БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РЕФЕРАТ

На тему:

"Биопсия, дифференциальный диагноз и лечение рака поджелудочной железы"

МИНСК, 2008

# Биопсия ПЖ

Верификации диагноза при объемных образованиях ПЖ придается большое значение, так как от этого зависит выбор метода лечения. С этой точки зрения для уточнения диагноза или выбора лечебной тактики показана тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) ПЖ под контролем УЗИ или КТ. Метод доступный, относительно безопасный для больного и достаточно надежный. Дооперационная ТИАБ выполняется при дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП, верификации рака ПЖ, с целью проведения химиолучевой терапии до или без операции. При этом диагностическая точность ТИБ А составляет 67-96%. Однако игловую биопсию не рекомендуют применять пациентам, которым предстоит операция, особенно радикальная, так как даже после повторных исследований и получения негативных результатов, особенно при опухолях менее 2 см, нельзя исключить злокачественную опухоль и в маленькие опухоли сложно попасть иглой. Кроме того, имеется опасность имплантационного метастазирования по ходу пункционного канала и опухолевого обсеменения брюшной полости. Исключением является ТИАБ при планировании предоперационной химиолучевой терапии.

Есть сведения о применении ТИАБ под контролем эндоультрасонографии. При этом возможна биопсия небольших (менее 2 см) опухолей ПЖ и увеличенных регионарных лимфатических узлов. Диагностическая точность метода при биопсии опухоли составляет 92-97%, лимфатических узлов - 85-91%. Из-за сложности это исследование еще не получило широкого распространения.

Для диагностики и верификации рака ПЖ в настоящее время кроме тонкоигольной аспирационной биопсии применяют интрабилиарную биопсию через чрескожный желчный дренаж, эндоскопическую браш-биопсию, цитологическое исследование желчи и панкреатического сока, полученного эндоскопически. Диагностическая точность таких исследований достигает 90%, а специфичность - 100%.

Информация, полученная при диагностике рака ПЖ и дооперационном определении его стадии, является основой планирования лечения для каждого конкретного пациента. Показано, что если предоперационное определение стадии рака головки ПЖ при помощи КТ, ангиографии и лапароскопии не выявляет признаков нерезектабельности, то резектабельность приближается к 80%.

Как уже упоминалось, в настоящее время считается, что ни один из имеющихся методов диагностики рака ПЖ не дает 100% достоверных результатов. Для получения максимальной информации следует проводить комплексное применение нескольких исследований, имеющихся в распоряжении клиницистов. Диагностический алгоритм рака ПЖ отличается в каждом конкретном случае и нередко зависит от возможностей учреждения. Но даже при использовании современных методов диагностировать рак ПЖ и определить его стадию до операции в ряде случаев бывает довольно сложно, и истинное распространение опухоли удается установить лишь при лапаротомии.

Таким образом, диагностика рака ПЖ в большинстве, особенно резектабельных, случаев возможна только при комплексном исследовании больных.

При подозрении на рак поджелудочной железы больного первоначально обследуют с помощью УЗИ, КТ, выполняют ФГДС, исследуют уровень опухолевых маркеров С А 19-9 и СЕА. При выявлении патологии и признаков желчной гипертензии для уточнения диагноза применяют методы прямого контрастирования желчных путей и панкреатических протоков (или МРХПГ), а при подозрении на вовлечение в опухолевый процесс сосудов следует поставить вопрос о проведении селективной ангиографии (портографии) или СКТ-портографии. Для верификации опухоли выполняют тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем УЗИ или КТ, а также субоперационную биопсию.

# Дифференциальный диагноз

Наиболее сложной и не решенной до настоящего времени является проблема дифференциального диагноза рака поджелудочной железы и хронического панкреатита (ХП), особенно при локализации патологического процесса в головке. Определенное значение имеет возраст и пол больных. Пик заболеваемости раком ПЖ приходится на возраст 60-70 лет, а хроническим панкреатитом болеют люди более молодого возраста, обычно 35-45 лет. Подавляющее большинство больных хроническим панкреатитом (более 80%) - мужчины. Злоупотребление алкоголем на протяжении 10-15 лет до начала заболевания также более характерно для пациентов хроническим панкреатитом.

Почти у всех больных раком ПЖ (более 90%) заболевание начинается постепенно, как правило, без каких-либо провоцирующих факторов. Вместе с тем, при хроническом панкреатите большинство пациентов отмечают острое начало заболевания и связь его с алкогольными или пищевыми эксцессами. Длительность клинических проявлений при раке ПЖ составляет 2-3 мес, а при ХП - более года.

