременны. Показано: даже при опухолях менее 2 см в наибольшем измерении у большинства имеется внеорганный ретроперитонеальный инвазия, в том числе внутриорганный и внеорганный периневральный инвазия, метастазы в регионарных и юкстарегинарных лимфоузлах, прямая инвазия и метастазы в стенки прилежащих магистральных сосудов, отдалённые метастазы.

Не отрицая возможность так называемых «прыгающих» метастазов, для рака поджелудочной железы в целом характерна этапность лимфогенного метастазирования, что, в свою очередь, определяет прогностическое значение метастазов в тех или иных лимфоузлах и объём лимфо- и нейродиссекции при резекции поджелудочной железы по поводу рака. Указанные принципы в разной степени отражены в существующих классификациях поражаемых лимфоузлов. Ниже в таблице 2 отражены сводные данные о регионарных и юкстарегинарных лимфатических узлах при локализации опухоли в головке поджелудочной железы и органах периапулярной зоны, представленных в классификации Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н.Блохина (1997), японского панкреатического общества (JPS, 2003), классификации международного противоракового союза (UICC, 7 редакция 2009).

Регионарные и юкстарегинарные лимфатические узлы при опухоли головки поджелудочной железы, представленные в трёх классификациях

| Классификация РОНЦ им. Н.Н.Блохина (1997) | Классификация JPS* (редакция 2003г) | Классификация UICC** (2009, 7 редакция) |
|--|--|---|
| №1 инфрапилорические №2 вокруг холедоха №3 по верхнему краю головки подж. железы №4 по нижнему краю головки подж.железы №5 перед.панкреатодуоденал. №6 задн.панкреатодуоденал. №7 справа от вер.бр.артерии | № 17 передние панкреатодуоденальные № 13 задние панкреатодуоденальные | Верхние, вкл. по верх.краю тела Нижние, вкл. по ниж.краю тела Передние, вкл. прокс.брыжеечные Задние, вкл. прокс.брыжеечные Чревные |
| №8 по верх.краю тела ПЖ №9 по ниж.краю тела ПЖ №10 вокр. гепатикохоледоха №11 вокруг чревн.ствола №12 вокруг верхн.бр.артерии №13 вокр.ср.ободочнокиш.а №14 парааортальные | №6 инфрапилорические №8 вокруг общ.печ.артерии №12 в гепатодуоденальной связке №14 вокруг верх.брыж.артерии | |
| | №7 вокр.левой жел.артерии №9 вокруг чревн.ствола №10 в воротах селезёнки №11 вокруг селез.артерии №18 по ниж.краю тела и хв.ПЖ №15 вокр. ср.ободочнокиш.а №16 парааортальные | |

*JPS – Japan Pancreas Society

** UICC – International Union Against Cancer

Классификация лимфатических узлов, используемая в повседневной практике Российского Онкологического Научного Центра, разработана исключительно для опухолей головки поджелудочной железы и периампиллярной зоны. Первые семь групп лимфоузлов – регионарный коллектор, с 8 по 14 группу – юкстарегинарный коллектор. Классификация достаточно точно отражает этапность метастазирования (вначале поражаются регионарные, а затем юкстарегинарные лимфоузлы), выбор объёма необходимой лимфодиссекции и различие в прогнозе в зависимости от поражения регионарных или юкстарегинарных групп лимфоузлов. Причём, лимфоузлы всех представленных в классификации групп могут быть удалены при выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции в расширенном варианте. Слабой стороной классификации является неопределённая роль лимфоузлов 1-й группы – инфрапилорических. Указанные лимфоузлы при раке головки поджелудочной железы не без оснований можно отнести к юкстарегинарным. Обсуждаемым является также объединение в одной группе юкстарегинарных узлов парааортальных подгрупп с лимфоузлами групп с 8 по 13.

Классификация японского панкреатического общества (JPS) разработана в 1986 году (в таблице представлена последняя редакция классификации 2003 года) и адаптирована в основном к раку желудка. То есть не учитывает особенности лимфогенного метастазирования рака головки поджелудочной железы и органов периампиллярной зоны, в частности этапность

метастазирования при данной локализации рака. Так, среди представленных в классификации регионарными справедливо считаются только лимфоузлы задней и передней панкреатодуоденальных групп (№ 13 и № 17) – это регионарные лимфоузлы N1-лимфоколлектора. Лимфоузлы 6, 8, 12, 14 групп считаются юкстарегинарными (N2-коллектор), а метастазы в лимфоузлы 7, 9, 10, 11, 15, 16 и 18 групп рассматриваются как отдалённые лимфогенные метастазы (N3-группа). При этом налицо ряд противоречий. Часть лимфоузлов 12 группы по классификации JPS не может быть отнесена к юкстарегинарным – метастазы в лимфоузлы вокруг общего желчного протока – это лимфоузлы регионарного коллектора и по своему прогностическому значению не равны метастазам в лимфоузлах, например, вокруг общего печёночного протока или непосредственно в воротах печени. Также метастазы в лимфоузлах 8 группы по своему расположению и своему прогностическому значению являются регионарными, а в классификации JPS отнесены к N2-группе. Лимфоузлы 10, 11 и 18 групп (N3-коллектор) не удаляются даже при расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции, но вместе с ними рассматриваются лимфоузлы 16 – парааортальной группы, которые, как известно, входят в объём лимфодиссекции во время расширенной операции.

Самым значимым недостатком 7-й редакции классификации Международного противоракового союза 2009 года применительно к раку поджелудочной железы (7-ая редакция ничем не отличается от 6-й редакции 2002 года) является отсутствие понятия юкстарегинарных лимфоузлов, то есть лимфоузлов 2-го порядка на путях лимфогенного метастазирования при локализации опухоли в головке поджелудочной железы. К регионарным при раке головки поджелудочной железы отнесены лимфоузлы по верхнему и нижнему краю тела поджелудочной железы, проксимальные брыжеечные, чревные, что неправильно, поскольку указанные лимфоузлы чаще всего поражаются во вторую очередь, после поражения лимфоузлов непосредственно прилежащих к головке поджелудочной железы.

Словом, сейчас нет такой классификации лимфоузлов при локализации рака в головке поджелудочной железы и органах периампулярной зоны, которая отражала принцип точного соответствия этапности метастазирования в определённые лимфоузлы их прогностическому значению и возможности их хирургического удаления.

6.4 Стадирование рака поджелудочной железы

Относительно 6-й и 7-й редакции классификации злокачественных опухолей по TNM Международного Противоракового Союза (2002, 2009 год) категория T включает следующие градации: Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли; T – carcinoma in situ (включает PanIN-3), T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой, до 2 см в наибольшем измерении; T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении; T3 – опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы, но не вовлекает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию; T4 – опухоль распространяется на чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.

Категория N включает: Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов; N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов; N1 – регионарные лимфоузлы поражены метастазами.

Группировка по стадиям

| | | | |
|------------|----------|------|----|
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия IA | T1 | N0 | M0 |
| Стадия IB | T2 | N0 | M0 |
| Стадия IIA | T3 | N0 | M0 |
| Стадия IIB | T1,2,3 | N1 | M0 |
| Стадия III | T4 | N0,1 | M0 |
| Стадия IY | T1,2,3,4 | N0,1 | M1 |

Несомненно, более объективной в силу особенной детализации в настоящее время остаётся клиничко-анатомическая классификация рака поджелудочной железы, соответствующая 4-й редакции (1993 год) общих правил по изучению рака поджелудочной железы, принятых в Японии («General rules for the study of pancreatic cancer». 4th ed., 1993). В этой классификации категория Т детализирована настолько, что учитывает инвазию передней капсулы (К) поджелудочной железы, ретроперитонеальную инвазию (Рп), инвазию крупных сосудов – артерий (А) воротной вены (В), двенадцатиперстной кишки (12ПК), холедоха (Х) по 4 степеням (0-нет данных за инвазию, 1-подозрение на инвазию, 2-инвазия гистологически не вызывает сомнений, 3-инвазия очень выражена).

Градации категории Т выглядят так:

T1a – опухоль ≤ 2 см, K0, Pp0, BV0, A0; 12ПК0, X0;

T1b – опухоль > 2 см, K0, Pp0, BV0, A0; 12ПК0, X0;

T2 – K1, Pp1, BV1, A1; 12ПК1,2,3, X1,2,3;

T3 – K2,3, Pp2,3, BV2,3, A2,3 (K0 – нет прорастания передней капсулы поджелудочной железы,

K1 – инвазия капсулы сомнительна, K2 – инвазия за пределы капсулы, K3 – инвазия в соседние органы; Pp0 – нет ретроперитонеальной инвазии, Pp1 – ретроперитонеальная инвазия сомнительна, Pp2 – ретроперитонеальная инвазия не вызывает сомнений, Pp3 – глубокая ретроперитонеальная инвазия; BV0 – без инвазии воротной и/или верхней брыжеечной вены, BV1 – инвазия вен сомнительна, BV2 – инвазия воротной и/или верхней брыжеечной вены не вызывает сомнений, BV3 – инвазия всей толщины стенки воротной и/или верхней брыжеечной вены; A0 – инвазии артерий нет, A1 – инвазия стенки артерии сомнительна, A2 – инвазия стенки артерии не вызывает сомнений, A3 – инвазия всей толщины стенки артерии со стенозом последней; 12ПК0 – без инвазии двенадцатиперстной кишки, 12ПК1 – инвазия двенадцатиперстной кишки сомнительна, 12ПК2 – инвазия двенадцатиперстной кишки не вызывает сомнений, 12ПК3 – глубокая инвазия двенадцатиперстной кишки со стенозированием органа; X0 – без инвазии холедоха, X1 – инвазия холедоха вызывает сомнения, X2 – инвазия холедоха не вызывает сомнений, X3 – глубокая инвазия холедоха с его стенозированием). Оценка степени инвазии основана как на макроскопических, так и на микроскопических признаках (цитологических и гистологических).

Категория N включает 4 градации: N0, N1, N2, N3. N0 – метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют. Относительно японской классификации данные о соответствии лимфоузлов каждой из градаций N применительно к локализации опухоли в головке поджелудочной железы представлены выше. При раке тела и хвоста поджелудочной железы N1 – метастазы в лимфоузлах по верхнему и нижнему краю тела и хвоста поджелудочной железы, в воротах селезёнки и по ходу селезёночных сосудов. N2 – метастазы в лимфоузлах по ходу левой желудочной артерии, вокруг трубчатых структур нижней части гепатодуоденальной связки, в задних и передних панкреатодуоденальных лимфоузлах, в околочревных лимфоузлах, в лимфоузлах вокруг верхней брыжеечной артерии, в лимфоузлах вокруг средних толстокишечных сосудов. N3 – метастазы в любых из перигастральных групп лимфоузлов, в лимфоузлах ворот печени, в парааортальных лимфоузлах.

Группировка по стадиям без учёта отдалённых метастазов (M) выглядит так:

| | N0 | N1 | N2 | N3 |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| T1a | I | II | III | IYa |
| T1b | I | II | III | IYa |
| T2 | III | III | IYa | IYb |
| T3 | IYa | IYa | IYb | IYb |

Категория M включает 2 градации: M0 – нет отдалённых метастазов, M1 – наличие отдалённых метастазов. Последние детально классифицированы в зависимости от локализации и их количества. Любое сочетание T и N с M1 указывает на IYb стадию заболевания.

Учитывая вышеизложенное, патологоанатомические характеристики рака поджелудочной железы включают следующие категории: T(0-4) – первичная опухоль, N(0-3) – метастазы в лимфоузлах, M(0,1) – отдалённые метастазы, K (0-3) – инвазия капсулы

поджелудочной железы, R_p (0-3) – ретроперитонеальная инвазия, L_y (0-3) – инвазия лимфатических протоков и сосудов, N_e (0-3) – периневральная инвазия, V (0-3) – инвазия верхней брыжеечной и воротной вены, A (0-3) – инвазия магистральных артерий, G (1-4) – степень дифференцировки опухоли, O_m (0,1) – occultные метастазы, R (0-2) – радикализм операции (наличие резидуальной опухоли после резекции или экстирпации поджелудочной железы: 0 – отсутствие микроскопических данных за резидуальную опухоль, 1 – резидуальная опухоль определяется только при микроскопическом исследовании, 2 – макроскопически определяемая резидуальная опухоль).

Локализация и частота отдалённых метастазов протокового рака поджелудочной железы по данным патологоанатомических исследований умерших больных раком поджелудочной железы на различных стадиях заболевания: печень – 53 – 60 %, брюшина – 11 – 16 %, лёгкие – 10 – 12 %, надпочечники – 6 %, почки – 5 %, большой и малый сальник – 5 %, плевра – 4 – 10 %, брыжейка тонкой кишки – 3 %, диафрагма – 2,3 %, кости – 2 – 7 %, селезёнка – 2 %, перикард – 1 %, миокард – 1 %, головной мозг – 1 %, другие органы и ткани – 5 %.

