



К 170-летию основания Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

А.И. Дронов, д.м.н., профессор,
Е.А. Крючина, к.м.н., кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Рак поджелудочной железы: некоторые вопросы диагностики и лечения

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) является одной из важнейших проблем современной онкологии. Ежегодно в мире диагностируется 232 306 новых случаев РПЖ. Общая 5-летняя выживаемость при этом заболевании составляет 1-4%. На момент постановки диагноза у 80-90% пациентов отмечается местнораспространенная или метастатическая форма болезни. Соотношение смертности к заболеваемости равно 0,98, то есть заболеваемость и смертность практически одинаковы. Это связано с ранним метастазированием опухоли в регионарные лимфатические узлы, быстрым распространением по перинеуральным пространствам и инвазией в крупные сосуды.

Хотя морфологическая классификация экзокринных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) включает ряд различных новообразований, наиболее часто из нозологических форм встречается протоковая аденокарцинома. Она составляет 80-85% всех случаев опухолей ПЖ и вместе со своими морфологическими вариантами (муцинозная некистозная карцинома, перстневидноклеточная карцинома, железисто-плоскоклеточная карцинома) охватывает более 90% всех опухолей ПЖ.

На современном этапе только хирургическое лечение позволяет надеяться на долгосрочную выживаемость больных с протоковой аденокарциномой ПЖ. Радикальная резекция является основным компонентом комплексного лечения 10-20% больных, у которых при обращении в стационар отсутствуют отдаленные метастазы и нет вовлечения крупных артерий. После первой панкреатодуоденальной резекции (ПДР), выполненной А. Codivilla в 1898 г., в 1945 г. А. Whipple доложил о 27 ПДР, произведенных по поводу РПЖ, с 34% летальностью; в 1969 г. при 271 ПДР, выполненных в США, летальность составила 32%. В конце XX века в большинстве клиник летальность после этой операции не превышала 5%, а в ряде наблюдений составила 0%. В то же время отдаленные результаты лечения РПЖ, несмотря на совершенствование хирургических технологий (в том числе и использование расширенных операций, лапароскопических методик, роботизированной хирургии), внедрение новых методик химио- и таргетной терапии, комплексной послеоперационной коррекции метаболических нарушений практически не меняются, и 5-летняя выживаемость на сегодня в большинстве центров составляет не более 10%. По данным различных авторов, продолжительность жизни после резекции ПЖ при протоковой аденокарциноме в значительной мере зависит от характера резекции (R0 — микро- и макроскопической резидуальной опухоли нет, R1/R2 — наличие микроскопической резидуальной опухоли/наличие макроскопической резидуальной опухоли), размера опухоли, плоидности, поражения регионарных лимфатических узлов, наличия серьезных послеоперационных осложнений, объема интраоперационной гемотрансфузии, степени дифференцировки опухоли, уровня СА-19-9.

Резекция ПЖ при резектабельных опухолях имеет существенное преимущество в отношении общей и

безрецидивной выживаемости по сравнению с радиохимиотерапией (РХТ), что подтверждено в мультицентровом рандомизированном исследовании Doi et al. (2008). Но, к сожалению, радикальное оперативное лечение получают очень незначительное количество больных даже с резектабельными опухолями (это особенно актуально для Украины). Так, анализ данных Национальной базы рака США за 1995-2004 гг. показал, что при раннем РПЖ (T1/2) оперативное лечение получают лишь 29% больных (факторами неблагоприятного прогноза и отказа в оперативном лечении были возраст более 65 лет, локализация опухоли в головке ПЖ, низкий социально-экономический статус, нахождение больных в неспециализированных лечебных центрах, где производились только симптоматические операции), при этом резекция не выполнялась у 38% больных, которые не имели к этому медицинских и социальных противопоказаний, хотя медиана выживаемости оперированных больных составляет 19,3 мес по сравнению с 8,4 мес у неоперированных пациентов.

Проблема ранней диагностики РПЖ и точной оценки распространенности опухолевого процесса является крайне сложной. Целями дооперационного стадирования и оценки возможности выполнения резекции ПЖ являются уменьшение частоты эксплоративных лапаротомий у пациентов с нерезектабельными опухолями и отбор больных с местнораспространенными/погранично резектабельными опухолями для проведения неoadъювантной РХТ, исключение пациентов с метастатической формой болезни, которым показано проведение только химио- или таргетной терапии.

