БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РЕФЕРАТ

На тему:

"Лабораторная, инструментальная и аппаратная диагностика рака поджелудочной железы"

МИНСК, 2008

## Лабораторная диагностика рака поджелудочной железы

Данные традиционных лабораторных исследований чаще всего не специфичны для рака поджелудочной железы.

Анемия встречается у 1/2 больных раком ПЖ и обусловлена угнетением кроветворения и/или сопутствующим эрозивным дуоденитом, прорастанием опухоли и кровотечением из нее в просвет двенадцатиперстной кишки. Лейкоцитоз отмечается только при развитии холангита и деструктивного панкреатита. Каловые массы имеют характерный "жирный" блеск и мягкую консистенцию. Стеаторея определяется у 10-20% больных. Уровень амилазы и липазы в сыворотке крови повышается в 10% случаев. Рак головки поджелудочной железы с обструкцией желчного протока сопровождается гипербилирубинемией (с преобладанием прямой фракции). Холестаз приводит к глубоким нарушениям обмена липидов, вследствие чего отмечается увеличение содержания холестерина в сыворотке крови. При опухолевой желтухе повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в 5-10 раз отмечается в 90% случаев, причем примерно в трети случаев это может произойти и до появления гипербилирубинемии. Содержание ЩФ повышается как в результате нарушения естественного пути ее выведения и экскреции гепатоцитами, так и вследствие резкого увеличения синтеза иролиферирующим эпителием желчных канальцев. При длительной механической желтухе отмечается диспротеинемия и гипопротеинемия, снижение уровня протромбина. Содержание трансаминаз (АЛТ и ACT) у большинства больных бывает повышенным не более чем в 5-10 раз, что используется для дифференциальной диагностики с вирусным гепатитом, при котором уровень этих ферментов повышается в десятки раз. Изменения в крови, моче и кале у больных раком тела и хвоста поджелудочной железы часто отсутствуют. У 10-52% пациентов отмечается инсулиновая недостаточность, что проявляется той или иной степенью гипергликемии и связано с одним из следующих факторов: 1) разрушением островкового аппарата растущей опухолью (при локализации опухоли в хвосте), 2) развитием обструктивного панкреатита.

## Определение уровня опухолевых маркеров

Предложено применение в качестве скрининг-теста рака ПЖ определение уровня опухолевых маркеров (ОМ). Наибольший интерес из них представляют карбогидратные антигены С А 19-9, С А 50, С А 72-4, С А 125, С А 242, САМ 17-1 канцерэмбриональный антиген (СЕА); ферменты: GT-11, эластаза. Достаточно информативным и хорошо изученным ОМ является карбогидратный антиген СА 19-9. Считается, что при раке ПЖ этот маркер является не только диагностически значимым, но с его помощью можно более точно определить стадию рака, оценить эффективность хирургического и химиолучевого лечения, а степень снижения уровня С А 19-9 после резекции ПЖ по поводу рака является прогностическим фактором и в этих случаях маркер может быть использован для динамического наблюдения за больными. Диагностическая чувствительность С А 19-9 при раке ПЖ составляет 73-95%, специфичность - 63-78%, эффективность - 76-97%.

Диагностическая чувствительность метода представляет собой процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста (исследования) у больных с данной болезнью (раком ПЖ в частности). Диагностическая специфичность - процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов у лиц, не страдающих болезнью (раком ПЖ в данном случае). Диагностическая эффективность теста (или точность инструментального исследования) - выражается процентным отношением истинных, т.е. соответствующих состоянию обследуемых пациентов, результатов теста к общему числу полученных результатов.

Недостатком СА 19-9 является то, что его уровень бывает нормальным на ранних стадиях рака ПЖ, что затрудняет использование этого ОМ в качестве скрининга. Известны случаи, когда и при распространенном раке ПЖ с множественными отдаленными метастазами уровень С А 19-9 существенно не повышается или даже остается в пределах нормы. Это объясняют тем, что С А 19~9 и многие другие ОМ - белки эктодермального происхождения, образующиеся у людей, эритроциты которых содержат Levis антиген.

