

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

Л.С. ЯСЬКЕВИЧ

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2018

УДК 616.37-006.6(075.9)

ББК 54.13+55.6я73

Я 86

Рекомендуется в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 10 от 26.12. 2018 .

Автор:

Профессор кафедры онкологии БелМАПО, профессор, д.м.н. *Л.С. Яськевич*

Рецензенты:

кафедра онкологии БГМУ

заведующий лабораторией абдоминальной онкопатологии РНПЦ

ОМР им. Н.Н. Александрова А.И. Шмак

Яськевич Л.С.

Я 86

Рак поджелудочной железы: учеб. метод. пособие /Л.С. Яськевич
– Минск.: БелМАПО, 2018. – 29с.

ISBN 978-985-584-317-8

В учебно-методическом пособии изложена клиника, диагностика и лечение рака поджелудочной железы. Материал представлен в соответствии с современными представлениями онкологической науки и практики по данной проблеме.

Предназначено для врачей-онкологов и онкологов-хирургов, врачей-радиационных онкологов, врачей-хирургов, врачей-общей практики, врачей-терапевтов.

УДК 616.37-006.6(075.9)

ББК 54.13+55.6я73

ISBN 978-985-584-317-8

© Яськевич Л.С., 2018

© Оформление БелМАПО, 2018

Тема занятий: Рак поджелудочной железы

Общее время занятий: 4 академических часа

Мотивационная характеристика темы

Первичный рак поджелудочной железы занимает особое место среди онкологических заболеваний. В современной онкологической практике рак поджелудочной железы остается самой фатальной болезнью. Частота заболеваний во многих странах мира прогрессивно растет. За последние 20-30 лет частота рака ПЖ увеличилась в различных странах в 2-4 раза, занимая седьмое место в мире среди всех онкологических заболеваний (в США – четвертое) и 4-е место среди причин смерти злокачественных опухолей. Это связано с тем, что не только пальпацией, но и инструментальными методами диагностики (УЗИ, КТ и др.) рак ПЖ выявляется поздно и плохо, III и IV стадии заболевания из впервые выявляемых составляет 70-80%.

Цель занятия

- ознакомить слушателей с этиологией, эпидемиологией, классификацией, клиникой, диагностикой и методами лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы;
- обучить слушателей методам клинического обследования пациентов, страдающих раком ПЖ; интерпретация данных клинических, рентгенологических и инструментальных методов исследования;
- ознакомить слушателей с типами хирургических вмешательств, принципами выполнения радикальных комбинированных, расширенных, симптоматических операций при раке поджелудочной железы.

Задачи занятия: в результате изучения учебного материала слушатель должен **знать**:

- основные этиологические и эпидемиологические факторы, способствующие возникновению РПЖ;
- клиническую картину рака разных отделов поджелудочной железы;
- методы целенаправленного выявления РПЖ;
- дифференциальную диагностику;
- основные методы лечения в зависимости от стадии заболевания.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь**:

- целенаправленно изучить анамнез болезни;
- провести осмотр пациента;
- определить объем необходимых диагностических процедур;
- провести дифференциальную диагностику;
- правильно сформулировать клинический диагноз и определить степень распространенности опухолевого процесса;
- определить показания к хирургическому, комбинированному, комплексному, симптоматическому лечению пациентов, страдающих РПЖ.

Требования к исходному уровню знаний.

Для полноценного усвоения темы необходимо слушателю повторить:

- анатомию желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы
- особенности лимфооттока от разных отделов ПЖ.

Контрольные вопросы (теоретическая часть)

1. Эпидемиологические и этиологические особенности РПЖ.
2. Гистологические варианты РПЖ.
3. Особенности метастазирования РПЖ.
4. Клинические симптомы РПЖ (головки поджелудочной железы, тела и хвоста).
5. Методы диагностики и дифференциальной диагностики РПЖ.
6. Типы радикальных операций выполняемых при РПЖ.
7. Отличие стандартных ГПДР от расширенных ГПДР.
8. Типы симптоматических операций при РПЖ – их цель.
9. Показания и противопоказания к ЛТ при РПЖ.
10. Химиотерапия РПЖ.
11. Комбинированное лечение РПЖ.
12. Прогноз после выполнения радикальных операций при РПЖ.

Практические занятия - обход в онкологическом отделении (гепатопанкреатобилиарной патологии) в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

1. Осмотр пациентов, страдающих РПЖ, находящихся на стационарном лечении
2. Разбор наиболее сложных случаев заболевания и причин поздней диагностики.

В конце занятия будут подведены итоги работы и оценен уровень подготовки по данной теме.

Учебный материал
Рак поджелудочной железы
Статистика

Рак поджелудочной железы – труднодиагностируемое заболевание. Не случайно Н.А. Скуя назвал его «коварным невидимкой». Это связано с тем, что не только пальпацией, но и инструментальными методами (УЗИ, КТ) рак выявляется поздно и плохо.

Рак поджелудочной железы составляет 2-7% всех злокачественных новообразований, занимая 4-е место среди опухолей желудочно-кишечного тракта (после опухолей желудка, толстой кишки, пищевода). В современной онкологической практике рак поджелудочной железы остается самой фатальной опухолью.

По данным 20 европейских регистров *1 год* после диагностики РПЖ выживает *15,2% мужчин и 16,4 женщин, через 5 лет – 3,8% мужчин и 4,6% женщин.*

В США за 25 лет (*с 1975 по 2000 гг.*) показатели *5-летней* популяционной выживаемости повысились *с 3% до 4%.* За этот период 5 летняя выживаемость **от всех опухолей** увеличилась на 13%

от рака толстой кишки – на 12%

от рака пищевода – на 9%

от рака желудка – на 8%

от острых лейкозов и лимфом - 11%.

В стандартизованных показателях заболеваемость - у мужчин составляет 8,5 на 100000; у женщин – 6,1 на 100000 (Европейский стандарт). Средний возраст заболевших среди мужчин и женщин составляет соответственно 62,7 и 69 лет.

Медиана выживаемости больных РПЖ по американским данным составляет 4,1 месяца; 5 лет - выживает 1,3% из всех заболевших.

По данным ВОЗ соотношение показателей смертности к заболеваемости равняется 0,99.

Единственно радикальным методом лечения при раке поджелудочной железы является *хирургический*. Но всего лишь у 5% больных, обратившихся к онкологу, возможно, выполнить радикальную операцию. В 46% случаев невозможно выполнить билипанкреатодуоденальную резекцию из-за инвазии опухоли в соседние органы и наличии метастазов в лимфатических узлах. В 49% – не производится операция из-за наличия отдаленных метастазов.

В Республике Беларусь в последние 5 лет ежегодно выявляется более 900-1000 пациентов с раком поджелудочной железы, в 2016 г. *выявлено 1083 человека* (заболеваемость на 100 000 населения составляет 11,4):

В I-II стадии выявлено - 22,3% пациентов;

В III стадии– 18,4% пациентов;

В IV стадии – 51,5% пациентов;

Стадия не установлена – у 7,8% пациентов.

