

Рак поджелудочной железы

В.А.Кубышкин

Отдел абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского, Москва

В последние десятилетия во всех индустриально развитых странах лидирующим по частоте онкологическим заболеванием становится рак поджелудочной железы. При этом протоковая аденокарцинома занимает 4–5-е место среди причин смерти от опухолевых заболеваний. В США рак поджелудочной железы ежегодно уносит 28 000 жизней и среди причин смерти в онкологии стоит на пятом месте после рака легких, толстой кишки, молочной железы и простаты (Bell, 1996).

В обзоре комиссии по раку поджелудочной железы США за 4 года – в 1983–1985 и 1990 гг. зарегистрированы

16 942 пациента. Но уже в 1999 г., лишь за один год, установлено 28 600 новых случаев заболевания практически с одинаковым числом среди них мужчин и женщин.

В Англии с 1930 до 1970 г. частота рака поджелудочной железы удвоилась и ежегодно регистрируется до 6520 новых случаев. Рак такой локализации выходит здесь на 3-е место среди причин смерти в онкологии после рака легких и колоректального рака.

По данным Белорусского комитета статистики, в 1988–1992 гг. заболеваемость раком поджелудочной железы на 100 000 населения составила 8,58 у мужчин и 3,63 у женщин, что достаточно близко к показателям Швеции и Словении, почти в 2 раза выше, чем во Франции и Испании, но ниже, чем в Японии и среди темнокожего населения США.

По данным отечественных авторов (Д.Г.Заридзе, 1992), заболеваемость раком поджелудочной железы в России среди мужчин составляет 8,2, а среди женщин 4,1 на 100 тыс. населения. За последние 30 лет она возросла на 30% (Д.И.Демин и соавт.).

В ежегодном статистическом анализе злокачественных новообразований в России, который проводит МНИОИ им. П.А.Герцена, показано, что с 1991 по 2000 г. частота опухолей поджелудочной железы возросла почти на 13% и достигла показателя 9,05 на 100 тыс. населения.

В крупном опыте обследования и лечения 712 больных раком поджелудочной железы за последние 20 лет в госпитальной хирургической клинике №1 Санкт-Петербургского медицинского университета у 70% из них опухоль локализовалась в головке, 6% – в крючковидном отростке и у 24% – в теле или хвосте железы (Н.Ю.Коханенко, 2001).

По данным американских авторов (L.Harrison, M.Brennan, 1998), из 2457 больных, обратившихся в их госпиталь с периапулярными опухолями, 69% имели рак поджелудочной железы (87% головка, 13% тело и хвост), 9% – другие опухоли, 6% – островковоклеточные, 6% – рак желчного протока, 6% – ампулы большого дуоденального сосочка и 4% – рак двенадцатиперстной кишки. Основной формой рака поджелудочной железы являлась протоковая аденокарцинома.

Все это выразительно отражает тревожные тенденции и возрастающую актуальность

проблемы.

В настоящее время невозможно серьезно обсуждать вопросы этиологии рака поджелудочной железы. Наши знания в этой области остаются еще в большой степени гипотетическими. Однако целый ряд статистически доказанных факторов риска в развитии этого заболевания заслуживает внимания.

Среди них приоритетную роль отводят курению. Этот фактор, по-видимому, не имеет органной тропности и оказывает разностороннее воздействие. Присутствующие в табаке специфические нитрозаминсодержащие компоненты вызывают экспериментальный рак у животных в двух органах – легких и поджелудочной железе (A.Rivenson и соавт., 1988). Еще более демонстративен другой показатель. Исследование на протяжении 40 лет, проведенное среди 34 тыс. английских врачей, которые выкуривали 25 сигарет и более в день, доказало риск заболевания раком поджелудочной железы, в три раза превышающий таковой у некурящих лиц (R.Doll и соавт., 1994).

Другим фактором прямой корреляции с частотой развития рака поджелудочной железы рассматривают избыточное потребление яиц, животного протеина и сахара (B.Armstrong и соавт., 1975). Показана связь частоты развития рака поджелудочной железы с избыточным индексом массы тела. Установлена обратная корреляция частоты развития этого заболевания с достаточным или избыточным потреблением аскорбиновой кислоты и клетчатки (G.Howe и соавт., 1996).

В обсуждении канцерогенеза поджелудочной железы широко используется понятие атипической протоковой гиперплазии и протоковой дисплазии, хотя нет убедительно установленного значения этих понятий. Дисплазия имеет высокий потенциал малигнизации, а атипия может быть предзлокачественной стадией. Такие изменения в протоках типичны для хронического панкреатита, особенно с частыми рецидивами заболевания, повторно возникающими регенеративными, дегенеративными и репаративными процессами

Прогресс в молекулярной биологии в последние десятилетия позволяет все более уверенно утверждать генетические механизмы развития рака поджелудочной железы. Взаимоотношения онкогенов и супрессивных генов опухоли показывают, что они могут играть важную роль в развитии этого заболевания. Снижение содержания генов супрессии опухоли – p16 и p53 находят у 70–80% больных. Интересно, что пациенты с наследственной мутацией гена p16 имеют в 20–40 раз выше риск развития рака поджелудочной железы.