УЗИ не является скрининговым методом в выявлении РПЖ, так как чувствительность и специфичность его низкая (менее 60%). В то же время использование УЗИ с цветным доплером повышает чувствительность метода до 90-95%. Чувствительность эндоскопического УЗИ в выявлении ранних опухолей ПЖ составляет 74-95%, а в диагностике поражения лимфоузлов — 74-87%, чувствительность и специфичность в определении инвазии воротной вены — 81 и 86%, хотя выявление артериальной инвазии характеризуется низкой чувствительностью и специфичностью — 17 и 67% соответственно. Перспективным является использование УЗИ с внутривенным контрастированием, применение эндоскопического УЗИ с эластографией, хотя

возможности этих методов для выявления и стадирования РПЖ на сегодня окончательно не оценены.

Мультidetекторная спиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастным усилением, чувствительность которой в выявлении РПЖ составляет 89-97%, позитивная предиктивная ценность в определении нерезектабельности — 89-100%, позитивная предиктивная ценность в определении резектабельности — 45-79%, выявлении сосудистой инвазии — 90%, на сегодня является золотым стандартом в диагностике и стадировании РПЖ.

Возможность определения прямого признака РПЖ — очага пониженной плотности — наиболее высокая в артериопаренхиматозную фазу внутривенного болюсного контрастного усиления (73%), ниже — в портальную (55%), наименьшая — при нативном исследовании (12%). Выполнение МСКТ с «ручным» усилением дает возможность получить изображение, аналогичное отсроченной фазе болюсного исследования, что резко снижает выявляемость опухоли. МРТ в комбинации с магнитно-резонансной панкреатохолангиографией и позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) выполняются как дополнительные процедуры после первичного стадирования. Показания к использованию МРТ: дифференциальная диагностика нейроэндокринных опухолей и аденокарцином; выявление опухолей, плотность которых не отличается от таковой окружающих тканей; дифференциальная диагностика кистозных опухолей; выявление метастатического поражения печени. Чувствительность и специфичность ПЭТ в диагностике опухолей ПЖ составляют 71-92% и 64-94% соответственно. Ложноотрицательные результаты могут быть получены у пациентов с сахарным диабетом (который отмечается у 19-31% больных РПЖ), большую сложность составляет дифференцирование неоплазмы ПЖ от воспалительных процессов. Таким образом, ПЭТ не играет существенной роли в диагностике и стадировании опухоли, однако приобретает крайне важное значение в послеоперационном мониторинге опухолевого процесса.

Важным для диагностики, прогнозирования и мониторинга опухолевого процесса является оценка опухолевых маркеров в крови. Маркер СА-19-9 обнаруживается у 75-85% больных РПЖ. Однако он не является специфичным для

этого заболевания, так как повышается при синдроме желтухи (более 50% случаев), при опухолях печени (в 67% случаев), раке желудка (в 62% случаев), раке толстой кишки (в 19% случаев). Менее чем 4% пациентов с уровнем СА-19-9 более 300 Ед/мл имеют резектабельные опухоли. Однако определение СА-19-9 не может служить методом скрининга, так как с помощью этого метода невозможно выявить РПЖ на ранних стадиях. Раково-эмбриональный антиген обнаруживается у 40-45% больных РПЖ. Он может быть положительным при язвенном колите и ряде опухолей желудочно-кишечного тракта. При хронических панкреатитах маркер положителен у 5% пациентов. СА-125 положительный у 50% больных, хотя он также может быть положительным у пациентов с раком яичников. Важным является определение соотношения сывороточного тестостерона к дигидротестостерону. Если этот коэффициент ниже 5, что связано с увеличением уровня 5α-редуктазы, то можно заподозрить наличие у пациента рака поджелудочной железы (в 67% случаев).

К радикальным операциям при РПЖ относят ПДР, расширенную ПДР (операция, которая сопровождается расширенной лимфаденэктомией, резекцией сосудистых структур и смежных органов), тотальную панкреатэктомию, дистальную резекцию ПЖ. Использование органосохраняющих оперативных вмешательств при протоковой аденокарциноме, таких как пилоруссохраняющая ПДР, резекция головки ПЖ с сегментарной резекцией двенадцатиперстной кишки и др., большинство авторов считает онкологически не оправданным.

