



БЪЛГАРСКО ХИРУРГИЧЕСКО ДРУЖЕСТВО

www.bss.dir.bg E-mail: secbss@yahoo.com

Проект !

**РАК НА ПАНКРЕАСА
СТАНДАРТ ЗА ДОБРА
КЛИНИЧНА ПРАКТИКА**

РАК НА ПАНКРЕАСА СТАНДАРТ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА¹

Честота.

Заболеваемостта от рак на панкреаса варира в света от 2,2 до 18 случая на 100 000 население. По данни на Националния онкологичен регистър (1999 г.) в България честотата му достига 11,2 на 100 000 население. С цял от 3,2% сред всички карциноми, този рак се нарежда на трето място по честота само сред тези на гастроинтестиналния тракт.

Заболяването зачестява по-силно в Канада, САЩ, Нова Зеландия и умерено в европейските страни. Подобна тенденция се отчита добре и в нашата страна.

Два пъти по-често боледуват мъжете. По-висока е честотата у хора над 50-годишна възраст, както и у представители на черната раса.

Рискови групи: 1) Пушачи – рискът нараства пропорционално с количеството изпушени цигари. 2) Професионален риск сред работници от металургични, химически, дървопреработващи, коксови заводи. 3) Хроничен фамилен панкреатит. 4) Хроничен калцифициращ панкреатит. Допуска се влияние на диабета (диабетогенен фактор?) и на алкохола.

Генетика.

Биомолекулярните корелации се проучват. Ракът на панкреаса, съдържащ диплоидна ДНК, е свързан с по-добра прогноза от по-честите случаи с карциноми, съдържащи ануплоидна ДНК. Мутации са намерени основно в онкогена K-ras и тумор-супресорния ген p 53. При фамилни и спорадични случаи са констатирани асоциирани мутации в гени MADH4, CDKN2, ARMET, BRCA2 и др. Панкреасната канцерогенеза подлежи на по-нататъшно изясняване.

Патоморфологична характеристика.

Ракът на панкреаса се локализира в главата, тялото и опашката на жлезата. Границите на анатомичните области са:

- тумор на главата на панкреаса: в дясно от левия контур на v. mesenterica sup. Processus uncinatus е част от главата;
- тумор на тялото на панкреаса: между левия контур на v. mesenterica sup. и левия контур на аортата.
- тумор на опашката на панкреаса: между левия контур на аортата и хилуса на далака;
- Мултифокална форма: описва се по отделно анатомичната локализация на всеки отделен тумор.

¹ При съставяне на стандарта са използвани данни от Националния раков регистър, издания на колектива на СБАЛО и Стандартът, утвърден от Българското научно дружество по гастроентерология, 2004 г.

Забележка: Първичната мултифокалност, наблюдавана при около 25% от случаите, представлява синхронно развитие на тумор в няколко участъка на жлезата.

TNM – КЛАСИФИКАЦИИ ПРИ ТУМОРИТЕ НА ПАНКРЕАСА

А. При тумори в областта на ampulla Vateri

T – първичен тумор

Tx – първичният тумор не може да се оцени

T0 – няма данни за първичен тумор

Tis – carcinoma in situ

T1 – туморът е ограничен в ampulla Vateri или сфинктера на Oddi

T2 – туморът инфилтрира дуоденалната стена

T3 – туморът инфилтрира и панкреаса, но на дълбочина не по-голяма от 2 см

T4 – туморът инфилтрира панкреаса на дълбочина по-голяма от 2 см и/или инфилтрира съседни органи

N – метастази в регионалните лимфни възли*

Nx – метастазите в регионалните лимфни възли не могат да се оценят

N0 – няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 – има метастази в регионалните лимфни възли

Забележка: *Регионалните лимфни метастази включват: горни и долни панкреатични, предни и задни панкреатико-дуоденални, пилорни, проксимални мезентериални лимфни възли и тези около ductus choledochus. Не се включват лимфните възли около опашката на панкреаса и хилуса на слезката, тъй като се считат като далечни метастази.