Многочисленные данные указывают на кратное повышение риска этого заболевания у лиц, имевших его у родственников.

Интересно, что именно при наследственной форме рака поджелудочной железы происходит мутация в 13 кодоне Kirsten-ras онкогене. Мутации в K-ras онкогене отмечаются в 80–90% случаев рака (C.Almoguera и соавт., 1988), а чрезмерная экспрессия HER2/new онкогена отмечается у 50–70% больных раком поджелудочной железы. Эти изменения появляются уже в стадии рака *in situ*. Клетки, имеющие K-ras мутацию, находят в соке поджелудочной железы и в стуле. В настоящее время молекулярно-генетические исследования вышли за рамки чисто научного поиска и во многих клиниках широко используются для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Диагностика

Рак головки и дистальных отделов поджелудочной железы, а в преобладающем числе случаев это протоковая аденокарцинома, характеризуется весьма низкой резектабельностью, которая не превышает 25–30%. В первую очередь это обусловлено сравнительно поздним появлением клинических симптомов, скудным проявлением со стороны общеклинических лабораторных показателей, малой информативностью традиционных инструментальных методов исследования и трудностью интерпретации начальных изменений в головке поджелудочной железы даже при ревизии во время операции. В итоге опухоли диагностируются поздно.

Роль симптомов и данных анамнеза в установлении диагноза и особенно его стадии при раке головки поджелудочной железы, как и в онкологии в целом, остается спорной. Ран-

ние клинические проявления рака поджелудочной железы, с одной стороны, скудны, а с другой – могут отражать отнюдь не раннюю стадию заболевания.

Преимущественная локализация рака в области головки железы обуславливает раннюю обструкцию общего желчного протока. Механическая желтуха при раке поджелудочной железы нередко в широкой практике рассматривается едва ли не как финал заболевания. Но этот синдром нельзя рассматривать как признак запущенного заболевания, хотя именно желтуха является, как правило, основной причиной позднего целенаправленного обследования в хирургическом стационаре. Подавляющее число таких больных попадают в поле зрения хирургов после длительного наблюдения, обследования и бессмысленного лечения в инфекционных больницах.

Как показали А.Моосса и соавт. (1995 г.), в большой группе больных раком поджелудочной железы резектабельными оказались 45% из них при наличии желтухи и только 10% – при ее отсутствии. Это показывает, что желтуха может быть достаточно ранним и нередко спасительным в диагностическом отношении симптомом. Среди радикально оперированных нами пациентов в 37,4% случаев была механическая желтуха, хотя у подавляющего числа больных с билиарной обструкцией оказалось возможным только паллиативное вмешательство.

Выраженная интоксикация у большинства больных с продолжительной механической желтухой, как правило, не дает возможности адекватно оценить их соматический статус на начальных этапах обследования. Однако после осуществления билиарной декомпрессии в состоянии больных, функции печени и почек чаще всего быстро происходит существенное улучшение и появляется возможность оперативного лечения.

В настоящее время наряду с большим числом работ, посвященных диагностике рака поджелудочной железы, мало внимания уделено предоперационному стадированию опухоли и установлению ее резектабельности. Это остается сложной задачей. Тем не менее в современных условиях недостаточно поставить только диагноз “опухоль”. Лишь определение стадии опухоли и соответственно оценка вовлечения регионарных лимфатических узлов, прилежащих магистральных висцеральных артерий и вен, метастазирования в печень или распространения по брюшине могут исчерпывающе завершить такой диагноз.

Нередко мы являемся свидетелями необоснованного отказа от операции там, где она возможна, или, напротив, стремления к чрезмерно активному подходу в поздних стадиях опухолевого процесса.

Совершенствование предоперационного обследования и соблюдение принципа стадирования, по данным А. Warshaw и соавт. (1990 г.), позволило повысить частоту резектабельности с 25 до 75%. По-видимому, это следует понимать как расширение показаний к радикальной хирургии или признание большой частоты легковесных отказов от нее ранее.

Каковы, на наш взгляд, основные задачи обследования при подозрении на рак головки поджелудочной железы?

- С высокой степенью вероятности установить диагноз.
- Определить или предположить стадию опухоли в соответствии с классификацией TNM.
- На основании этого предположить резектабельность опухоли и возможность радикальной или паллиативной операции.
- Больным, у которых опухоль признана нерезектабельной, морфологически подтвердить диагноз.

Эти задачи неразделимы, но в настоящее время решить их возможно только с привлечением комплекса методов клинического и инструментального обследования.

Данные обследования должны позволить сепарировать больных раком поджелудочной железы в три группы:

- пациенты с отдаленными метастазами;
- пациенты с локализованной опухолью, но возможным вовлечением сосудов;
- пациенты с высокой возможностью радикальной операции.