Повышение уровня СЕА при раке ПЖ чаще всего свидетельствует о метастатическом поражении печени. Пациенты, у которых уровень СЕА больше 15 нг/мл, имеют достоверно меньшую выживаемость. Диагностические возможности СЕА при раке ПЖ ограничены, так как его чувствительность при этом составляет 35-62%, специфичность - 52-77%, эффективность - 64-75%. Учитывая все сказанное, СЕА применяется для повышения эффективности диагностики рака ПЖ в комплексе с другими ОМ.

Недостаточная специфичность опухолевых маркеров, особенно на ранних, резектабельных стадиях рака ПЖ, повышение их уровня при неопухолевых заболеваниях печени и ПЖ, колоректальном и некоторых других раках, ограничивает диагностическое значение СА 19-9, СЕА и других маркеров при раке ПЖ.

Инструментальная и аппаратная диагностика рака поджелудочной железы

Задачей предоперационной диагностики является: 1) установление диагноза рака ПЖ; 2) определение стадии заболевания, так как от этого будет зависеть лечебная тактика.

Необходимо различать неинвазивные ультразвуковое исследование (УЗИ), фиброгастродуоденоскопия, компьютерная томография (КТ), релаксационная дуоденография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная холангиопан-креатография (МРХПГ), позитронная эмиссионная томография, эндоультрасонография) и инвазивные методы диагностики рака поджелудочной железы и периампулярной области (лапароскопия, ретроградная холангиопанкреатография, чрескожная чреспеченочная холангиография, тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ или КТ, ангиография). Исследования проводятся по принципу "от простого к сложному", причем не следует применять инвазивные методы, если диагноз можно поставить, выполнив доступные неинвазивные и малоинвазивные исследования.

Определенный прогресс в диагностике рака ПЖ, достигнутый за последние годы, связан с появлением в повседневной практике новых инструментальных методов исследований, позволяющих не только установить диагноз, но и во многих случаях определить стадию заболевания.

Первым этапом диагностической программы, направленной на выявление опухоли ПЖ и определение ее распространенности, является ультразвуковое исследование (УЗИ). Характерными признаками рака ПЖ по данным УЗИ являлись увеличение размеров органа на локальном участке (90-95%), наличие опухолеподобного образования (88-85%), гипоэхогенность опухоли (85-90%), бугристые контуры ПЖ в области опухоли (80-85%). Важным моментом в ультразвуковой диагностике рака головки ПЖ считается визуализация главного панкреатического протока (ГПП) и определение его диаметра. Это важно отметить, так как даже небольшие опухоли, которые не видны при УЗИ, могут привести к нарушению проходимости ГПП и вторичному его расширению, что является косвенным признаком наличия опухоли. Расширение ГПП выявляют у 85-92% больных раком головки ПЖ. При раке крючковидного отростка, тела и хвоста ПЖ расширение ГПП встречалось крайне редко (менее 5%). Нами был выявлен косвенный ультразвуковой признак рака головки и КО ПЖ - дуоденостаз, который характеризовался расширением ДПК и наличием в ней жидкого содержимого. Этот признак отмечен у 15% больных раком головки ПЖ и у 27% - раком крючковидного отростка. Диагностическая специфичность, чувствительность и точность метода колеблется в довольно широких пределах и составляет 48-87%, 76-93% и 67-86% соответственно. Увеличенные регионарные лимфатические узлы при УЗИ можно выявить в 30-47%, метастазы в печени - в 46-74%, поэтому его чувствительность в оценке резектабельности не превышает 40%. Недостаточная эффективность ультразвуковой диагностики рака ПЖ объясняется и ограниченными до 1-2 см разрешающими способностями ультразвуковых аппаратов. На основании данных УЗИ в большинстве случаев сложно судить об инвазии опухоли в прилежащие структуры, дифференцировать небольшие (до 3 см) раковые опухоли от воспалительных поражений ПЖ.