Пятилетняя скорректированная выживаемость составила - 7,0 %.

В течение года умирает около 700-900 пациентов, в 2016 г. умерло в течение года 890 пациентов.

Смертность на 100 000 населения составляет - 9,4;

Одногодичная летальность – 72,2%.

Радикальное лечение с включением операции в 2016 году получили 10,9% из числа вновь заболевших, паллиативное и симптоматическое – 51% пациентов.

Этиология

В этиопатогенезе рака билиопанкреатодуоденальной зоны придают значение следующим факторам:

- **характер питания** (западная диета) – избыточное потребление мяса и животных жиров – механизм их влияния объясняют стимуляцией выработки кишечного гормона панкреозимина, который вызывает гиперплазию клеток поджелудочной железы;

- **курение** повышает риск заболевания в 2 раза, на вскрытии у курильщиков находят гиперпластические изменения в протоках поджелудочной железы. Связь курения с развитием рака можно рассматривать с нескольких точек зрения:

- табак содержит нитрозамины, которые индуцируют рак и стимулируют его развитие;

- табак способствует увеличению содержания некоторых липидов крови, повышенная концентрация которых обуславливает гиперплазию эпителия протоков и приводит к раку;

- канцерогены табака в результате метаболизма могут попасть в желчь и в панкреатический проток;

- **алкоголизм** – риск возникновения рака поджелудочной железы в 2 раза больше среди мужчин, которые употребляют алкоголь каждый день по сравнению с непьющими;

- **диабет** – риск заболеть РПЖ у пациентов, страдающих диабетом, увеличивается в 2 раза, т.к. у них имеет место гиперплазия протоков поджелудочной железы;

- **хронический панкреатит** – в 50-60% случаев сочетается с РПЖ. Предполагают, что сужение протоков и застой секрета могут способствовать продолжительному воздействию выделяемых канцерогенов на эпителий протоков;

- **болезни желчного пузыря** - обнаружена прямая корреляция между частотой холестериновых камней желчного пузыря и раком головки поджелудочной железы. Кроме того, отмечено, что после холецистэктомии, особенно у женщин, опухоли поджелудочной железы возникают чаще.

На этом основании выдвинута гипотеза о том, что способствующим возникновению рака фактором являются содержащиеся в желчи канцерогенные вещества, попадающие в панкреатические протоки. Рак желчных протоков, по-видимому, связан причинно-следственными факторами с желчно-каменной болезнью. Локализация опухолей в желчных путях соответствует локализации желчных холестериновых *камней – основному фактору риска в развитии рака желчных путей.*

Эпидемиологическое обследование установило повышенную заболеваемость раком желчных протоков у рабочих резиновой, химической и деревообрабатывающей промышленности. Опухоли желчных протоков преобладают у мужчин.

Онкогенез рака поджелудочной железы

В настоящее время известны 4 гена ответственные за развитие рака поджелудочной железы:

K-ras, p-16, p-53, DPC4

Высокий до 95% показатель мутации **K-ras** был выявлен только при раке поджелудочной железы (онкоген) – поэтому поиск этих мутаций считают генетическим маркером рака поджелудочной железы.

Остальные 3 гена являются супрессорами опухолевого роста.

Морфологические аспекты РПЖ

Морфологическая структура поджелудочной железы состоит из экзокринных ацинарных и эндокринных клеток, участвующих в продукции ферментов и гормонов соответственно, а также протоковых клеток, которые формируют цилиндрический эпителий. Каждая из этих тканевых структур поджелудочной железы может быть источником развития различных вариантов злокачественных опухолей.

Гистологическая классификация (таблица №3) (3-е издание международной «Гистологической классификации опухолей экзокринной части поджелудочной железы» (G. Kloppel et al., 2000) приведена ниже:

Первичные опухоли ПЖ

Опухоли экзокринной ткани ПЖ

- Доброкачественные опухоли ПЖ:
 - серозная цистаденома (8441/0)
 - муцинозная цистаденома (8470/0)
 - внутрипротоковая папиллярная муцинозная аденома (8453/0)
 - зрелая кистозная тератома (9080/0)

- Пограничные опухоли ПЖ:
 - муцинозная кистозная опухоль с умеренно выраженной дисплазией (8470/1)
 - внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль с умеренно выраженной дисплазией (8453/1)
 - солидная псевдопапиллярная опухоль (8452/1)

- Злокачественные опухоли ПЖ:
 - протоковая аденокарцинома (8500/3);
 - муцинозная некистозная аденокарцинома (8480/3)
 - перстневидно-клеточная аденокарцинома (8490/3)
 - железисто-плоскоклеточный рак (8560/3)
 - недифференцированный (анапластический) рак (8020/3)
 - недифференцированный рак с гигантскими остеокластоподобными клетками (8035/3)
 - смешанный протоково-эндокринный рак (8154/3)
 - серозная цистаденокарцинома (8441/3)
 - муцинозная цистаденокарцинома (8470/3)
 - неинвазивная (8470/2) инвазивная(8470/3)
 - внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома (8453/3)
 - неинвазивная (8453/2) инвазивная (8453/2)
 - ацинарно-клеточный рак (8550/3)
 - ацинарноклеточная цистаденокарцинома (8551/3)
 - смешанный ацинарно-эндокринный рак (8154/3)
 - панкреатобластома (8971/3)
 - солидная псевдопапиллярная карцинома (8452/3)

Классификация TNM

Классификация применима к ракам экзокринного отдела нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, включая карциноиды. Должны быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания.

Процедурами оценки категории Т, N, М является следующее:

Категория Т	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование
Категория N	
Категория М	

Анатомическая части

С.25.0	Головка поджелудочной железы ¹
С.25.1	Тело поджелудочной железы ²
С.25.2	Хвост поджелудочной железы ³
С.25.3	Проток поджелудочной железы
С.25.4	Панкреатический островок (островок Лангерганса) (эндокринная часть поджелудочной железы)

Примечание:

К опухолям головки поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, расположенной справа от левого края верхней мезентериальной вены. Крючковидный отросток является частью головки.

К опухолям тела поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем верхней мезентериальной вены и левым краем аорты.

К опухолям хвоста поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем аорты и воротами селезенки.

Регионарные лимфатические узлы

Регионарные узлами являются перипанкреатические узлы, которые можно подразделить на следующие:

Верхние	Сверху от головки и тела
Нижние	Снизу от головки и тела
Передние	Передние панкреатикодуоденальные, пилорические (только для головки) и проксимальные брыжеечные
Задние	Задние панкреатикодуоденальные, общего желчного протока и проксимальные брыжеечные
Селезеночные	Ворота селезенки и хвост поджелудочной железы (только для опухолей тела и хвоста)
Чревные	(только для опухолей головки)

Клиническая классификация TNM (2010 г.)