В настоящее время первым скрининговым методом исследования при клиническом подозрении на рак поджелудочной железы является определение уровня карбогидратного антигена СА-19-9. Согласно сообщению Японского регистра рака поджелудочной железы в 1994 г. среди 1100 больных у 813 (73,9%) при первом их обращении к врачу выявлено повышение опухолеассоциированного карбогидратного антигена СА-19-9, только 329 из них оперированы. Уже многие годы мы также придаем большое значение уровню этого опухолевого маркера при дифференциальной диагностике, хотя при механической желтухе нередко можно получить ложноположительные результаты. Определение уровня СА-19-9 имеет и большое прогностическое значение, так как чрезмерное его увеличение до операции свидетельствует обычно о нерезектабельности опухоли, а после операции о рецидиве или метастазировании.

Широкодоступным и достаточно информативным является ультразвуковое исследование, хотя у лиц с избыточной массой тела или метеоризмом визуализация поджелудочной железы, особенно ее дистальных отделов, оказывается сложной. Между тем в оценке состояния печени, желчного пузыря и протоков ультразвуковое исследование высокоинформативно. Ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием расширяет возможности различения опухолевых и воспалительных процессов, оценки взаимоотношения их с магистральными сосудами и окружающими органами.

Но основное диагностическое значение имеют все же рентгеновская спиральная компьютерная томография или МРТ. Спиральная КТ с рентгеноконтрастным усилением в настоящее время является методом выбора в диагностике рака поджелудочной железы и в установлении его стадии, позволяет установить природу образования и его локализацию, метастазы, сосудистую анатомию и инвазию. Спиральная КТ обнаруживает в 100% нерезектабельность и в 75% резектабельность опухоли.

Огромную перспективу имеет МРТ с контрастированием протоков. Известный в Японии специалист по хирургии рака поджелудочной железы R.Tsuchiya из Нагасаки сообщает, что, по данным J.Sai, J.Agiyama и соавт. (1998 г.), при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии удалось диагностировать рак поджелудочной железы у 41 больного, причем пять из них имели малые размеры опухоли – один менее 10 мм и четыре размером от 11 до 20 мм.

При раке головки поджелудочной железы высокую информативность имеет внутрипросветное УЗИ, хотя опыт его применения пока невелик.

Использование даже одного из перечисленных методов позволяет решить вопрос о предполагаемой стадии и резектабельности опухоли поджелудочной железы. Наличие асцита, метастазов, местного распространения опухоли с вовлечением висцеральных сосудов свидетельствует о поздней стадии и нерезектабельности опухоли. В этих случаях должны быть использованы чрескожная тонкоигольная биопсия опухоли или лапароскопическое исследование с интракорпоральным УЗИ и биопсией.

В диагностике раннего рака поджелудочной железы большое значение может иметь и эндоскопическое исследование. Так, по сообщению доктора O.Ishikawa (1992 г.), среди 81 больного с подозрением на заболевание поджелудочной железы, которому произведены ретроградная холангиопанкреатография и аспирационная биопсия, у 4 не обнаружены опухоль или стеноз главного панкреатического протока, но в соке железы выявлены опухолевые клетки. Всем этим больным произведена операция, при которой пересечена поджелудочная железа по шейке и вновь взята аспирационная биопсия из краниальной и каудальной части железы. Это подтвердило диагноз. Во всех случаях при выявленных таким образом оккультных опухолях в головке, теле и хвосте железы произведены соответствующие панкреатэктомии. На основании этого опыта O.Ishikawa считает необходимым широко использовать транспапиллярную катетеризацию главного панкреатического протока с аспирационной биопсией для выявления оккультного рака поджелудочной железы.

Среди 122 случаев гистологически подтвержденного рака поджелудочной железы Y.Moon и соавт. (1986 г.) в 98% успешно канюлировали панкреатический или желчный

проток. В 90% случаев получена информативная панкреатограмма и в 96% отмечены различные изменения: обструкция (65%), стеноз (29%), диффузная протоковая неровность (4%) или локальная эктазия (4%). Нормальной панкреатограмма представлялась только в 4% случаев. Мы в своей практике полностью отказались от ретроградной панкреатографии для диагностики рака поджелудочной железы. Это связано с тем, что мы не встречаемся со случаями раннего рака, а при опухоли размером более 2 см высокую диагностическую информативность имеют неинвазивные лучевые методы.

В ряде случаев и эзофагогастродуоденоскопия может давать ценные косвенные признаки рака поджелудочной железы:

- пищеводные или изолированные желудочные варикозно-расширенные вены при окклюзии воротной или селезеночной вены;
- вдавление опухоли или утолщение стенок в выходном отделе желудка, а также сужение просвета;
- отек слизистой оболочки начального отдела двенадцатиперстной кишки, вдавление, опухолевые эрозии или изъязвление. Эти локальные изменения могут приводить к дуоденальной непроходимости, которая развивается у 5–10% больных с опухолью головки поджелудочной железы.

Тем не менее среди наших наблюдений, даже в условиях достаточно совершенной диагностики с предположением о резектабельности опухоли, около 20% случаев в процессе интраоперационной ревизии оказывается нерезектабельным. Это связано с канцероматозом брюшины, мелкими метастазами в печени, вовлечением в опухолевый процесс брыжеечных сосудов или воротной вены.

