

Лечебно-диагностический алгоритм при раке поджелудочной железы

П.В. Сергеев

Больница г. Миттвайда, Германия

Многообразие имеющихся в распоряжении современной медицины методов диагностики и лечения рака поджелудочной железы, как и при многих других заболеваниях, приводит к невозможности выполнения специалистами одного профиля всей лечебно-диагностической программы. Это требует участия ряда специалистов, и в первую очередь гастроэнтеролога, радиолога, хирурга, химиотерапевта, семейного врача. Интердисциплинарный подход в свою очередь диктует необходимость хорошего взаимодействия и взаимопонимания между специалистами на всех этапах лечения. Сложный лечебно-диагностический алгоритм должен одинаково пониматься и исполняться всеми участниками процесса.

Приводим собственное наблюдение

Пациентка В., 69 лет, поступила 6.12.2007 по направлению врача общей практики. При поступлении предъявляла жалобы на желтушность кожных покровов, слабость, снижение веса на 3 кг. Считает себя больной в течение 10–12 дней.

В анамнезе – резекция хвоста поджелудочной железы, спленэктомия и левосторонняя гемиколэктомия в 2005 году по поводу абсцесса (?), правосторонняя нефрэктомия по поводу рака в 2004 году, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, гиперлипидемия.

Пациентка обследована в приемном отделении. При объективном осмотре, как особенность, отмечены желтушность склер и кожных покровов, наличие послеоперационного рубца после срединной лапаротомии.

В биохимическом анализе крови отмечались признаки холестаза, общий билирубин 221 ммоль/л (прямой билирубин 147 мм/л), АЛАТ 1,71, АСАТ 2,48, ЩФ 8,81.

УЗИ брюшной полости: холедохэкстазия до 16 мм, расширение внутривеченочных желчных протоков до 5 мм, гипоэхогенное образование в проекции поджелудочной железы размером до 35 мм.

Рентгенография легких – очаговых изменений не выявлено.

Учитывая данные УЗИ, дополнительно определен уровень CA19-9 - 423 U/l (N < 39).

Уже после первичного обследования в приемном отделении можно было констатировать:

- у пациентки механическая желтуха с обструкцией на уровне общего желчного протока.
- данные УЗИ свидетельствуют о наличии крупного образования в области головки и тела поджелудочной железы.
- наиболее вероятен злокачественный генез обструкции, наиболее вероятный диагноз – рак поджелудочной железы.
- учитывая данные анамнеза, необходимо проанализировать возможность наличия метастаза ранее оперированного рака почки.
- признаков метастатического поражения печени и легких нет.
- у пациентки имеется компенсированная сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа).

Дальнейшее обследование пациента должно привести к решению лечебно-тактической задачи, а именно: в зависимости от общего состояния пациента, резекtabельности и распространенности опухоли возможные лечебные опции располагаются в диапазоне между радикальным лечением у операбельных и сохранных больных до так называемого «best supportive care» (лучшего поддерживающего лечения), паллиативной терапии у терминальных больных (табл. 1).

На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения рака поджелудочной железы при локализации опухоли в области головки и тела является панкреатодуоденальная резекция. Неоперабельные пациенты подлежат паллиативному лечению, направленному на устранение обструкции желчных протоков и двенадцатиперстной кишки. Вариантами пал-

Таблица 1. Варианты лечения дуктальной карциномы поджелудочной железы
(Bornman P.C., Beckingham I.J.. Pancreatic tumours BMJ, 2001)

Тяжелая сопутствующая патология	Резектабельная опухоль	Локально нерезектабельная опухоль	Метастатический рак
Отсутствует	Панкреатодуоденальная резекция	Хирургический билиодигестивный и (или) * гастроэнтероанастомоз либо эндоскопическое стентирование**	Паллиативное лечение +/- эндоваскулярное стентирование**
Имеется	Эндоскопическое стентирование**	Эндоскопическое стентирование**	Паллиативное лечение

* и ** – в таблице указаны лишь процедуры выбора, мероприятия «первой линии». При неудачах хирургического наложения анастомоза или эндоскопической установки стента, как меры «второй линии», наиболее часто применяются варианты наружного дренирования, в том числе – хирургический Т-дренаж, наружное чрезкожное дренирование.