M – далечни метастази

Mx – далечни метастази не могат да се установят

M0 – няма далечни метастази

M1 – налице са далечни метастази

pTNM кореспондира на T, N и M категориите, pN0 – хистологичното изследване на материала от лимфаденектомията включва задължително 10 и повече лимфни възли.

Групиране по стадии

0 стадий – Tis N0 M0

1 стадий – T1 N0 M0

2 стадий – T2-3 N0 M0

3 стадий – T1-2-3 N1 M0

4 стадий – T4 всяко N M0

всяко T всяко N M1

Б. Екзокринни тумори на панкреаса

T – първичен тумор

Tx – първичният тумор не може да се установи

T0 – няма данни за първичен тумор
Tis – carcinoma in situ
T1 – туморът е ограничен в панкреаса и е 2 см или по-малко в най-големия си размер
T2 – туморът е ограничен в панкреаса и е по-голям от 2 см в най-големия си размер
T3 – туморът инвазира директно една от следните структури: дуоденум, холедох или перипанкреатични тъкани¹
T4 – туморът инвазира директно една от следните структури: стомах, далак, колон или съседни големи кръвоносни съдове²
Забележка: 1. Перипанкреатичните тъкани включват околната ретроперитонеална мастна тъкан (ретроперитонеалната мека тъкан или ретроперитонеалното пространство), включително мезентериума (мезентериалната мастна тъкан), мезоколона, оментума и перитонеума. Директната инвазия на жлъчните пътища и дуоденума включва ampulla Vateri. 2. Съседните кръвоносни съдове са порталната вена, цъолиачната артерия, горната мезентериална и общите хепатални артерии и вени (без съдовете на слезката).

N – метастази в регионалните лимфни възли*

Nx – метастазите в регионалните лимфни възли не могат да се определят
N0 – няма метастази в регионалните лимфни възли
N1 – налице са метастази в регионалните лимфни възли
N1a – налице са метастази в единичен лимфен възел
N1b – налице са метастази в множество регионални лимфни възли

Забележка: *Регионалните лимфни възли включват: перипанкреатичните, в lig. hepatoduodenale, ретроперитонеални, по хода на a. mesenterica sup., парааорталните, инфрапилорните, субпилорните и около tr. coeliacus. Панкреатично-лиеналните и в хилуса на слезката са включени само при тумори в тялото и опашката на панкреаса.

M – далечни метастази

Mx – далечните метастази не могат да се установят
M0 – няма далечни метастази
M1 – налице са далечни метастази
pTNM кореспондира на T, N и M категориите, pN0 – хистологичното изследване на материала от лимфаденектомията включва задължително 10 и повече лимфни възли.

Групиране по стадии

1 стадий - T1-2 N0 M0
2 стадий – T3 N0 M0
3 стадий – T1-2-3 N1 M0
4A стадий – T4 всяко N M0
4B стадий - всяко T всяко N M1

Факултативни разширения на TNM класификацията – 16-17-18-19

PT3a – Туморът се разпространява пряко върху стомаха, колона или далака

PT3b – Туморът се разпространява пряко върху съседните големи съдове

PN1a – Метастаза (метастази) в един-единствен регионален лимфен възел

PN1b – Метастази в множество регионални лимфни възли

PM1a – Метастази само в нерегионални лимфни възли

PM1b – Метастази с други локализации, с изключение на перитонеума и плеврата

PM1c – Метастази по перитонеума и плеврата

PN
PM

“mi” - микрометастази

“Mii” – Туморни клетки в костен мозък или в перитонеални промивки

Патологоанатомична pTNM –класификация

PT, pN, pM

PTNM + “Y” – проведена предоперативна лъче- и/или химиотерапия

PTNM + m - наличие на синхронни тумори (в скоби техният брой)

Градиране (Grading)

G1 - добре диференцирани

G2 – умерено диференцирани

G3 –лошо диференцирани

G4 - недиференцирани

R-класификация

RX – наличието на остатъчен тумор не може да се прецени

R0 – няма остатъчен тумор

R1 – микроскопичен остатъчен тумор

R2 – макроскопичен остатъчен тумор

Класификация по МКБ

157	Злокачествено новообразувание на панкреаса
157,0	Глава на панкреаса
157,1	Тяло на панкреаса
157,2	Опашка на панкреаса
157,3	Панкреатичен канал
157,4	Лангерхансови острови
157,8	Други
157,9	Неуточнена част