Т – первичные опухоль

TX	Первичная опухоль недоступна оценке
TO	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Рак in situ
T1	Опухоль ограничена поджелудочной железой, 2 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль ограничена поджелудочной железой, более 2 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы, но без вовлечения чревного ствола
T4	Опухоль поражает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию

N – регионарные лимфатические узлы

NX	Регионарное метастазирование недоступно оценке
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

M – отдаленные метастазы

M0	Отсутствие отдаленного метастазирования
M1	Наличие отдаленного метастазирования

Патологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. pM1 – отдаленный метастаз, подтвержденный микроскопически.

Примечание:* pM0 и pMX являются недействующими категориями.

pN0	Гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 10 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 10 – случай классифицируется как pN0
-----	---

Гистологическая дифференцировка G

GX	Степень дифференцировки не может быть оценена
G1	Высокая степень дифференцировки
G2	Умеренная степень дифференцировки
G3	Низкая степень дифференцировки
G4	Недифференцированный рак

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	T1-3	N1	M0
Стадия III	N4	Любой N	M0
Стадия IV	Любая T	Любой N	M1

Резюме

T1	В пределах поджелудочной железы ≤ 2 см
T2	В пределах поджелудочной железы > 2 см
T3	За пределами поджелудочной железы
T4	Чревный ствол или верхняя брыжеечная артерия
N1	Регионарные

Частота опухолевого поражения различных отделов поджелудочной железы не одинакова:

- головка железы поражается раком в 60-70% случаев;
- тело – в 20-30% и хвост в 5-10% наблюдений.

Существуют

- узловые экзофитные клинико-анатомические формы роста;
- диффузные.

Злокачественные опухоли развиваются преимущественно из протоков, реже из паренхимы поджелудочной железы. Клиницисты и рентгенологи различают **локальные** формы РПЖ, **местнораспространенные** и **метастатические** варианты РПЖ.

По данным США в 2006 г. (за период с 1995 по 2001 гг)

Локальные формы составили – 8%, пятилетняя выживаемость – 15%

Местнораспространенные формы РПЖ составили - 26%, пятилетняя выживаемость – 7%

Метастатические формы заболевания имели место у (отд. mts) 55%, пятилетняя выживаемость составила – 2%.

Рак поджелудочной железы метастазирует:

- лимфогенно
- гематогенно
- распространяется путем прямого прорастания в окружающие ткани и по периневральным щелям.

Отдаленные метастазы могут поражать:

- легкие
- почки
- печень
- кости
- стенку желчного пузыря
- диссеминировать по брюшине – асцит.

КЛИНИКА

Рак головки поджелудочной железы

Ведущими симптомами являются:

- боль
- похудание
- диспептические расстройства
- желтуха

1. Боль - самый частый симптом при раке поджелудочной железы, наблюдается у 70-85% пациентов. Главная причина боли – прорастание опухолью нервных элементов самой поджелудочной железы, нервных сплетений забрюшинного пространства (солнечное сплетение), ближайших органов. Боли усиливаются по ночам, в положении пациента лежа на спине, а облегчаются в положении лежа на боку, на животе или сидя согнувшись с прижатыми к животу коленями (уменьшается давление на солнечное сплетение). Еще одна причина болей – прорастание опухолью вирсунгова протока и нарушение оттока панкреатического секрета, растяжение капсулы.

К числу клинических симптомов рака головки поджелудочной железы относятся так же:

2. Диспептические явления

- анорексия
- тошнота
- отрыжка
- чувство тяжести в эпигастрии
- рвота
- иногда отмечаются поносы
- запоры

3. Желтуха один из основных и важных симптомов рака головки поджелудочной железы, но в большинстве случаев он более поздний, чем боль, похудание и диспептические явления.

В начале желтуха носит чисто механический характер. Пациентов беспокоит кожный зуд, в крови повышается уровень щелочной фосфатазы, желчных кислот, холестерина, прямого билирубина; в кале отсутствует стеркобилин; в моче нарастает содержание желчных пигментов.

Позже развивается холангит вследствие восходящей инфекции из зоны опухоли.

Постепенно к механической желтухе присоединяется паренхиматозный компонент – повышается уровень трансаминаз, непрямого билирубина. Развивается геморогический синдром, возникают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы; функциональные нарушения со стороны нервной системы.

Синдром желтухи дополняется увеличением печени и симптомом Курвуазье.

В далеко зашедших случаях рака головки поджелудочной железы могут присоединяться:

- асцит,
- кишечное кровотечение,
- тромбозы сосудов нижних конечностей,
- инфаркты легких, селезенки,
- эндокринные нарушения (сахарный диабет)

Рак тела и хвоста поджелудочной железы

Один из наиболее частых начальных симптомов – **боль в подложечной области или левом подреберье.**

Боли мучительные, усиливаются при лежании на спине, иногда достигают такой интенсивности, что больные вынуждены прибегать к наркотикам. Боли часто иррадиируют кзади, в поясницу, иногда носят опоясывающий характер. Наряду с болевым синдромом, у больных с указанной формой опухоли отмечается **прогрессивное похудание, кахексия; потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры.**

Желтуха обычно отсутствует и может возникнуть тогда, когда опухоль распространяется на головку, вызывая обтурацию общего желчного протока, или имеют место метастазы в ворота печени.

У **25%** пациентов имеет место **увеличенная селезенка**. Увеличение селезенки связано либо с проращением опухоли в сосуды системы воротной

вены, либо их тромбировании, либо при прорастании или метастазировании опухоли в селезенку.

Тромбозы и тромбофлебиты подкожных вен и вен внутренних органов. Происходит нарушение равновесия между коагуляцией и фибринолизом, т.к. опухолевые клетки освобождают тромбопластин, что способствует повышению фибринолиза. Флеботромбоз развивается у 56% пациентов раком тела поджелудочной железы. Возможен ДВС-синдром. Тромбозы являются непосредственной причиной смерти 10-12% больных РПЖ.

В диагностике рака тела и хвоста поджелудочной железы важное место принадлежит УЗИ, рентгенологическому исследованию и КТ; определенную роль играют лабораторные методы диагностики.

Объективные исследования

Осмотр пациента: обращают на себя внимание пониженное питание, бледность, а позже желтушность кожи с зеленоватым оттенком. Пальпировать опухоль удастся в 15-30% случаев, чаще при локализации ее в теле поджелудочной железы.

У 70% пациентов определяется увеличение печени в следствие внутрипеченочного холестаза или метастазов в нее.

У 50-60% пациентов раком головки поджелудочной железы – симптом Курвуазье.

Выделяют **панкреатобилиарный синдром – Бара-Пика**, который складывается из симптомов рака головки поджелудочной железы (боли в животе, диспепсия, похудание, сахарный диабет) в сочетании с поражением печени и желчного пузыря (механическая желтуха, увеличение печени, симптом Курвуазье).

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные методы диагностики

Общий анализ крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, умеренный тромбоцитоз, ускорение СОЭ.

Биохимический анализ крови: диспротеинемия с увеличением содержания α - и γ -глобулинов, увеличение щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ, ЛДГ.