лиативного лечения являются хирургический билиодигестивный и (или) гастроэнтероанастомоз, а также нехирургические методы, к которым относятся чрезкожное либо эндоскопическое стентирование общего желчного протока с возможным эндоскопическим стентированием двенадцатиперстной кишки. Как после радикального оперативного лечения, так и у неоперабельных пациентов возможно проведение химиотерапии [1].

Предпочтительным является проведение радикального хирургического вмешательства, однако оно не всегда возможно. Известно, что лишь около 15 % больных подлежат таковому [2, 9].

Низкая резектабельность при раке головки поджелудочной железы диктует необходимость тщательной предоперационной диагностики с целью отбора тех больных, у которых может быть выполнено радикальное хирургическое вмешательство. У заведомо неоперабельных больных проводится только паллиативное лечение, которое в подавляющем большинстве случаев является нехирургическим.

Факторами, лимитирующими возможность радикального лечения, являются распространенность опухолевого процесса и тяжелая сопутствующая патология.

Следует отметить, что не существует четких критериев определения понятий «тяжелая сопутствующая патология» и «нетяжелая». Общепризнано, что наличие

декомпенсированной сердечной и легочной недостаточности, цирроза печени в стадиях Child-Pough B и C должно рассматриваться как противопоказание к операции. Другим фактором, лимитирующим операбельность, является возможность стационара обеспечить адекватную предоперационную подготовку и послеоперационные мониторинг и лечение.

При оценке общего состояния пациента необходимо помнить, что возраст пациента не может и не должен рассматриваться как противопоказание к операции. Существуют работы, в которых убедительно показана возможность проведения радикальной операции у сохранных пациентов старших возрастных групп [1].

При оценке распространенности опухолевого процесса должна быть оценена возможность хирургического выделения опухоли и удаленные метастазы. Опухоль должна быть классифицирована в соответствии с TNM классификацией.

На локальную резектабельность опухоли поджелудочной железы влияет характеристика первичной опухоли (T) (рис. 1–3). Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (N1) не ограничивает возможностей радикального вмешательства. К резектабельным опухолям относят опухоли T1 и T2, таковой может оказаться и опухоль T3. Неоперабельной является опухоль T4. Наличие удаленных метастазов (M1) делает опухоль неоперабельной при любых ее размерах [10].

Локализация рака поджелудочной железы
 (Tamm E.P. et all., 2003)

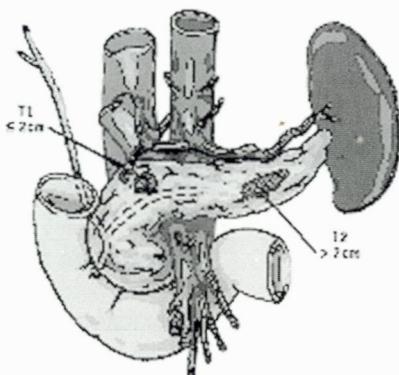


Рис. 1. Рак, подлежащий радикальному хирургическому лечению (при условии отсутствия отдаленных метастазов). T1 – Опухоль ограничена пределами поджелудочной железы, размер не более 20 мм; T2 – Опухоль ограничена пределами поджелудочной железы, размер более 20 мм

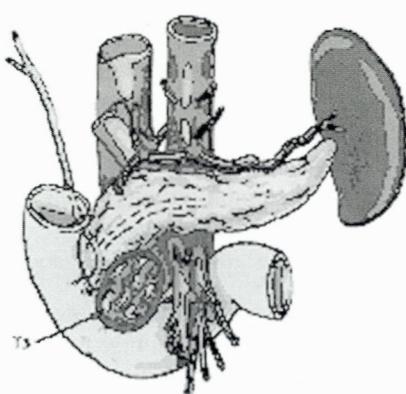


Рис. 2. Рак, условно подлежащий радикальному хирургическому лечению. Возможность такового определяется на операционном столе. T3 – Опухоль, с инфильтрацией в одну из следующих структур: общий желчный проток, двенадцатиперстная кишка, перипанкреатическая клетчатка, желудок, селезенка, толстая кишка, воротная вена, верхняя брыжеечная вена

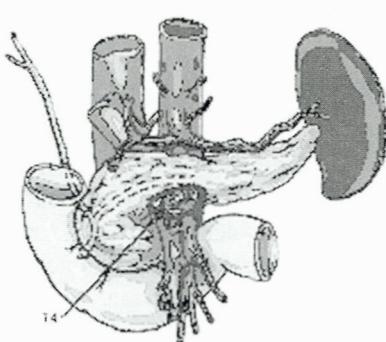


Рис. 3. Опухоль неудалима. T4 – Опухоль с инфильтрацией в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ
 ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Перечень диагностических возможностей, имеющихся в распоряжении клинициста велик. В практической деятельности имеет смысл выполнять только те исследования, результаты которых помогут определить лечебную тактику.