**Хистологична класификация на туморите на екзокринния панкреас
(с кодиране ICD-O)**

2.1. Епителни тумори	
I. Доброкачествени тумори	
II. Borderline-тумори (тумори с несигурно биологично поведение)	
III. 1. Муцинозно-кистозен тумор с умерена степен на епителна дисплазия	8470 /1
II. 2. Интрадуктален папиларно-муцинозен тумор с умерена степен на епителна дисплазия	8503/1
II. 3. Солиден псевдопапиларен тумор	8452/1
III. Злокачествени тумори	
III. 1. Дуктална епителна дисплазия от тежка степен /карцином in situ/	8500/2
III. 2. Дуктален аденокарцином	8500/3
III. 2. 1. Муцинозен некистозен карцином	8480/3
III. 2. 2. Пръстеновидноклетъчен карцином	8490/3
III. 2. 3. Аденосквамозен карцином	8560/3
III. 2. 4. Недиференциран (анапластичен) карцином	8021/3
III. 2. 5. Смесен дуктално-ендокринен карцином	8154/3
III. 3. Остеокластоподобен гигантоклетъчен тумор	8030/3
III. 4. Серозен цистаденокарцином	8441/3
III. 5. Муцинозен цистаденокарцином	8470/3
III. 5. 1. – неинвазивен	8470/2
III. 5. 2. – инвазивен	8470/3
III. 6. Интрадуктален папиларно-муцинозен карцином	8503/3
III. 6. 1. – неинвазивен	8503/2
III. 6. 2. – инвазивен (папиларно-муцинозен карцином)	8503/3
III. 7. Ацинозен карцином	8550/3
III. 7. 1. Ациноклетъчен кистаденокарцином	
III. 7. 2. Смесен ациноклетъчен –ендокринен карцином	
III. 8. Панкреатобластом	8971/3
III. 9. Солиден псевдопапиларен карцином	8452/3
III. 10. Други карциноми	
2.2. Неепителни тумори	
2.3. Туморни метастази	

Честота на хистологичните типове карциноми и други злокачествени тумори

Около 75% от туморите на панкреаса са локализирани в главата, около 20% - в тялото, около 5% - в опашката. Разпределение по хистологични типове: аденокарциноми – 80%; аденосквамозни карциноми – 4%; гигантоклетъчни карциноми – 4%; кистаденокарциноми – 2%; ациноклетъчни карциноми – 2%; панкреатикобластоми – 1%; папиларно-кистични карци-

номи – 1%; анапластични карциноми – 1%; микроаденоми – 1%; лимфоми – 1%; саркоми – 1%.

Начин на разпространение

Директна инфилтрация (по съседство):

- Рак на главата: холедох, дуоденум, стомах, v. portae, a. hepatica, tr. coeliacus.
- Рак на тялото: аорта, colon transversum, стомах, дуоденум, начална част на йеюnum, a. et v. mesenterica sup., a. et v. lienalis, далак;
- Рак на опашката: далак, лиенални съдове, colon transversum, стомах, ляв бъбрек, ляв надбъбрек

Метастазиране: лимфогенно (вж. TNM-класификацията) и хематогенно – по порталното, portoкавното и порто-вертебралното кръвообръщение.

Имплантиция: по панкреасната протокова система (при обтурация), по перитонеалната повърхност (при авансирал тумор).

Диагноза

Клинична картина. Началната симптоматика е неспецифична: горно- и долнодиспептичен синдром, болезненост, отслабване на тегло, анорексия, гадене, лесна уморяемост. Появата на обтурационна жълтеница, понякога предшествана от болезненост и сърбеж, е алармиращ симптом. Развитието на системно повръщане (дуоденална стеноза), упорита и трудно овладима болка в кръста (инфилтрация) са белези за прогресия на тумора. Мигриращ повърхностен тромбоз (синдром на Трусо), необясним новооткрит захарен диабет са тревожни симптоми, изискващи диагностично изясняване за състоянието на панкреаса.