По нашему опыту, перспективным направлением в уточненной диагностике рака поджелудочной железы является лапароскопия с интракорпоральным ультразвуковым исследованием, цитологией перитонеальной жидкости и даже биопсией опухоли или метастатических очагов. В условиях механической желтухи при подтверждении нерезектабельности опухоли этот метод позволяет сразу же осуществить и билиодигестивное шунтирование.

Какую роль может играть размер опухоли для оценки ее резектабельности? Следует подчеркнуть, что часто это не должно являться основным ориентиром. К примеру, в университетском госпитале г. Эрланген среди всех резецированных опухолей головки поджелудочной железы размеры их только в 15% случаев составляли 1–2 см, а у 27,8% больных превышали 4 см. У больных из госпиталя J.Hopkins (США) средний диаметр опухолей на протяжении 18 лет (1969–1986 гг.) оставался на уровне 3,5 см (D.Crist и соавт., 1989), а в университетском госпитале Лос-Анджелеса за 1989–1994 гг. 9% удаленных опухолей были более 5 см в диаметре.

Необходимо ли морфологическое подтверждение диагноза до операции?

На такой вопрос может быть лишь один ответ – НЕТ. Уже на заре радикальной хирургии периампулярных опухолей, в 50-х годах прошлого века, такой аргументированный ответ дали многие хирурги того времени. Пункционная биопсия имеет большую частоту диагностических ошибок. Некоторым подтверждением этого могут служить данные С.А.Касумьяна и соавт. (1998 г.), согласно которым диагностическая информативность интраоперационной тонкоигольной биопсии составила 71,4% у больных с резектабельной опухолью и даже у больных с нерезектабельной опухолью не превышала 81,2%. Совершенно очевидно, что, если полагаться на этот диагностический метод со столь низким порогом диагностической чувствительности, когда у каждого 3–5-го пациента будет ложноотрицательный ответ, мы будем иметь драматические последствия.

И все же роль этого диагностического метода нельзя игнорировать полностью. До операции биопсия необходима в тех случаях, когда данные обследования отчетливо указывают на нерезектабельность. Результаты биопсии необходимы в расчете на последующую адьювантную терапию. Биопсия весьма необходима также в тех случаях, когда нет прямых признаков нерезектабельности опухоли, но имеются очаги, подозрительные на метастазы в печени. Подтверждение метастатического характера этих очагов позволит избе-

жать диагностической лапаротомии.

Имеется еще один существенный мотив для предоперационной биопсии. В нашем институте накоплено большое число наблюдений “нефункционирующих” нейроэндокринных опухолей (по старой номенклатуре – карциноидов) поджелудочной железы. Они имеют длительное латентное течение, часто ко времени первичной диагностики размеры их достигают 7–10 см и нередко имеются метастазы. Но даже при наличии метастазов радикальное их удаление, по нашим данным, дает 5-летнюю выживаемость 59% пациентов. Поэтому совокупность ряда клинических и инструментальных признаков, по которым можно подозревать такие опухоли, и подтверждение их при биопсии должно служить основанием для их удаления независимо от вовлечения регионарных лимфатических узлов или даже метастазов в печени.

Среди 5881 больного раком поджелудочной железы, зарегистрированных в Англии и Уэльсе в 1971 г., у двух третей опухоль была нерезектабельна, и у большинства из них не было достоверного гистологического подтверждения диагноза. Но в США среди всех зарегистрированных случаев рака поджелудочной железы частота гистологической верификации достигает 38–62%.

Таким образом, абсолютным свидетельством нерезектабельности рака поджелудочной железы могут быть лишь гистологически верифицированные метастазы аденокарциномы в печени, регионарные лимфатические узлы или другие отдаленные метастазы, канцероматоз брюшины, а также прорастание опухоли в магистральные сосуды или соседние органы.

Лечение

Почти у половины больных раком поджелудочной железы, а в основном поражается ее головка или крючковидный отросток, имеется механическая желтуха. Именно поэтому заслуживает особого внимания вопрос о необходимости и предпочтительном методе билиарной декомпрессии – путем лапаротомии, чрескожно или эндоскопически ретроградно.

В нашем институте, как и во многих учреждениях (П.Н.Напалков, Н.Н.Артемьева, И.Д.Прудков и др.), принята тактика оперативного лечения после билиарной декомпрессии. Ранее она проводилась путем лапароскопической холецистостомии. В.В.Ходаков и соавт. (1994 г.), применяя этот метод в качестве первого этапа хирургического лечения панкреатодуоденального рака при механической желтухе, стабилизировали состояние больных в сроки от 4 до 6 нед до второго, радикального этапа. Думается, что это излишне продолжительно у онкологического больного.

Сейчас мы используем в основном чрескожные чреспеченочные методы наружного дренирования желчных путей или эндоскопическое стентирование дистального отдела общего желчного протока, но стремимся максимально сократить их продолжительность – только до появления отчетливой тенденции в улучшении функции печени, системы гемостаза и почек.

