

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

РЕФЕРАТ

Тема реферата: **Лечение больных с cancer pancreas.**

Ф.И.О клинического ординатора: Томашевская Ю.И.

Ф.И.О. руководителя: д.м.н., проф. Первова О.В.

Оглавление

1. Лечение больных резектабельным протоковым раком поджелудочной железы
2. Лечение больных нерезектабельным и погранично резектабельным протоковым раком поджелудочной железы
3. Особенности лечения больных непротоковым раком поджелудочной железы
4. Особенности хирургического лечения больных метастатическими опухолями поджелудочной железы
- 4.1 Лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы

1. Лечение больных резектабельным раком поджелудочной железы

Лечение больных резектабельным протоковым раком поджелудочной железы должно быть исключительно комбинированным. Обоснованием комбинированного лечения больных резектабельным раком поджелудочной железы с адьювантной химиотерапией является следующее: во-первых, новые данные о биологических особенностях метастазирования, относящих протоковый рак поджелудочной железы к первично-генерализованному заболеванию; во-вторых, отдалённые метастазы – наиболее характерное проявление прогрессирования заболевания и причина смерти вне зависимости от проведенного лечения и частоты локо-регионарного рецидива.

Главной составной частью комбинированного лечения является резекция поджелудочной железы: гастропанкреатодуоденальная резекция, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы или панкреатэктомия. После хирургического лечения должна проводиться адьювантная многокурсовая химиотерапия гемцитабином или ингибиторами пиримидинов (фторурацил, капецитабин).

Критерии резектабельности рака головки поджелудочной железы представлены в разделе инструментальной диагностики. При отсутствии подозрения на вовлечение в опухоль прилежащих магистральных сосудов или при наличии только унилатеральной деформации верхней брыжеечной и воротной вены без тромбоза указанных сосудов и вовлечения устьев вен, формирующих верхнюю брыжеечную вену, комбинированное лечение необходимо начинать с выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции или панкреатэктомии.

Панкреатэктомия выполняется при распространении опухоли на тело и хвост органа, а также при мультицентричном поражении поджелудочной железы.

Хирургическая операция при раке поджелудочной железы призвана обеспечить профилактику локо-регионарного рецидива заболевания с одновременным сохранением функционального статуса пищеварительной системы больного на уровне, позволяющем в дальнейшем проводить многокурсовую химиотерапию. В этой связи следует избегать резекции поджелудочной железы или панкреатэктомии, сопровождающейся полной, циркулярной (360°) скелетизацией верхней брыжеечной артерии от её истока на протяжении более 5 см, резекции указанного сосуда с целью более обширной нейродиссекции и лимфодиссекции при отсутствии макроскопических признаков инвазии артерии. Полная циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии, включая её левую полуокружность, на протяжении более 5 см от аорты неизбежно приведёт к денервации кишки и секреторной диарее, которая, в свою очередь, не позволит провести профилактическую многокурсовую химиотерапию.

Многокурсовая адьювантная химиотерапия, не избавляя больного протоковым раком поджелудочной железы от неизбежной генерализации заболевания, тем не менее, увеличивает так называемый безрецидивный период, «отодвигает» время проявления отдалённых метастазов. Это, наряду с грамотным лекарственным лечением по поводу прогрессирования заболевания в дальнейшем, достоверно увеличивает продолжительность жизни больного.

Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР). Имея в виду профилактику локо-регионарного рецидива как главную задачу, которую решает операция, а эта цель достижима только при микроскопически радикальном её выполнении, важнейшим вопросом является вопрос о выборе объёма вмешательства, который имеет две основных составляющих. Во-первых, это вопрос о выборе объёма так называемой лимфодиссекции и нейродиссекции. Во-вторых, вопрос о резекции прилежащих крупных сосудов. При этом уровень пересечения поджелудочной железы определяется макроскопическими данными. Пересечение железы

следует осуществлять на расстоянии не менее 2 см от определяемого края опухоли. Данные срочной цито- и гистобиопсии, взятой из края резекции поджелудочной железы, редко помогают в выборе места пересечения железы.

Объём лимфодиссекции, или лимфаденэктомии. В соответствии с международным соглашением, стандартная ГПДР подразумевает удаление следующих групп лимфоузлов: передние панкреатодуоденальные, задние панкреатодуоденальные, лимфоузлы по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлы в нижней части гепатодуоденальной связки, включая лимфоузлы вокруг пузырного протока. Расширенная ГПДР подразумевает удаление, помимо вышеназванных, следующих групп лимфоузлов: вокруг трубчатых структур гепатодуоденальной связки выше уровня впадения пузырного протока, вокруг чревного ствола, по ходу общей печёночной и собственной печёночной артерии, слева от верхней брыжеечной артерии, включая лимфоузлы вокруг средних толстокишечных сосудов, парааортальные лимфоузлы от уровня чревного ствола вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу. Принципиальное различие между стандартной и расширенной операцией заключается, помимо удаления лимфоузлов околочревной и парааортальной групп при расширенной ГПДР, в удалении лимфоузлов слева от верхней брыжеечной артерии. Как было указано выше, полная циркулярная скелетизация этой артерии на протяжении более 5 см от истока резко ухудшает функциональный статус больного и, как правило, делает невозможным крайне необходимое для больного адьювантное лечение.