Повышение уровня маркеров СЕА и карбоантигена 19-9 (Са 19-9) у 40-50% больных. однако эти маркеры не специфичны и могут быть повышены при других опухолевых и неопухолевых процессах. Уровень СЕА, СА 19-9 в крови имеет некоторое прогностическое значение – корреляция между их содержанием и стадией рака ПЖ (продолжительность жизни пациентов РПЖ находится в обратной зависимости от их уровня); поэтому эти маркеры можно использовать для контроля результатов лечения РПЖ)

В последние годы большое диагностическое значение придают обнаружению мутировавших генов p53 и K-ras в панкреатическом соке.

В комплексе современных методов распознавания рака головки ПЖ важное место занимает **рентгенологическое исследование**. С его помощью можно установить такие признаки, как:

- разворот подковы 12-перстной кишки;
- деформацию контуров кишки и пилорического отдела желудка;
- симптом Фротсберга (дефект в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки в форме “Е”);
- сужение просвета кишки и замедленную эвакуацию желудочного содержимого.

Все же более полную информацию можно получить, используя **данные КТ, УЗИ и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХП)**.

Специальные методы исследования

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) позволяют выявить в поджелудочной железе объемное образование диаметром до 2 см, а также расширение желчных протоков и протока поджелудочной железы, метастазы в печень и внепеченочное распространение первичной опухоли. Хотя УЗИ более доступно, проведение исследования может быть затруднено из-за усиленного газообразования в кишечнике. Часто КТ более предпочтительна, а современные модификации ее – спиральная КТ и динамическая КТ с высоким разрешением – позволяют установить диагноз более чем в 95% случаев.

2. Прицельная пункционная биопсия объемного образования поджелудочной железы под контролем УЗИ или КТ безопасна и позволяет установить диагноз у 57-96% больных.

3. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) обычно позволяет визуализировать проток поджелудочной железы и желчные протоки, выполнить биопсию ампулы, получить желчь или сок поджелудочной железы, выполнить щеточную биопсию места стриктуры для цитологического исследования.

У всех больных с клиническими признаками холестаза и признаками расширения внутрипеченочных желчных протоков, выявленных при УЗИ или КТ показано выполнение **кроме эндоскопической–чрескожной чреспеченочной холангиографии, либо их сочетание**.

• Рентгенологическое исследование 12-перстной кишки с использованием медикаментов, вызывающих релаксацию ее (метацил, атропин с хлоридом

СА, аэрон) позволяет оценить степень инвазии и обструкции двенадцатиперстной кишки опухолевым процессом.

5. Определение стадии опухолевого процесса является важным для оценки резектабельности. Одним из хирургических методов диагностики, позволяющим выявить метастазы в печени, обсеменение брюшины и сальника и выполнить биопсию является лапароскопия.

Если метастазы не выявлены при лапароскопии, КТ и ангиографии в 75% случаев есть вероятность **выполнения радикальной операции.**

Ангиография. С помощью дигитальной субтракционной ангиографии можно визуализировать печеночную артерию и воротную вену, а также их внутрипеченочные ветви. Этот метод по-прежнему имеет большое значение для дооперационной оценки резектабельности опухоли.

Эндоскопическое УЗИ предложено недавно. Оно позволяет с помощью эндоскопа с ультразвуковым датчиком на конце визуализировать через стенку желудка и двенадцатиперстной кишки поджелудочную железу и окружающие ее ткани.

В опытных руках точность оценки стадии опухоли (Т) **достигает 85%; выявление инвазии сосудов – 87%; поражение регионарных лимфатических узлов (N) – 74%.** Опыт применения этого метода пока не велик. Результаты исследования зависят от квалификации врача, а само оно требует больших затрат времени, поэтому метод не вошел в повседневную клиническую практику.

Таким образом, **при раке поджелудочной железы** наиболее ценными визуализационными методами диагностики являются:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ);
- прицельная пункционная биопсия под их контролем;
- при необходимости дуоденография, ангиография, лапароскопия, эндоскопическое УЗИ.

При **раке большого дуоденального сосочка** обследование можно начать с дуоденографии и дуоденоскопии с биопсией, УЗИ, КТ, эндоскопическая холангиография, цитологическое исследование, биопсия.

При раке внепеченочных желчных протоков

- первый этап УЗИ
- КТ

Для установления уровня и параметров стриктуры выполняют

- чрескожную или эндоскопическую холангиографию
- ангиографию,
- цитологическое исследование и биопсию.

ЛЕЧЕНИЕ

Основными видами радикальных операций при раке билиопанкреатодуоденальной зоны являются:

- Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция – ГПДР (субтотальная панкреатикодуоденэктомия);
- Панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия);
- Дистальная (левосторонняя) резекция поджелудочной железы;
- Расширенная ГПДР (расширенная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия, региональная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия).

Сравнительно редко выполняемые разработанные операции

- Привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция;
- Резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки и билиарного тракта;
- Дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки.

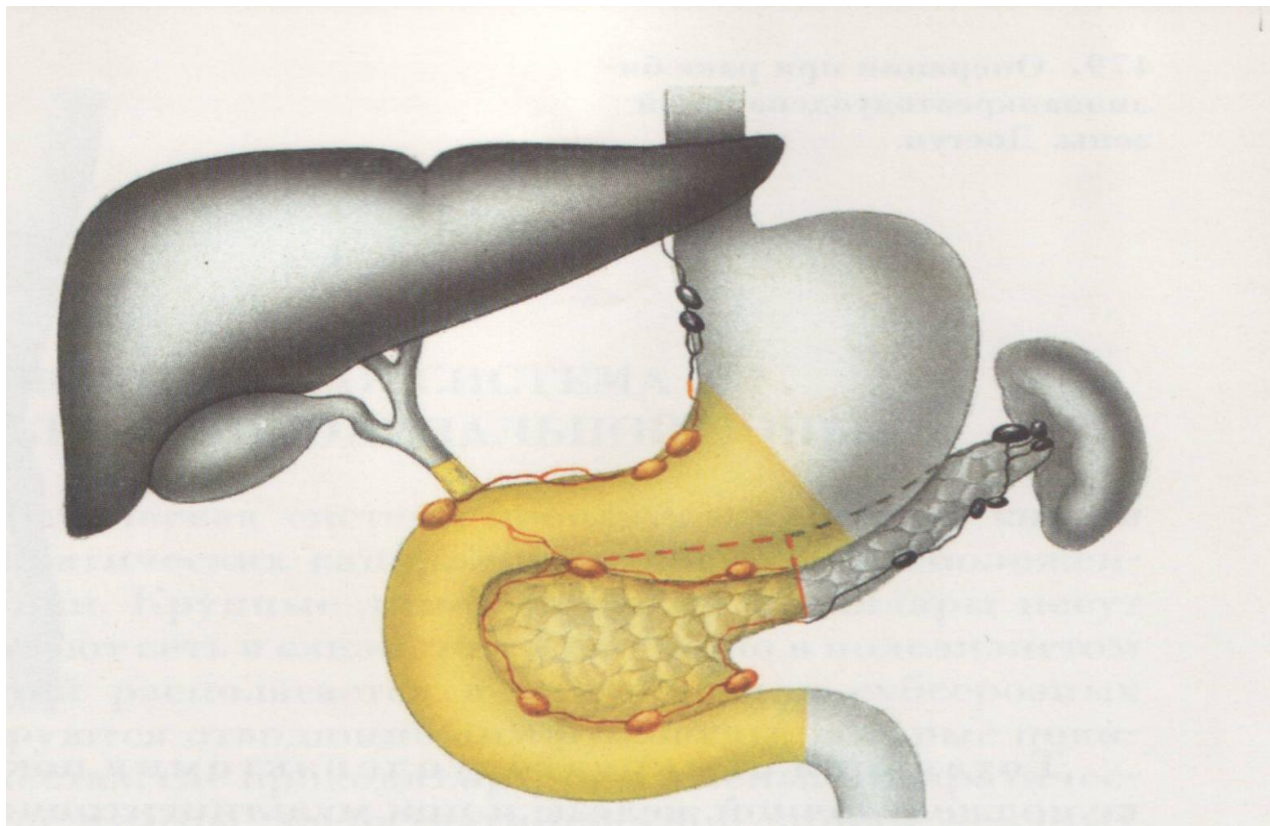
Эти операции выполняются по функциональным соображениям, так как их онкологическая адекватность крайне сомнительна.