И все же вопрос о необходимости любого из методов билиарной декомпрессии у больных с механической желтухой и планируемым радикальным оперативным вмешательством до сих пор имеет недостаточно четко обоснованные границы.

В большом рандомизированном исследовании J. Matthews и L. Blumgard (1994 г.) показано достоверное увеличение инфицирования желчных путей как после чрескожного их дренирования, так и эндоскопического стентирования. Также в рандомизированных контролируемых исследованиях G. McPerson и соавт. (1984 г.), H. Pitt и соавт. (1985 г.) практически одинаково показали, что любой метод чрескожной катетеризации приводит к увеличению частоты послеоперационных септических осложнений.

Согласно хорошо известной классификации механической желтухи, предложенной П.Н.Напалковым и Н.Н.Артемьевой (1973 г.), она включает 5 стадий в зависимости от уровня общего билирубина. Однако тяжесть механической желтухи определяется не столько уровнем билирубина, сколько степенью угнетения основных функций печени, особенно в системе гемостаза, и почек, которая чаще связана с продолжительностью жел-

тухи. Поэтому при незначительных изменениях в показателях этих функций сам по себе уровень билирубина, на наш взгляд, не всегда может служить показанием к билиарной декомпрессии или противопоказанием к радикальной операции.

Развитие нарушений эвакуации из желудка или кишечной непроходимости при раке поджелудочной железы соответствует, как правило, нерезектабельной опухоли. Тем не менее такая ситуация также не оставляет альтернатив в выборе метода лечения и требует паллиативного оперативного вмешательства после кратковременной подготовки.

Важнейшим фактором в выборе метода лечения является также локализация опухоли, предполагающая заведомо различный объем и травматичность операции. В большинстве случаев редко возникают противопоказания к дистальной резекции железы, хотя опухоли такой локализации не чаще чем в 20% случаев оказываются резектабельными.

Все современные методы хирургического лечения рака поджелудочной железы можно подразделить на радикальные и паллиативные. В свою очередь среди операций по удалению опухоли в зависимости от ее типичных локализаций выделяют проксимальную или панкреатодуоденальную, дистальную (каудальную или корпорокаудальную) резекции и тотальное удаление поджелудочной железы.

Единственным эффективным методом лечения периампулярного рака, включая опухоли головки поджелудочной железы, остается операция Whipple – панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Она включает частичную резекцию желудка, холецистэктомию, удаление дистальной части общего желчного протока, головки поджелудочной железы, всей двенадцатиперстной кишки, проксимальной части тощей кишки и регионарных лимфоузлов.

В 1999 г. большая группа широко известных европейских специалистов в области хирургии рака поджелудочной железы во главе с S. Pedrazzoli четко разграничили масштабы этой операции в зависимости от объема иссечения поджелудочной железы, окружающих органов и тканей с лимфатическими коллекторами на стандартную, радикальную и расширенную ПДР.

Стандартная ПДР включает пересечение железы в области шейки приблизительно в 1 см от опухоли, холецистэктомию и пересечение общего желчного протока выше впадения пузырного, пересечение желудка на границе дистальных его двух третей или двенадцатиперстной кишки ниже привратника на 1,5–2 см. Дистальной границей резекции является первая петля тощей кишки, что позволяет подвести ее к культе поджелудочной железы без натяжения. В удаляемый комплекс включают следующие группы лимфатических узлов: лимфатические узлы правой стороны гепатодуоденальной связки – верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и лимфатические узлы вокруг пузырного протока; задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы; лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии – от ее устья у аорты до устья нижней панкреатодуоденальной артерии; передние панкреатодуоденальные лимфатические узлы. Дополнительно иссекаются лимфатические узлы передневерхней области общей печеночной артерии.

При радикальной ПДР объем стандартной операции дополняется пересечением поджелудочной железы левее верхней брыжеечной вены, полным иссечением фасции Герота вокруг головки железы и более широкой регионарной лимфаденэктомией с полной скелетизацией общей и собственной печеночных артерий, верхней брыжеечной артерии, промежутка между аортой и нижней панкреатодуоденальной артерией, а также чревного ствола, дополненное лимфаденэктомией из аортокавального промежутка. В блоке резецируются следующие группы лимфатических узлов: лимфатические узлы общей и собственной печеночных артерий; лимфатические узлы чревного ствола; лимфатические узлы левой и правой сторон гепатодуоденальной связки; лимфатические узлы верхней брыжеечной артерии между аортой и нижней панкреатодуоденальной артерией; лимфатические узлы переднебоковой поверхности аорты и нижней полой вены вместе с фасцией Герота между чревным стволом и нижней брыжеечной артерией.

Расширенная радикальная ПДР с регионарной лимфаденэктомией отличается от преды-

дущей полным удалением клетчатки и лимфатических узлов по передней поверхности аорты от диафрагмы, с диссекцией вокруг чревного ствола и общей печеночной артерии до бифуркации аорты. Помимо групп лимфатических узлов, которые удаляются, производится иссечение всех парааортальных лимфатических узлов ниже диафрагмы.