Ведущими симптомами рака ПЖ и ХП являются боль и потеря массы тела, а для рака головки ПЖ характерна и желтуха. На основании данных УЗИ и КТ провести дифференциальную диагностику рака ПЖ и ХП сложно даже в специализированном учреждении.

Уровень С А 19-9 при раке ПЖ как правило превышает 100 Е/мл, тогда как при ХП такой уровень наблюдается крайне редко, что также может быть использовано при проведении дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет выявить опухолевые клетки лишь у 80% больных раком ПЖ, поэтому делать выводы, исключающие рак, на основании данных ТИАБ нельзя.

Перечисленные клинические, лабораторные и инструментальные признаки хотя и могут оказать существенную помощь в дифференциальной диагностике рака ПЖ и хронического панкреатита, но окончательное заключение нередко возможно лишь во время операции и после планового гистологического изучения удаленного органокомплекса.

Следует проводить дифференциальную диагностику между раком головки ПЖ и раком большого дуоденального сосочка (БДС). Рак БДС менее прогностически неблагоприятное заболевание, так как небольшая опухоль (до 1 см) приводит к обтурации панкреатического и желчного протоков, что сопровождается клиникой панкреатита и холаигита (опоясывающие боли, лихорадка, ознобы до появления желтухи). При этой локализации рака желтуха более ранний симптом, чем при раке головки ПЖ. При раке БДС она может быть рецидивирующей - с периодическими светлыми промежутками или волнообразной, колеблющейся по своей интенсивности, что связано с распадом опухоли и кратковременным восстановлением оттока желчи. На поздних стадиях желтуха всегда носит прогрессирующий характер. При раке БДС диспептические расстройства возникают поздно, у больных долго сохраняется аппетит, существенного похудания, как правило, не бывает. Нередко при изъязвлении опухоли бывают кровотечения (чаще хронические), приводящие к анемии. Основным методом инструментальной дифференциальной диагностики является фибродуоденоскопия, при которой видна опухоль БДС. При этом обязательна биопсия. УЗИ и КТ выявляют лишь расширение желчных и панкреатического протоков.

Клиническая картина рака внепеченочных желчных протоков связана, прежде всего, с локализацией опухоли и формой роста. Различают проксимальную часть внепеченочных желчных протоков (до впадения пузырного протока) и дистальную - общий печеночный проток. Дистальная обтурация желчных протоков имеет много общих клинических симптомов с раком большого дуоденального сосочка.

В преджелтушном периоде, который имеет различную продолжительность, больные отмечают чувство распирания и тупые боли в области правого подреберья (65-70% случаев), нередко имеет место лихорадка (25-30% случаев), связанная с холангитом. Желтуха часто бывает на первых порах ремиттирующей (20-25% случаев). В более поздних стадиях желтуха становится стойкой и сопровождается интенсивным кожным зудом (80% случаев). При высоком уровне обтурации желчных путей желтуха быстро нарастает и становится интенсивной, часто сопровождается сильным кожным зудом и диспептическими расстройствами. Такое токсическое течение желтухи с признаками печеночной декомпенсации обусловлено выключением функции желчного пузыря как резервуара желчи. Топическое определение опухолевого процесса в желчных протоках и его распространение - задача наиболее сложная и решается чаще всего с применением методов прямого контрастирования желчных протоков.

Кроме указанных заболеваний необходимо проводить дифференциальный диагноз рака ПЖ с ЖКБ и ишемической болезнью органов пищеварения,

Информация, полученная при диагностике рака ПЖ и дооперационном определении его стадии, является основой планирования лечения для каждого конкретного пациента. В результате обследования больных раком ПЖ выделяют следующие подгруппы:

1) диагноз рака ПЖ не вызывает сомнения (в том числе диагноз "может быть верифицирован), имеются клинические и инструментальные признаки его распространения (местное распространение или наличие отдаленных метастазов) - 35-40% случаев:

а) требуется паллиативная операция (по поводу механической желтухи, дуоденальной непроходимости) - 70-80% больных из этой подгруппы (чаще при раке головки ПЖ);

б) показаний к паллиативной операции нет, возможно проведение лучевой или химиолучевой терапии - 10-15% больных (в основном при раке тела, хвоста и крючковидного отростка ПЖ) (местно распространенный рак, больной достаточно сохранный);

в) возможно проведение только химиотерапии - 10-15% больных (имеются отдаленные метастазы, состояние больного не позволяет провести лучевую терапию).

диагноз рака ПЖ не вызывает сомнения, признаков его распространения до операции не выявлено, не исключается возможность радикальной операции - 30-40% случаев.

имеется объемное образование поджелудочной железы, характер которого до операции установить не удалось, но нельзя исключить рак ПЖ (возможно наличие другой опухоли, хронического псевдотуморозного панкреатита) - 15-20% случаев рака ПЖ.