Отмечается более высокая частота отдалённых гематогенных метастазов при локализации опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы, что объясняют большей продолжительностью заболевания при указанных локализациях рака.

6.5 Новое в биологии метастазирования протокового рака поджелудочной железы

Результаты последних исследований в области биологических основ метастазирования протокового рака поджелудочной железы не в полной мере согласуются с классическими представлениями о метастазировании протокового рака поджелудочной железы. Новые данные свидетельствуют о нижеследующем. На этапе внутриэпителиальных предопухолевых изменений поджелудочной железы, то есть до развития собственно протоковой аденокарциномы, в условиях воспаления и гипоксии в фокусах дисплазии протокового эпителия (PanIN) увеличивается частота мутаций гена k-ras. Эпителиальные по своему происхождению клетки постепенно приобретают мезенхимальный иммунофенотип и, что самое главное, становятся способными к проникновению, инвазии через базальную мембрану в подлежащую строму. Через кровь изменённые эпителиально-мезенхимальные клетки распространяются в различные органы и ткани, не являясь при этом опухолевыми клетками. Считается, что именно эпителиально-мезенхимальный переход клеток протокового эпителия лежит в основе метастазирования. Далее, в результате мутаций генов p16, p53, smad4 и других иницирующих и способствующих росту опухоли факторов, «разбросанные» эпителиально-мезенхимальные клетки превращаются в опухолевые и формируют метастазы протокового рака поджелудочной железы. Указанный процесс делает необязательным развитие первичной опухоли на первом этапе, до развития метастазов. Формирование метастазов и развитие первичной опухоли может идти синхронно или формирование метастазов может даже опережать развитие первичной опухоли. Математическое моделирование кинетики метастазирования среди значительной популяции умерших от рака поджелудочной железы больных показало несоответствие большой массы всех имеющихся метастазов скорости деления и возможной диссеминации клеток первичного рака, что, естественно, подтверждает представления о эпителиально-мезенхимальном переходе и диссеминации ещё неопухолевых клеток до развития собственно инвазивного рака поджелудочной железы.

7. Клинико-лабораторные особенности рака поджелудочной железы

Симптомы рака поджелудочной железы условно разделены на две группы.

Первая группа – симптомы и синдромы, обусловленные собственно первичной опухолью поджелудочной железы, её инвазией окружающих органов и структур, регионарными и отдалёнными метастазами. Это болевой синдром, различающийся по характеру, локализации, интенсивности, асцит, гепатомегалия, пальпируемые образования в области печени и органов билиопанкреатодуоденальной зоны, в надключичных областях и шеи. К этой группе можно отнести также следующие клинические проявления опухолевого заболевания: анорексия, похудание, слабость, проявления сахарного диабета, анемии, паранеоплатического синдрома, иммунной недостаточности т.д.. Указанные проявления нарастают по мере увеличения массы опухоли.

Вторая группа – симптомы и синдромы, обусловленные отношением опухоли поджелудочной железы и её метастазов к желчным протокам, протокам поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишке. Боль, механическая желтуха, гепатомегалия, увеличение желчного пузыря, проявления холангита, нарушение функций печени, диспепсия, сахарный диабет, геморрагические проявления, проявления дуоденальной непроходимости и других осложнений.

Протоковый рак поджелудочной железы при одинаковых размерах и локализации в поджелудочной железе в сравнении с любой другой гистологической формой экзокринного рака поджелудочной железы характеризуется более выраженными симптомами, скоростью течения заболевания.

Боль. Той или иной локализации, характера, особенностей иррадиации, интенсивности боль не только сопровождает развитие синдрома механической желтухи, но и предшествует ему. При раке поджелудочной железы болевой синдром бывает обусловлен раздражением и повреждением нервных элементов в месте возникновения опухоли, развитием локального отёка, повышением гидростатического давления в системе протоков поджелудочной железы, в системе желчных протоков с их расширением, периневральной опухолевой инвазией внутриорганных и внеорганных нервных волокон; распространением опухоли на забрюшинные нервные сплетения; воспалением в ткани поджелудочной железы, в желчных протоках; спастическим сокращением всех гладкомышечных элементов в зоне опухоли и прежде всего спазмом артериальных сосудов; трофическими расстройствами поражённого опухолью органа; инвазией смежных органов.

Функциональные расстройства желудочнокишечного тракта в виде отрыжки, рвоты, поноса, запора, метеоризма обусловлены спазмом гладкомышечных элементов в крупных протоках, сосудов, трофическими расстройствами поражённого опухолью органа и прилежащих органов, недостаточностью пищеварительных ферментов, нарушением нейроэндокринной регуляции моторно-секреторной деятельности органов билиопанкреатодуоденальной зоны, желудка, других отделов желудочнокишечного тракта. Отмечается жидкий стул, задержки опорожнения пищеварительного тракта. Стеаторея и креаторея.

Тошнота и рвота может быть обусловлена нарушением эвакуации из желудка при опухолевом стенозе двенадцатиперстной кишки. Причём, при поражении опухолью тела и хвоста поджелудочной железы возможно развитие стеноза тонкой кишки на уровне дуоденоюнального перехода.

Анорекция, тошнота, повышенная утомляемость, постоянная слабость – характерные симптомы общеинтоксикационного синдрома, обусловленного увеличивающейся массой опухоли, механической желтухой, печёночной недостаточностью.

Лихорадка является проявлением в первую очередь инфекционного воспаления в желчных протоках и в желчном пузыре. А также при панкреатите, распаде опухоли, нагноении в полостях кистозных опухолей поджелудочной железы. Может быть обусловлена образованием внутренних свищей.

Потеря массы тела больным – крайне характерный симптом рака поджелудочной железы. Его ведущей причиной является нарушение пищеварения, обусловленное ферментной недостаточностью, отсутствием желчи в тонкой кишке при механической желтухе. Также к похуданию приводят: анорексия, страх возникновения болей при приёме пищи, инфекционное воспаление в желчевыводящих протоках. Похудание максимально выражено при одновременном угнетении внешнесекреторной функции печени, поджелудочной железы и дуоденальной непроходимости. Особенно заметное похудание отмечается при рвоте любого (функционального или органического) происхождения. Естественно, не последнее место в похудании занимают симптомы желудочной и энтеральной диспепсии. Определённую роль в похудании больного играют грубые расстройства всех видов метаболизма.

Развитие опухоли в поджелудочной железе, сопровождающееся расстройствами пищеварения, приводит к анемии. Анемия при этом смешанного происхождения – В₁₂-дефицитная, железодефицитная. При холангите и других инфекционных осложнениях в крови отмечается лейкоцитоз, увеличение абсолютного и относительного количества юных форм гранулоцитов.

Представленные группы симптомов и синдромов не специфичны, их происхождение многофакторно. Ни один из вышеуказанных симптомов не является патогномичным для той или иной локализации опухоли в поджелудочной железе и не соответствует локализованному раку поджелудочной железы.

В клиническом течении рака головки поджелудочной железы целесообразно выделять дожелтушный и желтушный период. В крови при механической желтухе – гипербилирубинемия за счёт повышения преимущественно фракции прямого (связанного) билирубина, существенное повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (в норме до 250 Ед/л) за счёт печёночной её фракции и гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТ) (в норме до 50 Ед/л). Отмечается рост в крови концентрации холестерина и конъюгированных желчных кислот. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в норме до 40 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в норме до 37 Ед/л) также отмечается, но в относительно меньшей степени, чем ЩФ и γ-ГТ. Активность АЛТ и АСТ постепенно нарастает по мере продолжительности холестаза, что отражает присоединение цитолитического печёночноклеточного компонента в патогенезе желтухи. При холестатической подпечёночной желтухе в моче отсутствует или резко снижена концентрация уробилиногена, а в кале – уробилиногена и стеркобилиногена (ахоличный кал). Напротив, концентрация билирубина в моче увеличивается, что придаёт моче более насыщенный, тёмный оттенок.

Увеличение «стажа» желтухи сопровождается угнетением свёртывающей системы крови, что является отражением нарушения белковосинтетической функции печени и всасывания витамина К в пищеварительном тракте. Постепенно развивается диспротеинемия со снижением концентрации сывороточного альбумина (в норме 35 – 50 г/л) и увеличением концентрации α₂- (в норме 6 – 10 г/л) и β-глобулинов (в норме 7 – 11 г/л). В коагулограмме отмечается снижение концентрации фибриногена (в норме для взрослых 2 – 4 г/л), увеличение концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) (в норме до 4 мг%), увеличение протромбинового времени (в норме для взрослых одностадийным методом по Квику – 11 – 15 сек), времени свёртывания (в норме методом Рассела – 10 – 17 сек), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (в норме 28 – 40 сек) и другие лабораторные признаки гипокоагуляции крови. Холемические кровотечения – характерное проявление длительной механической желтухи. Рецидивирующее кровотечение из острых эрозий и язв желудочнокишечного тракта – нередкая причина смерти больных с длительно существующим синдромом механической желтухи опухолевой природы.

Для опухоли головки поджелудочной железы наиболее характерны осложнения заболевания в виде механической желтухи, дуоденального стеноза, кровотечения из распадающейся опухоли головки поджелудочной железы с прорастанием стенок двенадцатиперстной кишки. А вот такие осложнения, как тромбозы и флеботромбозы или сахарный диабет, при локализации опухоли в теле и хвосте органа встречаются относительно

чаще, что, по-видимому, обусловлено относительно большей массой самой опухоли и «выключением» большей части инкреторного аппарата поджелудочной железы при дистальных локализациях рака.

Наличие синдрома механической желтухи у больных с дистальными локализациями опухоли свидетельствует, как правило, о запущенности заболевания. Инструментальные исследования обнаруживают метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки, панкреатодуоденальной области, ворот печени или распространение опухоли на головку поджелудочной железы. Именно у этой категории больных одновременно с желтухой часто выявляется асцит, тромбоз верхней брыжеечной и воротной вены.

Можно наблюдать различия в клинических проявлениях заболевания в зависимости от микроскопической структуры экзокринного рака поджелудочной железы. При анализе клинических проявлений рака поджелудочной железы обращает внимание тот факт, что при схожести основных симптомов и синдромов большинство клинических проявлений заболевания у больных экзокринным раком, имеющим микроскопическую структуру непROTOКОВОГО рака, менее выражены по сравнению с больными протоковым раком поджелудочной железы: как правило, менее выражен болевой синдром, похудание, симптомы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, существенно реже встречаются осложнения заболевания.

Частота встречаемости пальпируемой опухоли при непROTOКОВЫХ кистозных формах экзокринного рака поджелудочной железы относительно выше, что можно объяснить более доброкачественным течением заболевания, меньшим количеством осложнений, ещё более поздней обращаемостью больного за медицинской помощью.

Скрининг рака поджелудочной железы не разработан. Клинико-анамнестические, лабораторные данные позволяют заподозрить опухоль и послужить поводом для обследования больного. Практическое значение имеют иммунохимические тесты сыворотки крови на 2 антигена: СА 19-9 и РЭА.

СА 19-9 – гликопротеид, по структуре напоминающий муцин. Значения до 37 Е/л считаются нормальными. Средняя чувствительность маркера при экзокринном раке поджелудочной железы составляет 80 %. Значения СА 19-9 коррелируют с распространением опухоли: более высокая концентрация маркера у лиц с распространенным раком поджелудочной железы, желчного пузыря и внепечёночных желчных протоков. Специфичность маркера также ограничена его повышением при билиарной гипертензии любой этиологии.

РЭА – раковоэмбриональный антиген. Гликопротеид. В норме содержание в сыворотке крови у взрослых до 2,5 нг/мл (мкг/л) – у некурящих и немного выше у курильщиков. Уровень больше 5 нг/мл может свидетельствовать о раке. Чувствительность маркера при раке поджелудочной железы 46 % – 90 %. Значения РЭА коррелируют с распространенностью – концентрация в сыворотке выше при распространенном опухолевом поражении. Специфичность маркера при раке поджелудочной железы ограничена из-за положительных значений теста при ряде неопухолевых заболеваний; доброкачественных опухолях, злокачественных опухолях других локализаций. Кроме вышеназванных у больных раком поджелудочной железы может отмечаться повышение в крови концентрации других раковых углеводных антигенов: СА 50 (н<23ед/мл), СА 72.4 (н<3ед/мл), СА 242 (н<20 МЕ/мл).

Невысокая специфичность маркеров обуславливает их роль как метода мониторинга за больными раком поджелудочной железы, у которых ранее, до лечения, отмечались повышенные показатели опухолевых маркёров в крови.