Физикални белези: иктер, хепатомегалия, палпиращ се жлъчен мехур (симптом на Курвоазие), палпируем абдоминален тумор, загуба на телесна маса.

Лабораторни изследвания: ускорена СУЕ; повишен фибриноген; лимфоцитопения; холестаза – повишен билирубин и директна фракция; повишени алкална фосфатаза и гама-глутамилтранспептидаза, раздвижени аминотрансферази; нарушен глюкозен толеранс.

Туморни маркери: повишение на СЕА, СА 19-9, СА-50, ТРА (тъканен полипептиден антиген) и др. Не са органоспецифични. Подходящи са за постоперативен контрол на рецидивите.

Инструментална диагностика:

Ехографията описва често хипоехогенна маса, разширени екстра- и интрахепатални жлъчни пътища, дилатиран мехур, дилатиран панкреасен канал, инвазия към v. portae. Последната, както и отношението към други магистрални съдове, се изяснява с доплерова ехография. Ендолуменната ехография увеличава възможността за ранна диагноза.

Компютърната томография дава възможност за по-добро очертаване на панкреасния тумор и прилежащите анатомични структури, не зависи от субективизма на изследващия. Спирална КТ с контрастно усилване и ангио-КТ позволяват прецизиране на резектабилността.

И ехографията, и компютърната томография са подходящи за първично откриване на тумора на извънпанкреасното разпространение и на чернодробни метастази. Позволяват съчетание с целенасочена перкутанна тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ). Ядреномагнитният резонанс (MRI) няма доказани предимства пред КТ.

Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) и перкутанната трансхепатална холангиография (ПТС) се прилагат самостоятелно, а при необходимост последователно, особено при болни с обтурационен иктер. Използват се за визуализиране на тумора, уточняване на локализацията му, предоперативно определяне на резектабилността, диференциална диагноза. Ендоскопското изследване позволява биопсия на тумори на ампулата и папила Фатери, събиране на панкреасен сок или четкова биопсия с последваща цитология. Двата метода могат да прераснат в лечебни.

Селективната ангиография (цъолиакография) се използва за оценка на инвазията към големи съдове и за определяне на вариетети в съдовата анатомия.

Лапароскопия се използва за уточняване на малки чернодробни, перитонеални и метастази по оментума. В съчетание с лапароскопска ехография позволява по-прецизно предоперативно стадиране на тумора.

Лечение

Само хирургичните методи имат лечебен потенциал. Едва около 3% от туморите са резектабилни (незадоволителна ранна диагностика). Резектабилността се определя чрез резултатите от предоперативните инструментални изследвания и основно – чрез интраоперативна експлорация.

Показанията за операция са: обтурационен иктер, дуоденална стеноза, наличие на тумор, инкурабилна болка, усложнение от инфилтрация на друг съседен орган (стомах, колон, далак, бъбрек).

Предоперативна подготовка. Тя е наложителна при: а) съпътстващ или предходен диабет; б) дълготраен и/или интензивен иктер; в) хипопротеинемия, анемия; г) смущения в кръвосъсирването; д) придружаващо заболяване на други органи и системи.

Резектабилност. Дискутират се предоперативни критерии за нерезектабилност: инвазия на *a. mesenterica sup.*, инвазия на *v. portae*, инвазия на *a. gastroduodenalis*, увеличени перипанкреатични лимфни възли, диаметър на тумора над 6 см, загуба на тегло над 25%, дилатация на стомаха, инфилтрация на дуоденалната стена. Консунсус има само за сигурността на следните критерии за нерезектабилност: инвазия на *tr. coeliacus*, загуба

на телло над 25%, инкурабилни болки в кръста, диаметър на тумора над 5 см.