Важнейшим этапом операции по поводу РПЖ является выполнение лимфаденэктомии. Вопрос об объеме лимфаденэктомии дискутируется с 70-х гг. прошлого столетия, когда Fortner предложил использование регионарной панкреатэктомии, а в 80-х гг. Ishikawa et al. (1988) и Manabe et al. (1989) показали существенное увеличение выживаемости после выполнения расширенных лимфаденэктомий. Хотя на сегодня в четырех представленных рандомизированных исследованиях (Pedrazzoli, 1998, Италия, мультицентровое; Yeo, 1999, США, John Hopkins Hospital; Nimura, 2004, Япония, мультицентровое; Farnell, 2005, США, Mayo Clinic) не показано увеличение выживаемости после выполнения расширенных лимфаденэктомий (за исключением исследования Pedrazzoli, где показано увеличение выживаемости в подгруппе пациентов с позитивными лимфоузлами), в работе Pister (2002) с использованием многофакторного математического анализа показано,



А.И. Дронов

криоабляция зоны резидуальной опухоли на артериальных структурах.

Послеоперационное морфологическое исследование удаленной опухоли и всех лимфатических узлов, оценка состояния края резекции являются крайне важными для определения прогноза и выбора дальнейшего метода лечения пациента. Кроме стандартного морфологического исследования, в ряде случаев необходимо исследование в опухоли иммуногистохимических маркеров — цитокератинов (7, 8, 18, 19, 20 и др.), муцинов (1, 2, 4, 5A), хромогранина А, синаптофизина, виментина, CD117 и пр. Иммуногистохимическое исследование особенно актуально для определения морфологического варианта недифференцированных опухолей, дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы и нейроэндокринных опухолей, диагностики редких форм опухолей ПЖ (солидно-псевдопапиллярной карциномы, муцинозных опухолей и пр.), оценки чувствительности опухоли к химиотерапии.

АХТ является важнейшим компонентом комплексного лечения больных РПЖ. О значении комплексного лечения свидетельствует тот факт, что медиана жизни больных, получавших адъювантную терапию после радикальной операции, достигает 17-25 мес по сравнению с 13,5 мес — медианой жизни пациентов, не получавших ее. В выводах международной конференции по гастроинтестинальному раку (г. Барселона, 2007) утверждается, что АХТ после ПДР необходима 80% больных РПЖ.

Единые стандарты АХТ на сегодня отсутствуют. В большинстве исследований показано увеличение выживаемости при использовании АХТ как после R0, так и R1-резекции (CONCO-001, 2008, ESPAC-1 и др.). Североамериканские исследования GITSG, RTOG-9704 показали эффективность РХТ, в то время как европейские, в частности ESPAC-1, отвергают эти результаты, доказывая эффективность только химиотерапии. Более 20 исследований посвящено эффективности оценки интраоперационной лучевой терапии, однако показано, что она не увеличивает общую выживаемость больных, сопровождается высокой частотой осложнений и приводит к развитию тяжелой экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности.

Остается открытым вопрос об оптимальных лекарственных схемах (хотя большинство исследователей отдает предпочтение гемцитабину), дискутируется необходимость применения различных лечебных программ после резекций R0 и R1. В исследовании ESPAC-3 проведено сравнение результатов применения трех вариантов терапии: 5 фторурацил + лейкворин, гемцитабин и плацебо, показано отсутствие разницы между двумя схемами ХТ и существенное увеличение выживаемости в группах пролеченных больных в сравнении с отсутствием АХТ. Продолжается исследование ESPAC-4, в котором сравниваются результаты применения гемцитабина и гемцитабина в сочетании с капецитабином, продолжаются исследования эффективности схемы гемцитабин + оксалиплатин + лучевая терапия после радикальных резекций ПЖ.

Тема неадъювантной РХТ при протоковой аденокарциноме начала разрабатываться в Онкологическом центре

M.D. Anderson в г. Хьюстоне, США (комбинация фторурацила, доцетаксела и гемцитабина + облучение — 30 и 50 Гр). Медиана выживаемости после химиотерапии и ПДР — 25 мес, только ПДР — 17 мес. На сегодня исследуются различные режимы неадъювантного лечения (гемцитабин в комбинации с оксалиплатином, иринотеканом, доцетакселом + лучевая терапия) при погранично резектабельных/нерезектабельных опухолях ПЖ (отмечено повышение резектабельности на 20%). Неадъювантная химиотерапия гемцитабином и капецитабином (2 курса) предложена для применения у больных с РПЖ IIA стадии как тест на операбельность (Tempero, 2010). Если больные прогрессируют, операция не проводится.