В этой связи, а также в связи с отсутствием убедительных данных о лучших показателях отдалённой выживаемости после расширенной ГПДР, оптимальным объёмом лимфодиссекции следует считать нижеследующий. Мобилизация удаляемого комплекса сопровождается скелетизацией собственной и общей печёночной артерии, чревного ствола от его истока до разветвления, всех элементов гепатодуоденальной связки от висцеральной поверхности печени вниз с мобилизацией желчного пузыря с околопузырной клетчаткой, скелетизацией верхней брыжеечной артерии от уровня средней толстокишечной артерии внизу по правой её полуокружности до аорты в месте отхождения верхней брыжеечной артерии, включая иссечение нервных ганглиев, нервных волокон и соединительной ткани чревно-брыжеечного промежутка. Также иссекается единым блоком с удаляемым комплексом правый околочревной ганглий, первая и вторая порция нервного сплетения головки поджелудочной железы. Скелетизация осуществляется острым путём «от сосуда» с перевязкой нижней панкреатодуоденальной артерии. Парааортальную лимфодиссекцию рекомендуем выполнять при визуальном подозрении на метастазы в лимфоузлах парааортальной группы. Последнее обусловлено тем, что удаление метастатических узлов парааортальной группы имеет не столько лечебное, сколько диагностическое и прогностическое значение. При том, что обширная раневая поверхность, связанная с полноценной парааортальной лимфодиссекцией, обуславливает достаточно длительную лимфорею, мешающую раннему восстановлению больного и, соответственно, своевременному проведению адьювантной химиотерапии.

Резекцию магистральных сосудов при раке головки поджелудочной железы следует выполнять при макроскопических признаках, не позволяющих исключить инвазию венозных и артериальных сосудов. При этом вопрос о резекции сосудов при подозрении на их инвазию рекомендуем решать без обращения к срочной гисто- и цитобиопсии, поскольку срочное исследование в этих случаях нередко бывает ложноотрицательным или ложноположительным. После принятия решения о резекции верхней брыжеечной и воротной вены предпочтение следует отдавать циркулярной резекции сосудов с пересечением их в неизменённой части, поскольку после циркулярной резекции сосудов обеспечивается лучший

доступ к чревно- брыжеечному промежутку и верхней брыжеечной артерии. При этом, ангиопластика «конец в конец» или путём протезирования сосудов в функциональном отношении ничем не хуже продольной или иной венорафии с неизбежной деформацией сосуда. Прибегать к антитромбогенным мезентерикопортальным, мезентерикокавальным шунтам или временно имплантировать верхнюю брыжеечную вену в нижнюю полую вену для предотвращения застойного полнокровия кишок, как правило, излишне, поскольку прекращение кровотока по верхней брыжеечной и воротной вене с сохранением афферентного кровообращения в верхней брыжеечной и печёночной артерии в течение от 20 до 60 минут не грозит развитием необратимых некробиотических изменений в кишках и печени больного. Для предотвращения венозного застоя в кишках и брыжейке, в случае длительной окклюзии верхней брыжеечной и воротной вены, возможно временное пережатие верхней брыжеечной артерии. Естественно, реконструктивный этап операции необходимо всегда начинать с ангиопластики.

При циркулярной резекции верхней брыжеечной и воротной вены у абсолютного большинства больных селезёночная вена может быть перевязана, хотя риск внутрижелудочного кровотечения при этом, в силу регионарной портальной гипертензии, несколько повышается. При сомнениях в компенсации регионарного венозного кровообращения в бассейне селезёночной вены целесообразно имплантировать селезёночную вену в воротную вену или протез.

Выполнение так называемой профилактической резекции магистральных сосудов, без обоснованных подозрений на их инвазию, повышает риск осложнений и не увеличивает радикализм вмешательства. Выполнение макроскопически нерадикальной ГПДР с резекцией вовлечённых в опухоль сосудов (R2-резекция) также не может быть рекомендовано, за исключением случаев осложнённого течения рака головки поджелудочной железы кровотечением в двенадцатиперстную кишку, рецидивы которого неизбежно приведут больного к смерти в ближайшее время. Выполнение паллиативной ГПДР в последнем случае оправдано, поскольку, помимо купирования абсолютно смертельного осложнения в виде рецидивирующего дуоденального кровотечения из опухоли головки поджелудочной железы, одновременно осуществляется профилактика дуоденального стеноза, синдрома механической желтухи.

При раке головки поджелудочной железы включение в удаляемый препарат выходного отдела желудка представляется целесообразным по онкологическим соображениям, хотя обнаружение метастазов в лимфоузлах инфрапилорической группы скорее является диагностическим фактором, определяющим худший прогноз. Если бы сохранение привратника при этом достоверно определяло лучшее функциональное состояние пищеварительного тракта больного после операции, то выполнение привратниксохраняющей панкреатодуоденальной резекции не вызвало бы принципиальных возражений. Но настолько убедительных данных пока нет. Привратниксохраняющая ПДР действительно предотвращает развитие демпинг- синдрома, но сопровождается стойким гастростазом. Поэтому предпочтение следует отдавать гастропанкреатодуоденальной резекции.

Если производилась резекция сосудов, реконструктивный этап операции всегда начинается с ангиопластики. Восстановление пищеварительного тракта, как правило, начинается с формирования анастомоза между поджелудочной железой и тем или иным отделом желудочно-кишечного тракта. Ушивание культи поджелудочной железы наглухо, вне зависимости от предварительной пломбировки главного панкреатического протока, выполнение панкреатэктомии не по онкологическим показаниям, то есть с целью избежать формирования панкреатикодигестивного соустья, должно быть оставлено, поскольку резко повышает вероятность панкреонекроза с развитием панкреатических свищей в первом случае

и обуславливает неприемлемые функциональные последствия во втором. Также, за редким исключением, не приемлема наружная вирсунгостомия без формирования панкреатикодигестивного соустья вне зависимости от диаметра главного панкреатического протока.