8. Инструментальная диагностика и оценка резектабельности рака поджелудочной железы

Дооперационная диагностика рака поджелудочной железы основана на инструментальных методах и призвана ответить на вопросы: соответствуют ли выявленные

изменения в поджелудочной железе опухолевым, каков гистогенез опухоли, каковы точная локализация и распространённость опухоли? Используются следующие инструментальные методы исследований: УЗТ (ультразвуковая томография, в том числе эндоскопическая и эндоваскулярная УЗТ), РКТ (рентгеновская компьютерная томография), МРТ (магнитно-резонансная томография), ПЭТ (позитронная эмиссионная томография), ПЦБ (пункционная цитобиопсия), ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопия), ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография), АГ (ангиография), ЧЧХГ (чрескожная чреспечёночная холангиография) и ХС (холангиоскопия), Лапароскопия (ЛС).

Чрескожная ультразвуковая томография, являясь безвредным для больного методом лучевой диагностики, позволяет выявить опухоль в поджелудочной железе размерами не менее 1 см, указать пораженный отдел поджелудочной железы, визуализировать главный панкреатический проток, внутри- и внепеченочные желчные протоки. Указать размеры расширенных протоков вне печени и внутри печени, уровень блока желчных протоков, наличие очагов (метастазов?) в печени, если их размеры не меньше 1 см; наличие увеличенных лимфоузлов; выявить даже небольшое количество жидкости в свободной брюшной полости. Современные методики ультразвукового исследования позволяют: 1) уточнить структуру опухоли, 2) оценить степень васкуляризации опухоли, 3) оценить прилежащие к поджелудочной железе крупные венозные и артериальные сосуды.

Эндоскопическое УЗИ поджелудочной железы представлено четырьмя видами: УЗИ при лапароскопии, гастро-дуоденоскопии, холангиоскопии и панкреатоскопии. Максимальное приближение датчика к исследуемому объекту уменьшает действие помех, исходящих от интерпозиции газодержащих органов. Эндоскопические методики УЗИ позволяют диагностировать опухоли поджелудочной железы размерами даже менее 1 см, оценивать вовлечённость прилежащих магистральных сосудов с их фасциально-клетчаточными футлярами, регионарных лимфоузлов. Повышается, по сравнению с чрескожной методикой, информативность исследования кистозных опухолей поджелудочной железы. Возможна тонкоигольная биопсия очага в поджелудочной железе под эндо-ультразвуковым контролем.

Роль эндоваскулярной УЗТ уточняется. Эндоваскулярная (при введении датчика в воротную и верхнюю брыжеечную вену) эхография с высокой точностью определяет инвазию верхней брыжеечной и воротной вены, что имеет прогностическое значение. Возможность диагностировать инвазию воротной вены увеличивается при эндоскопическом внутрипротоковом УЗИ. На основании различных методик УЗИ разработана классификация взаимоотношений крупных сосудов и опухоли поджелудочной железы: 1) интактность сосуда – сосуд топографически вне опухоли; 2) оттеснение сосуда – сосуд оттеснён опухолью и имеет патологическую топографию, может отмечаться увеличение линейной и снижение объёмной скорости кровотока, регистрироваться турбулентный кровоток; 3) прорастание сосуда – сосуд муфтообразно окружён опухолью и деформирован, может наблюдаться любое изменение линейной скорости кровотока и снижение объёмной скорости кровотока, определяться тромбоз сосуда, стаз крови, кровоток может быть монофазным и турбулентным; 4) оттеснение и одновременное прорастание сосуда – признаки пунктов 2) и 3) сочетаются; 5) распространение воспалительного перипроцесса на сосуд – опухоль не имеет прямого контакта с сосудом, сосуд окружён тканями, экоструктура которых отлична от опухолевой.

Ограничивающими УЗТ факторами являются: газ в кишечнике, наличие выраженного подкожного и внутрибрюшного жира. Небольшие опухоли хвоста поджелудочной железы менее доступны ультразвуковой визуализации, чем опухоли головки и тела поджелудочной железы, поскольку окружены газодержащими органами (желудок, селезёночный изгиб ободочной кишки, лёгкое). Метастатическое поражение поджелудочной железы характерно для рака почки, встречается при меланоме, раке молочной железы, лёгкого, толстой кишки. Специфические ультразвуковые признаки метастазов солидных опухолей в поджелудочной железе пока не определены. Для дифференциального диагноза всегда необходимы морфологические методы.

О наличии метастазов в регионарных и юкстарегинарных лимфатических узлах с помощью УЗТ можно судить исключительно по размерам лоцирующихся узлов. В норме максимальный размер лимфатического узла не должен превышать 1 см. Определённую роль играет оценка эхогенности увеличенных лимфоузлов. Для гиперплазированного узла характерны увеличенные размеры, ровная овальная форма, гиперэхогенная центральная зона и гипозоногенная периферическая зона. Для метастатического узла характерна неровная форма лимфоузла, его неоднородная эхогенная структура.

Возможности рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в определении природы и распространённости опухоли повышаются при внутривенном контрастировании. При спиральной РКТ с болюсным введением контрастного вещества меняется рентгенологическая плотность опухоли (чаще в сторону понижения, из-за более низкой васкуляризации экзокринного рака ПЖ по сравнению с васкуляризацией самой поджелудочной железы), что облегчает оценку границ опухоли, её взаимоотношений с окружающими органами и сосудами, позволяет дифференцировать метастазы. Последнее особенно важно, поскольку денситометрические показатели протокового рака поджелудочной железы не отличаются от таковых неизменённой поджелудочной железы. Поэтому нативное исследование может ничего не выявить. Попытка связать наличие опухоли с размерами поджелудочной железы ещё менее перспективна – размеры железы варьируют в зависимости от возраста, сопутствующего панкреатита, степени дистрофических изменений органа и ряда других факторов. Иногда протоковый рак поджелудочной железы может накапливать контрастный препарат так же, как и окружающая паренхима органа, а в случаях жировой дистрофии органа даже выше окружающей паренхимы.

Весьма полезна РКТ оценка косвенных признаков опухоли поджелудочной железы: расширение главного панкреатического протока, расширение внепечёночных, внутрипечёночных желчных протоков и желчного пузыря. Сочетание расширенного главного панкреатического протока с зоной атрофии поджелудочной железы, расположенной дистальнее стеноза, очень подозрительно на опухолевую природу стеноза вирсунгова протока.

Трёхмерное изображение панкреатодуоденальной области с опухолью поджелудочной железы помогает отличать соприкосновение опухоли с крупными сосудами, в том числе деформацию и инвазию сосудов. Позволяет определять варианты отхождения и ветвления артериальных сосудов. Спиральная РКТ-ангиография высокоинформативна в установлении инвазии окружающих органов, инвазии прилежащих крупных сосудов. Разработана классификация опухолевого вовлечения сосудов при протоковом раке ПЖ на основе данных РКТ с болюсным контрастным усилением: Тип А – жировая прослойка отделяет опухоль и непоражённую паренхиму ПЖ от соседних сосудов; тип В – неизменённая паренхима ПЖ чётко отграничивает гиподенсную опухоль от крупных сосудов; тип С – гиподенсная опухоль не отграничена от соседних сосудов, опухоль граничит с сосудами; тип D – гиподенсная опухоль граничит и частично окружает сосуды; тип E – гиподенсная опухоль окружает соседние сосуды, нет прослоек между опухолью и сосудами; тип F – сосуды вовлечены в опухоль. Считается, что при типе А и В вероятность хирургического удаления опухоли без резекции сосудов – 95 %. При типе С прогностическое значение РКТ невелико. При РКТ-типе D у большинства больных имеется инвазия сосудов, вероятность хирургического удаления опухоли с резекцией поражённого сосуда около 50 %. При РКТ-типах E и F опухоль считается нерезектабельной.

Дифференциальная диагностика первичного рака поджелудочной железы и метастазов в поджелудочную железу рака иных локализаций должна опираться на следующие признаки. Метастазы рака почки в поджелудочной железе всегда более васкуляризированы и активнее накапливают контрастный препарат по сравнению с аденокарциномой поджелудочной железы. В этом отношении они больше похожи на первичные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Метастазы аденокарциномы иных локализаций (молочная железа, лёгкое, толстая кишка) проявляют аналогичные экзокринному раку поджелудочной железы РКТ признаки. Необходимо учитывать, что все метастатические опухоли поджелудочной

железы значительно реже приводят к клинически значимому стенозу главного панкреатического протока и общего желчного протока. Поэтому при наличии метастатической опухоли в головке поджелудочной железы расширения внепечёночных желчных протоков и главного панкреатического протока может не наблюдаться.

О поражении лимфоузлов косвенно можно судить по их увеличению. К сожалению, все методики РКТ ограничены в выявлении перипанкреатических лимфоузлов. Достаточно чётко только определяются увеличенные лимфоузлы в парааортальной зоне и по ходу общей печёночной артерии, реже – в корне брыжейки.

Роль РКТ в выявлении мелких (менее 2 см) метастазов в печени и по брюшине достаточно скромная.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при опухолях поджелудочной железы решает те же задачи, что и УЗТ и РКТ: уточняет природу объёмных изменений в органах билиопанкреатодуоденальной зоны, высокоточно характеризует структуру образований, их органную принадлежность, размеры, связь с прилежащими структурами и сосудами, наличие метастазов в лимфоузлах и печени и др. Для диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы оптимально сочетание T1 – взвешенных спин-эхо последовательностей после внутривенной инъекции Гадолиния ДТРА (выявляет опухоль и её распространение на окружающие структуры) и T2 – взвешенных спин-эхо последовательностей (выявляет кисты, зоны некроза). При МРТ протоковый рак ПЖ обнаруживается в виде зоны низкой интенсивности сигнала на T1 – взвешенных изображениях, после в/в введения Гадолиния ДТРА зона опухоли, имеющая низкую интенсивность сигнала, становится более выраженной. На T2 – взвешенных изображениях протоковая аденокарцинома выглядит в виде зоны высокой интенсивности сигнала. МРТ превосходит РКТ в обнаружении опухоли поджелудочной железы, в оценке желчных протоков и протоков поджелудочной железы. МРТ уступает РКТ в оценке распространённости опухоли на окружающие ткани и прилежащие магистральные сосуды. МРТ не позволяет провести дифференциальную диагностику протокового рака и очагового фиброзного панкреатита, при котором также отмечается уменьшение интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография, являясь неинвазивной методикой, позволяет достаточно точно судить о степени расширения желчных протоков и главного панкреатического протока, локализации, природе и протяжённости стеноза общего желчного протока при раке головки ПЖ, патологических включениях, наличии ретенционных кист. То есть при отсутствии морфологической верификации диагноза позволяет относительно точно судить о природе изменений (опухолевая или неопухолевая) в поджелудочной железе.

Методика магнитно-резонансной ангиографии и сплено-мезентерико-портотографии основана на МРТ в условиях внутривенного введения контрастного вещества (Magnevist) и даёт ценную информацию о вовлечении в патологический процесс крупных сосудов в области опухоли, а также сосудистой анатомии. Хотя информативность спиральной РКТ-ангиографии в решении данной задачи выше. МРТ превосходит РКТ в выявлении мелких (менее 2 см) метастазов в печени.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) выявляет очаги повышенной концентрации радиофармакологического препарата (наиболее часто используется ^{18}F -фтордезоксиглюкоза) в первичной опухоли и метастазах. Считается, что ПЭТ – высокочувствительный метод в обнаружении метастазов рака в лимфоузлах и других органах (печень, лёгкие, кости). При этом специфичность метода оценивается противоречиво, что не позволяет рекомендовать его рутинное использование.

Пункционная биопсия (ПБ), выполняемая под контролем УЗТ или РКТ, решает единственную диагностическую задачу – морфологическая верификация изменений в поджелудочной железе. Метод относительно безопасен для больного. Подтвердить диагноз данным методом удается у 57 – 96 % больных раком поджелудочной железы. Наряду с традиционными методами цитологической диагностики (световая микроскопия окрашенных препаратов), используются иммуноцитохимические методики.

Морфологическая верификация диагноза, в частности методом пункционной биопсии, необходима больным нерезектабельными и так называемыми погранично резектабельными опухолями поджелудочной железы, то есть которым на первом этапе показана химио- и радиотерапия. Также морфологическое подтверждение до лечения необходимо при резектабельной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с отдалёнными метастазами. Подтверждение нейроэндокринной природы опухоли поджелудочной железы, в случае высоко- и умереннодифференцированной опухоли, позволит прибегнуть к хирургическому методу лечения на первом этапе в виде резекции поджелудочной железы, несмотря на отдалённые метастазы.