Стандартная ГПДР, выполняемая по поводу билипанкреатодуоденального рака, проводится во многих хирургических и онкологических клиниках.

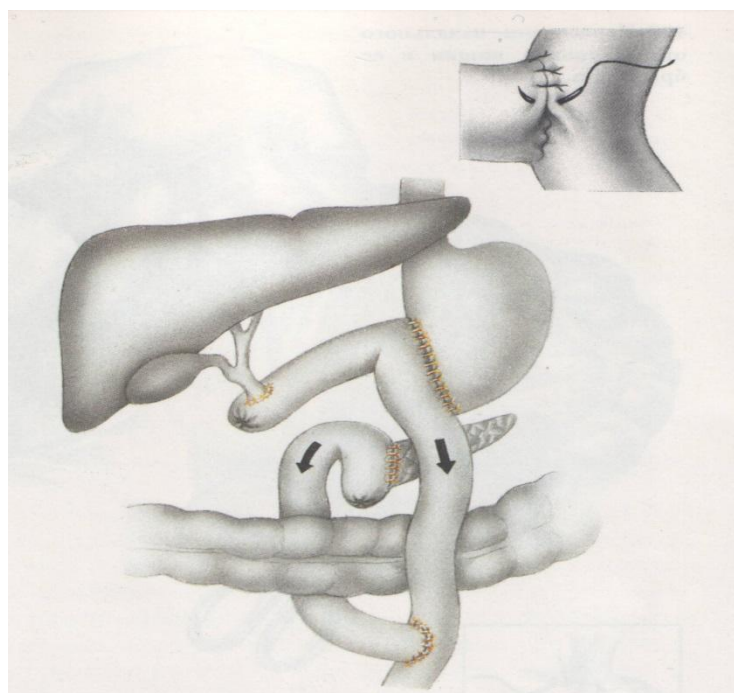
Стандартная ГПДР включает резекцию холедоха, резекцию выходного отдела желудка с прилежащим малым и правой половиной большого сальника; удаление головки поджелудочной железы, всей двенадцатиперстной кишки.

В удаляемый комплекс входит прилежащая к головке поджелудочной железы клетчатка и фасциально-клетчаточные футляры общей и собственной печеночной артерии, верхней брыжеечной и воротной вены.

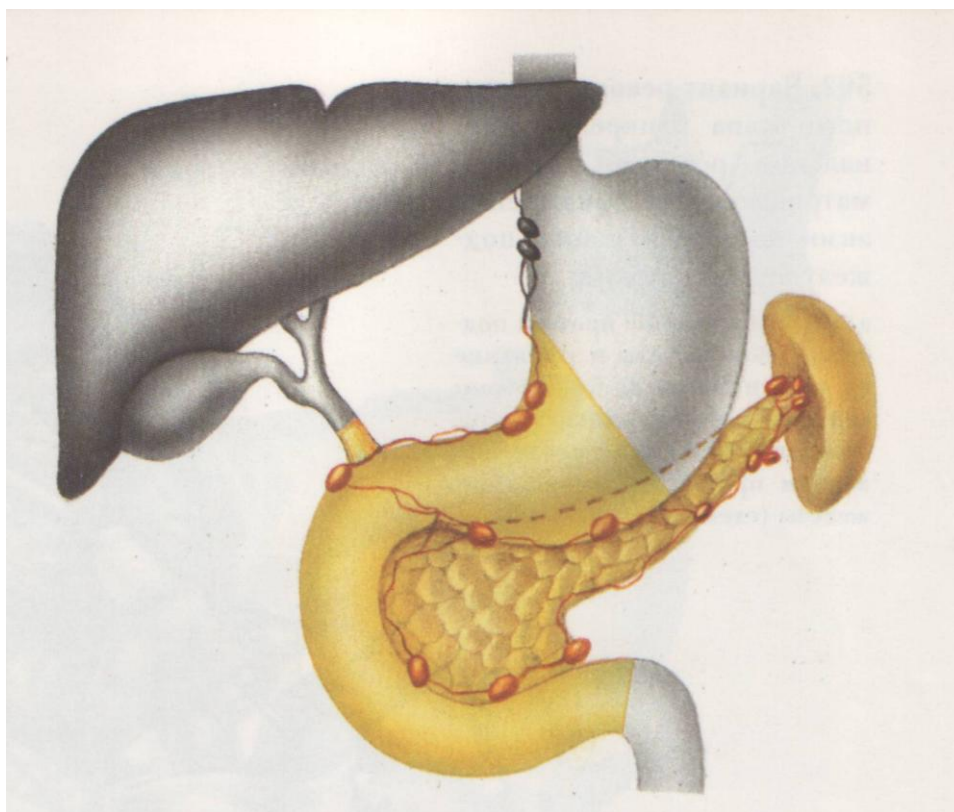
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ. БЛОК ТКАНЕЙ, ПОДЛЕЖАЩИЙ УДАЛЕНИЮ



ЗАВЕРШЕНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНОГО ЭТАПА ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ



**ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИЯ.
БЛОК ОРГАНОВ, ПОДЛЕЖАЩИХ УДАЛЕНИЮ**



**ЗАВЕРШЕНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНОГО ЭТАПА ТОТАЛЬНОЙ
ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИИ.**