На выбор того или иного отдела желудочно-кишечного тракта, используемого для формирования анастомоза с поджелудочной железой, оказывают влияние разные факторы. Принципиальным следует считать изолированное вшивание главного панкреатического протока в аналогичное по диаметру отверстие в тощей кишке или желудке. Использование при формировании панкреатикодигестивного соустья однорядного или двурядного шва решается индивидуально, исходя из диаметра вирсунгова протока, степени склеротических изменений в культе поджелудочной железы.

Однорядный гепатикоеноанастомоз формируется отдельными узловыми швами.

После резекции сосудов в ближайшем и раннем послеоперационном периоде проводится профилактическое лечение низкомолекулярными гепаринами. Дозы и кратность введения назначаются в зависимости от показателей коагуло- и гемостазиограммы.

Не следует игнорировать основные принципы прецизионной хирургической техники формирования панкреатикодигестивных и билиодигестивных анастомозов: использование отдельных швов атравматичным медленно-рассасывающимся, монофиламентным шовным материалом; по-возможности, внутривисцеральное проведение нити; расположение узлов завязываемых нитей снаружи от сшиваемых структур. Герметизм анастомоза должен достигаться минимальным количеством швов. Важно помнить: увеличение количества швов объективно ухудшает трофику сшиваемых структур и таким образом способствует несостоятельности швов анастомоза.

Все, кто выполняет панкреатодуоденальную резекцию, должны руководствоваться универсальным положением: несостоятельность швов панкреатико- или панкреатодигестивного и билиодигестивного анастомоза – следствие тактической или технологической ошибки хирурга, независимо от морфо-функционального состояния поджелудочной железы или общего печёночного протока. «Рыхлая» железа, узкий проток – не более чем предрасполагающие факторы к несостоятельности анастомоза.

Опыт показывает, что немаловажным при ПДР является грамотное расположение дренажей в области операции. Рекомендуем использовать 3 или 4 дренажа: правый верхний – кзади от воротной вены, в области скелетизации чревного ствола; правый нижний – подпечёночное пространство, кпереди от гепатикоеноанастомоза и кпереди и сверху от панкреатикоеноанастомоза; левый верхний – кзади от гастроэнтероанастомоза и кпереди от панкреатикоеноанастомоза или справа от панкреатикогастроанастомоза. Дополнительным дренажом может быть дренирована свободная брюшная полость в мезо- или гипогастральная области.

Выбор лечебной тактики при патологическом отделяемом по дренажам после ПДР без клиники разлитого перитонита. В этом случае поводом к релапаротомии является следующее.

1) В ближайшем послеоперационном периоде имеет место геморрагическое отделяемое по дренажу, сопровождающееся стойкой гиповолемией, нарастающим синдромом анемии. Очевидно, больной нуждается в релапаротомии и остановке кровотечения. 2)

Геморрагическое отделяемое из брюшной полости при имеющемся очаге инфекционного воспаления в области операции (панкреонекроз, парапанкреатический абсцесс, несостоятельность билиодигестивного анастомоза и др.), как правило возникающее не ранее 7 дня после ПДР. Причина – аррозивное кровотечение. Необходима релапаротомия, гемостаз прошиванием, санация очага инфекции вплоть до панкреатэктомии, если аррозия сосуда обусловлена панкреонекрозом. 3) Патологическое отделяемое по дренажам из брюшной

полости, свидетельствующее о несостоятельности гастроэнтеро- или энтероэнтероанастомоза.

4) Обильное поступление желудочно-кишечного содержимого по дренажам, свидетельствующее о дефекте в стенке полого органа, чаще тонкой кишки. По-видимому, у больного развилась перфорация полого органа в месте десерозированного и неушитого во время плановой операции участка желудочно-кишечного тракта. 5) Обильное, более 200 мл в сутки, поступление по дренажу из брюшной полости экссудата с преобладающим кишечным компонентом, обусловленное несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза. Как правило, соответствует значительному дефекту в анастомозе. Даже при адекватном дренировании и отсутствии разлитого перитонита в этом случае высока вероятность аррозивного кровотечения – показана релапаротомия, разобщение анастомоза, ушивание дефекта в кишке (желудке) или резекция фрагмента тощей кишки, участвовавшего в панкреатоэнтероанастомозе, наружная вирсунгостомия.

Панкреатическое или желчное отделяемое по дренажу без признаков разлитого перитонита, при адекватном дренировании не требует релапаротомии. Достаточно наблюдения за больным, эпизодически – фистулографический контроль. Панкреатический и желчный свищ самостоятельно закрываются в разные сроки.

Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, выполняемая в составе комбинированного лечения с адьювантной химиотерапией гемцитабином или фторпиримидиновыми антиметаболитами (капецитабин, 5-фторурацил), подобно ГПДР, призвана удалить опухоль и обеспечить профилактику локорегионарного рецидива заболевания. Необходимо обеспечить микроскопически радикальный (R0) характер резекции. В отличие от опухоли головки поджелудочной железы, при раке тела и хвоста поджелудочной железы деформация чревного ствола опухолью не является признаком нерезектабельности заболевания, хотя, конечно, данный клиничко-рентгенологический признак указывает на плохой отдалённый прогноз. Признаком нерезектабельности опухоли является распространение инвазии общей печёночной артерии на место ответвления гастродуоденальной артерии. Другие критерии нерезектабельности при раке тела поджелудочной железы совпадают с таковыми при раке головки поджелудочной железы. Операция, выполняемая по поводу протокового рака тела и хвоста поджелудочной железы, как правило, сопровождается немалыми сложностями, связанными с мобилизацией поражённого органа, поскольку почти у всех больных в момент диагноза имеет место внеорганный забрюшинный инвазия, распространение опухоли на смежные органы и прилежащие магистральные сосуды. Последнее, наряду с обширным лимфогенным метастазированием, может явиться поводом к отказу от операции. На выбор объёма операции главное влияние оказывают: объём лимфодиссекции и необходимость в резекции прилежащих магистральных сосудов.