В хирургических клиниках, где выполняются операции на поджелудочной железе с низкой летальностью и не получены данные за нерезектабельность процесса и отдалённые метастазы до операции, пункционной цитобиопсией для морфологического подтверждения диагноза можно пренебречь.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) – обязательный метод исследования больных с подозрением на опухоль поджелудочной железы. Позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, осуществить биопсию, оценить степень опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли в органах билиопанкреатодуоденальной зоны. Для решения последней задачи наиболее эффективно сочетание визуальной эндоскопической оценки с эндо-УЗИ. Метод обеспечивает выполнение ретроградной холангиопанкреатографии, транспапиллярного дренирования и протезирования внепечёночных желчных протоков при их опухолевом стенозе.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Метод высокоинформативен в установлении опухолевой природы изменений в поджелудочной железе. В решении указанной диагностической задачи чувствительность метода превосходит УЗТ, РКТ, МР-панкреатографию, то есть методы, основанные не на прямом контрастировании главного панкреатического протока. Этим определяется роль ЭРХПГ, когда очаговые или объёмные изменения в поджелудочной железе не подтверждены морфологически, а ассоциированные с опухолью антигены в крови не повышены. То есть метод показан при необходимости дифференциальной диагностики рака и хронического панкреатита. При этом наиболее характерным для опухолей головки поджелудочной железы является обнаружение расширенного главного панкреатического и общего желчного протоков со стенозом дистального отдела главного панкреатического протока и дистального отдела общего желчного протока. Протяженность стеноза главного панкреатического протока при раке поджелудочной железы, как правило, более 10 мм, имеется деформация и нарушение структуры самого протока – его узурация, что не наблюдается при хроническом панкреатите и доброкачественных образованиях поджелудочной железы.

ЭРХПГ является инвазивной методикой, сопряжённой с возможностью тяжёлых осложнений, в частности острым панкреатитом. ЭРХПГ не информативна в установлении внеорганный распространённости рака. Указанное резко ограничивает широкое использование данного диагностического метода.

Ангиографическое исследование (АГ). Целиакография, верхняя мезентерикография, возвратная спленопортография и мезентерикопортография – рентгеноэндоваскулярные методики, наиболее часто используемые в решении важнейших диагностических задач: установление особенностей сосудистой анатомии в билиопанкреатодуоденальной области, вовлечённость в опухолевый процесс крупных сосудов (прямая местная инвазия опухоли). При отсутствии морфологической верификации высококровоснабжаемых опухолей поджелудочной железы (приблизительно половина нейроэндокринных опухолей и все метастазы почечноклеточного рака) ангиография позволяет установить органную принадлежность и с высокой вероятностью судить о гистогенезе опухоли. Сейчас ангиографическому методу отводится роль установления нерезектабельности опухоли поджелудочной железы при сомнительных и недостаточных для решения указанной задачи данных РКТ.

Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ), выполняемая при пункции внутрипечёночных желчных протоков во время чрескожной чреспечёночной холангиостомии (ЧЧХС), высокоинформативна в установлении уровня стеноза желчных протоков, природы стеноза, состояния билиарного дерева. Возможно взятие материала на морфологическое и бактериологическое исследование. Выполняемая через холангиостому, холангиоскопия (ХС) позволяет визуально оценить стеноз общего желчного протока при раке головки поджелудочной железы. Возможно осуществить эндобилиарное ультразвуковое исследование.

Лапароскопия (ЛС). Лапароскопия используется для визуализации мелких метастазов по брюшине и в печени, выявления зон опухолевой инфильтрации висцеральной брюшины. Во время лапароскопии возможно взять материал, в том числе асцитическую жидкость, на морфологическое и иммунноморфологическое исследование. Диагностическая ценность метода возрастает, если ЛС комбинируется с ультразвуковым исследованием. В целом самостоятельное значение метода в диагностике рака поджелудочной железы невелико.

Учитывая высокую диагностическую ценность методик УЗТ, их безвредность для больного, относительную дешевизну, по сравнению с другими методами лучевой диагностики, при подозрении на опухолевое поражение поджелудочной железы целесообразно выполнить диагностический комплекс: УЗТ + Пункционная Биопсия + исследование крови на СА 19-9 и РЭА. Данный диагностический комплекс в большинстве случаев позволит точно диагностировать природу и структуру опухоли, её локализацию и ориентировочно судить о распространённости заболевания. Одновременно с указанным комплексом проводятся лабораторные исследования крови и мочи, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

В случаях низкой эффективности УЗТ из-за выраженного подкожного и внутрибрюшного жира или газа в кишечнике, а также при отсутствии асцита и очевидных отдалённых метастазов целесообразно прибегнуть к другим методам диагностики: РКТ или МРТ. При наличии механической желтухи от пункционной цитобиопсии (ПБ) и исследования крови на СА 19-9 допустимо временно воздержаться, так как биопсия в условиях холемии может сопровождаться повышенной кровоточивостью, а реакция на СА19-9 в условиях желчной гипертензии и холангита может оказаться ложноположительной. Помимо УЗИ, билиарной декомпрессии любым методом должна предшествовать МР-холангиография. Последняя помогает в выборе метода желчеотведения и делает его более безопасным.

При отсутствии механической желтухи указанный диагностический комплекс, включающий РКТ, полностью оправдан и может оказаться достаточным для выработки тактики лечения. Когда подтверждено расширение желчных протоков, установлен дистальный уровень обструкции билиарного дерева, производится ЧЧХС или эндоскопическое ретроградное дренирование и протезирование внепечёночных желчных протоков и холангиография. Методы обеспечивают желчную декомпрессию, уточняют уровень стеноза билиарного дерева, позволяют довольно точно высказаться об опухолевой природе стеноза, обеспечивают морфологическое подтверждение диагноза (биопсия через холангиостому).

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография позволит судить о природе стриктуры панкреатического протока и внепечёночных желчных протоков, что сделает необязательным в дальнейшем выполнение ЭРХПГ. Необходимость в выполнении ЭРХПГ возникает при отсутствии морфологической верификации заболевания и противоречивых данных МРТ.

К прямой целиако- и мезентерикографии прибегают при неэффективности РКТ в оценке вовлечённости прилежащих крупных сосудов в опухоль и сосудистой анатомии.

Последовательность диагностических исследований при подозрении на опухоль головки поджелудочной железы, осложнённую синдромом механической желтухи:

Лабор. диаг-ка

| | | | | |
|------------------|---|--------------------|---|---------------|
| механич. желтухи | | ЧЧХС (ЧЧХГ) | | РКТ |
| + | | | | + |
| УЗИ и МРТ | → | или | → | СА-19.9 и РЭА |
| + | | | | + |
| ЭГДС | | энд. стентирование | | ПБ |

Последовательность диагностических исследований при подозрении на опухоль головки поджелудочной железы без синдрома механической желтухи:

УЗИ
+
СА-19.9 и РЭА → РКТ (± МРТ)
+
ПБ

Последовательность диагностических исследований при подозрении на опухоль тела и хвоста поджелудочной железы:

УЗИ
+
СА-19.9 и РЭА → РКТ (± МРТ)
+
ПБ

Оценка резектабельности опухоли поджелудочной железы.

Резектабельность рака поджелудочной железы обусловлена взаимоотношениями опухоли с прилежащими магистральными сосудами: чревным стволом, общей печёночной артерией, верхней брыжеечной артерией, верхней брыжеечной и воротной веной. Оценка резектабельности осуществляется на основании данных РКТ. Ниже в таблице 3 представлены сравнительные данные двух шкал критериев нерезектабельности и пограничной резектабельности рака головки и тела поджелудочной железы. Выделение их имеет принципиальное значение, поскольку в случае нерезектабельности опухоли лечение, естественно, следует начинать только с нехирургических методов, в случае пограничной резектабельности лечение также целесообразно начинать с химиотерапии, но цели неoadьювантной терапии в том и другом случае различаются.

Таблица 3

Оценка резектабельности протокового рака
головки поджелудочной железы

| Рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) на основании консенсуса АНРВА (2004г) | Рекомендации M.D.Anderson Cancer Center (2006г) |
|--|--|
| Нерезектабельный рак ПЖ | |
| Незначительная деформация чревного ствола Частичная унилатеральная деформация общей печёночной артерии Деформация верхней брыжеечной артерии Билатеральное сужение, тромбоз, кавернозная трансформация верхней брыжеечной/воротной вены с коллатералями или без них | Деформация чревного ствола Протяжённая деформация общей печёночной артерии Циркулярный «охват» опухолью верхней брыжеечной артерии >180° Окклюзия верхней брыжеечной/воротной вены, включая ветви верхней брыжеечной вены, тромбоз, кавернозная трансформация |
| Пограничнорезектабельный рак ПЖ | |
| Интактный чревный ствол и общая печёночная артерия Деформация истока гастродуоденальной артерии Опухоль граничит с верхней брыжеечной | Нет деформации чревного ствола, но возможна деформация общей печёночной артерии на незначительном протяжении «Охват» опухолью верхней брыжеечной артерии ≤180° |

| | |
|--|---|
| артерией Унилатеральная деформация верхней брыжеечной/воротной вены | Билатеральная деформация верхней брыжеечной/воротной вены, непротяжённая окклюзия верхней брыжеечной/воротной вены без вовлечения устьев ветвей верхней брыжеечной вены |
|--|---|

При всей схожести критериев той и другой шкалы в рекомендациях M.D.Anderson Cancer Center критерии нерезектабельности и пограничной резектабельности более конкретные, билатеральный стеноз верхней брыжеечной/воротной вены не является признаком нерезектабельности, унилатеральная деформация верхней брыжеечной и воротной вены без включения устьев ветвей верхней брыжеечной вены не является признаком даже пограничной резектабельности. То есть критерии M.D. Anderson Cancer Center в целом допускают большие возможности для хирургического метода лечения больных раком поджелудочной железы.

9. Купирование синдрома механической желтухи

Желчеотведение показано:

- 1) как первый этап лечения больных резектабельными опухолями поджелудочной железы, осложненными механической желтухой;
- 2) при нерезектабельных опухолях поджелудочной железы, обуславливающих синдром механической желтухи, но при отсутствии внутривенных метастазов, разобщающих сегментарные желчные протоки в обеих долях печени.

Методы желчеотведения:

- I. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчевыводящей системы;
- II. Эндоскопическое транспапиллярное дренирование желчевыводящей системы;
- III. Хирургическое и эндохирургическое желчеотведение.

Показания к применению того или иного метода желчеотведения формируются в зависимости от локализации опухолевого стеноза билиарного тракта, его протяжённости, распространённости первичной опухоли, общего состояния и сопутствующих заболеваний больного, возможности хирургического удаления первичной опухоли после билиарной декомпрессии, прогнозируемого времени жизни больного, если хирургическое удаление опухоли невозможно, квалификации специалистов, выполняющих то или иное желчеотводящее вмешательство.

I. Наиболее универсальным методом желчеотведения с учётом всех факторов, влияющих на выбор метода желчеотведения, является *чрескожное чреспечёночное дренирование* желчевыводящей системы. Билиарная декомпрессия методом чрескожного чреспечёночного дренирования желчевыводящих путей окажется спасительной для больного, если будет успешно завершена. Если попытка чрескожной чреспечёночной холангиостомии не приведёт к устойчивому дренированию желчных протоков, то пункционный канал в печени с высокой вероятностью может стать каналом, по которому желчь будет поступать в свободную брюшную полость. Этим во многом определяется потенциальный риск чрескожного чреспечёночного дренирования билиарного дерева.

Существуют две методики чрескожного чреспечёночного дренирования билиарного дерева: «классическая» двухигольная и методика «одноигольной» пункции.

Чрескожная чреспечёночная холангиостомия (ЧЧХС) в зависимости от решаемых задач обеспечивает: наружное дренирование, одномоментное внутреннее дренирование, отсроченное внутреннее дренирование желчных протоков. Наружно-внутреннее расположение чрескожной чреспечёночной холангиостомы позволяет в дальнейшем осуществить баллонную дилатацию желчных протоков, эндопротезирование желчных протоков, сформировать билиодигестивный компрессионный анастомоз.

Уровень всех осложнений после чрескожной чреспечёночной холангиографии при методике «одноигольной» пункции иглой СНВА в настоящее время не превышает 13 %. Тяжёлые осложнения – у 2 % больных. Наиболее частым осложнением является желчеистечение в свободную брюшную полость. На втором месте по частоте стоит кровотечение и холангит. Летальные исходы от осложнений после чрескожной чреспечёночной холангиографии и холангиостомии крайне редки.