Является ли препятствием к операции большой размер опухоли?

Мы считаем, что даже при значительных размерах опухоли, но отсутствии метастазов и инвазии в сосуды следует стремиться к ее удалению. В этом нас убеждают, в частности, многочисленные примеры обнаружения клинически не функционирующих нейроэндокринных опухолей (“карциноидов”) при окончательном гистологическом исследовании. Течение заболевания при этих опухолях весьма благоприятное, с многолетней медианой выживаемости даже при наличии метастазов. Нередко возможна и другая ситуация, с которой мы часто сталкиваемся в своей практике, когда после ПДР по поводу “опухоли головки поджелудочной железы” при окончательной морфологической верификации обнаруживается псевдотуморозная форма хронического панкреатита. Это нельзя рассматривать в качестве ошибки, поскольку любое опухолевое и псевдоопухолевое образование в этой зоне имеет высокий потенциал малигнизации и подлежит устранению. Необходимо принимать во внимание и то, что псевдотуморозная форма хронического панкреатита всегда имеет перспективу осложненного течения и необходимость радикального оперативного лечения.

Наряду с постоянным совершенствованием техники ПДР основные ее этапы уже длительное время остаются неизменными, и они в целом хорошо известны. Следует лишь подчеркнуть, что в последние годы находит разностороннее, в том числе и онкологическое, обоснование ПДР без резекции желудка, с сохранением привратника и начального отрезка двенадцатиперстной кишки. Это сокращает время операции и упрощает ее выполнение, но главное, имеет более выгодные функциональные последствия.

Технической особенностью такой операции является сохранение правой желудочной артерии и 1–1,5 см двенадцатиперстной кишки. По опыту 23 ПДР с сохранением привратника при раке головки поджелудочной железы в институте хирургии не всегда удается сохранить эту артерию, но расстройств кровообращения и связанных с этим осложнений мы не наблюдали.

В многофакторном анализе ближайших и отдаленных исходов 201 ПДР в стандартном варианте и с сохранением привратника клиника J. Hopkins (США), которая располагает крупнейшим в мире опытом таких операций, показывает предпочтительность органосохраняющей операции по многим мотивам, включая онкологические.

W.Kozushek и соавт. (1994) из университетской клиники г. Бохум (Германия), сравнивая стандартную ПДР (15 пациентов) и с сохранением привратника (43 пациента) у больных с опухолями головки поджелудочной железы и периапулярной зоны, отметили, что только при сохраненном привратнике не было ни одного случая образования пептических язв зоны анастомоза, демпинг-синдрома, оставалось нормальным время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту, умеренно проявлялась экзокринная недостаточность поджелудочной железы и незначительно был затронут метаболизм глюкозы. Через 6 и 12 мес после операции дооперационную массу тела восстановили 75 и 86 % пациентов с сохраненным привратником, тогда как при гастропанкреатодуоденальной резекции только 35 и 43% соответственно.

Основным ключом в определении резектабельности опухоли головки поджелудочной железы является взаимосвязь ее с верхними брыжеечными сосудами и воротной веной. Инвазия опухоли в брыжеечные сосуды, особенно вены, нередко устанавливается только после пересечения шейки поджелудочной железы и полного обнажения сосудов. Поэтому уже на этапе ревизии при ощущении тесного контакта опухоли с сосудами здесь часто целесообразно привлекать ультразвуковое исследование.

Для своевременного установления опухолевой инвазии в венозные стволы после мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру целесообразно использовать и другой при-

ем. J.Howard – первый американский хирург, который избежал летальности в большой серии панкреатодуоденальных резекций, на первом этапе рекомендует произвести холецистэктомию, пересечь желчный проток и по воротной вене подойти к верхней брыжеечной вене. Именно в этой зоне чаще всего имеется опухолевая инвазия в сосуды. Такой тактический прием позволяет избежать пересечения шейки железы при заведомо нерезектабельной опухоли.

Среди 114 радикально оперированных в Институте хирургии больных раком поджелудочной железы подавляющее большинство перенесли стандартную ПДР.

Реконструктивный этап после ПДР в большинстве клиник со значительным опытом таких операций стандартизирован. Анастомозы с культей поджелудочной железы, желчного протока, желудка или двенадцатиперстной кишки осуществляются на единой петле тощей кишки. По нашему опыту, это также упрощает технику операции, не повышает риск развития типичных послеоперационных осложнений или тяжесть их течения.

“Ахиллесовой пятой” операции ПДР всегда являлся панкреатодигестивный анастомоз. Его несостоятельность, чаще вследствие послеоперационного панкреатита, и цепь последующих осложнений остаются основной причиной летальных исходов после ПДР. В опыте Института хирургии выполнено более 300 ПДР при различных заболеваниях и апробированы все виды панкреатодигестивных анастомозов.