К обязательному диагностическому минимуму, помимо обычных клинических и лабораторных исследований, относятся:

- УЗИ брюшной полости;
- рентгенография грудной клетки;
- определение онкомаркера CA19-9.

К дополнительным методам диагностики новообразований поджелудочной железы относятся:

- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ)

Оба метода обладают, примерно, равной чувствительностью и специфичностью в обнаружении рака поджелудочной железы [10]. При этом КТ является наиболее дешевым исследованием и занимает наименьшее время. Выбор того или иного метода в качестве стандарта диагностики зависит от предпочтений конкретного лечебного учреждения. В нашей клинике как первая радиологическая процедура всегда применяется КТ.

Пациентке В. была выполнена КТ и, учитывая большие размеры образования, – КТ-ангиография. Перед радиологом были поставлены следующие диагностические задачи:

- подтвердить наличие первичной опухоли, оценить ее размеры, связь с сосудистыми структурами;
- исключить метастатическое поражение печени, асцит;

По результатам КТ было подтверждено:

- наличие негомогенного образования в области головки-тела поджелудочной железы, размером до 58 мм;
- наличие перипортальных, патологически увеличенных лимфатических узлов.

Отсутствовали признаки:

- метастатического поражение печени и легких;
- опухолевой инфильтрации сосудистых структур.

На основании данных радиологического обследования пациентка признана операбельной. Опухоль была квалифицирована как T3N1M0. После проведения КТ и оценки общего состояния больной принято решение о возможности радикального лечения – выполнения панкреатодуоденальной резекции.

Кроме радиологических методов диагностики, в качестве дополнительных исследований могут назначаться эндосонография, специальные УЗИ-контрастные исследования.

Эндосонография превосходит радиологические методы в чувствительности и специфичности при образованиях размером менее 20 мм и в определении Т-стадии, однако не имеет преимуществ при оценке резектабельности [3]. Применение ЭУС как более чувствительного метода необходимо для исключения мелких очагов и в дифференциальной диагностике хронического панкреатита и рака поджелудочной железы.

У пациентки образование поджелудочной железы было хорошо визуализировано при УЗИ и КТ, необходимость дальнейшей дифференциальной диагностики отсутствовала. По этой причине мы могли воздержаться от выполнения ЭУС.

Гистологическое подтверждение факта злокачественной опухоли при наличии показаний к радикальному хирургическому лечению в обычной клинической практике не проводится. Обязательно проводится гистологическая верификация при планировании химиотерапии у неоперабельных больных. В отдельных случаях возникает потребность в гистологической дооперационной диагностике [1]. Получение материала для гистологической верификации при подозрении на рак поджелудочной железы возможно с использованием:

- перкутанного доступа (УЗИ-ассистированная биопсия или тонкоигольная аспирация, КТ-ассистированная биопсия или тонкоигольная аспирация)
- ЭУС (EUS-FNA – ЭУС-тонкоигольная аспирация)
- ЭРХПГ (транспапиллярной биопсии или браш-биопсия) – при наличии инвазии в протоковые системы.

Чрезкожная биопсия опухоли является хорошо отработанной и безопасной методикой получения гистологического материала. Недостатком метода, ограничивающим его применение, является высокая частота имплантационных метастазов и канцероматоза брюшины [4].

В связи с этим данный метод у операбельных и потенциально операбельных больных не должен применяться. Место метода – у неоперабельных больных при планировании химиотерапии.

Тонкоигольная аспирационная биопсия при ЭУС применяется как дополнительный метод дифференциальной диагностики так называемых «неясных панкреатических масс» и в ряде случаев – при подозрении на метастазы известной опухоли в поджелудочную железу [5].