II. Эндоскопическое транспапиллярное дренирование желчевыводящей системы.

Показанием к эндоскопическим транспапиллярным методам желчеотведения является опухолевая обструкция дистального отдела внепеченочных желчных протоков, осложненная механической желтухой. При невозможности визуально оценить большой дуоденальный сосочек и при распространении опухоли на конfluence печеночных протоков эндоскопическое транспапиллярное желчеотведение не показано.

Эндоскопическим транспапиллярным методам желчеотведения предшествует ЭРХПГ. Далее могут быть выполнены: назобилиарное дренирование тонким катетером, эндопротезирование (стентирование) общего желчного протока. Эндоскопической папилласфинктеротомии следует избегать при визуальных признаках инвазии парапапиллярной области двенадцатиперстной кишки, поскольку неизбежное повреждение опухоли во время операции противоречит принципам абластики.

При сравнении с назобилиарным дренажом, установленный холедоходуоденальный эндопротез более надёжно фиксируется в зоне стеноза, не вызывает чувства неудобства, дольше функционирует. Технология эндопротезирования включает ряд этапов: первый этап – ЭРХПГ, второй – эндоскопическая папилласфинктеротомия, третий – установка эндопротеза. Может быть установлен один эндопротез большого диаметра (10-15 F – от 3,3 мм до 5 мм), среднего диаметра (8-9 F – 2,7-3 мм) или несколько эндопротезов малого диаметра (до 7 F – до 2,3 мм).

Эндоскопическое транспапиллярное эндопротезирование стенозированного холедоха бывает успешным у 80 – 85 % больных. Причинами неэффективности эндопротезирования являются: протяжённый стеноз холедоха с переходом на общий печёночный проток, опухолевая инвазия большого дуоденального сосочка (БДС) и стенки двенадцатиперстной кишки в области БДС, опухолевый стеноз двенадцатиперстной кишки.

К ранним осложнениям относят все осложнения, в том числе связанные с выполнением манипуляций, предшествующих эндопротезированию. Общий уровень ранних осложнений колеблется в пределах от 8 до 24 %.

Частота отдельных осложнений: кровотечение в зоне ЭПСТ – 4-6 %, острый панкреатит – 8-13 %, холангит – 8-12 %, острый холецистит – 2 - 7 %. Летальность может достигать 9 %. Наиболее частой причиной летального исхода являются: острый панкреатит, печёчно-почечная недостаточность на фоне синдрома «быстрой декомпрессии» билиарного тракта.

Наиболее частые осложнения позднего периода: дислокация стента, окклюзия стента с развитием холангита и рецидивом механической желтухи. Все они требуют замены стента.

Учитывая высокий уровень холангита и рецидивов желтухи в позднем периоде, методики приемлемы среди неоперабельных больных раком головки поджелудочной железы с прогнозируемым временем жизни менее 6 месяцев и среди операбельных больных, которым в ближайшие 2 – 3 месяца планируется хирургическое удаление опухоли.

III. Хирургическое и эндохирургическое формирование билиодигестивных анастомозов.

Все еще не вытеснено из арсенала желчеотводящих методов, поскольку имеет ряд положительных особенностей, которых лишены первые две группы методов желчеотведения. Продолжительность функционирования билиодигестивного анастомоза, выполненного хирургическим способом, значительно выше по сравнению с любым эндопротезом внепечёночных желчных протоков, вне зависимости от способа его установки. Технически грамотно сформированное билиодигестивное соустье обладает арефлюксными свойствами, что обеспечивает профилактику холангита.

При механической желтухе, обусловленной стенозом общего желчного протока, показано формирование гепатикоюноанастомоза на мобилизованной по Ру петле тощей кишки.

При выборе того или иного вида билиодигестивного соустья важно учитывать нижеследующее. Использование в билиодигестивном соустье желчного пузыря должно быть ограничено, поскольку приблизительно у 20 % больных раком головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, уже имеется или разовьётся в ближайшее время опухолевый стеноз устья пузырного протока. Такому же количеству больных раком головки поджелудочной железы, которым планируется формирование билиодигестивного анастомоза, одновременно показано формирование обходного гастроюноанастомоза, поскольку имеется или разовьётся в ближайшее время опухолевый стеноз двенадцатиперстной кишки. При этом важно помнить: эндоскопическое стентирование двенадцатиперстной кишки уступает по своим функциональным результатам сформированному гастроэнтероанастомозу.

При формировании билиодигестивного анастомоза использование в соустье двенадцатиперстной кишки и желудка следует избегать.

В соустье с тощей кишкой предпочтительнее использовать общий печеночный проток, пересечённый непосредственно над местом впадения пузырного протока. При этом, естественно, выполняется холецистэктомия. Расстояние от связки Трейца до межкишечного соустья должно быть не менее 20 см. Длина мобилизованной петли тощей кишки, участвующей в гепатикоюно- и гастроюноанастомозе, должна быть не короче 70 см.

В настоящее время хирургическое формирование билиодигестивных анастомозов сопровождается уровнем осложнений менее 20 %, летальностью 4 – 6 %.

При механической желтухе, обусловленной метастазами рака поджелудочной железы в лимфоузлах ворот печени, от хирургического формирования билиодигестивного анастомоза следует воздержаться. Указанный уровень блока билиарного дерева – показание к ЧЧХС.

Уровень поздних осложнений после формирования гепатикоюноанастомоза минимален. Формирование гепатикоюноанастомоза на мобилизованной по Ру петле тощей кишки практически исключает рецидив желтухи и холангит в позднем периоде. Указанный анастомоз предпочтителен среди больных неоперабельным раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой, с прогнозируемым временем жизни более 6 месяцев.

При внепечёночном холестазае, обусловленном опухолевым стенозом дистального отдела внепечёночных желчных протоков, могут быть одинаково эффективно, с точки зрения непосредственных результатов, применены все вышеописанные методы и способы билиарной декомпрессии. Как было показано выше, уровень осложнений и летальности того или иного метода желчеотведения приблизительно одинаков.

После установления локализации опухолевого стеноза внепечёночных желчных протоков необходимо оценить возможность хирургического удаления опухоли и прогнозируемое время жизни больного, если опухоль не будет удалена. Если опухоль представляется резектабельной, то предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам желчеотведения.

Если, по данным предварительного обследования, обнаружено распространение опухоли, исключающее вероятность её хирургического удаления, вместе с тем, не обнаружено явных признаков генерализации заболевания, то хирургическое формирование обходных анастомозов представляется весьма уместным. В подобной ситуации на выбор желчеотводящего вмешательства оказывает влияние не только распространённость опухоли, но и прогнозируемое время жизни больного. Чем выше прогнозируемое время жизни пациента, тем меньшим количеством поздних осложнений должен обладать выбранный метод желчеотведения. Наиболее функционально выгодным в сроки более 6 месяцев, несомненно, является хирургически сформированный гепатикоюноанастомоз на мобилизованной по Ру петле тощей кишки.

Если больному по поводу механической желтухи, обусловленной нерезектабельным раком головки поджелудочной железы, произведено чрескожное чреспечёночное или

эндоскопическое транспапиллярное дренирование желчных протоков, то правомочно рассмотреть вопрос о возможности эндопротезирования стенозированных протоков. Эндопротезирование будет вполне оправданным, если прогнозируемое время жизни больного меньше 6 месяцев.

Не последнюю роль в выборе метода желчеотведения играет локализация опухоли и её гистогенетическая принадлежность. Так, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы и её редкие микроскопические формы обладают наиболее выраженными агрессивными биологическими свойствами. Нетрудно прогнозировать скоротечность заболевания при наличии отдалённых метастазов такой опухоли, что диктует необходимость применения малоинвазивных методов купирования механической желтухи. Последнее оправдано только в том случае, если метастазы в печени не разобщают сегментарные желчные протоки. Напротив, высоко- и умереннодифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы, даже при наличии метастазов в печени, не исключает целесообразность хирургического удаления первичной опухоли. В этом случае малоинвазивные методы купирования механической желтухи окажутся правомочными, как подготовительный этап к плановой хирургической операции.

10. Лечение больных раком поджелудочной железы

10.1 Лечение больных резектабельным раком

поджелудочной железы

В данном разделе рассматриваются вопросы лечебной тактики применительно ко всем микроскопическим вариантам протокового рака поджелудочной железы и другим вариантам экзокринного непроотокового рака поджелудочной железы.

Лечение больных резектабельным протоковым раком поджелудочной железы должно быть исключительно комбинированным. Обоснованием комбинированного лечения больных резектабельным раком поджелудочной железы с адъювантной химиотерапией является следующее: во-первых, новые данные о биологических особенностях метастазирования, относящих протоковый рак поджелудочной железы к первично-генерализованному заболеванию; во-вторых, отдалённые метастазы – наиболее характерное проявление прогрессирования заболевания и причина смерти вне зависимости от проведенного лечения и частоты локо-регионарного рецидива.

Главной составной частью комбинированного лечения является резекция поджелудочной железы: гастропанкреатодуоденальная резекция, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы или панкреатэктомия. После хирургического лечения должна проводиться адъювантная многокурсовая химиотерапия гемцитабином или ингибиторами пиримидинов (фторурацил, капецитабин).

Критерии резектабельности рака головки поджелудочной железы представлены в разделе инструментальной диагностики. При отсутствии подозрения на вовлечение в опухоль прилежащих магистральных сосудов или при наличии только унилатеральной деформации верхней брыжеечной и воротной вены без тромбоза указанных сосудов и вовлечения устьев вен, формирующих верхнюю брыжеечную вену, комбинированное лечение необходимо начинать с выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции или панкреатэктомии. Панкреатэктомия выполняется при распространении опухоли на тело и хвост органа, а также при мультицентричном поражении поджелудочной железы.

Хирургическая операция при раке поджелудочной железы призвана обеспечить профилактику локо-регионарного рецидива заболевания с одновременным сохранением функционального статуса пищеварительной системы больного на уровне, позволяющем в дальнейшем проводить многокурсовую химиотерапию. В этой связи следует избегать резекции поджелудочной железы или панкреатэктомии, сопровождающейся полной, циркулярной (360°)

скелетизацией верхней брыжеечной артерии от её истока на протяжении более 5 см, резекции указанного сосуда с целью более обширной нейродиссекции и лимфодиссекции при отсутствии макроскопических признаков инвазии артерии. Полная циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии, включая её левую полуокружность, на протяжении более 5 см от аорты неизбежно приведёт к денервации кишки и секреторной диарее, которая, в свою очередь, не позволит провести профилактическую многокурсовую химиотерапию.

Многокурсовая адьювантная химиотерапия, не избавляя больного протоковым раком поджелудочной железы от неизбежной генерализации заболевания, тем не менее, увеличивает так называемый безрецидивный период, «отодвигает» время проявления отдалённых метастазов. Это, наряду с грамотным лекарственным лечением по поводу прогрессирования заболевания в дальнейшем, достоверно увеличивает продолжительность жизни больного.

Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР). Имея в виду профилактику loco-регионарного рецидива как главную задачу, которую решает операция, а эта цель достижима только при микроскопически радикальном её выполнении, важнейшим вопросом является вопрос о выборе объёма вмешательства, который имеет две основных составляющих. Во-первых, это вопрос о выборе объёма так называемой лимфодиссекции и нейродиссекции. Во-вторых, вопрос о резекции прилежащих крупных сосудов. При этом уровень пересечения поджелудочной железы определяется макроскопическими данными. Пересечение железы следует осуществлять на расстоянии не менее 2 см от определяемого края опухоли. Данные срочной цито- и гистобиопсии, взятой из края резекции поджелудочной железы, редко помогают в выборе места пересечения железы.

Объём лимфодиссекции, или лимфаденэктомии. В соответствии с международным соглашением, стандартная ГПДР подразумевает удаление следующих групп лимфоузлов: передние панкреатодуоденальные, задние панкреатодуоденальные, лимфоузлы по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлы в нижней части гепатодуоденальной связки, включая лимфоузлы вокруг пузырного протока. Расширенная ГПДР подразумевает удаление, помимо вышеназванных, следующих групп лимфоузлов: вокруг трубчатых структур гепатодуоденальной связки выше уровня впадения пузырного протока, вокруг чревного ствола, по ходу общей печёночной и собственной печёночной артерии, слева от верхней брыжеечной артерии, включая лимфоузлы вокруг средних толстокишечных сосудов, парааортальные лимфоузлы от уровня чревного ствола вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу. Принципиальное различие между стандартной и расширенной операцией заключается, помимо удаления лимфоузлов околочревной и парааортальной групп при расширенной ГПДР, в удалении лимфоузлов слева от верхней брыжеечной артерии. Как было указано выше, полная циркулярная скелетизация этой артерии на протяжении более 5 см от истока резко ухудшает функциональный статус больного и, как правило, делает невозможным крайне необходимое для больного адьювантное лечение.