В последние годы мы полностью отказались от окклюзионных анастомозов, редко используем наружновнутреннее дренирование протока культы железы и придерживаемся избирательной тактики формирования панкреатодигестивных анастомозов. На наш взгляд, для культы железы с малоизмененной паренхимой и узким ее протоком предпочтительны инвагинационный панкреатоеюно- или панкреатогастроанастомоз с погружением всего среза железы в просвет кишки или желудка. Если в паренхиме железы имеются фиброзные изменения и расширен главный панкреатический проток, минимальный риск осложнений возникает при терминологическом анастомозе с изолированным вшиванием протока или терминологическом панкреатоеюноанастомозе.

Возможно, снижению частоты несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов в последние годы способствовали не только избирательная техника их выполнения, но и совершенствование интенсивной терапии, широкое использование октреотида, эффективная декомпрессия желудочно-кишечного тракта и раннее зондовое питание.

Частота рака дистальных отделов поджелудочной железы не превышает 20%. Но при такой локализации частота резектабельности опухолей драматически низка из-за скудных клинических проявлений в течение длительного времени и диагностики на этапе прорастания в соседние органы и магистральные сосуды. Вместе с тем нельзя не отметить, что практически во всех широко известных отечественных руководствах по хирургии поджелудочной железы не обсуждается онкологически обоснованный объем ее резекции при локализации раковой опухоли в левых отделах.

Европейский консенсус дает в этом отношении четкие определения.

Стандартная дистальная резекция поджелудочной железы – это резекция дистальных отделов железы, дополненная спленэктомией, при которой поджелудочная железа пересекается справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезеночной артерии у ее устья, пересечением нижней брыжеечной вены и селезеночной вены непосредственно у конfluence воротной вены. Эта операция дополняется удалением лимфатических узлов следующих групп: вокруг чревного ствола, в воротах селезенки, вдоль селезеночной артерии и по нижнему краю тела и хвоста железы.

Радикальная дистальная резекция поджелудочной железы подразумевает также иссечение в блоке следующих групп лимфатических узлов: вдоль общей печеночной артерии, вдоль верхней брыжеечной артерии и вдоль верхней брыжеечной вены, от верхнего края чревного ствола до нижнего края левой почечной вены, от нижнего края левой почечной вены до верхнего края устья нижней брыжеечной артерии. Левосторонняя адреналэктомия не обязательна.

Касаясь результатов ПДР, следует отметить, что эта операция все еще имеет высокий риск тяжелых осложнений и летальных исходов. Во многих отечественных и зарубежных клиниках летальность достигает 15–20%. Лишь в немногих центрах (Ю.И. Патютко – РОНЦ; J.Howard и J.Cameron – США; M.Trede – Германия) удалось избежать летальных исходов при опыте более 100 ПДР.

Крупнейший в России опыт хирургии рака поджелудочной железы представляют Н.Н.Артемяева и соавт. (1999 г.) из Санкт-Петербурга. В течение 18 лет они наблюдали 651 больного, среди которых у 76,5% опухоль локализовалась в головке железы. ПДР удалось осуществить у 127 больных. Послеоперационная летальность составила 8,7%. Резектабельность достигала 22%.

Среди послеоперационных осложнений главенствующее значение имеют внутрибрюшные и желудочно-кишечные кровотечения, послеоперационный панкреатит, несостоятельность панкреато- и билиодигестивного анастомозов, перитонит. По нашему опыту, в условиях адекватного дренирования брюшной полости несостоятельность этих анастомозов редко требует повторных оперативных вмешательств или имеет фатальные последствия. Кроме того, широкое использование чрескожных пункционно-дренирующих вмешательств под ультразвуковым наведением позволяет в большинстве случаев эффективно устранить и изолированные скопления жидкости, и гнойники. Уменьшение частоты паллиативных ПДР, совершенствование техники операции и интенсивной терапии позволили нам в последние годы снизить летальность при этой операции с 17 до 5%.

Рассматривая отдаленные результаты радикального хирургического лечения, следует подчеркнуть, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется высокой онкологической агрессивностью и непредсказуемостью в исходах. Отсутствие строгой зависимости между отдаленными результатами, формальными характеристиками опухолевого процесса (стадия заболевания ко времени операции, морфологическая зрелость опухоли, отдельные молекулярно-генетические ее особенности и др.), объемом оперативного вмешательства и лечения в целом не находит пока объяснения и не имеет каких-либо закономерностей.

В этом отношении интересны данные Hans Beger, который обобщил опыт и провел многофакторный его анализ у 9 мировых лидеров в хирургии рака поджелудочной железы (D.C.Allison; J.Cameron; O.Ishikawa; S.Pedrazzoli; M.Trede, и др). При этом показано, что среди большого числа принятых во внимание факторов на выживаемость после панкреатодуоденальной резекции достоверно негативно влияют лишь размеры опухоли более 2 см, инвазия ее в сосуды, объем трансфузии крови более 500 или 1000 мл, метастазы в регионарных лимфатических узлах, низкая степень дифференцировки опухоли, анеуплоидность ДНК в опухоли, локализация опухоли в крючковидном отростке. Масштаб лимфодиссекции также достоверно не влиял на выживаемость в отдаленные сроки.