В нашем случае пациентка была оперирована по поводу рака почки, и образование поджелудочной железы могло быть расценено как возможный метастаз. Если бы мы не рассматривали пациентку как потенциально операбельную, то ЭУС-аспирационная биопсия была бы выполнена с целью определения химиотерапевтической схемы. Но в связи с тем, что оперативная тактика как при первичном раке поджелудочной железы, так и при метастатическом ее поражении одинакова, гистологическая диагностика типа опухоли (первичная или вторична) является излишней [6].

Транспапиллярная биопсия или браш-биопсия опухоли, выполняемые при ЭРХПГ, имеют крайне низкую чувствительность, но при этом очень высокую специфичность. Вследствие низкой чувствительности метода необходимость выполнения биопсии не должно рассматриваться как показания к ЭРХПГ [1]. Если же ЭРХПГ выполняется по другим показаниям, например, для купирования механической желтухи, то транспапиллярная биопсия должна быть выполнена. Негативный результат исследования не исключает наличия опухоли, не должен являться показанием к повторной биопсии и не должен приводить к задержке оперативного лечения.

Диагностическая эндоскопическая ретроградная холангипанкреатография (ЭРХПГ) в прошлом активно применялась в диагностике новообразований поджелудочной железы. Предпринимались попытки применить панкреатографию в скрининге новообразований поджелудочной железы [8].

Недостатками применения ЭРХПГ для диагностики являются риск осложнений, низкая чувствительность метода при опухолях, не связанных с протоковыми системами, невозможность оценки размеров опухоли, невозможность оценки операбельности [1]. На сегодняшний день существуют высокочувствительные и специфичные методы, способные лучше и с меньшим риском, чем ЭРХПГ, диагностировать опухоль поджелудочной железы – УЗИ, ЭУС, радиологические методы. В связи с этим применение ЭРХПГ только с диагностической целью не оправданно.

Лапароскопия в отдельных случаях может применяться в стадировании рака поджелудочной железы. Считается, что применение лапароскопии в предоперационном периоде оправдано при наличии высоких цифр CA-19-9 в сочетании с небольшим, по данным радиологических методов, образованием поджелудочной железы. Наличие жидкости в брюшной полости также является показанием к лапароскопии для исключения канцероматоза брюшины [1].

Лечебная эндоскопическая ретроградная холангипанкреатография (лечебная ЭРХПГ) с целью стентирования применяется для лечения механической желтухи. У неоперабельных больных с механичес-

кой желтухой попытка лечебной ЭРХПГ с установкой стента должна быть предпринята как мероприятие первой очереди. При неудаче возможно выполнение чрескожного дренирования желчных путей, либо наложение билиодигестивного анастомоза.

Роль транспапиллярного стентирования в предоперационной подготовке операбельных больных раком поджелудочной железы с механической желтухой продолжает оставаться предметом дискуссий [7].

Только в двух исследованиях (табл. 2) удалось показать снижение частоты послеоперационных осложнений и летальности, достигнутых благодаря предоперационному стентированию. В то же время есть исследования, показывающие диаметрально противоположный результат – рост числа осложнений. В частности, указывают на более частое нагноение послеоперационных ран после выполненного эндоскопического вмешательства. В большинстве же работ не было установлено никаких преимуществ либо недостатков при использовании предоперационного стентирования.

В связи с представленным положением вещей рекомендуется, как абсолютное показание к предоперационному стентированию, рассматривать наличие у пациента холангита. Относительными показаниями являются необходимость выигрыша времени для дальнейшей диагностики либо проведения неoadъювантной терапии при выраженной гипербилирубинемии, либо невозможность проведения в ближайшее время радикального оперативного лечения при наличии гипербилирубинемии [1]. В отношении вопроса, что считать «выра-

женной гипербилирубинемией», и что является «ближайшим временем» для проведения радикального оперативного лечения – ответа, имеющего под собой доказательную базу, не существует.

Основные принципы ЭРХПГ при раке поджелудочной железы

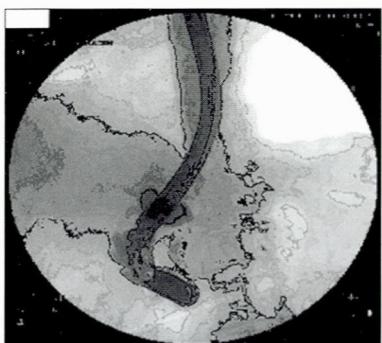
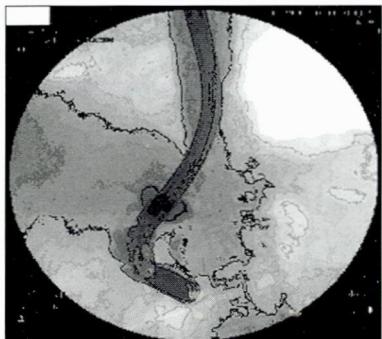
ЭРХПГ является одной из наиболее сложных эндоскопических процедур. Не углубляясь в технические аспекты интубации холедоха, папиллотомии, проведения проводника, стента, взятия гистологического материала, необходимо выделить следующие клинические аспекты применения лечебной ЭРХПГ при раке поджелудочной железы:

- предпочтительнее выполнять ЭРХПГ после рентгенологических методов диагностики (оценена локальная операбельность опухоли, принято решение о дальнейшей тактике обследования и лечения);
- использовать металлический стент следует только у доказано неоперабельного пациента с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 месяцев;
- в сомнительных случаях и при продолжающемся обследовании допустим только пластиковый стент. Предпочтение должно отдаваться пластиковым стентам большого диаметра (10-11,5 Fr);
- при наличии технической возможности установка двух-трех пластиковых стентов дает лучшие результаты в сравнении с установкой одного стента;
- если больной не был оперирован, пластиковый стент должен быть заменен не позже чем через 3 месяца после установки.

Таблица 2. Влияние предоперационного дренирования холедоха в сравнении с контрольной группой на частоту послеоперационных осложнений и летальность (из 7)

Автор, год	Дизайн исследования	Число больных	Стент, %	Послеоперационные осложнения		Послеоперационная летальность	
				Стент, %	Без стента, %	Стент, %	Без стента, %
Ligidakis, 1987	RCT	38	50%	16%	74%	0	11%
Lai, 1994	RCT	85	48%	39%	41%	15%	14%
Marous, 1998	RS	52	42%	36%	63%	0	7%
Heslin, 1998	RC	74	53%	59%	34%	3%	0
Sohn, 2000	RS	305	48%	35%	30%	3%	3%
Sewnath, 2001	RS	290	80%	50%	55%	1%	0
Pisters, 2001	RS	265	65%	88%	86%	1%	1%
Martigonory, 2001	RS	257	39%	49%	45%	3%	2%
Srivastava, 2001	RS	121	45%	48%	45%	15%	10%
Karsten, 1996	RS	241	76%	55%	61%	NA	NA
Всего	8 RS, 2 RCT	1728	66%	54%	50%	3%	4%

В связи с невозможностью выполнения операции у пациентки В. в течение ближайших 10 дней выполнено лечебное вмешательство на основе ЭРХПГ (рис.) Использовали инструменты MTW-Endoskopie (Германия).



Визуализирована структура в области интрапанкреатической части общего желчного протока.

Через ЭРХПГ катетер выше зоны структуры заведен проводник (00 38 00 MTW-Endoskopie, Германия),

имеющий своей особенностью наличие рентгенконтрастной маркировки, нанесенной с интервалом в 10 мм. Данный проводник позволяет с высокой точностью производить измерения необходимой длины стента. Это особенно актуально при проксимальных структурах. Далее, с использованием проводника были выполнены сначала папиллотомия, затем браш-биопсия, затем установлен один пластиковый стент (04 01 00 10 08 MTW-Endoskopie, Германия). В качестве ремарки необходимо отметить, что биопсийная щеточка не имеет дополнительного канала для проводника. Для того, чтобы использовать проводник вместе с ней, необходимо инъекционной иглой на расстоянии примерно 2 см от дистального края щеточки сделать отверстие, через которое вводится проводник. Это позволяет использовать инструмент по аналогии с системами, предназначенными для использования короткого проводника. Этот простой способ позволяет, не снижая эффективности забора цитологического материала, добиваться существенного экономического эффекта.

При цитологическом исследовании браш-биоптатов злокачественные клетки не выявлены.

Пациентка была оперирована 02.01.08. При лапаротомии и ревизии брюшной полости опухоль признана неоперабельной, наложение билиодигестивного анастомоза, наложение гастроэнтероанастомоза, лимфаденэктомия. Гистологический тип опухоли – умеренно дифференцированная аденокарцинома. Для проведения химиотерапии 09.01.08 наложен центральный венозный порт. В дальнейшем проводилась химиотерапия. На момент написания работы пациентка была жива.