Окончательным этапом диагностики является лапаротомия. Почти у половины больных, у которых на основании данных дооперационных исследований опухоль признается резектабельной, во время ревизии органов брюшной полости и поджелудочной железы выявляют отдаленные метастазы или местное распространение опухоли (в основном на воротную или верхнюю брыжеечную вену). Следует также отметить и трудности интраоперационной диагностики рака ПЖ, особенно когда имеется небольшая (до 3 см) опухоль в толще железы. В клинике были оперированы 57 таких пациентов. На основании интраоперационной диагностики, в том числе и с применением биопсии, у них невозможно было исключить рак ПЖ - во всех случаях была выполнена резекция ПЖ. При этом у половины пациентов при гистологическом исследовании удаленного препарата выявили рак ПЖ, в остальных случаях - хронический панкреатит.

Лечение рака поджелудочной железы

Операция является основным методом лечения рака поджелудочной железы. Однако радикальное вмешательство часто остается невозможным из-за наличия отдаленных метастазов, прорастания магистральных сосудов, тяжести состояния больного (механическая желтуха, печеночная недостаточность). Выполнение операции (даже паллиативной) на высоте желтухи сопровождается высокой послеоперационной летальностью (до 40%). Улучшению результатов операции, снижению риска развития послеоперационных осложнений, снятию синдрома холемии и желчной гипертензии способствует дооперационная декомпрессия желчных путей: лапароскопическая холецистостомия, чрескожная чреспеченочная холецистостомия, чрескожная чреспече-ночная холангиостомия, эндобилиарное наружно-внутреннее дренирование, эндоскопическое транспапиллярное назобилиарное дренирование желчного протока, эндоскопическая иапиллосфинктеротомия через опухоль большого дуоденального сосочка. Дооперационная декомпрессия желчных путей, как правило, способствует быстрой регрессии симптомов холестаза, которая сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей. Вторым этапом выполняют радикальную операцию, а при неоперабельности - тот или иной вид паллиативного вмешательства.

Паллиативные операции составляют до 80% всех вмешательств, которые выполняют при раке ПЖ, так как опухоль рано метастазирует и распространяется на близлежащие органы. Они преследуют следующие цели: 1) устранить холестаз и желчную гипертензию, 2) ликвидировать непроходимость желудка или двенадцатиперстной кишки при наличии таковой, 3) уменьшить болевой синдром. Для устранения механической желтухи применяются различные виды билиодигестивных анастомозов.

Соустье желчного пузыря с тонкой кишкой (операция Монастырского) выполняется при проходимом пузырном протоке. Операция технически несложна и малотравматична, но существенным ее недостатком является опасность развития рецидива желтухи при прорастании опухолью пузырного протока. Гепатикоэнтероанастомоз производится в случаях, когда опухолевый инфильтрат распространяется по желчному протоку в направлении ворот печени, захватывая пузырный проток и оставляя свободным общий печеночный проток, или только долевые протоки печени. При распространении опухоли в ворота печени иногда накладывают анастомозы с внутрипеченочными желчными протоками.

С целью устранения или предупреждения возникновения явлений непроходимости двенадцатиперстной кишки производят формирование гастроэнтероанастомоза, чаще - впередиободочного с межкишечным соустьем.

Для уменьшения болевого синдрома применяют интраоперационную алкоголизацию чревного сплетения (40 мл 50% спирта). Наружное дренирование блокированного главного панкреатического протока способствует купированию вторичного панкреатита и уменьшению болей.

В последнее десятилетие, в связи с развитием эндовидеохирургии, для уменьшения болевого синдрома и повышения качества жизни больных, нерезектабельным раком ПЖ выполняют торакоскопические спланхникэктомии. Известно, что чувствительные нервные волокна, проводящие болевые импульсы от ПЖ, входят в солнечное сплетение, далее в составе внутренностных нервов, в основном больших и через симпатические ганглии следуют в проводящие пути спинного мозга. Патогенетическим обоснованием торакосконической спланхникэктомия является прерывание патологических болевых импульсов от ПЖ путем иссечения участков чревных нервов. Большинство авторов выполняют операцию с левой стороны на уровне ThX-ThXI, и если анальгетический эффект недостаточен - операцию через несколько дней повторяют справа. У большинства пациентов удается получить терапевтический эффект - боли уменьшаются в среднем в 2 раза, что способствует повышению качества жизни больных с нерезектабельным раком ПЖ.

Радикальные операции возможны лишь у 6-30% больных раком ПЖ. Эти операции технически трудны, что объясняется сложными топографо-анатомическими взаимоотношениями поджелудочной железы с близлежащими органами и крупными сосудами, в особенности с воротной веной.