Исключительное значение в диагностике опухолей ПЖ приобрела в последнее время компьютерная томография (КТ). Основными признаками КТ, позволяющими заподозрить рак ПЖ, было увеличение размеров железы на локальном участке (90%), бугристые контуры ПЖ в этой области (90%), наличие опухолеподобного узла (85%). Для рака ПЖ характерно наличие гиподенсного образования, которое выявляют у 85-90% больных. При КТ можно определить наличие опухолевой инвазии перипанкреатической клетчатки, которую выявляют в 80-90% наблюдений. Расширение главного панкреатического протока при КТ диагностируется гораздо реже, чем при УЗИ - при раке головки ПЖ увеличение диаметра ГПП выявляют лишь у 10-12%, а при УЗИ - у 85-92%. Диагностическая специфичность, чувствительность и точность КТ по данным разных авторов оценивается по-разному и составляет 41-89%, 82-97% и 62-91% соответственно. Разрешающая способность КТ в основном близка к УЗИ, хотя метод обладает несколько большей информативностью в установлении распространения рака ПЖ на окружающие органы и структуры, в выявлении регионарных метастазов. В решении этой диагностической задачи информативность КТ оценивается по-разному - 55-88%. Дифференциальная диагностика рака, других опухолей ПЖ и псевдотуморозного ХП по данным КТ и УЗИ довольно сложна и часто невозможна. Наличие кист в области опухолевого образования, панкреатическая гипертензия, встречаются в обоих случаях, и не является дифференциально-диагностическим признаком. Выявление кальцинатов в проекции опухоли при раке ПЖ встречается нечасто. В 95% кальци-ноз свидетельствует о ХП, то есть данный признак обладает высокой специфичностью. Диффузный кальциноз паренхимы ПЖ, как правило, бывает только при ХП. Для выявления опухолей ПЖ КТ предпочтительнее чем УЗИ, так как дает больше информации о распространении опухоли на смежные анатомические структуры и его результаты не столь зависимы от опыта врача, выполняющего исследование. УЗИ и КТ - взаимодополняющие исследования, и их следует применять вместе.

Применение УЗИ и КТ вместе позволяет повысить точность диагностики ракового поражения ПЖ до 90%.

Недавно появившаяся новая концепция сканирования, названная спиральной компьютерной томографией (СКТ), значительно увеличила возможности диагностики заболеваний поджелудочной железы. В процессе данного исследования происходит спиралеобразное движение веерообразного луча через тело пациента. Большая анатомическая область может быть просканирована за один период задержки дыхания пациентом, причем получаются тонкие соприкасающиеся "срезы" толщиной до 3 мм. СКТ обеспечивает создание высококачественных трехмерных реконструкций. При этом исследовании можно выявить образования более 4 мм.

Локальная инвазия близлежащих висцеральных сосудов затрудняет и нередко делает невозможным выполнение резекции у большого числа больных раком ПЖ, и поэтому дооперационной диагностике опухолевого прорастания сосудов, в особенности воротной вены, придается большое значение. В комбинации с внутривенным болюсным контрастированием и субтракционной обработкой данных, можно реконструировать СКТ-ангиограммы, воспроизводящие проекционные трехмерные изображения сосудистого русла и определить резектабельность опухоли с точностью 56-78%. Считается, что результаты СКТ сопоставимы с таковыми при совместном применении КТ и ангиографии.

При проведении сравнительной оценки разных диагностических методов (КТ, УЗИ, МРТ, ангиография) в ряде исследований выявлено, что по своим диагностическим возможностям магнитнорезонансная томография (МРТ) превосходит другие методы исследования, в особенности при одновременном применении магнитнорезонансной ангиографии и магнитнорезонансной холангиопаикреатографии. Точность обнаружения самой опухоли и ее распространения, метастазов в печени и лимфатических узлах, прорастания опухоли в сосуды составляет 85-95%; 85-93%, 72-80% и 78-89% соответственно. Вместе с тем, считается, что МРТ не имеет существенных преимуществ перед КТ в диагностике рака ПЖ.