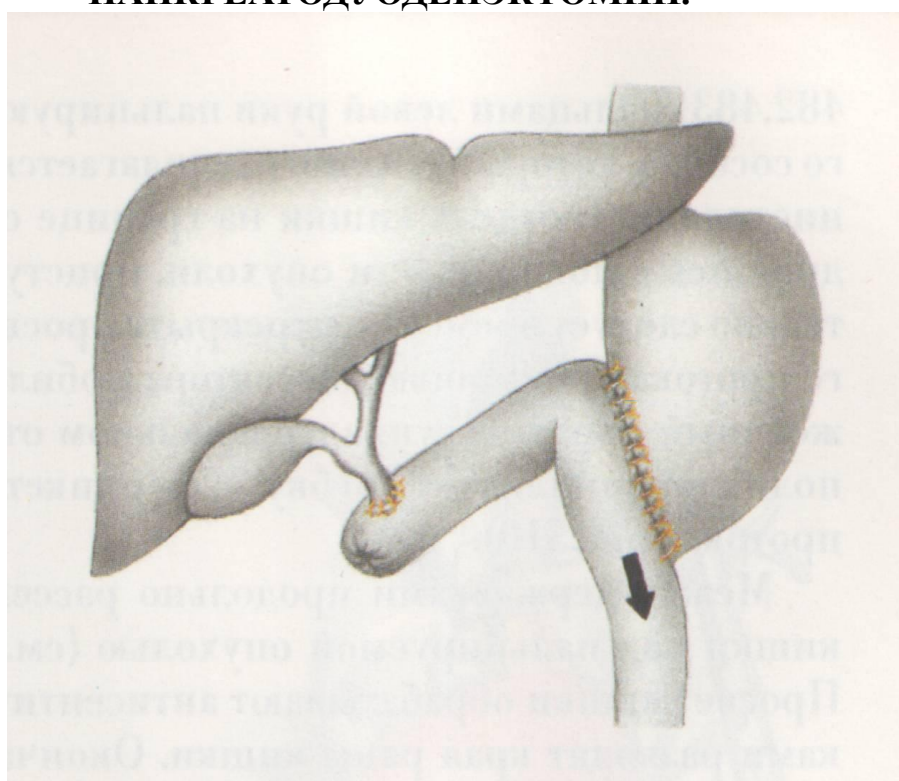
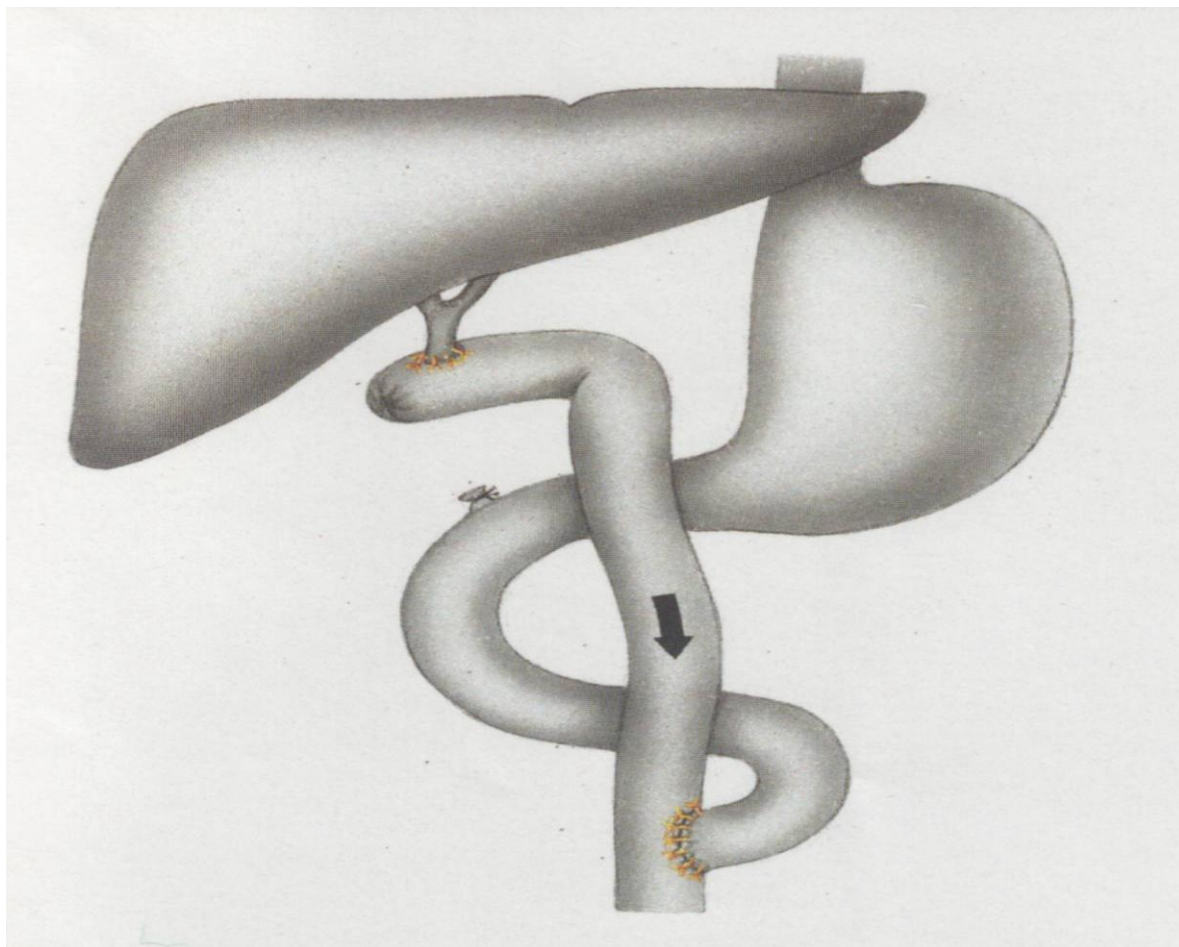


СХЕМА ОТВЕДЕНИЯ ЖЕЛЧИ В КИШЕЧНИК ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПРОТОКА.



Удаляются лимфоузлы следующих регионарных групп:

N1 – пилорические,

N2 – вокруг холедоха,

N3 – по верхнему краю головки поджелудочной железы,

N4 – по нижнему краю головки поджелудочной железы,

N5 – передние панкреатодуоденальные,

N6 – задние панкреатодуоденальные,

N7 – проксимальные мезентериальные лимфоузлы.

Техника выполнения всех этапов стандартной ГПДР в настоящее время достигла определенного предела и хорошо представлена в литературе.

Особенности формирования панкреатикоанастомоза

- отказ от ушивания культи поджелудочной железы наглухо или введения в панкреатический проток пломбирующих материалов;
- максимально щадящие манипуляции на культе поджелудочной железы;

- отдельное вшивание панкреатического протока в стенку тощей кишки минимальным количеством швов без наружной панкреатикоеюностомии.

При раке тела и хвоста поджелудочной железы выполняется так называемая дистальная, или левосторонняя резекция поджелудочной железы. Операция сопровождается удалением селезенки. Объем удаляемой поджелудочной железы варьирует от резекции хвоста поджелудочной железы, что соответствует 25% объема органа, до субтотальной резекции – удаляется 75-90% объема поджелудочной железы.