Международное соглашение по определению стандартной и расширенной дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы подразумевает следующее. Как и при проксимальной резекции поджелудочной железы, критерием является объём лимфодиссекции. При стандартной операции в удаляемый комплекс входят лимфоузлы: вокруг чревного ствола, по ходу селезёночной артерии, в воротах селезёнки, по нижнему краю тела и хвоста поджелудочной железы. При расширенной операции, помимо вышеперечисленных, удаляются следующие группы лимфоузлов: по ходу общей печёночной артерии, вокруг верхней брыжеечной артерии, парааортальной группы – от уровня чревного ствола вверх до уровня нижней брыжеечной артерии вниз. Удаление селезёнки – неотъемлемая часть операции по поводу протокового рака тела и хвоста поджелудочной железы. Резекция вовлечённых в опухоль смежных органов (желудок, ободочная кишка, левый надпочечник, диафрагма) часто сопутствует данной операции.

Решение вопроса о резекции прилежащих крупных сосудов при подозрении на их инвазию при локализации опухоли в теле и хвосте органа имеет свою особенность. Операция начинается со вскрытия сальниковой сумки с отделением передне-верхнего листка брюшины, покрывающего брыжейку поперечной ободочной кишки и смещением его в сторону опухоли. Производится выделение верхних брыжеечных сосудов. В отсутствие признаков инвазии ветвей верхней брыжеечной вены и артерии, производится попытка сформировать тоннель между верхней брыжеечной веной и поджелудочной железой. Как и гастропанкреатодуоденальная резекция, операция выполняется по онкологическим принципам, то есть с мобилизацией удаляемого комплекса «от сосуда», а не «на сосуд». Далее скелетизируется общая печёночная артерия и левая желудочная артерия с отделением и смещением их фасциально-клетчаточных футляров в сторону опухоли. Важно убедиться в свободном отхождении гастродуоденальной артерии от общей печёночной артерии. Скелетизируется чревный ствол в месте отхождения от аорты. Пересечение правой диафрагмальной ножки при этом способствует выделению чревного ствола. Подозрение на инвазию чревного ствола или неотделимые от ветвей чревного ствола метастазы в лимфоузлах окологривной группы обязывают к резекции чревного ствола и общей печёночной артерии. До этого необходимо пережать общую печёночную артерию – восстановление пульсации правой и левой печёночной артерии свидетельствует о функционировании коллатерального артериального кровообращения печени через нижнюю и верхнюю панкреатодуоденальную артерию. При интактном чревном стволе выделяется и перевязывается селезёночная артерия. Если удалось предварительно сформировать тоннель под поджелудочной железой, поджелудочная железа пересекается вдоль и слева от гастродуоденальной артерии. Проксимальная культя железы прошивается с отдельным ушиванием главного панкреатического протока. Выделяется и перевязывается селезёночная вена в месте впадения в верхнюю брыжеечную. Далее осуществляется мобилизация селезёнки, хвоста и тела поджелудочной железы. После отделения и смещения в сторону мобилизованной поджелудочной железы фасциально-клетчаточного футляра верхней брыжеечной артерии комплекс удаляется.

Если тоннель не удалось сформировать, что свидетельствует о вовлечении в опухоль передней полуокружности верхней брыжеечной вены, чаще всего в месте впадения селезёночной вены, то верхняя брыжеечная вена внизу, воротная вена вверху берутся на провизорные турникеты. Далее, после перевязки селезёночной артерии или резекции чревного ствола и общей печёночной артерии, осуществляется мобилизация селезёнки, хвоста и тела поджелудочной железы. Верхняя брыжеечная артерия выделяется слева на право и снизу вверх таким образом, что полностью обнажается на протяжении приблизительно 5 см. При этом чревно-брыжеечный промежуток должен быть освобождён от нервных и соединительнотканых элементов, поскольку почти всегда является местом внеорганный периневральной инвазии. Подозрение на инвазию верхней брыжеечной артерии обязывает к резекции верхней брыжеечной артерии на таком протяжении, чтобы обеспечить микроскопически радикальный характер операции. При этом важно учитывать, что циркулярная скелетизация или резекция сосуда на протяжении более 5 см приведёт к денервации кишки и секреторной диарее. Кроме этого, резекция чревного ствола и общей печёночной артерии в условиях резекции верхней брыжеечной артерии или циркулярной её скелетизации с перевязкой нижней панкреатодуоденальной артерии обязывает к восстановлению аорто-печёночного артериального кровообращения, поскольку при перевязке нижней панкреатодуоденальной артерии прерывается коллатеральное поступление артериальной крови в печень.

При подозрении на инвазию верхней брыжеечной вены производится её циркулярная резекция. Далее пересекается поджелудочная железа. Мобилизованный единым блоком комплекс удаляется.

Производится ангиопластика резецированных сосудов. При невозможности реконструировать сосуды путём сшивания «конец в конец» производится их протезирование. Принципиальным моментом операции является мобилизация комплекса «от сосудов».