В последние годы появился новый неинвазивный метод - магнитнорезонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), который позволяет визуализировать желчные и панкреатические протоки без инвазивных вмешательств и введения контрастных веществ даже внутривенно. Это исследование осуществимо у всех больных, не дает осложнений и позволяет получить такую же информацию, как и при одновременном применении КТ, ангиографии (АГ) и ЭРХПГ.

Достаточно достоверные данные о местном распространении опухоли, инвазии сосудов, регионарных метастазах могут быть получены при использовании эндоулътрасонографиа (ЭУСГ) - нового метода диагностики, эффективность которого широко обсуждается в литературе. При этих исследованиях датчик можно подвести непосредственно к опухоли (лапароскопически, через желудок и ДПК, интрадуктально через БД С, интрапортально), что позволяет выявить образования менее 1 см, а при интрадук-тальном УЗИ - опухоли до 2 мм, увеличенные лимфатические узлы, инвазию крупных сосудов, выполнить игловую биопсию этих образований. Недостатком ЭУСГ является большая зависимость результатов исследований от опыта врача, выполняющего исследование, что существенно ограничивает его применение и мешает широкому распространению метода.

В последнее время значительную роль в решении вопросов диагностики и определении стадии рака ПЖ играет позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ позволяет осуществлять количественную оценку концентрации радионуклидов в опухоли и пораженных ею лимфатических узлах на разных стадиях заболевания. С этой целью для ПЭТ применяются радиофармацевтические препараты, меченные циклотронными радионуклидами. Возможности ПЭТ при обнаружении опухолей менее 2 см, метастазов печени, метастатических лимфатических узлов больше, чем при КТ. Большинство исследователей применяют ПЭТ при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований ПЖ. В литературе имеются сведения и о возможности определения при ПЭТ степени злокачественности опухоли в зависимости от интенсивности накопления препарата. Однако для оценки резектабельности ПЭТ не может заменить КТ. Кроме того, ПЭТ не позволяет поставить топический диагноз, поэтому его следует применять в сочетании с КТ.

Основным недостатком исследования является необходимость использования дорогостоящей аппаратуры для производства радионуклидов, которые имеют короткий период полураспада (от нескольких минут до двух часов), что требует близкого расположения циклотрона к лаборатории.

К сожалению, большинство (кроме ПЭТ) из перечисленных методов исследования не позволяют с абсолютной точностью установить диагноз рака ПЖ. При них выявляется лишь объемное образование и/или косвенные признаки его наличия, а какова природа "опухоли" - неизвестно. Только при ПЭТ можно установить злокачественный характер опухоли с точностью 60-90% (такой разброс цифр объясняется пока еще недостаточным опытом применения этого исследования). Кроме того, ни один из существующих методов исследования не позволяет точно установить распространение раковой опухоли ПЖ па окружающие органы и структуры (в первую очередь сосуды), что важно при предоперационной оценке стадии заболевания для определения лечебной тактики (операция, лучевая терапия, химиотерапия или их сочетание).

Эндоскопические исследования. При фиброгастродуоденоскопии диагноз основывается на визуальном обнаружении опухоли, прорастающей стенку полого органа, или на выявлении ее косвенных признаков (деформация и сдавление задней стенки пилороантралыюго отдела желудка, задневнутренней стенки луковицы и внутренней стенки вертикальной части двенадцатиперстной кишки, неровность деформированной поверхности стенки и плотность вдавленного участка). Эндоскопическая диагностика рака большого дуоденального сосочка более проста. При инфильтративной форме рака выявляют полиповидное разрастание БДС, при язвенной - в области БДС определяется язва па инфильтрированном основании.