ОТ РЕДАКЦИИ

Статья посвящена актуальной проблеме клинической онкологии. Замечания и, в этой связи, пожелания автору (относящиеся к необходимости некоторых уточнений, способных улучшить восприятие публикации читателями): приведенные автором аргументы, свидетельствующие об отсутствии преимуществ предоперационного разрешения механической желтухи перед хирургическим лечением без предварительного устранения холемии малоинвазивными способами, представляются неубедительными. В приведенных автором сведениях в таблице 2 отсутствуют данные об уровнях билирубинемии в группах сравнения. Больные с механической желтухой опухолевого генеза поступают в стационары, как правило, с выраженным нарушением гомеостаза, обусловленного длительно существующей механической желтухой, нередко с явлениями вторичной гепатоцитарной недостаточности, гнойного холангита. По этой причине рецензируемый тезис нуждается в переосмыслении и переработке с учетом выраженности у пациентов осложнений механической желтухи.

Работа интересна как с точки зрения представления материала, основанного на реальных клинических наблюдениях, так и с точки зрения структурированного подхода к выбору рациональной индивидуализированной лечебно-диагностической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adler G., Seufferlein T., Bischoff S.C. et al. S-3 Leitlinie "Exokrines Pancreaskarzinom" 2007. Ergebniss einer Konsensuskonferenz (13-14.10.2006). Z. Gastroenterol. 2007; 45:487-523
2. Bornman P.C., Beckingham I.J.. Pancreatic tumours BMJ 2001;322:721-723
3. DeWitt J., Devereaux B., Chriswell M. et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann. Innere Med. 2004;141:753-763
4. Kida M. Pancreatic masses. Gastrintest Endosc Vol 69, No. 2:: 2009 S102-S109
5. Micames CG., Jowell P., White R et al. Lower incidence of peritoneal carcinomatosis in pancreas cancer diagnosed with endoscopic ultrasound-guided FNA compared with percutaneous FNA. Gastrintest. Endosc 2002;55:AB95
6. Morterson M.M., Katz M.H.G., Tamm E.P et al. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors. Am. J. Surg (2008) 196, 100-113

7. Mutignani M., Tringali A., Costamagna G. Therapeutic biliary endoscopy. Endoscopy 2004; 36:147-159
8. Pappas S., Federle M.P., Lokshin A.E., Zeh H.J. Early detection and staging of adenocarcinoma of the pancreas. Castroenterol Clin N Am 36 (2007) 413-429
9. Takhar A.S., Palaniappan P., Dhingra R., Lobo D.N., Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer BMJ 2004;329:668-673 (18 September)
10. Tamm E.P., Silverman M.P., Charnsangavej C, Evans D.B. Diagnosis, Staging, and Surveillance of Pancreatic Cancer AJR 2003; 180:1311-1323

КОНТАКТЫ

Сергеев Петр Валентинович – кандидат медицинских наук,
Больница г. Миттвайда. Германия
Тел. +7 (911) 147-93-80,
e-mail: petr-sergueev@yandex.ru

4-5 февраля

Международная научно-практическая конференция с прямой трансляцией из операционной

Институт хирургии им. А.В.Вишневского приглашает

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С ПРЯМОЙ ТРАНСЛЯЦИЕЙ ИЗ ОПЕРАЦИОННОЙ

Новые технологии в эндоскопии

Гастроэнтерология
Бронхология

Лекции ведущих европейских и Российских экспертов

Технологии:

Эндоскопическая ультрасонография (Endoscopic Ultrasonography)
Эндоскопическая ультразвуковая эластография (Endoscopic SonoElastography)
Конфокальная эндомикроскопия (Confocal Endomicroscopy)
Эндоскопия высокого разрешения (Hi-line Endoscopy)
Эндоскопическое лечение раннего рака (Endoscopic Treatment of Early GI Cancer)
Эндоскопическая резекция слизистой с использованием Hybrid Knife (Endoscopic Mucosal Resection by Hybrid Knife)
Контрастное усиление при эндосонографии (Dynamic Contrast-Harmonic-imaging)
Эндобронхиальная ультрасонография (EBUS)
Аутофлюоресцентная бронхоскопия (Videochip Autofluorescence Bronchoscopy)

4-5 февраля
Начало в 9.00

www.vishnevskogo.ru
Москва, Серпуховская Бол. улица, 27