Результаты лечения больных с метастатическим РПЖ малоутешительны. Согласно современным данным основным методом терапии остается полихимиотерапия с применением схем на основе гемцитабина, которые показывают существенно лучшие результаты по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией или применением только гемцитабина. Гемцитабин, несмотря на скромный эффект в режиме монотерапии (8-12%), оцениваемый по динамике изменения опухолевых очагов, признан основным препаратом лечения РПЖ, так как он приводит к клиническому улучшению пациентов чаще других лекарств, поскольку увеличивает сроки выживаемости и эффективно повышает противоопухолевый эффект при комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Последние исследования, представленные на ежегодном конгрессе ASCO (Gastrointestinal Cancers Symposium), показали, что схемы иринотекан/доцетаксел и FOLFIRINOX показывают результаты, сравнимые с гемцитабином, при использовании их в качестве первой линии терапии для лечения метастатического РПЖ. Перспективными являются схемы гемцитабин + капецитабин, гемцитабин + S1, применение гексенала.

Использование таргетных препаратов остается противоречивым. На сегодня только комбинация гемцитабина с эрлотинибом показала определенную клиническую эффективность (выживаемость в случае метастатического РПЖ при монотерапии гемцитабином и комбинации гемцитабина с эрлотинибом составила 17 и 24% соответственно). В ряде проведенных рандомизированных исследований доказана неэффективность комбинации бевацизумаба с гемцитабином, сорафениба с гемцитабином, однако представляется перспективным использование схемы цетуксимаб + гемцитабин + оксалиплатин.

Таким образом, несмотря на то что одно лишь оперативное лечение не ликвидирует проблему РПЖ, на сегодня его значение не уменьшается, а наоборот, увеличивается. Это связано с тем, что комплексная неадъювантная (лучевая, химио-, таргетная терапия), применяемая при нерезектабельных или даже диссеминированных опухолях, способна переводить их в резектабельное состояние, а современная адъювантная терапия позволяет существенно улучшить выживаемость больных, которые перенесли как R0, так и R1/R2-резекции.

Результаты зарубежных исследований, наши собственные данные показывают, что непосредственные результаты стандартных и расширенных резекций ПЖ у больных с протоковой аденокарциномой сопровождаются сопоставимой летальностью и частотой периоперационных осложнений. Это позволяет проводить дальнейшее изучение эффективности расширенных радикальных операций в условиях современной адъювантной терапии.

Дальнейшие перспективы лечения больных РПЖ будут определять прежде всего знания молекулярно-генетического профиля опухоли. Исследования новых молекулярно-генетических изменений при РПЖ наряду с известными сегодня (плоидность, мутированный k-ras, потеря гетерозиготности локусов, содержащих мутированные p16, p53, p15, DPC4, BRCA2 и др.) призваны установить связь указанных факторов с клиническими и морфологическими проявлениями заболевания, оптимизировать и индивидуализировать проводимую терапию.