Расширенная ГПДР помимо панкреатодуоденального комплекса с регионарными лимфоузлами, удаляемыми при стандартной ГПДР предполагает:

- резекцию поджелудочной железы на границе тела и хвоста органа,
- удаление единым блоком прилежащих к панкреатодуоденальному комплексу соединительной ткани,
- лимфатических сосудов и узлов,
- нервных сплетений,
- фасциально-клеточных футляров всех крупных сосудов в следующих границах:

верхняя - уровень аортального отверстия в диафрагме,

нижняя – уровень нижней брыжеечной артерии,

правая – ворота правой почки,

левая – левая почечная ножка.

В этих пределах осуществляется скелетизация всех крупных артерий и вен. При этом в препарате оказываются лимфоузлы как регионарного, так и юкстарегинарного лимфоколлектора.

К последнему относятся группы лимфоузлов:

N8 – по верхнему краю тела поджелудочной железы; **N9** – по нижнему краю тела поджелудочной железы; **N10** – вокруг общего печеночного протока;

N11 – вокруг чревного ствола;

N12 – вокруг верхней брыжеечной артерии;

N13 – вокруг средних толстокишечных сосудов;

N14 – парааортальная группа лимфоузлов.

При подозрении на инвазию верхней брыжеечной вены, последняя резецируется с одномоментной ее пластикой.

Симптоматические операции

Целью этих операций является:

- устранение желтухи;
- улучшение пассажа по 12-перстной кишке;
- включение в процесс пищеварения поджелудочной железы;

- снятие болей.

К симптоматическим вмешательствам относятся:

- наложение обходных анастомозов и эндоскопическое или чрескожное чреспеченочное эндопротезирование (стентирование).
- Билиодигестивные операции *способствуют* устранению гипертензии в желчных путях; *устраняют* холемию, включают желчь в процессы пищеварения.
- Холецистоэнтероанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну; холецистогастроанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну, холецистодуоденостомоз с межкишечным по Брауну.

Стенты могут быть пластмассовыми и из металлической сетки.

Стентирование желчных протоков без вскрытия брюшной полости показано пожилым больным из групп высокого риска, у которых выявлены нерезектабельные опухоли желчных протоков, поджелудочной железы.

На сегодняшний день существуют противоречивые мнения в отношении хирургического дренирования обструктивной желтухи – либо наложение обходных анастомозов, либо эндоскопическое стентирование желчных протоков. Ряд клиницистов утверждает, что эндоскопическое стентирование желчных протоков чаще, чем хирургическое наложение анастомозов, осложняется рецидивами обструкции протоков, холангитами и желтухой.

Сторонники противоположной точки зрения предпочитают эндоскопическое стентирование, аргументируя свою позицию меньшей послеоперационной летальностью, ликвидацией желтухи в 85% случаев, но признают более частое возникновение холангитов и рецидивирование желтухи. Нет единства взглядов по вопросу о выполнении разгрузочных операций у резектабельных больных с желтухой до производства панкреатикодуоденэктомии. Важно, в качестве первого шага операций пересечь и дренировать общий желчный проток.

Лучевая терапия рака поджелудочной железы.

Важное место в комбинированном лечении рака поджелудочной железы принадлежит лучевой терапии. Одним из традиционных методов лучевой терапии является дистанционная лучевая терапия.

Оптимальными суммарными очаговыми дозами являются дозы 55-75 Гр. В основном лучевая терапия используется в послеоперационном периоде. Это лечение целесообразно проводить в возможно более короткие сроки после операции, как правило, этот интервал составляет 2-4 недели. Основным показанием для проведения послеоперационного облучения является наличие нерезектабельной опухоли поджелудочной железы на фоне ликвидированной обтурации внепеченочных путей.

К показаниям относятся:

- морфологически верифицированный местно-распространенный рак поджелудочной железы после наложения билиодигестивного анастомоза
- местно-распространенный рак поджелудочной железы, дистального отдела холедоха после подтверждения диагноза во время операции
- рецидивы рака панкреатодуоденальной зоны после радикальных операций.

К противопоказаниям лучевой терапии относятся:

- выраженная раковая кахексия
- хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенный эзофагит, острые эрозии и язвы желудка, осложненные кровотечением
- неразрешенный обтурационный желчестаз
- прорастание опухоли в просвет двенадцатиперстной кишки, распад ее или изъязвление, осложненное кровотечением.
- выявленное во время операции массивное прорастание сосудов панкреатодуоденальной зоны (нижняя полая вена, воротная вена, верхняя брыжеечная вена, артерия)
- наличие лейкопении ниже 3×10^9 /л.

Повышению эффективности лечения и улучшению переносимости способствует проведение СПЛИТ-курсов дистанционной мегавольтной лучевой терапии в СОД 36-38 Гр в режиме динамического фракционирования, перерыв 10-20 дней и продолжение лечения до радикальной дозы 60-70 Гр.

Лечение ослабленных пациентов

Лечение ослабленных пациентов с выраженной желтухой лучше проводить в режиме мультифракционирования (1-1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 4-6 часов); СОД при этом зависит от цели облучения (паллиативное или симптоматическое). При улучшении состояния больного возможен переход на режим динамического фракционирования дозы. Проведение паллиативного курса лучевой терапии с “радикальной” дозой требует подведения СОД 60 изоГр – при мелкоклеточном раке и инсуломе;

65 изоГр – при аденокарциноме и 65-75 изоГр – при солидных раках поджелудочной железы.

В ряде клиник при лечении рака поджелудочной железы используется интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), однако об эффективности этого метода лечения представленные данные разноречивы. Интраоперационное облучение предусматривает одномоментное подведение во время оперативного вмешательства 20-25 Гр пучком электронов энергией 6-10 МэВ.

Использование лучевой терапии позволяет обеспечить исчезновение болевого синдрома, вызвать регрессию опухоли, незначительно повысить продолжительность жизни. Однако, учитывая раннее гематогенное метастазирование при раке поджелудочной железы надеяться на получение существенных положительных результатов от применения локального противоопухолевого воздействия невозможно.

Химиотерапия рака поджелудочной железы.

Химиотерапия рака поджелудочной железы разрабатывается по разным направлениям.

Главными из них являются:

- создание новых избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов
- разработка комбинированного применения двух и более препаратов
- совершенствование химиотерапии как компонента комплексного или комбинированного лечения

До определенного времени основным препаратом, а так же его комбинацией с другими препаратами при лечении больных раком поджелудочной железы был 5-ФУ, который в дальнейшем использовался в сочетаниях с эпирубицином, митомицином С, интерфероном, цисплатином, лейковорином, метатрексатом.

Непосредственный объективный эффект от разных схем такого лечения отмечен у 8,3-43% пациентов. Степень выраженности токсичности составила 5-60%.

Вместе с тем отдаленные результаты оказались одинаковыми, увеличение продолжительности жизни отмечено не более, чем в 15% наблюдений.

Перспективы в химиотерапевтическом лечении рака поджелудочной железы появились после создания нового химиотерапевтического препарата гемцитабина (гемзара).

