

Хирургическое лечение и онкологические проблемы рака поджелудочной железы

Акимаса Накао

Отделение хирургии II Медицинской школы университета Нагойи, Япония

Несмотря на развитие более тонкой диагностической техники, обнаружение рака поджелудочной железы (ПЖ) на ранней стадии, по сравнению с раком дистального отдела общего желчного протока или раком большого дуоденального сосочка (БДС) остается сложной проблемой. Благодаря последним усовершенствованиям хирургической техники и применению обширных оперативных вмешательств частота резекций при раке ПЖ увеличивается. Однако после этих операций прогнозы по-прежнему плохие, что обусловливается в основном возникновением метастазов в печени. Недавние открытия молекулярной биологии вносят ясность в проблему рака ПЖ как системной болезни с возможностью развития скрытых метастазов в печень. В статье рассмотрены наш хирургический опыт и хирургические проблемы лечения рака ПЖ.

Введение

В Японии рак ПЖ занимает пятое место среди наиболее общих причин смерти от злокачественных новообразований [1]. Смертность, обусловленная раком ПЖ, в Японии неуклонно растет, в 1996 г. она достигла 17000 случаев [1]. За время, прошедшее после первой успешной панкреатодуоденальной резекции, произведенной А. Whipple и соавт., было разработано множество различных видов реконструктивных операций на пищеварительном тракте при этой операции [3–5]. Тем не менее частота резекций остается низкой, а прогнозы при раке ПЖ – плохими. Региональная панкреатэктомия, введенная J. Fortner [6], произвела впечатление на многих японских хирургов-панкреатологов. Впоследствии частота резекций постепенно повысилась, но послеоперационные прогнозы остаются плохими. В настоящей статье представлены наш хирургический опыт, а также недавние успехи молекулярной биологии в изучении рака ПЖ.

Материал и методы

Изолированная панкреатэктомия с использованием метода катетерного шунтирования воротной вены

В 1981 г. мы разработали специальный (атромбогенный) катетер для шунтирования воротной вены с целью декомпрессии портальной системы и для предотвращения ишемии печени, которая может возникнуть в ходе резекции как

одной воротной вены, так и в сочетании с резекцией печеночной артерии (рис. 1) [7, 8]. С тех пор мы активно оперируем, производя обширные резекции, включающие в себя резекцию воротной вены [9, 10] с использованием названного выше метода шунтирования в сочетании с расширенной лимфоаденэктомией и диссекцией внепанкреатического нервного сплетения (рис. 2 и 3).

С 1981 по 1998 г. резекция была выполнена у 182 больных раком протока ПЖ. Резекция воротной вены произведена у 126 (69%) больных. Общая выживаемость с учетом операционной и госпитальной летальности, согласно заключительному анализу японского общества панкреатологов, показана на рис. 4. Послеоперационный прогноз при I и II стадиях был относительно хорошим, но при IVa и IVб стадиях, несмотря на большой объем оперативного вмешательства, он остается плохим. Важно отметить, что у 75% больных резекции производятся при запущенной IVa или IVб стадии заболевания.

Результаты

Патогистологические и иммуногистохимические исследования резецированных препаратов

Определение показаний к панкреатэктомии или панкреатодуоденальной резекции при раке головки ПЖ – одна из ключевых проблем в хирургии рака этой локализации. Важно знать глубину инвазии опухоли от головки ПЖ к ее телу или хвосту. Однако до операции очень трудно оп-

Таблица 1. Сведения о возникновении рецидива и метастазов рака ПЖ

Авторы	Год	Число наблюдений	Печень	Местно	Брюшина	Кости	Легкие
			%				
М. Kayahara и соавт. [24]	1993	30	60	83.3	40		
S. Takahashi и соавт. [25]	1995	25	80	100	56	24	56
C. Sperti и соавт. [26]	1997	78	62	72	6		
A. Nakaо и соавт. [27]	1997	76	57	34	41	3	1

ределить степень распространения рака ПЖ по ее паренхиме. В этом помогает интраоперационная экспресс-диагностика с использованием замороженных срезов. Вместе с тем из-за плохой фиксации препарата и распространенного фиброза соединительной ткани интраоперационная экспресс-диагностика с использованием традиционной окраски свежих замороженных срезов гематоксилин-эозином не всегда дает возможность определить маленькие опухолевые очаги. В нашей серии при изучении препаратов головки ПЖ после панкреатэктомии распространение рака от головки ПЖ к ее телу или хвосту всегда обнаруживалось в результате комбинации традиционной окраски гематоксилин-эозином и иммуногистохимического анализа с использованием антикарциноэмбрионального антигена (СЕА) и карбогидратного антигена (СА) 19-9 [12, 13]. С помощью интраоперационного экспресс-иммуноанализа [14, 15] в комбинации с традиционной экспресс-диагностикой можно более точно установить распространение рака по ткани ПЖ. Мы стремимся сохранить тело и хвост ПЖ, если в ходе экспресс-анализа распространения рака от ее головки к телу или хвосту не было обнаружено [10].