Література

- Bria E., Milella M., Gelibter A. et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: Have we made real progress? a meta-analysis of 20 phase 3 trials // *Cancer*. — 2007. — Vol. 110, № 3. — P. 525-533.
- Crane C.H., Varadhachary G., Pisters P. et al. Future chemoradiation strategies in pancreatic cancer // *Semin Oncol*. — 2007. — Vol. 34, № 4. — P. 335-346.
- Hirata K., Egawa S., Kimura Y. et al. Current status of surgery for pancreatic cancer // *Dig Surg*. — 2007. — Vol. 24, № 2. — P. 137-147.
- Jiang K., Miao Y. Standard with extended pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: a meta-analysis // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. — 2007. — Vol. 45, № 1. — P. 9-16.
- Kleeff J., Friess H., Buchler M. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer // *Br J Surg*. — 2007. — Vol. 94, № 3. — P. 261-272.
- Kleeff J., Michalski C., Friess H., Buchler M. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33, № 2. — P. 111-118.
- Michalski C., Kleeff J., Wente M., et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Br J Surg*. — 2007. — Vol. 94, № 3. — P. 265-273.
- Nakagohri T., Kinoshita T., Konishi M. et al. Clinical results of extended lymphadenectomy and intraoperative radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma // *Hepatogastroenterology*. — 2007. — Vol. 54, № 74. — P. 564-569.
- Nakao A., Fujii T., Sugimoto H. et al. Oncological problems in pancreatic cancer surgery // *World J Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 12, № 28. — P. 4466-4472.
- Nimura Y. Treatment of pancreatic cancer — surgical point of view // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2007. — Vol. 34, № 7. — P. 993-996.
- Pavlidis T., Pavlidis E., Sakantamis A. Current opinion on lymphadenectomy in pancreatic cancer surgery // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 21-25.
- Peiper M., Bolke E., Orth K. et al. Current status of radical systematic lymphadenectomy in pancreatic cancer — a review of the literature // *Eur J Med Res*. — 2007. — Vol. 26, № 12. — P. 47-53.
- Quiros R., Brown K., Hoffman J. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer // *Cancer Invest*. — 2007. — Vol. 25, № 4. — P. 267-273.
- Regine W., Abrams R. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: current status, future directions // *Semin Oncol*. — 2006. — Vol. 33, Suppl 11. — S10-13.
- Schniewind B., Bestmann B., Kurdow R. et al. Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, with an emphasis on quality of life analyses // *Ann Surg Oncol*. — 2006. — Vol. 13, № 11. — P. 1403-1411.
- Shimada K., Sano T., Sakamoto Y., Kosuge T. Clinical implications of combined portal vein resection as a palliative procedure in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma // *Ann Surg Oncol*. — 2006. — Vol. 13, № 12. — P. 1569-1578.
- Shrikhande S., Barreto S. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence // *World J Gastrointest Surg*. — 2010. — Vol. 27, № 2. — P. 39-46.
- Siquini W. Surgical treatment of pancreatic disease: [монографія] / W.Siquini. — Springer, 2009. — 516 p.
- Strimpakos A., Syrigos K., Saif M. Translational Research in Pancreatic Cancer. Highlights from the «2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium». San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011 // *JOP*. 2011. — Vol. 12, № 2. — P. 120-122.
- Sultana A., Smith C., Cunningham D., et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer // *J Clin Oncol*. — 2007. — Vol. 25, № 18. — P. 2607-2615.
- Takahashi S., Kinoshita T., Konishi M. et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. — 2011, № 2. — P. 112-118.

что необходимо 238 тыс. пациентов, чтобы провести сравнительное рандомизированное исследование между группами со стандартной и расширенной лимфаденэктомией. В то же время во всех этих работах осуществление расширенной лимфаденэктомии не увеличивало частоту послеоперационных осложнений. В наших исследованиях (А.И. Дронов и соавт., 2011) показано, что частота лимфореи существенно не отличается в группах пациентов, которым произведены стандартные и расширенные лимфаденэктомии, частота диареи была выше после расширенных лимфаденэктомий, чем после стандартных, в течение первых 6 мес после операции, в дальнейшем частота диареи была одинаковой в обеих группах. Качество жизни, оцененное с использованием EORTC QLQ-C30 и SF-36, через 3 мес после операций не отличается в группах стандартной и расширенной операции. Существенная разница в частоте и тяжести синдрома мальассимиляции, эндокринная панкреатическая недостаточность в отдаленные сроки после стандартной и расширенной лимфаденэктомии не выявлены, адъювантная химиотерапия (АХТ) была начата в одинаковые сроки в обеих группах пациентов. У больных, которым выполнены расширенные лимфаденэктомии, имеется тенденция к увеличению общей и безрецидивной выживаемости.

Одним из вариантов расширения объема операции является сегментарная резекция воротной или верхней брыжеечной вены. Большинство авторов показывают (данные рандомизированных исследований, метаанализов), что резекция воротной и верхней брыжеечной вены целесообразна только при условии получения свободного от опухоли края резекции, хотя эти операции приводят к существенному увеличению выживаемости пациентов по сравнению с изолированной РХТ.

При выполнении паллиативных резекций (R1/R2) и наличии венозной инвазии, при отсутствии полного прорастания сосуда опухолью мы считаем целесообразным использование криодеструкции зоны инвазии сосуда опухолью, что существенно увеличивает выживаемость пациентов по сравнению с теми, которым были выполнены только шунтирующие операции.

На сегодня большинство отечественных и зарубежных авторов считают наличие артериальной инвазии противопоказанием к выполнению резекций ПЖ.

При артериальной инвазии резекция сосудистых структур (печеночная артерия, верхняя брыжеечная артерия) нами также предложена и используется