Чревный ствол и общая печёночная артерия в абсолютном большинстве случаев могут быть резецированы без восстановления аорто-печёночного артериального кровообращения. При отсутствии адекватного артериального кровоснабжения печени необходимо осуществить восстановление аорто-печёночного артериального русла путём формирования сосудистого анастомоза «конец в конец», либо путём протезирования.

При резекции чревного ствола и общей печёночной артерии редко наблюдаются признаки декомпенсации кровообращения в желудке в виде изменения цвета органа. При появлении таковых, во избежание некроза желудка, показана гастрэктомия.

Панкреатэктомия. Показанием к операции является мультицентричное поражение органа, распространение опухоли тела поджелудочной железы на головку и хвост поджелудочной железы. В клинической практике поводом к панкреатэктомии чаще всего является опухоль головки поджелудочной железы с визуальными и пальпаторными данными, не позволяющими отвергнуть опухолевую природу изменений в теле и хвосте органа. К сожалению, срочная биопсия изменённых участков поджелудочной железы чаще всего не разрешает сомнений. Не игнорируя срочную гисто- и цитобиопсию, решение о панкреатэктомии приходится принимать на основании данных ревизии. Необходимо помнить: панкреатэктомия – в функциональном отношении наиболее тяжёлая операция на поджелудочной железе, неизбежно обуславливающая сахарный диабет и экскреторную недостаточность органа. Операция выполняется исключительно по онкологическим показаниям с надеждой на микроскопически «чистый» край удалённого препарата. Выполнение панкреатэктомии с целью избежать панкреатодигестивного соустья не допустимо!

Особенности операции. После мобилизации по Кохеру рекомендуем вскрыть сальниковую сумку, естественно, с отделением передне-верхнего листка брюшины, покрывающей брыжейку поперечной ободочной кишки, осуществить выделение верхних брыжеечных сосудов. Это позволит отвергнуть явную инвазию ветвей верхних брыжеечных сосудов. Далее ревизия сопряжена с мобилизацией комплекса «от сосудов». Освобождается общая печёночная артерия, чревный ствол. Выделяется исток гастродуоденальной артерии, исток селезёночной артерии, последние берутся на провизорные турникеты. Осуществляется скелетизация элементов гепатодуоденальной связки с отсепаровкой их фасциально-клетчаточных футляров и желчного пузыря в сторону поджелудочной железы.

Осуществляется попытка сформировать тоннель между верхней брыжеечной веной и поджелудочной железой. Невозможность сформировать указанный тоннель свидетельствует об опухолевой инвазии передней полуокружности вены. Вне зависимости от сформированного тоннеля, производится перевязка гастродуоденальной артерии и селезёночной артерии. При подозрении на инвазию верхней брыжеечной и воротной вены указанные сосуды берутся на подвешивающие лигатуры соответственно выше и ниже поджелудочной железы. После пересечения общего печёночного протока, желудка на границе тела и выходного отдела органа, начального отдела тощей кишки производится мобилизация селезёнки, хвоста и тела поджелудочной железы. Дальнейшая мобилизация слева на право может быть сопряжена с резекцией верхней брыжеечной и воротной вены, верхней брыжеечной артерии. Показания к резекции этих сосудов ставятся только при подозрении на

их инвазию и уверенности в радикальном характере операции. При интактной верхней брыжеечной артерии особое внимание уделяется скелетизации верхней брыжеечной артерии и освобождению чревно-брыжеечного промежутка. Если позволяет распространённость опухоли, циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии должна быть не более 5 см от её истока на аорте. Естественно, опухолевая инвазия паравазальных тканей на большем протяжении обязывает к их иссечению с целью выполнить микроскопически радикальную операцию. При этом более протяжённая скелетизация указанного сосуда приведёт к диарее, что, наряду с сахарным диабетом, синдромом мальабсорбции, практически исключает любое адьювантное лечение. Парааортальная лимфодиссекция на значительной площади от чревного ствола вверх до уровня нижней брыжеечной артерии внизу не выполняется, производится удаление всех подозрительных на опухолевое поражение узлов. Реконструкция начинается с ангиопластики тем или иным способом.

Адьювантная химиотерапия. Адьювантное лекарственное лечение необходимо всем без исключения радикально оперированным больным протоковым раком поджелудочной железы препаратами из группы антиметаболитов: гемцитабин, капецитабин, 5-фторурацил. Ввиду относительно низкой токсичности, предпочтение отдаётся гемцитабину (гемзар) в следующем режиме: 1000 мг/м² в/в капельно в течение 30 минут в 1, 8, 15 день, 28-дневный цикл, всего – 6 циклов. Перед назначением гемцитабина производится оценка экспрессии в опухолевой ткани трансмембранного транспортного белка hENT1 (human Equilibrative Nucleoside Transporter), ответственного за транспорт нуклеозидов и их аналогов, в том числе и гемцитабина, в клетку. Ингибирование hENT1 снижает цитотоксическое действие гемцитабина. При низкой экспрессии указанного белка предпочтение отдаётся фторпиримидиновым антиметаболитам (капецитабин, 5-фторурацил). Например, может быть использована такая схема адьювантного лечения: капецитабин (кселода) по 2500 мг/м² в сутки, внутрь после еды в два приёма, в течение 14 дней, трёхнедельный цикл, всего – 6 циклов. Или может быть рекомендована схема Мейо: 5-фторурацил – 425 мг/м² в/в струйно с 1 по 5 день с предварительным в/в введением кальция фолината – 20 мг/м², четырёхнедельный цикл, всего – 6 циклов.