В настоящее время проводится большое количество исследований во всем мире при лечении рака поджелудочной железы с использованием гемцитабина и препаратов группы токсанов.

Гемцитабин – признанный стандартный компонент различных комбинаций при лечении нерезектабельного рака РПЖ.

Наиболее популярен режим GEMOX (гемцитабин + оксалиплатин). Контроль уменьшения опухолевого роста достигается у 50% пациентов.

Медиана общей продолжительности жизни – 9,5 месяца; однолетняя выживаемость – 40%

Второе место – гемцитабин + кселода.

В метаанализе 2007 года эта комбинация обеспечила более высокую продолжительность жизни пациентов в сравнении с монотерапией гемцитабином.

Комбинация гемцитабина + S-1 эффективна в 44% случаев;

У 48% пациентов достигается стабилизация болезни;

Общая продолжительность жизни – 10,1 месяца;

Однолетняя выживаемость – 33%.

Интенсивно изучается роль таргетной терапии диссеминированного рака поджелудочной железы: эрлотиниб, бевацизумаб, цетуксимаб.

Вторая фаза клинического испытания гемцитабина показала, что эта комбинация увеличивает время до прогрессирования заболевания (приблизительно 10 мес.) и одногодичную выживаемость до 30% у больных с диссеминированным раком поджелудочной железы. Однако, проведенный анализ данных различных исследований показал, что применение химиотерапии как самостоятельного метода лечения не является эффективным у больных раком поджелудочной железы.

Комбинированное лечение больных раком поджелудочной железы.

В последние десятилетия появляется все большее количество работ, посвященных химиолучевому лечению рака поджелудочной железы.

Применение полихимиотерапии по схеме FAP (5-ФУ 300 мг/м^2 в 1-й – 5-й дни, адриамицин 50 мг/м^2 в 1-й день, цисплатин 20 мг/м^2 в 1-5-й дни курса) в сочетании с расщепленным курсом лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 40 Гр позволило ряду исследователей улучшить отдаленные результаты лечения рака поджелудочной железы до 14 месяцев.

В НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в комплексном лечении рака поджелудочной железы используется лучевая терапия РОД 7 Гр до СОД 35 Гр с последующим проведением, через 30 дней каждый, 6-ти курсов полихимиотерапии по схеме FAP в сочетании с антиоксидантным комплексом (1 группа); либо лучевая терапия по расщепленному курсу: 1-я половина РОД 4 Гр до СОД 28 Гр, через 2 недели 2-я половина РОД 2 Гр до СОД 30 Гр с последующим проведением, через 30 дней каждый, 6-ти курсов ПХТ по схеме FAP в сочетании с антиоксидантным комплексом (2 группа).

Эти методы позволяют добиться средней продолжительности жизни до 10-15 месяцев, в контрольной группе этот показатель составляет 5,8 месяца. Применение указанных методик химиолучевого лечения позволило добиться 5-летней выживаемости у больных 2-й группы в 5% случаев.

Прогноз

Прогноз при раке поджелудочной железы неблагоприятный. После наложения билиодигестивного анастомоза средняя выживаемость составляет около 6 месяцев. После радикальных операций при раке поджелудочной железы прогноз зависит от размеров опухоли, гистологически выявляемой инвазии кровеносных сосудов и состояния регионарного лимфоаппарата. После радикальных операций локальные рецидивы возникают у 50-80% больных (изолированные рецидивы – у 30%); метастазы в печень – в 50-60% случаев; метастазы по брюшине в 25%; в легких – в 65% наблюдений.

При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах 5-летняя выживаемость составляет 40-50%; а в случае их выявления – 8%; при опухолевой инвазии сосудов продолжительность жизни в среднем составляет 11 месяцев, при отсутствии ее – 39 месяцев.

Перспективы лечения рака поджелудочной железы

Современные наиболее значимые достижения в проблеме рака поджелудочной железы связаны с пониманием молекулярно-генетических изменений. Они позволяют надеяться на установление раннего диагноза, выявление факторов риска, использование таргетной терапии, которая сможет занять ведущее место в лечении РПЖ и вытеснить хирургическое лечение и малоэффективное лекарственное и лучевую терапию.

Разработан препарат *Маримастат* – ингибитор опухолевых металлопротеиназ, принимающих участие в росте и метастазировании карцином. Проводятся клинические испытания ингибитора фермента фарнезил-трансферазы, необходимого для встраивания в клеточную мембрану белка – продукта K-ras. Реальные перспективы открылись с развитием генной терапии РПЖ, включающей замену K-ras на его антагонист H-ras; внедрение в опухоль «чужого» p53. Используют цитолитический аденовирус, репликация которого проходит преимущественно в p53 – мутировавших клеток. Ещё одно направление генной терапии – индуцирование появления гена цитозиндеаминазы в опухолевых клетках. Этот фермент превращает 5-флуороцитозин в 5-фторурацил, высокая концентрация которого достигается именно в опухолевых клетках.

Одно из перспективных направлений в лечении РПЖ – вакцинация. Она основана на развитии цитолитического Т-клеточного ответа при сенсibilизации Т-лимфоцитов опухолевыми антигенами. Сенсibilизация проводится *in vitro*, а затем сенсibilизированные лимфоциты вводятся больному.

Доказано, что производные витамина А-ретиноиды – способны тормозить рост и метастазирование опухоли, повышать дифференцировку ее клеток. Это действие усиливается при комбинировании ретиноидов с α -интерфероном, который обладает антипролиферативным эффектом.

Литература

1. Руководство по онкологии, в 2 т., ; под ред. проф. О.Г. Суконко, Минск, «Беларуская энцыклапедыя імя Пятруся Броўкі», 2016.
2. Клиническая панкреатология. Под ред. Н.Б. Губергриц, Т.Н.Христин, – Донецк, 2000- 416 с.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2013, Atlanta: American Cancer Society, 2013.
4. International consensus guidelines for management of intraductal papillari mucinous neoplasms of the pancreas/M.Tanaka[et.al.]/Pancreatology. – 2006. – 6p. 17-32.
5. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (xelox) as second –line therapy for patients with advanced pancreatic cancer / HQ Xiong [et.al.]/Cancer. – 2008. – 113. – P.2046 – 2052.
6. Marimastat as first –line therapy for patients wits unresectable pancreatic cancer: A randomized trial / S.R. Bramhall [et.al] // I.Clin. Oncol. – 2001. – 19. – P.3447 – 3455.
7. Chronic Hepatitis B Virus Infection and Rick of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis/L.Li [et.al] “A Sian Pac Cancer Prev. – 2013. – 14(1)/ - P.275-279.
8. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic rewiew and network meta – analysis/W.C.Liao [et.al] // Lancet Oncol. – 2013 Oct. – 14(11) – P.1095-1103.

Учебное издание

Яськевич Лариса Станиславовна

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно–методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 26.12. 2018. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,81. Уч.- изд. л. 1,38. Тираж 50 экз. Заказ 272.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки 3.