В этой связи, а также в связи с отсутствием убедительных данных о лучших показателях отдалённой выживаемости после расширенной ГПДР, оптимальным объёмом лимфодиссекции следует считать нижеследующий. Мобилизация удаляемого комплекса сопровождается скелетизацией собственной и общей печёночной артерии, чревного ствола от его истока до разветвления, всех элементов гепатодуоденальной связки от висцеральной поверхности печени вниз с мобилизацией желчного пузыря с околопузырной клетчаткой, скелетизацией верхней брыжеечной артерии от уровня средней толстокишечной артерии внизу по правой её полуокружности до аорты в месте отхождения верхней брыжеечной артерии, включая иссечение нервных ганглиев, нервных волокон и соединительной ткани чревно-брыжеечного промежутка. Также иссекается единым блоком с удаляемым комплексом правый околочревной ганглий, первая и вторая порция нервного сплетения головки поджелудочной железы. Скелетизация осуществляется острым путём «от сосуда» с перевязкой нижней панкреатодуоденальной артерии. Парааортальную лимфодиссекцию рекомендуем выполнять при визуальном подозрении на метастазы в лимфоузлах парааортальной группы. Последнее обусловлено тем, что удаление метастатических узлов парааортальной группы имеет не столько

лечебное, сколько диагностическое и прогностическое значение. При том, что обширная раневая поверхность, связанная с полноценной парааортальной лимфодиссекцией, обуславливает достаточно длительную лимфорею, мешающую раннему восстановлению больного и, соответственно, своевременному проведению адъювантной химиотерапии.

Резекцию магистральных сосудов при раке головки поджелудочной железы следует выполнять при макроскопических признаках, не позволяющих исключить инвазию венозных и артериальных сосудов. При этом вопрос о резекции сосудов при подозрении на их инвазию рекомендуем решать без обращения к срочной гисто- и цитобиопсии, поскольку срочное исследование в этих случаях нередко бывает ложноотрицательным или ложноположительным. После принятия решения о резекции верхней брыжеечной и воротной вены предпочтение следует отдавать циркулярной резекции сосудов с пересечением их в неизменённой части, поскольку после циркулярной резекции сосудов обеспечивается лучший доступ к чревно-брыжеечному промежутку и верхней брыжеечной артерии. При этом, ангиопластика «конец в конец» или путём протезирования сосудов в функциональном отношении ничем не хуже продольной или иной венорафии с неизбежной деформацией сосуда. Прибегать к антитромбогенным мезентерикопортальным, мезентерикокавальным шунтам или временно имплантировать верхнюю брыжеечную вену в нижнюю полую вену для предотвращения застойного полнокровия кишок, как правило, излишне, поскольку прекращение кровотока по верхней брыжеечной и воротной вене с сохранением афферентного кровообращения в верхней брыжеечной и печёночной артерии в течение от 20 до 60 минут не грозит развитием необратимых некробиотических изменений в кишках и печени больного. Для предотвращения венозного застоя в кишках и брыжейке, в случае длительной окклюзии верхней брыжеечной и воротной вены, возможно временное пережатие верхней брыжеечной артерии. Естественно, реконструктивный этап операции необходимо всегда начинать с ангиопластики.

При циркулярной резекции верхней брыжеечной и воротной вены у абсолютного большинства больных селезёночная вена может быть перевязана, хотя риск внутрижелудочного кровотечения при этом, в силу регионарной портальной гипертензии, несколько повышается. При сомнениях в компенсации регионарного венозного кровообращения в бассейне селезёночной вены целесообразно имплантировать селезёночную вену в воротную вену или протез.

Выполнение так называемой профилактической резекции магистральных сосудов, без обоснованных подозрений на их инвазию, повышает риск осложнений и не увеличивает радикализм вмешательства. Выполнение макроскопически нерадикальной ГПДР с резекцией вовлечённых в опухоль сосудов (R2-резекция) также не может быть рекомендовано, за исключением случаев осложнённого течения рака головки поджелудочной железы кровотечением в двенадцатиперстную кишку, рецидивы которого неизбежно приведут больного к смерти в ближайшее время. Выполнение паллиативной ГПДР в последнем случае оправдано, поскольку, помимо купирования абсолютно смертельного осложнения в виде рецидивирующего дуоденального кровотечения из опухоли головки поджелудочной железы, одновременно осуществляется профилактика дуоденального стеноза, синдрома механической желтухи.

При раке головки поджелудочной железы включение в удаляемый препарат выходного отдела желудка представляется целесообразным по онкологическим соображениям, хотя обнаружение метастазов в лимфоузлах инфрапилорической группы скорее является диагностическим фактором, определяющим худший прогноз. Если бы сохранение привратника при этом достоверно определяло лучшее функциональное состояние пищеварительного тракта больного после операции, то выполнение привратниксохраняющей панкреатодуоденальной резекции не вызывало бы принципиальных возражений. Но настолько убедительных данных пока нет. Привратниксохраняющая ПДР действительно предотвращает развитие демпинг-синдрома, но сопровождается стойким гастростазом. Поэтому предпочтение следует отдавать гастропанкреатодуоденальной резекции.

Если производилась резекция сосудов, реконструктивный этап операции всегда начинается с ангиопластики. Восстановление пищеварительного тракта, как правило, начинается с формирования анастомоза между поджелудочной железой и тем или иным отделом желудочно-кишечного тракта. Ушивание культи поджелудочной железы наглухо, вне зависимости от предварительной пломбировки главного панкреатического протока, выполнение панкреатэктомии не по онкологическим показаниям, то есть с целью избежать формирования панкреатикодигестивного соустья, должно быть оставлено, поскольку резко повышает вероятность панкреонекроза с развитием панкреатических свищей в первом случае и обуславливает неприемлемые функциональные последствия во втором. Также, за редким исключением, не приемлема наружная вирсунгостомия без формирования панкреатикодигестивного соустья вне зависимости от диаметра главного панкреатического протока.

На выбор того или иного отдела желудочно-кишечного тракта, используемого для формирования анастомоза с поджелудочной железой, оказывают влияние разные факторы. Принципиальным следует считать изолированное вшивание главного панкреатического протока в аналогичное по диаметру отверстие в тощей кишке или желудке. Использование при формировании панкреатикодигестивного соустья однорядного или двурядного шва решается индивидуально, исходя из диаметра вирсунгова протока, степени склеротических изменений в культе поджелудочной железы.

Однорядный гепатикоюноанастомоз формируется отдельными узловыми швами.

После резекции сосудов в ближайшем и раннем послеоперационном периоде проводится профилактическое лечение низкомолекулярными гепаринами. Дозы и кратность введения назначаются в зависимости от показателей коагуло- и гемостазиограммы.

Не следует игнорировать основные принципы прецизионной хирургической техники формирования панкреатикодигестивных и билиодигестивных анастомозов: использование отдельных швов атравматичным медленно-рассасывающимся, монофиламентным шовным материалом; по-возможности, внутривисцеральное проведение нити; расположение узлов завязываемых нитей снаружи от сшиваемых структур. Герметизм анастомоза должен достигаться минимальным количеством швов. Важно помнить: увеличение количества швов объективно ухудшает трофику сшиваемых структур и таким образом способствует несостоятельности швов анастомоза.

Все, кто выполняет панкреатодуоденальную резекцию, должны руководствоваться универсальным положением: несостоятельность швов панкреатико- или панкреатодигестивного и билиодигестивного анастомоза – следствие тактической или технологической ошибки хирурга, независимо от морфо-функционального состояния поджелудочной железы или общего печёночного протока. «Рыхлая» железа, узкий проток – не более чем предрасполагающие факторы к несостоятельности анастомоза.

Опыт показывает, что немаловажным при ПДР является грамотное расположение дренажей в области операции. Рекомендуем использовать 3 или 4 дренажа: правый верхний – кзади от воротной вены, в области скелетизации чревного ствола; правый нижний – подпечёночное пространство, кпереди от гепатикоюноанастомоза и кпереди и сверху от панкреатикоюноанастомоза; левый верхний – кзади от гастроэнтероанастомоза и кпереди от панкреатикоюноанастомоза или справа от панкреатикогастроанастомоза. Дополнительным дренажом может быть дренирована свободная брюшная полость в мезо- или гипогастральной области.

Выбор лечебной тактики при патологическом отделяемом по дренажам после ПДР без клиники разлитого перитонита. В этом случае поводом к релапаротомии является следующее. 1) В ближайшем послеоперационном периоде имеет место геморрагическое отделяемое по дренажу, сопровождающееся стойкой гиповолемией, нарастающим синдромом анемии. Очевидно, больной нуждается в релапаротомии и остановке кровотечения. 2) Геморрагическое отделяемое из брюшной полости при имеющемся очаге инфекционного воспаления в области операции (панкреонекроз, парапанкреатический абсцесс, несостоятельность билиодигестивного

анастомоза и др.), как правило возникающее не ранее 7 дня после ПДР. Причина – аррозивное кровотечение. Необходима релапаротомия, гемостаз прошиванием, санация очага инфекции вплоть до панкреатэктомии, если аррозия сосуда обусловлена панкреонекрозом. 3) Патологическое отделяемое по дренажам из брюшной полости, свидетельствующее о несостоятельности гастроэнтеро- или энтероэнтероанастомоза. 4) Обильное поступление желудочно-кишечного содержимого по дренажам, свидетельствующее о дефекте в стенке полого органа, чаще тонкой кишки. По-видимому, у больного развилась перфорация полого органа в месте десерозированного и неушитого во время плановой операции участка желудочно-кишечного тракта. 5) Обильное, более 200 мл в сутки, поступление по дренажу из брюшной полости экссудата с преобладающим кишечным компонентом, обусловленное несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза. Как правило, соответствует значительному дефекту в анастомозе. Даже при адекватном дренировании и отсутствии разлитого перитонита в этом случае высока вероятность аррозивного кровотечения – показана релапаротомия, разобщение анастомоза, ушивание дефекта в кишке (желудке) или резекция фрагмента тощей кишки, участвовавшего в панкреатоеюноанастомозе, наружная вирсунгостомия.

Панкреатическое или желчное отделяемое по дренажу без признаков разлитого перитонита, при адекватном дренировании не требует релапаротомии. Достаточно наблюдения за больным, эпизодически – фистулографический контроль. Панкреатический и желчный свищ самостоятельно закрываются в разные сроки.

Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, выполняемая в составе комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией гемцитабином или фторпиримидиновыми антимиетобалитами (капецитабин, 5-фторурацил), подобно ГПДР, призвана удалить опухоль и обеспечить профилактику локорегионарного рецидива заболевания. Необходимо обеспечить микроскопически радикальный (R0) характер резекции. В отличие от опухоли головки поджелудочной железы, при раке тела и хвоста поджелудочной железы деформация чревного ствола опухолью не является признаком нерезектабельности заболевания, хотя, конечно, данный клинико-рентгенологический признак указывает на плохой отдалённый прогноз. Признаком нерезектабельности опухоли является распространение инвазии общей печёночной артерии на место ответвления гастродуоденальной артерии. Другие критерии нерезектабельности при раке тела поджелудочной железы совпадают с таковыми при раке головки поджелудочной железы.

Операция, выполняемая по поводу протокового рака тела и хвоста поджелудочной железы, как правило, сопровождается немалыми сложностями, связанными с мобилизацией поражённого органа, поскольку почти у всех больных в момент диагноза имеет место внеорганный абдоминальный инвазивный процесс, распространение опухоли на смежные органы и прилежащие магистральные сосуды. Последнее, наряду с обширным лимфогенным метастазированием, может явиться поводом к отказу от операции. На выбор объёма операции главное влияние оказывают: объём лимфодиссекции и необходимость в резекции прилежащих магистральных сосудов.

Международное соглашение по определению стандартной и расширенной дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы подразумевает следующее. Как и при проксимальной резекции поджелудочной железы, критерием является объём лимфодиссекции. При стандартной операции в удаляемый комплекс входят лимфоузлы: вокруг чревного ствола, по ходу селезёночной артерии, в воротах селезёнки, по нижнему краю тела и хвоста поджелудочной железы. При расширенной операции, помимо вышеперечисленных, удаляются следующие группы лимфоузлов: по ходу общей печёночной артерии, вокруг верхней брыжеечной артерии, парааортальной группы – от уровня чревного ствола вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу. Удаление селезёнки – неотъемлемая часть операции по поводу протокового рака тела и хвоста поджелудочной железы. Резекция вовлечённых в опухоль смежных органов (желудок, ободочная кишка, левый надпочечник, диафрагма) часто сопутствует данной операции.