К таким выводам приходят едва ли не все специалисты в этой сфере. Так, R.Tsuchiya и N.Fujisava из Нагасаки полагают, что до появления отдаленных метастазов основные наши локальные ориентиры: размер опухоли, даже прорастание ею капсулы поджелудочной железы или вовлечение регионарных лимфатических узлов – не являются абсолютным отражением далеко зашедшей стадии опухоли в общепринятом ее понимании. К 1986 г. авторы собрали много случаев протоковой аденокарциномы размером менее 2 см. Пятилетняя выживаемость у таких больных после операции составила 30,3%. В то же время 5-летняя кумулятивная послеоперационная выживаемость в целом при раке I стадии (без поражения лимфатических узлов, прорастания капсулы, ретроперитонеальной и сосудистой инвазии) достигла всего лишь 37%. С другой стороны, при маленьком раке поджелудочной железы 30% больных имели поражение лимфатических узлов, 20% – прорастание капсулы, 12 и 9% соответственно имели ретроперитонеальную и сосудистую инвазию.

Эти данные подтверждают известный постулат в онкологии “маленький рак – не всегда ранний рак”. В этом отношении еще более выразительные данные представляют O.Ishikawa и соавт. (1996 г.), которые среди 26 больных с опухолью размером менее 1 см

отметили 5-летнюю выживаемость только 67% из них. Совершенно очевидно, что имеется некоторая зависимость между стадией опухоли и сроками выживаемости. Но один лишь размер опухоли реально не является исчерпывающей характеристикой стадии заболевания. Такова особенность именно рака поджелудочной железы.

Тем не менее в хирургическом лечении рака поджелудочной железы в последние десятилетия отмечается значительный прогресс. По данным многих зарубежных авторов, удается достигнуть неуклонно возрастающего уровня 5-летней выживаемости.

Согласно данным Национального ракового банка данных США, обобщающего сведения о 18 тыс. пациентах, показано, что 5-летняя выживаемость у оперированных больных составляет 12% и 4% – у неоперированных пациентов (J.Cameron, 2000).

По данным Н.Н.Артемяевой и соавт. (1990 г.), средняя продолжительность жизни после ПДР составляла 17,4 мес, но при I–II стадии без вовлечения лимфатических узлов она достигала 26,4 мес. В преобладающей по числу больных группе паллиативных вмешательств медиана выживаемости не превышала 6 мес.

Интересно, что авторы наблюдали 13 случаев рака головки поджелудочной железы размером до 2 см. Всем больным выполнена ПДР. В половине случаев выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Лишь 4 пациента живут более трех лет.

В большом опыте хирургии рака поджелудочной железы в Российском онкологическом научном центре не наблюдалось 5-летней выживаемости при протоковой аденокарциноме как при стандартной, так и при расширенной ПДР. По мнению Ю.И.Патютко, случаи 5-летней выживаемости есть не более чем результат ошибки морфологического диагноза.

По данным нашего института, кумулятивная выживаемость в течение 3 лет после радикальных операций составила 20,3%, а через 5 лет только 2,9%. Медиана выживаемости при этом составила около 17 мес.

Таким образом, в отношении рака поджелудочной железы как одного из лидирующих в онкологии заболеваний в настоящее время должна быть предпринята широкая система мер по ранней диагностике, профилактическому обследованию групп риска, расширению доступности радикального хирургического и комбинированного лечения. Во всех индустриально развитых странах эта проблема давно последовательно решается на государственном уровне.

Литература

1. Pedrazzoli S, Berger H.G, Obertop H, Andren-Sandberg A, Fernandez-Cruz L, Henne-Bruns D, Luttges J, Neoptolemos JP. A surgical and pathological Based Classification of resective treatment of pancreatic cancer. *Dig. Surg.*, 1999; 16(4): 337–45.
2. Crist DW, Cameron JL. The current status of the Whipple operation for periampullary carcinoma. *Adv. Surg.*, 1992; 25: 21 p.
3. Janes RN, Niederhuber JE, Chmiel JS. et al. National patterns of care for pancreatic cancer. *Annals of Surgery.*, 1996; 223: 261 p.
4. Moon YM, Kim WA, Shin ST. et al. A study of 122 cases of pancreatic cancer diagnosed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Korean J. Intern. Med.*, 1986; 1: 131–9.
5. McPerson JA, Benjamin IS, Hodgson HJF. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br.J. Surg.*, 1984; 71: 371–5.
6. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann. Surg.*, 1985; 201: 545–53.
7. Todd KE, Lane JS, Reber HA. Questions most commonly asked regarding pancreatic cancer. *Problems in general surgery*, 1997; 14(2): 27–32.
8. Crist DW, Cameron JL. Current status of pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1989; 36: 478–85.
9. Ishikawa O, Imaoka S, Ohigashi H et al. A new method of intraoperative cytodagnosis for more precisely locating the occult neoplasms of the pancreas. *Surgery*, 1992; 111: 294–300.
10. Warshaw AL, Gu Z, Wittenberg J et al. Preoperative staging and assesment of resectability of pancreatic cancer. *Arch. Surg.*, 1990; 125: 230–3.