Включение в адьювантное лечение, наряду с химиотерапией, радиотерапии пока не привело к улучшению показателей выживаемости среди больных раком поджелудочной железы по сравнению с адьювантной химиотерапией. Считается, что комбинированная химио- и радиотерапия в адьювантном режиме допускается у больных, перенесших гистологически доказанную нерадикальную операцию.

После операции больной ежеквартально проходит контрольное обследование, включающее: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию лёгких, исследование крови на СА-19.9 и РЭА. Указанные маркёры включаются в план контрольных исследований в том случае, если были повышены до операции. При сомнительных результатах УЗИ выполняется МРТ органов брюшной полости. При подозрении на метастазы в лёгких или средостении рекомендуется РКТ органов грудной полости.

2. Лечение больных нерезектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы

Критерии, выделяющие больных нерезектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы, представлены в разделе инструментальной диагностики. Под условно называемым нерезектабельным местнораспространённым раком поджелудочной железы, при отсутствии определяемых отдалённых метастазов, следует понимать инструментально выявляемую опухоль поджелудочной железы с инвазией окружающих

органов и структур, что исключает радикальное удаление опухоли. Под погранично резектабельным раком понимают такую распространённость опухоли, которая позволяет произвести её удаление, но с высокой вероятностью микроскопически нерадикальной операции (R1).

Ведущим методом инструментальной оценки резектабельности опухоли поджелудочной железы, как было отмечено выше, является рентгеновская компьютерная томография (РКТ). Лечение больных погранично резектабельным раком поджелудочной железы целесообразно начинать с нехирургических методов. Предполагается купированный синдром механической желтухи. Главной задачей лечения при нерезектабельном раке поджелудочной железы является перевод опухоли из нерезектабельного в резектабельное состояние. При погранично резектабельном раке поджелудочной железы главной задачей неoadъювантного лечения является создание условий для выполнения микроскопически радикальной операции (R0).

Преимущества неoadъювантного лечения:

- 1) Интервал времени для проведения предполагаемого неoadъювантного лечения позволяет выделить больных с неблагоприятным прогнозом в виде прогрессирования заболевания на фоне лечения и исключить их в дальнейшем из кандидатов на операцию;
- 2) Дооперационнопротивоопухолевое лечение оказывает воздействие на имеющиеся микрометастазы, что может благотворно повлиять на продолжительность жизни больного, в случае завершения комбинированного лечения;
- 3) Дооперационное противоопухолевое лечение возможно провести практически всем больным нерезектабельным, сомнительно резектабельным и резектабельным раком поджелудочной железы, в то время как после возможной операции, из-за осложнений и ухудшения общесоматического статуса больного, адъювантное лечение невозможно по меньшей мере у 25 % оперированных;
- 4) Дооперационное противоопухолевое лечение, подавляя микроотсевы по периферии первичной опухоли, позволяет с большей вероятностью рассчитывать на микроскопически радикальный характер предстоящей резекции.

Недостатками неoadъювантного лечения являются:

- 1) потенциальная возможность «переличить» больных – за время неoadъювантной терапии резектабельная опухоль может стать нерезектабельной;
- 2) гастроинтестинальная, гематологическая и другие виды токсичности неoadъювантного лечения могут поставить под сомнение возможность выполнения ГПДР с приемлемыми непосредственными результатами;

В настоящее время не существует общепринятой схемы неoadъювантного лечения больных нерезектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы. Учитывая склонность рака поджелудочной железы к ранней генерализации, неoadъювантное лечение должно основываться на системной химиотерапии. В тоже время, при нерезектабельном раке возможно включать в лечение радиотерапию, сопровождаемую химиотерапией в качестве радиосенсибилизатора. Остается спорным, приводит ли химиолучевая терапия к улучшению выживаемости больных по сравнению с одной химиотерапией. На первом этапе рекомендуется проведение системной химиотерапии (режимы, применяемые для лечения метастатического РПЖ) на протяжении 2-3 месяцев. Пациенты, у которых к этому времени не развивается прогрессирование заболевания могут получить дистанционную радиотерапию – РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр на фоне гемцитабина 600 мг/м² в/в капельно 1 раз в неделю – 6 недель, либо на фоне фторпиримидинов (капецитабин 1650 мг/м² в сутки в дни облучения). Альтернативой химиолучевому лечению местно-распространенного процесса является самостоятельное проведение химиотерапии по одной из схем, применяемых в лечении метастатического рака поджелудочной железы. При получении ответа на лечение, переводе

опухоли в резектабельное состояние, что крайне желательно, но редко достижимо, производится резекция поджелудочной железы: гастропанкреатодуоденальная резекция или дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы. Особенностью операции является выраженный постлучевой фиброз в зоне операции. Обычные трудности в определении границ опухолевой инвазии существенно возрастают. Бывает трудно идентифицировать структуры, выделение сосудов сопряжено с разделением многочисленных фиброзных наложений. Так, что нельзя быть уверенным даже в макроскопическом радикализме операции. Тем не менее, операция выполняется по обычному плану. Никаких особенностей реконструктивного этапа нет. Более того, постлучевой фиброз поджелудочной железы объективно уменьшает вероятность несостоятельности панкреатикодигестивного соустья. После резекции поджелудочной железы, независимо от результатов патоморфологического исследования удалённого препарата, рекомендуется адъювантная химиотерапия. При погранично резектабельном раке поджелудочной железы в качестве схемы неоадъювантной полихимиотерапии можно рекомендовать схему FOLFIRINOX: оксалиплатин – 85 мг/м² в/в капельно в течение 2 часов, иринотекан – 180 мг/м² в/в капельно в течение 1,5 часа, лейковорин – 400 мг/м² в/в капельно в течение 2 часов, 5-фторурацил – 200-400 мг/м² в/в струйно, 5-фторурацил – 2400 мг/м² в/в капельно в течение 46 часов. 2-недельный цикл – 3 цикла. В связи с относительно высокой токсичностью схемы, доза иринотекана может быть редуцирована до 150 мг/м², возможно отказаться от болюсного введения 5-фторурацила. Лечение предполагает купированную желтуху и удовлетворительное общее состояние больного. РКТ-контроль через 2 месяца после начала лечения.