Решение вопроса о резекции прилежащих крупных сосудов при подозрении на их инвазию при локализации опухоли в теле и хвосте органа имеет свою особенность. Операция начинается со вскрытия сальниковой сумки с отделением передне-верхнего листка брюшины, покрывающего брыжейку поперечной ободочной кишки и смещением его в сторону опухоли. Производится выделение верхних брыжеечных сосудов. В отсутствие признаков инвазии ветвей верхней брыжеечной вены и артерии, производится попытка сформировать тоннель между верхней брыжеечной веной и поджелудочной железой. Как и гастропанкреатодуоденальная резекция, операция выполняется по онкологическим принципам, то есть с мобилизацией удаляемого комплекса «от сосуда», а не «на сосуд». Далее скелетизируется общая печёночная артерия и левая желудочная артерия с отделением и смещением их фасциально-клетчаточных футляров в сторону опухоли. Важно убедиться в свободном отхождении гастродуоденальной артерии от общей печёночной артерии. Скелетизируется чревный ствол в месте отхождения от аорты. Пересечение правой диафрагмальной ножки при этом способствует выделению чревного ствола. Подозрение на инвазию чревного ствола или неотделимые от ветвей чревного ствола метастазы в лимфоузлах окологривной группы обязывают к резекции чревного ствола и общей печёночной артерии. До этого необходимо пережать общую печёночную артерию – восстановление пульсации правой и левой печёночной артерии свидетельствует о функционировании коллатерального артериального кровообращения печени через нижнюю и верхнюю панкреатодуоденальную артерию. При интактном чревном стволе выделяется и перевязывается селезёночная артерия. Если удалось предварительно сформировать тоннель под поджелудочной железой, поджелудочная железа пересекается вдоль и слева от гастродуоденальной артерии. Проксимальная культя железы прошивается с отдельным ушиванием главного панкреатического протока. Выделяется и перевязывается селезёночная вена в месте впадения в верхнюю брыжеечную. Далее осуществляется мобилизация селезёнки, хвоста и тела поджелудочной железы. После отделения и смещения в сторону мобилизованной поджелудочной железы фасциально-клетчаточного футляра верхней брыжеечной артерии комплекс удаляется.

Если тоннель не удалось сформировать, что свидетельствует о вовлечении в опухоль передней полуокружности верхней брыжеечной вены, чаще всего в месте впадения селезёночной вены, то верхняя брыжеечная вена внизу, воротная вена вверху берутся на провизорные турникеты. Далее, после перевязки селезёночной артерии или резекции чревного ствола и общей печёночной артерии, осуществляется мобилизация селезёнки, хвоста и тела поджелудочной железы. Верхняя брыжеечная артерия выделяется слева на право и снизу вверх таким образом, что полностью обнажается на протяжении приблизительно 5 см. При этом чревно-брыжеечный промежуток должен быть освобождён от нервных и соединительнотканых элементов, поскольку почти всегда является местом внеорганной перинеуральной инвазии. Подозрение на инвазию верхней брыжеечной артерии обязывает к резекции верхней брыжеечной артерии на таком протяжении, чтобы обеспечить микроскопически радикальный характер операции. При этом важно учитывать, что циркулярная скелетизация или резекция сосуда на протяжении более 5 см приведёт к денервации кишки и секреторной диарее. Кроме этого, резекция чревного ствола и общей печёночной артерии в условиях резекции верхней брыжеечной артерии или циркулярной её скелетизации с перевязкой нижней панкреатодуоденальной артерии обязывает к восстановлению аорто-печёночного артериального кровообращения, поскольку при перевязке нижней панкреатодуоденальной артерии прерывается коллатеральное поступление артериальной крови в печень.

При подозрении на инвазию верхней брыжеечной вены производится её циркулярная резекция. Далее пересекается поджелудочная железа. Мобилизованный единым блоком комплекс удаляется.

Производится ангиопластика резецированных сосудов. При невозможности реконструировать сосуды путём сшивания «конец в конец» производится их протезирование.

Принципиальным моментом операции является мобилизация комплекса «от сосудов». Чревный ствол и общая печёночная артерия в абсолютном большинстве случаев могут быть резецированы без восстановления аорто-печёночного артериального кровообращения. При отсутствии адекватного артериального кровоснабжения печени необходимо осуществить восстановление аорто-печёночного артериального русла путём формирования сосудистого анастомоза «конец в конец», либо путём протезирования.

При резекции чревного ствола и общей печёночной артерии редко наблюдаются признаки декомпенсации кровообращения в желудке в виде изменения цвета органа. При появлении таковых, во избежание некроза желудка, показана гастрэктомия.

Панкреатэктомия. Показанием к операции является мультицентричное поражение органа, распространение опухоли тела поджелудочной железы на головку и хвост поджелудочной железы. В клинической практике поводом к панкреатэктомии чаще всего является опухоль головки поджелудочной железы с визуальными и пальпаторными данными, не позволяющими отвергнуть опухолевую природу изменений в теле и хвосте органа. К сожалению, срочная биопсия изменённых участков поджелудочной железы чаще всего не разрешает сомнений. Не игнорируя срочную гисто- и цитобиопсию, решение о панкреатэктомии приходится принимать на основании данных ревизии. Необходимо помнить: панкреатэктомия – в функциональном отношении наиболее тяжёлая операция на поджелудочной железе, неизбежно обуславливающая сахарный диабет и экскреторную недостаточность органа. Операция выполняется исключительно по онкологическим показаниям с надеждой на микроскопически «чистый» край удалённого препарата. Выполнение панкреатэктомии с целью избежать панкреатодигестивного соустья не допустимо!

Особенности операции. После мобилизации по Кохеру рекомендуем вскрыть сальниковую сумку, естественно, с отделением передне-верхнего листка брюшины, покрывающей брыжейку поперечной ободочной кишки, осуществить выделение верхних брыжеечных сосудов. Это позволит отвергнуть явную инвазию ветвей верхних брыжеечных сосудов. Далее ревизия сопряжена с мобилизацией комплекса «от сосудов». Освобождается общая печёночная артерия, чревный ствол. Выделяется исток гастродуоденальной артерии, исток селезёночной артерии, последние берутся на провизорные турникеты. Осуществляется скелетизация элементов гепатодуоденальной связки с отсепаровкой их фасциально-клетчаточных футляров и желчного пузыря в сторону поджелудочной железы. Осуществляется попытка сформировать тоннель между верхней брыжеечной веной и поджелудочной железой. Невозможность сформировать указанный тоннель свидетельствует об опухолевой инвазии передней полуокружности вены. Вне зависимости от сформированного тоннеля, производится перевязка гастродуоденальной артерии и селезёночной артерии. При подозрении на инвазию верхней брыжеечной и воротной вены указанные сосуды берутся на подвешивающие лигатуры соответственно выше и ниже поджелудочной железы. После пересечения общего печёночного протока, желудка на границе тела и выходного отдела органа, начального отдела тощей кишки производится мобилизация селезёнки, хвоста и тела поджелудочной железы. Дальнейшая мобилизация слева на право может быть сопряжена с резекцией верхней брыжеечной и воротной вены, верхней брыжеечной артерии. Показания к резекции этих сосудов ставятся только при подозрении на их инвазию и уверенности в радикальном характере операции. При интактной верхней брыжеечной артерии особое внимание уделяется скелетизации верхней брыжеечной артерии и освобождению чревно-брыжеечного промежутка. Если позволяет распространённость опухоли, циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии должна быть не более 5 см от её истока на аорте. Естественно, опухолевая инвазия паравазальных тканей на большем протяжении обязывает к их иссечению с целью выполнить микроскопически радикальную операцию. При этом более протяжённая скелетизация указанного сосуда приведёт к диарее, что, наряду с сахарным диабетом, синдромом мальабсорбции, практически исключает любое адьювантное лечение. Парааортальная лимфодиссекция на значительной площади от чревного ствола вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу не выполняется, производится удаление всех подозрительных на

опухолевое поражение узлов. Реконструкция начинается с ангиопластики тем или иным способом.

Адьювантная химиотерапия. Адьювантное лекарственное лечение необходимо всем без исключения радикально оперированным больным протоковым раком поджелудочной железы препаратами из группы антиметаболитов: гемцитабин, капецитабин, 5-фторурацил. Ввиду относительно низкой токсичности, предпочтение отдаётся гемцитабину (гемзар) в следующем режиме: 1000 мг/м² в/в капельно в течение 30 минут в 1, 8, 15 день, 28-дневный цикл, всего – 6 циклов. Перед назначением гемцитабина производится оценка экспрессии в опухолевой ткани трансмембранного транспортного белка hENT1 (human Equilibrative Nucleoside Transporter), ответственного за транспорт нуклеозидов и их аналогов, в том числе и гемцитабина, в клетку. Ингибирование hENT1 снижает цитотоксическое действие гемцитабина. При низкой экспрессии указанного белка предпочтение отдаётся фторпиримидиновым антиметаболитам (капецитабин, 5-фторурацил). Например, может быть использована такая схема адьювантного лечения: капецитабин (кселода) по 2500 мг/м² в сутки, внутрь после еды в два приёма, в течение 14 дней, трёхнедельный цикл, всего – 6 циклов. Или может быть рекомендована схема Мейо: 5-фторурацил – 425 мг/м² в/в струйно с 1 по 5 день с предварительным в/в введением кальция фолината – 20 мг/м², четырёхнедельный цикл, всего – 6 циклов.

Включение в адьювантное лечение, наряду с химиотерапией, радиотерапии пока не привело к улучшению показателей выживаемости среди больных раком поджелудочной железы по сравнению с адьювантной химиотерапией. Считается, что комбинированная химио- и радиотерапия в адьювантном режиме допускается у больных, перенесших гистологически доказанную нерадикальную операцию.

После операции больной ежеквартально проходит контрольное обследование, включающее: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию лёгких, исследование крови на СА-19.9 и РЭА. Указанные маркёры включаются в план контрольных исследований в том случае, если были повышены до операции. При сомнительных результатах УЗИ выполняется МРТ органов брюшной полости. При подозрении на метастазы в лёгких или средостении рекомендуется РКТ органов грудной полости.

10.2 Лечение больных нерезектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы

Критерии, выделяющие больных нерезектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы, представлены в разделе инструментальной диагностики. Под условно называемым нерезектабельным местнораспространённым раком поджелудочной железы, при отсутствии определяемых отдалённых метастазов, следует понимать инструментально выявляемую опухоль поджелудочной железы с инвазией окружающих органов и структур, что исключает радикальное удаление опухоли. Под погранично резектабельным раком понимают такую распространённость опухоли, которая позволяет произвести её удаление, но с высокой вероятностью микроскопически нерадикальной операции (R1).

Ведущим методом инструментальной оценки резектабельности опухоли поджелудочной железы, как было отмечено выше, является рентгеновская компьютерная томография (РКТ).

Лечение больных погранично резектабельным раком поджелудочной железы целесообразно начинать с нехирургических методов. Предполагается купированный синдром механической желтухи. Главной задачей лечения при нерезектабельном раке поджелудочной железы является перевод опухоли из нерезектабельного в резектабельное состояние. При погранично резектабельном раке поджелудочной железы главной задачей неoadьювантного лечения является создание условий для выполнения микроскопически радикальной операции (R0).

Преимущества неoadьювантного лечения:

- 1) Интервал времени для проведения предполагаемого неоадьювантного лечения позволяет выделить больных с неблагоприятным прогнозом в виде прогрессирования заболевания на фоне лечения и исключить их в дальнейшем из кандидатов на операцию;
- 2) Дооперационное противоопухолевое лечение оказывает воздействие на имеющиеся микрометастазы, что может благотворно повлиять на продолжительность жизни больного, в случае завершения комбинированного лечения;
- 3) Дооперационное противоопухолевое лечение возможно провести практически всем больным нерезектабельным, сомнительно резектабельным и резектабельным раком поджелудочной железы, в то время как после возможной операции, из-за осложнений и ухудшения общесоматического статуса больного, адьювантное лечение невозможно по меньшей мере у 25 % оперированных;
- 4) Дооперационное противоопухолевое лечение, подавляя микроотсевы по периферии первичной опухоли, позволяет с большей вероятностью рассчитывать на микроскопически радикальный характер предстоящей резекции.