Интраоперативната експлорация изисква отваряне на bursa omentalis и мобилизация на дуоденума по Kocher. Необходимо е хистологично потвърждение на карцинома интраоперативно (ТАБ, ексцизия, лимфни възли). Туморът е нерезектабилен при инфилтрация на съдови структури: v. portae (над 1-2 см), a. et v. mesenterica sup., a. hepatica. tr. coeliacus, аорта. Видимо резектабилен тумор е безперспективен при стадий T₃₋₄, при регистриране на далечни лимфогенни и хематогенни метастази.

Палиативни процедури

Монтиране на ендоскопски стент, назобилиарен дрен, външен перкутанен трансхепатален дренаж (ПТД).

Палиативни операции

Показани са при стадии T₃₋₄ за ампуларни тумори и T_{2,3,4} – при тумори на екзокринния панкреас. Палиативните операции са:

1. Билиодигестивни анастомози (БДА) - при обтурационен иктер. С подобри резултати са анастомозите между хепатикохоледоха и йеюнална бримка (Y-бримка по Ру).
2. Гастроентероанастомоза (ГЕА) –при дуоденална стеноза
3. Вирсунгойеюноанастомоза (при обтурационен панкреатит).
4. Комбинирани техники между 1, 2 и 3.
5. Обезболяващи процедури – спланхниктотомия; инфилтрация на pl. (ganglion) coeliacus с алкохол, фенол.

Радикални операции

1. Панкреатодуоденална резекция (Kausch, Whipple) - при карцином на главата на панкреаса, при ампуларен карцином.
2. Пилоросъхраняваща дуоденопанкреатична резекция – при ампуларен карцином без метастази.
3. Тотална панкреатектомия - при карцином на тялото на панкреаса; мултифокалност с ограничени в границите на жлезата тумори; техническа невъзможност за извършване на анастомоза с панкреаса.
4. Лява (дистална) хемипанкреатектомия - при карцином на опашката на панкреаса (обем на резекция 50 – 75% от паренхима) и на тялото (обем на резекция 85-90%)
5. Ексцизия на папилата – онкологичната радикалност е оспорима. Може да бъде изпълнена и ендоскопски. Допустима при пациенти с висок оперативен риск.

Следоперативни усложнения и профилактика

Най-честите ранни усложнения са: остър панкреатит (медикаментозна профилактика), инсуфициенция на анастомозата с панкреаса (дренаж на d. pancreaticus, усъвършенствана техника на анастомозата, обшиване на

остатъка на панкреаса, перназална сонда), хеморагии, сепсис (антибиотична профилактика).

Далечни усложнения: забавено изпразване на стомаха, стеноза на анастомозата, малнутриция, инсуфициенция на екзокринния панкреас, следоперативен захарен диабет, рецидив на заболяването. Изискват следоперативен контрол от хирург, гастроентеролог, онколог и медикаментозно лечение.

Смъртността през последните 2 десетилетия намалява значително под 10%, а в избрани серии достига 5-6%. Морбидитетът остава непренебрежим и варира между 35-45%. Няма сигнификантна разлика в смъртността и усложненията в зависимост от опита на хирурга, но е налице значима корелацията на морбидността с броя на оперираните болни от един хирург.

Химиотерапия. Има ограничен обем в палиативното лечение на рака на панкреаса.

Лъчетерапия. Използва се за лечение на рака на панкреаса както като адювантна терапия след резекция, така и за лечение на локално напреднали, нерезектабилни тумори.

Прогноза.

До 1985 г. общата 5-годишна преживяемост се отчита 0,4%, а при пациентите, подложени на резекция – под 5%. Сега резултатите са променени: сигнификантно е понижена оперативната смъртност (до 0-5%), а 5-годишната преживяемост варира между 14% и 33%.

Преживяемостта след резекция за рак на главата на панкреаса остава по-ниска (17-19%), отколкото при ампуларен рак (над 40%). Резултатите след резекция на карциноми в тялото и опашката на панкреаса са по-неблагоприятни: 2-годишна преживяемост - около 15%, 5-годишна преживяемост - до 8%.

Не се отчита разлика в смъртността при пациенти, по-възрастни от 70 години, спрямо другите възрастови групи, както и в преживяемостта при минимална инвазия в стената на v. portae, респективно на v. mesenterica sup. и изпълнена радикално операция.

Д. Дамянов