3. Особенности лечения больных непROTOковым раком поджелудочной железы

Первичные опухоли поджелудочной железы, имеющие структуру непROTOкового рака, с клинических позиций можно разделить на две группы: первая – первичные экзокринные опухоли, имеющие структуру непROTOкового рака, и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

При выборе лечения больных первичными экзокринными непROTOковыми опухолями поджелудочной железы следует учитывать две особенности: первая – хирургическое лечение больных различными формами экзокринного непROTOкового рака ничем не должно отличаться от такового при протоковом раке поджелудочной железы, вторая – при любой форме экзокринного непROTOкового рака поджелудочной железы роль периоперационной химиотерапии остаётся неопределённой.

При нейроэндокринных опухолях (НЭО) поджелудочной железы важно морфологически и иммуногистохимически верифицировать диагноз до определения лечебной тактики. Причина этого кроется в том, что циторедуктивная операция по поводу высоко- и умереннодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (G1 и G2) является, в отличие от протокового рака, экзокринного непROTOкового рака и низкодифференцированного нейроэндокринного рака, вполне правомочной. По поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы правомочно выполнять такие операции, которые при экзокринном раке не показаны. Это – дистальная половинная резекция поджелудочной железы, дистальная резекция поджелудочной железы любого объёма с сохранением селезёнки, атипичная резекция любого отдела поджелудочной железы, даже энуклеация опухоли. Показания к указанным операциям – предмет особого рассмотрения, который не входит в задачи данного раздела клинических рекомендаций.

Естественно, хирургическая операция, по-возможности, должна преследовать цель микроскопически радикального удаления опухоли, сводящего вероятность развития локо-регионарного рецидива к минимуму. Актуальные вопросы в определении лечебной тактики при высоко- и умереннодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с отдалёнными метастазами: оперировать ли больного и каким должен быть объём операции? Если нет функциональных противопоказаний к хирургическому лечению, больного следует оперировать независимо от распространённости заболевания. Крайне желательно выполнить микроскопически радикальное удаление всех опухолевых проявлений в один или два этапа. Если это невозможно, допустимо осуществить удаление первичной опухоли с одноэтапным удалением части метастазов или вообще без удаления отдалённых метастазов с последующей лекарственной терапией и другими методами противоопухолевого лечения (радиочастотная деструкция, химиоэмболизация и т.д.). Основанием для такого лечебного подхода является относительно благоприятное течение заболевания, обусловленное особенностями биологии не низкодифференцированной нейроэндокринной опухоли.

Особенно высокая роль хирургического лечения у больных нейроэндокринными опухолями, обуславливающими тот или иной эндокринный синдром: инсулинома, гастринома, випома, нейроэндокринная опухоль, обуславливающая карциноидный синдром, и другие функционально активные опухоли, в том числе в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН-I, Вермера). Здесь особенно «агрессивный» хирургический подход оправдан имеющимся эндокринным синдромом, резко ухудшающим качество жизни и состояние больного. Естественно, по-возможности, следует прибегать к функционально более выгодным, экономным операциям на поджелудочной железе и других органах. Шире использовать методы локальной деструкции опухолевых очагов и регионарного эндоваскулярного лекарственного воздействия.

Низкодифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы является поводом к хирургическому лечению в объёме ГПДР или дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы только при уверенности в выполнении микроскопически радикальной операции. Выполнение циторедуктивной операции, в условиях крайне агрессивного течения заболевания и отсутствия высокоэффективного лекарственного лечения, не целесообразно. Жизнеугрожающее осложнение, например в виде дуоденального кровотечения, также может быть поводом к гастропанкреатодуоденальной резекции. Но в целом, роль хирургического метода в лечении больных низкодифференцированным нейроэндокринным раком поджелудочной железы предельно ограничена.

4. Особенности хирургического лечения больных метастатическими опухолями поджелудочной железы

Наиболее часто поджелудочная железа является мишенью гематогенных метастазов рака почки, толстой кишки, лёгкого, молочной железы и меланомы. У большинства больных метастазами в поджелудочной железе одновременно отмечаются метастазы в других органах, что отражает генерализацию заболевания и исключает целесообразность хирургического удаления метастазов в поджелудочной железе. Поводом к операции на поджелудочной железе по поводу её метастатического поражения чаще всего бывают метастазы рака почки, выявленные спустя годы после операции по удалению первичной опухоли. Причём, метастазы рака почки в поджелудочной железе могут быть солитарными – приблизительно у половины больных, а могут быть единичными и множественными. Последнее не исключает целесообразность и возможность их хирургического удаления при условии радикального

хирургического удаления метастазов рака почки в других органах, если таковые, конечно, имеются.

При принятии решения об операции и выборе объёма операции по поводу метастазов почечно-клеточного рака в поджелудочной железе необходимо учитывать: количество метастазов в поджелудочной железе, их локализацию в органе, наличие внепанкреатических метастазов, продолжительность временного интервала между удалением первичной опухоли и выявлением метастазов в поджелудочной железе, функциональное состояние больного с позиции переносимости им резекции поджелудочной железы.