Недостатками неоадьювантного лечения являются:

- 1) потенциальная возможность «переличить» больных – за время неоадьювантной терапии резектабельная опухоль может стать нерезектабельной;
- 2) гастроинтестинальная, гематологическая и другие виды токсичности неоадьювантного лечения могут поставить под сомнение возможность выполнения ГПДР с приемлемыми непосредственными результатами;

В настоящее время не существует общепринятой схемы неоадьювантного лечения больных нерезектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы. Учитывая склонность рака поджелудочной железы к ранней генерализации, неоадьювантное лечение должно основываться на системной химиотерапии. В тоже время, при нерезектабельном раке возможно включать в лечение радиотерапию, сопровождаемую химиотерапией в качестве радиосенсибилизатора. Остается спорным, приводит ли химиолучевая терапия к улучшению выживаемости больных по сравнению с одной химиотерапией. На первом этапе рекомендуется проведение системной химиотерапии (режимы, применяемые для лечения метастатического РПЖ) на протяжении 2-3 месяцев. Пациенты, у которых к этому времени не развивается прогрессирование заболевания могут получить дистанционную радиотерапию – РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр на фоне гемцитабина 600 мг/м² в/в капельно 1 раз в неделю – 6 недель, либо на фоне фторпиримидинов (капецитабин 1650 мг/м² в сутки в дни облучения). Альтернативой химиолучевому лечению местно-распространенного процесса является самостоятельное проведение химиотерапии по одной из схем, применяемых в лечении метастатического рака поджелудочной железы. При получении ответа на лечение, переводе опухоли в резектабельное состояние, что крайне желательно, но редко достижимо, производится резекция поджелудочной железы: гастропанкреатодуоденальная резекция или дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы. Особенностью операции является выраженный постлучевой фиброз в зоне операции. Обычные трудности в определении границ опухолевой инвазии существенно возрастают. Бывает трудно идентифицировать структуры, выделение сосудов сопряжено с разделением

многочисленных фиброзных наложений. Так, что нельзя быть уверенным даже в макроскопическом радикализме операции. Тем не менее, операция выполняется по обычному плану. Никаких особенностей реконструктивного этапа нет. Более того, постлучевой фиброз поджелудочной железы объективно уменьшает вероятность несостоятельности панкреатикодигестивного соустья.

После резекции поджелудочной железы, независимо от результатов патоморфологического исследования удалённого препарата, рекомендуется адьювантная химиотерапия.

При погранично резектабельном раке поджелудочной железы в качестве схемы неоадьювантной полихимиотерапии можно рекомендовать схему FOLFIRINOX: оксалиплатин – 85 мг/м² в/в капельно в течение 2 часов, иринотекан – 180 мг/м² в/в капельно в течение 1,5 часа, лейковорин – 400 мг/м² в/в капельно в течение 2 часов, 5-фторурацил – 200-400 мг/м² в/в струйно, 5-фторурацил – 2400 мг/м² в/в капельно в течение 46 часов. 2-недельный цикл – 3 цикла. В связи с относительно высокой токсичностью схемы, доза иринотекана может быть редуцирована до 150 мг/м², возможно отказаться от болюсного введения 5-фторурацила. Лечение предполагает купированную желтуху и удовлетворительное общее состояние больного. РКТ-контроль через 2 месяца после начала лечения.

После резекции поджелудочной железы рекомендуется адьювантная химиотерапия по одной из вышепредставленных схем (см. раздел «Лечение больных резектабельным раком поджелудочной железы»).

11. Особенности лечения больных непROTOковым

раком поджелудочной железы

Первичные опухоли поджелудочной железы, имеющие структуру непROTOкового рака, с клинических позиций можно разделить на две группы: первая – первичные экзокринные опухоли, имеющие структуру непROTOкового рака, и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

При выборе лечения больных *первичными экзокринными непROTOковыми опухолями поджелудочной железы* следует учитывать две особенности: первая – хирургическое лечение больных различными формами экзокринного непROTOкового рака ничем не должно отличаться от такового при протоковом раке поджелудочной железы, вторая – при любой форме экзокринного непROTOкового рака поджелудочной железы роль периперационной химиотерапии остаётся неопределённой.

При *нейроэндокринных опухолях* (НЭО) поджелудочной железы важно морфологически и иммуногистохимически верифицировать диагноз до определения лечебной тактики. Причина этого кроется в том, что циторедуктивная операция по поводу высоко- и умереннодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (G1 и G2) является, в отличие от протокового рака, экзокринного непROTOкового рака и низкодифференцированного нейроэндокринного рака, вполне правомочной. По поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы правомочно выполнять такие операции, которые при экзокринном раке не показаны. Это – дистальная половинная резекция поджелудочной железы, дистальная резекция поджелудочной железы любого объёма с сохранением селезёнки, атипичная резекция любого отдела поджелудочной железы, даже энуклеация опухоли. Показания к указанным операциям – предмет особого рассмотрения, который не входит в задачи данного раздела клинических рекомендаций.

Естественно, хирургическая операция, по-возможности, должна преследовать цель микроскопически радикального удаления опухоли, сводящего вероятность развития локо-регионарного рецидива к минимуму. Актуальные вопросы в определении лечебной тактики при высоко- и умереннодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с отдалёнными метастазами: оперировать ли больного и каким должен быть объём операции? Если нет функциональных противопоказаний к хирургическому лечению, больного следует

оперировать независимо от распространённости заболевания. Крайне желательно выполнить микроскопически радикальное удаление всех опухолевых проявлений в один или два этапа. Если это невозможно, допустимо осуществить удаление первичной опухоли с одноэтапным удалением части метастазов или вообще без удаления отдалённых метастазов с последующей лекарственной терапией и другими методами противоопухолевого лечения (радиочастотная деструкция, химиоэмболизация и т.д.). Основанием для такого лечебного подхода является относительно благоприятное течение заболевания, обусловленное особенностями биологии не низкодифференцированной нейроэндокринной опухоли.

Особенно высокая роль хирургического лечения у больных нейроэндокринными опухолями, обуславливающими тот или иной эндокринный синдром: инсулинома, гастринома, випома, нейроэндокринная опухоль, обуславливающая карциноидный синдром, и другие функционально активные опухоли, в том числе в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН-I, Вермера). Здесь особенно «агрессивный» хирургический подход оправдан имеющимся эндокринным синдромом, резко ухудшающим качество жизни и состояние больного. Естественно, по-возможности, следует прибегать к функционально более выгодным, экономным операциям на поджелудочной железе и других органах. Шире использовать методы локальной деструкции опухолевых очагов и регионарного эндоваскулярного лекарственного воздействия.

Низкодифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы является поводом к хирургическому лечению в объёме ГПДР или дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы только при уверенности в выполнении микроскопически радикальной операции. Выполнение циторедуктивной операции, в условиях крайне агрессивного течения заболевания и отсутствия высокоэффективного лекарственного лечения, не целесообразно. Жизнеугрожающее осложнение, например в виде дуоденального кровотечения, также может быть поводом к гастропанкреатодуоденальной резекции. Но в целом, роль хирургического метода в лечении больных низкодифференцированным нейроэндокринным раком поджелудочной железы предельно ограничена.

12. Особенности хирургического лечения больных метастатическими опухолями поджелудочной железы

Наиболее часто поджелудочная железа является мишенью гематогенных метастазов рака почки, толстой кишки, лёгкого, молочной железы и меланомы. У большинства больных метастазами в поджелудочной железе одновременно отмечаются метастазы в других органах, что отражает генерализацию заболевания и исключает целесообразность хирургического удаления метастазов в поджелудочной железе. Поводом к операции на поджелудочной железе по поводу её метастатического поражения чаще всего бывают метастазы рака почки, выявленные спустя годы после операции по удалению первичной опухоли. Причём, метастазы рака почки в поджелудочной железе могут быть солитарными – приблизительно у половины больных, а могут быть единичными и множественными. Последнее не исключает целесообразность и возможность их хирургического удаления при условии радикального хирургического удаления метастазов рака почки в других органах, если таковые, конечно, имеются.

При принятии решения об операции и выборе объёма операции по поводу метастазов почечно-клеточного рака в поджелудочной железе необходимо учитывать: количество метастазов в поджелудочной железе, их локализацию в органе, наличие внепанкреатических метастазов, продолжительность временного интервала между удалением первичной опухоли и выявлением метастазов в поджелудочной железе, функциональное состояние больного с позиции переносимости им резекции поджелудочной железы.

Показания к резекции поджелудочной железы тем очевиднее, чем длительнее временной период, разделяющий удаление первичной опухоли и обнаружение метастазов в поджелудочной железе. Единичные и множественные метастазы в поджелудочной железе, как правило, локализованы таким образом, что позволяют выполнить резекцию поджелудочной железы. Вообще, при выборе объёма операции предпочтение следует отдавать левосторонним резекциям поджелудочной железы как менее травматичным и обуславливающим наименьший функциональный ущерб больному. При поражении метастазами почечно-клеточного рака хвоста органа целесообразна дистальная резекция не более половины поджелудочной железы, при локализации в теле органа – удаление хвоста и тела поджелудочной железы или срединная резекция поджелудочной железы при микроскопически «чистом» крае резекции. Последнее является главным условием выбора объёма резекции поджелудочной железы.

Все левосторонние резекции поджелудочной железы, включая дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, по поводу метастазов почечно-клеточного рака с онкологических позиций не требуют спленэктомии, поскольку метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочной железе не сопровождаются метастазами в лимфоузлах вокруг поджелудочной железы и в воротах селезёнки в частности. Но опыт свидетельствует, что технологически выполнить такую операцию нелегко, особенно при значительных размерах метастатической опухоли в поджелудочной железе.

При локализации метастазов в теле и головке поджелудочной железы возможна срединная резекция поджелудочной железы с атипичной резекцией головки органа. Естественно, не следует исключать из арсенала резекций поджелудочной железы по поводу метастазов панкреатодуоденальную резекцию, если иная резекция поджелудочной железы не обеспечивает микроскопически радикальный характер операции. Конечно, панкреатэктомии, как наиболее травматичной операции с тяжёлыми функциональными последствиями, следует избегать. Роль энуклеации отдельных метастатических узлов в поджелудочной железе пока не определена.

Хирургическая тактика при внепанкреатических метастазах, наряду с метастазами в поджелудочной железе, оправдана и должна основываться на возможности радикального удаления всех опухолевых проявлений в один или более этапов. Если такой возможности нет, от хирургического лечения лучше воздержаться. В целом синхронные метастазы в других органах являются редкостью. Наиболее часто резектабельные внепанкреатические метастазы определяются в печени и надпочечниках.

Целесообразность адьювантного лекарственного лечения, в виду отсутствия сколько-нибудь эффективных лекарственных препаратов, сомнительна.

13. Лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы

Задачей химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы является устранение болезненных симптомов и продление жизни. На протяжении многих лет единственным препаратом с доказанной активностью оставался **гемцитабин**. Недавно было показано, что комбинация **FOLFOXIRI** приводит к лучшим показателям общей выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабина (II, A). Ценой этому был рост токсичности, что делает возможным

применение комбинации только у пациентов в удовлетворительном общем состоянии.

Другой альтернативой монотерапии гемцитабином является его комбинация с производными платины (**оксалиплатином** или **цисплатином**) (II, B) либо с **капецитабином** (II, B). Однако результаты исследований по применению этих комбинаций остаются противоречивыми.

Добавление **эрлотиниба** к гемцитабину привело к достоверному, хотя и клинически малозначимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с одним гемцитабином (I, A).

Оптимальная продолжительность химиотерапии не известна. При хорошей переносимости рекомендуется ее проведение до прогрессирования заболевания (C). У ослабленных больных показана монотерапия гемцитабином или симптоматическая терапия.

Для пациентов в удовлетворительном состоянии с прогрессированием после первой линии химиотерапии возможно проведение второй линии химиотерапии. Показано, что применение оксалиплатина с фторпиримидинами после гемцитабина достоверно увеличивает продолжительность жизни (2, B). Если на первой линии проводился режим FOLFOXIRI, то в качестве второй линии может применяться гемцитабин.

Табл. 4. Режимы химиотерапии, применяемые в лечении рака поджелудочной железы.

| Режимы, используемые в адьювантной терапии | |
|--|--|
| гемцитабин | 1000 мг/м ² в/в 1,8,15 дни каждые 4 недели. 6 курсов. |
| Капецитабин | 2000-2500 мг/м ² внутрь 1-14 дни каждые 3 недели. 8 курсов. |
| Режим Мейо | ЛВ 50 мг в/в струйно 1-5 дни + 5-ФУ 425 мг/м ² в/в струйно каждые 4 недели.. |
| Режимы, используемые в лечении местно-распространенного и метастатического рака | |
| FOLFOXIRI* | Иринотекан 150-180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день. |
| GemCap | Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + капецитабин 1600-1800 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день. |
| GemOX | Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + оксалиплатин 100-130 мг/м ² в/в 1 день. Начало очередного курса на 22-й день. |
| Гемцитабин + эрлотиниб | Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + эрлотиниб 100 мг/м ² в сутки постоянно. Начало очередного курса на 22-й день. |
| Гемцитабин | 1000 мг/м ² в/в 1,8,15 дни каждые 4 недели. 6 курсов. |