

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 ммоль/л), АЛАТ 1,71, АСАТ 2,48, ЩФ 8,81.

УЗИ брюшной полости: холедохозектазия до 16 мм, расширение внутрипеченочных желчных протоков до 5 мм, гипоехогенное образование в проекции поджелудочной железы размером до 35 мм.

Рентгенография легких – очаговых изменений не выявлено.

Учитывая данные УЗИ, дополнительно определен уровень СА19-9 - 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, резектабельности и распространенности опухоли возможные лечебные опции располагаются в диапазоне между радикальным лечением у операбельных и сохраненных 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 +/- эндоскопическое 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.

Паллиативного 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». Общеизвестно, 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 сохраненных пациентов старших возрастных групп [1].

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

На локальную резектабельность опухоли поджелудочной железы влияет характеристика первичной опухоли (Т) (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 отдаленных метастазов (M1) делает опухоль неоперабельной при любых ее размерах [10].

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

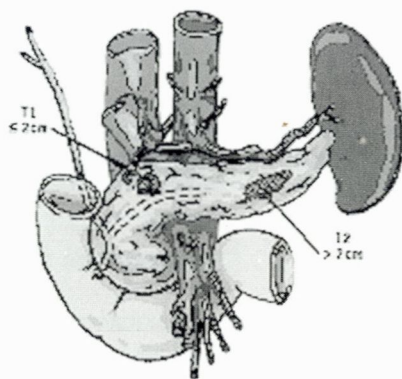


Рис. 1. Рак, подлежащий радикальному хирургическому лечению (при условии отсутствия отдаленных метастазов). T1 – Опухоль ограничена пределами поджелудочной железы, размер не более 20 мм; T2 – Опухоль ограничена пределами поджелудочной железы, размер более 20 мм

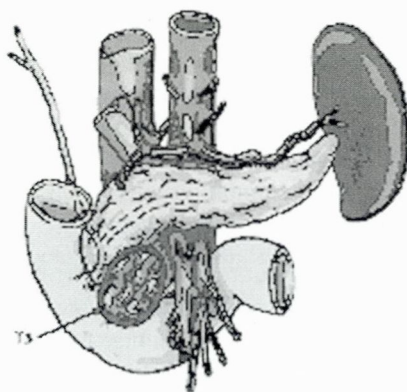


Рис. 2. Рак, условно подлежащий радикальному хирургическому лечению. Возможность такого определяется на операционном столе. T3 – Опухоль, с инфильтрацией в одну из следующих структур: общий желчный проток, двенадцатиперстная кишка, перипанкреатическая клетчатка, желудок, селезенка, толстая кишка, воротная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

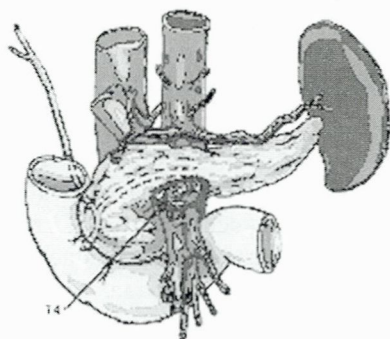


Рис. 3. Опухоль неудалима. T4 – Опухоль с инфильтрацией в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию

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 СА19-9.

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

Отсутствовали признаки:

- метастатического поражения 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 вторичная) 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 холангиопанкреатография (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 СА-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 холангиопанкреатография (лечебная ЭРХПГ) с целью стентирования применяется для лечения механической желтухи. У неоперабельных больных с механической

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

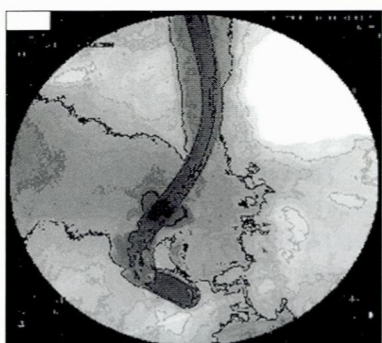
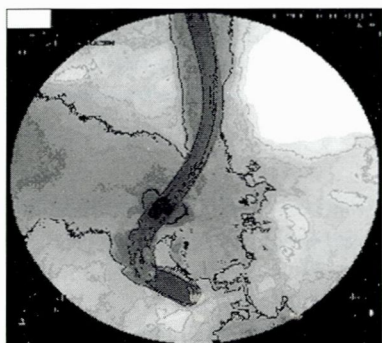
ЭРХПГ является одной из наиболее сложных эндоскопических процедур. Не углубляясь в технические аспекты интубации холедоха, папиллотомии, проведения проводника, стента, взятия гистологического материала, необходимо выделить следующие клинические аспекты применения лечебной ЭРХПГ при раке поджелудочной 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%
Martignonory, 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
Bcero	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 стриктура в области интрапанкреатической части общего желчного протока.

Через ЭРХПГ катетер выше зоны стриктуры 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 стриктурах. Далее, с использованием проводника были выполнены сначала папиллотомия, затем браш-биопсия, затем установлен один пластиковый стент (04 01 00 1008 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 выраженными нарушениями 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., Deveraux 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. *Gastrointest 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. *Gastrointest. 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. *Gastroenterol 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-sergееv@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
Бронхология4-5 февраля
Начало в 9.00

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 эндосонаграфии (Dynamic Contrast-Harmonic-Imaging)
Эндобронхиальная ультрасонография (EBUS)
Аутофлуоресцентная бронхоскопия (Videochip Autofluorescence Bronchoscopy)

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