Радикальной операцией при раке головки ПЖ считается панкреатодуоденальная резекция (стандартная ПДР, операция Уиппла) - вмешательство, при котором удаляется головка поджелудочной железы вместе с двенадцатиперстной кишкой, дистальным отделом общего желчного протока, дистальной частью желудка. Такая операция при небольших (до 2 см) опухолях головки поджелудочной железы может выполняться и без резекции желудка (с сохранением привратника).

Восстановительный этап операции включает следующие элементы: 1) восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта путем формирования гастроеюноанастомоза, 2) восстановление пассажа желчи с помощью холедохоеюноанастомоза, 3) обработка культи поджелудочной железы с формированием панкреатикоеюноанастомоза.

При осложнении рака ПЖ панкреатитом или гнойным холангитом не всегда целесообразно заканчивать ПДР формированием желчного и /или панкреатического анастомозов с тощей кишкой. Обычно протоки вначале дренируют наружу и лишь на втором этапе вмешательства накладывают билиодигестивный и панкреатикодигестивный анастомозы. За последнее десятилетие удалось снизить госпитальную летальность при ПДР до 3-5%, однако пятилетняя выживаемость составляет лишь 5-10%. Отдаленные результаты радикальных операций при раке БДС, терминального отдела холедоха и двенадцатиперстной кишки значительно лучше - пятилетняя выживаемость составляет 20-50%.

При раке головки и тела ПЖ выполняется тотальная дуоденопанкреатэктомия, при раке тела и хвоста ПЖ - дистальная резекция поджелудочной железы. Эти операции применяются редко, поскольку рак таких локализаций, как правило, диагностируется слишком поздно - на III-IV стадиях.

При раке большого дуоденального сосочка ослабленным больным выполняют трансдуоденальную папиллэктомию или дуоде-пэктомию (последняя выполняется и при раке двенадцатиперстной кишки). Эти операции возможны при небольших размерах опухоли, но с онкологических позиций они не оправданы и дают неудовлетворительные отдаленные результаты.

Комбинированное и комплексное лечение. Как ясно из изложенного, результаты хирургического лечения рака ПЖ нельзя считать удовлетворительными. Это заставляет искать дополнительные методы лечения. К ним относят химиотерапию и лучевую терапию. Основным химиопрепаратом, используемым для лечения рака ПЖ, является 5-фторурацил, его также применяют в сочетании с леиковорином (производным фолиевой кислоты). В последнее время препаратом выбора является гемцптабин (гемзар). Регионарное введение химиопрепаратов при раке головки поджелудочной железы путем селективной катетеризации под контролем рентгенотелевидения или же во время операции по некоторым данным увеличивает терапевтический эффект и позволяет уменьшить дозу химиопрепарата, вводимого системно. Лучевую терапию при раке ПЖ используют в течение последних двух десятилетий. При этом суммарная очаговая доза составляет 50-60 Грей. При небольших резектабельных опухолях возможно проведение предоперационной лучевой терапии крупными фракциями с последующей резекцией. Это позволяет увеличить абластичность операции и в ряде случаев улучшить отдаленные результаты. Перспективной является интраоперационная лучевая терапия. Комбинированное (лучевая терапия и резекция) и комплексное (изолированная химиолучевая терапия, или резекция и химиолучевая терапия, или резекция и химиотерапия) лечение дает возможность заметно улучшить отдаленные результаты лечения.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая эндокринология /Под ред. проф.Н. Т Стаоковой - М.: Медицина, 2001.
2. Лапкин К.В., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. - М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 2001.
3. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека Руководство в 2 томах / Под ред. Н.А. Краевского. – М. Медицина, 1993. - Том 2-й. - С.114-136.
4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе // Анн. хирургической гепатологии. - 1998. - Т 3. - № 1. - С.96-111.
5. Общая онкология. Руководство для врачей / Под ред. Н.П. Напалкова. - Ленинград: Медицина, 1989. - 468 с.
6. Федоров В.Д., Данилов М.В. Руководство по хирургии поджелудочной железы. - М.: Медицина, 2005.
7. Хирургические болезни / Под ред.М.И. Кузина. - М.: Медицина, 1995.
8. Шалимов А.А., Радзиховский А.П., Полупан Н.Н. Атлас операций на печени, желчных путях, поджелудочной железе и кишечнике. - М.: Медицина, 1979.
9. Шалимов А.А. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны // Анн. хирургической гепатологии. - 1996. - Т.1. - С.62-68. // Шалимов А.А. Рак большого дуоденального сосочка. - Киев, 1984.