Лапароскопия во многих случаях позволяет до операции ориентировочно установить локализацию опухоли, границы ее распространения. Однако для того, чтобы увидеть ПЖ, необходимо применение специальных манипуляторов и приемов (осмотр ПЖ производят через малый сальник, "окно" в желудочно-поперечноободочной связке). Лапароскопическая картина при опухолевой желтухе характерна: печень, как правило, увеличена, застойна, с зеленоватым оттенком, на ее поверхности можно выявить метастатические узлы. Желчный пузырь при блокаде дистального отдела желчного протока резко напряжен, увеличен в размере (симптом Курвуазье). При лапароскопии можно выполнить пункцию желчного пузыря, холецистохолангиографию (третий метод прямого контрастирования желчных путей), холецистостомию с целью декомпрессии и устранения желтухи, наложить микрогастростому для реинфузии желчи, оттекающей через холецистостомический дренаж в послеоперационном периоде.

Рентгенологические исследования. Рентгенологическое контрастное исследование двенадцатиперстной кишки позволяет выявить патологический процесс, располагающийся не только в самой кишке, но и в органах, непосредственно прилежащих к ней. Применение релаксационной дуоденографии позволяет, как правило, обнаружить опухоль большого дуоденального сосочка и, в некоторых случаях, по косвенным признакам, головки поджелудочной железы, а также судить о состоянии стенок самой двенадцатиперстной кишки. Деформация контуров, сужение просвета двенадцатиперстной кишки, развернутость ее петли являются косвенными признаками, позволяющими высказать предположение о наличии патологических изменений в ПЖ только в том случае, если опухоль достигнет значительной величины. При РПЖ отклонения от нормы выявляют лишь у 50% больных.

Рентгеноконтрастное исследование желчных путей. Для выяснения причины механической желтухи и определения уровня обтурации желчных протоков используются методы их прямого контрастирования: чрескожная чреспеченочная холангиография, чрескожная холецистохолангиография под контролем лапароскопа или УЗИ. Благодаря высокому качеству получаемого рентгеновского изображения прямая холангиография отвечает всем требованиям современной диагностики, позволяя уже до операции выявить и уточнить локализацию обтурирующей опухоли и состояние желчных протоков. При дисталыюй обтурации общего желчного протока отмечается расширение всей билиарной системы. Контрастное вещество не поступает в двенадцатиперстную кишку, конфигурация дисталыюго отдела желчного протока имеет вид конического сужения с неровными зубчатыми или фестончатыми контурами, напоминая конец сигары или писчего пера.

При раке головки поджелудочной железы, переходящем на панкреатическую часть желчного протока, рентгенологическая тень последнего обрывается в дистальном отделе в виде неровной горизонтальной, полукруглой или конической линии. Если опухоль головки поджелудочной железы распространяется на вышележащие отделы желчного протока, то тень контрастированного желчного протока становится короче, а при вовлечении в процесс пузырного протока желчный пузырь не контрастируется.

Другим методом прямого контрастирования желчных и панкреатических протоков является их ретроградное заполнение контрастным раствором при эндоскопической катетеризации фатеровой ампулы эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ). Метод был широко внедрен в клиническую практику в 80-х годах прошлого века. Диагностическая точность ЭРХПГ при раке ПЖ составляет 70-80%. Диагноз основывается на изменениях, обнаруживаемых на панкреатограммах (стеноз или обструкция протока поджелудочной железы), характер которых зависит от размеров опухоли, ее локализации и взаимоотношения с протоковой системой органа. Опухоль, исходящая из эпителия главного панкреатического протока или располагающаяся в непосредственной близости от него, даже при небольших размерах быстро приводит к изменениям во всей системе протоков. При локализации рака па некотором расстоянии от главного панкреатического протока изменения в первую очередь возникают в мелких протоках, тогда как в главном протоке их нет.

Ангиография. При раке ПЖ возникают изменения в ее сосудах или сосудах, расположенных в непосредственной близости: изменяется просвет и положение сосудов, нарушается кровоток, появляются атипичные сосуды. Существует несколько методик контрастирования артерий и вен поджелудочной железы: 1) спленопортография, 2) чрескожная чреспеченочная портогепатография, 3) целиакография. Для опухоли характерно смещение, деформация, окклюзия сосудов. Диагностическая точность метода составляет около 70%.

# 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 IO.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.