Кумулятивная выживаемость с учетом метастазов в лимфоузлы показана на рис. 5. Выживаемость в группе без метастазов в лимфоузлы (N_0) была существенно выше, чем в группе с метастазами в лимфоузлах (N_1 , N_2 и N_3). Случаи наличия метастазов в парааортальных лимфоузлах при раке головки ПЖ составили 26% (16) и 13% (17) – при раке ее тела и хвоста. Метастазы в перигастральные лимфоузлы при раке головки ПЖ отмечали только в нижнепилорических лимфоузлах (14% наблюдений) [16]. На основании этих дан-

ных пилоросохраняющую панкреатодуоденальную резекцию можно считать показанной при отсутствии перигастральных метастазов и прорастания опухоли серозной оболочки или двенадцатиперстной кишки.

Кумулятивная выживаемость при наличии инвазии по линии резекции показана на рис. 6. Выживание в течение более 2 лет после операции наблюдалось в группе, где в линии резекции не было обнаружено раковой инфильтрации. В хирургии рака ПЖ резекция воротной вены необходима с целью дополнительной мобилизации органов для резекции в пределах здоровых тканей [18, 19]. С недавних пор для более точной диагностики возможной инвазии воротной вены опухолью применяется интраоперационное УЗИ датчиком, расположенным в воротной вене [20, 21].

Рак ПЖ часто прорастает парапанкреатическое нервное сплетение. Прогноз для жизни при наличии его раковой инвазии значительно ухудшается [22]. Вместе с тем, следует знать, что полное удаление парапанкреатического нервного сплетения (особенно удаление нервного сплетения вокруг верхней брыжеечной артерии) вызывает тяжелую послеоперационную диарею. Недавно стало возможным диагностировать инвазию опухоли во вторую порцию нервного сплетения головки ПЖ, используя внутриворотальное УЗИ [23]. В нашей клинике при отсутствии у больного опухолевой инвазии во вторую порцию нервного сплетения головки ПЖ левое полуциркулярное нервное сплетение вокруг верхней брыжеечной артерии сохраняется для предупреждения развития тяжелой послеоперационной диареи.

Таблица 2. Сведения об обнаружении клеток рака ПЖ в периферической крови, костном мозге и ткани печени

Авторы	Год	Ткань	Частота обнаружения
M. Tada и соавт. [34]	1993	Периферическая кровь, K-ras	2 из 6 (33%)
H. Juhl и соавт. [33]	1994	Костный мозг, иммуноокраска	15 из 26 (58%)
S. Inoue и соавт. [39]	1995	Ткань печени, K-ras	13 из 17 (76%)
S. Nomoto и соавт. [31]	1996	Периферическая кровь, K-ras (послеоперационный период)	10 из 10 (100%)
N. Funaki и соавт. [36]	1996	Периферическая кровь, CEAmRNA	3 из 9 (33%)
T. Aihara и соавт. [37]	1997	Периферическая кровь, кератин 19mRNA	2 из 38 (5%)
F. Miyazono и соавт. [38]	1999	Периферическая кровь, CEAmRNA	13 из 21 (61.9%)

Послеоперационные рецидивы

Даже при обширных операциях с изолированной панкреатэктомией часто развиваются внутрипеченочные метастазы, локальные рецидивы и внутрибрюшинные метастазы, обуславливающие плохой послеоперационный прогноз (табл. 1) [24–27]. Основной по частоте причиной неблагоприятного послеоперационного прогноза при раке ПЖ является возникновение метастазов в печени. При угрозе такого рецидива необходимо хирургическое лечение в комбинации с эффективной адъювантной терапией.

Скрытые и микрометастазы

Благодаря успехам иммуногистохимии и молекулярной биологии стало возможным внести ясность в вопрос о скрытых и микрометастазах при раке ПЖ. Случаи обнаружения раковых клеток при цитологическом исследовании промывной абдоминальной жидкости с использованием традиционных окрасок составляют 0–17% [28, 32]. Однако было сообщено о высоком показателе (57%) обнаружения раковых клеток при иммуноцитохимической окраске с использованием моноклональных антител против опухоль-ассоциированных антигенов и цитокератинов [33]. Также наблюдались высокий процент мутаций K-ras-онкогена в 12-м кодоне в опухоли ПЖ. Скрытые клетки рака ПЖ были выявлены в периферической крови [34–38], костном мозге [33] и печени [39] путем изучения K-ras, CEAmRNA, Keratin

19mRNA наряду с иммуноцитохимическим анализом (табл. 2).

Скрытые метастазы в лимфоузлах при раке ПЖ также обнаруживались при исследовании K-ras-онкогена [40].

Обсуждение

В Японии за последние 20 лет получила развитие техника оперативных вмешательств при раке ПЖ и увеличилась частота резекций, что способствовало улучшению прогноза при этом заболевании. Однако прогноз у больных с IV стадией рака ПЖ все еще остается плохим даже при проведении расширенных операций. Причиной такого положения является высокий процент рецидивов. Скрытые и микрометастазы точнее диагностировались при иммуноцитохимических и молекулярно-биологических исследованиях. На основании этих данных рекомендуется адъювантная мультимодальная терапия с целью воздействия на скрытые и микрометастазы в комбинации с радикальной операцией. Предоперационная перфузионная химиотерапия печени [41] или интраоперационная лучевая терапия [42, 43] может способствовать уменьшению частоты метастазирования в печень и локального рецидива. Тем не менее эффективность адъювантных мультимодальных методов лечения требует подтверждения. Необходимо шире использовать более эффективную адъювантную терапию.

Список литературы см. в английском варианте.