Показания к резекции поджелудочной железы тем очевиднее, чем длительнее временной период, разделяющий удаление первичной опухоли и обнаружение метастазов в поджелудочной железе. Единичные и множественные метастазы в поджелудочной железе, как правило, локализованы таким образом, что позволяют выполнить резекцию поджелудочной железы. Вообще, при выборе объёма операции предпочтение следует отдавать левосторонним резекциям поджелудочной железы как менее травматичным и обуславливающим наименьший функциональный ущерб больному. При поражении метастазами почечно-клеточного рака хвоста органа целесообразна дистальная резекция не более половины поджелудочной железы, при локализации в теле органа – удаление хвоста и тела поджелудочной железы или срединная резекция поджелудочной железы при микроскопически «чистом» крае резекции. Последнее является главным условием выбора объёма резекции поджелудочной железы.

Все левосторонние резекции поджелудочной железы, включая дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, по поводу метастазов почечно-клеточного рака с онкологических позиций не требуют спленэктомии, поскольку метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочной железе не сопровождаются метастазами в лимфоузлах вокруг поджелудочной железы и в воротах селезёнки в частности. Но опыт свидетельствует, что технологически выполнить такую операцию нелегко, особенно при значительных размерах метастатической опухоли в поджелудочной железе.

При локализации метастазов в теле и головке поджелудочной железы возможна срединная резекция поджелудочной железы с атипичной резекцией головки органа. Естественно, не следует исключать из арсенала резекций поджелудочной железы по поводу метастазов панкреатодуоденальную резекцию, если иная резекция поджелудочной железы не обеспечивает микроскопически радикальный характер операции. Конечно, панкреатэктомии, как наиболее травматичной операции с тяжёлыми функциональными последствиями, следует избегать. Роль энуклеации отдельных метастатических узлов в поджелудочной железе пока не определена.

Хирургическая тактика при внепанкреатических метастазах, наряду с метастазами в поджелудочной железе, оправдана и должна основываться на возможности радикального удаления всех опухолевых проявлений в один или более этапов. Если такой возможности нет, от хирургического лечения лучше воздержаться. В целом синхронные метастазы в других органах являются редкостью. Наиболее часто резектабельные внепанкреатические метастазы определяются в печени и надпочечниках.

Целесообразность адьювантного лекарственного лечения, в виду отсутствия сколько-нибудь эффективных лекарственных препаратов, сомнительна.

4.1 Лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы

Задачей химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы является устранение болезненных симптомов и продление жизни. На протяжении многих лет единственным препаратом с доказанной активностью оставался гемцитабин. Недавно было показано, что комбинация FOLFOXIRI приводит к лучшим показателям общей выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабина (II, A). Ценой этому был рост токсичности, что делает возможным применение комбинации только у пациентов в удовлетворительном общем состоянии.

Другой альтернативой монотерапии гемцитабином является его комбинация с производными платины (оксалиплатином или цисплатином) (II, B) либо с капецитабином (II, B). Однако результаты исследований по применению этих комбинаций остаются противоречивыми.

Добавление эрлотиниба к гемцитабину привело к достоверному, хотя и клинически малозначимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с одним гемцитабином (I, A).

Оптимальная продолжительность химиотерапии не известна. При хорошей переносимости рекомендуется ее проведение до прогрессирования заболевания (C). У ослабленных больных показана монотерапия гемцитабином или симптоматическая терапия.

Для пациентов в удовлетворительном состоянии с прогрессированием после первой линии химиотерапии возможно проведение второй линии химиотерапии. Показано, что применение оксалиплатина с фторпиримидинами после гемцитабина достоверно увеличивает продолжительность жизни (2, B). Если на первой линии проводился режим FOLFOXIRI, то в качестве второй линии может применяться гемцитабин.

Табл. 4. Режимы химиотерапии, применяемые в лечении рака поджелудочной железы.

| Режимы, используемые в адьювантной терапии | |
|--|--|
| гемцитабин | 1000 мг/м ² в/в 1,8,15 дни каждые 4 недели. 6 курсов. |
| Капецитабин | 2000-2500 мг/м ² внутрь 1-14 дни каждые 3 недели. 8 курсов. |
| Режим Мейо | ЛВ 50 мг в/в струйно 1-5 дни + 5-ФУ 425 мг/м ² в/в струйно каждые 4 недели.. |
| Режимы, используемые в лечении местно-распространенного и метастатического рака | |
| FOLFOXIRI* | Иринотекан 150-180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день. |
| GemCap | Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + капецитабин 1600-1800 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день. |
| GemOX | Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + оксалиплатин 100-130 мг/м ² в/в 1 день. Начало очередного курса на 22-й день. |
| Гемцитабин + эрлотиниб | Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + эрлотиниб 100 мг/м ² в сутки постоянно. Начало очередного курса на 22-й день. |
| Гемцитабин | 1000 мг/м ² в/в 1,8,15 дни каждые 4 недели. 6 курсов. |

Список литературы

1. ОСОБАОР Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы.
2. Буклис Э. Р., Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии. – 2006. – Т. 16, No 6. – С. 79-86.
3. Андреев А.В., Ившин В.Г., Гольцов В.Р. Лечение инфицированного панкреонекроза с помощью миниинвазивных вмешательств // Анналы хирургической гепатологии. – 2015, Т. 20, №3 – С. 110-116.