



RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

Rīgas Stradiņa Universitāte

Rezidentūras studiju fakultāte

Specialitāte “Ķirurgs”

**Aizkuņģa dziedzera vēžā radikālās ķirurģiskās
ārstēšanas analīze Latvijas Onkoloģijas centrā.**

Diplomdarbs

Kirills Fokins

St.apliecības Nr. 18-010334

Darba vadītājs: Asoc. Profesors A. Sīviņš

2023

Kopsavilkums

Ievads: Aizkuņģa dziedzeris ir onkoloģiska saslimšana ar agresīvu gaitu un slikti ilgtermiņa dzīvildzes prognozi. Pēc 2020.gada PVO datiem kopējā vēža incidences pasaulē aizkuņģa dziedzera ierindojas 12.vietā. Mirstības ziņā - 7.vietā. Izolēti aplūkojot Latviju, tā incidences ziņā ierindota divpadsmitajā vietā, mirstības ziņā - piecpadsmitajā vietā pasaulē. Radikāla ķirurģiska ārstēšana tiek uzskatīta par galveno ārstēšanas veidu aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā.

Metodes: Tika veikts retrospektīvs pētījums, iekļaujot pacientus, kuri saņēmuši radikālu ķirurģisku ārstēšanu sakarā ar aizkuņģa dziedzera audzēju laika posmā no 2016.gada 1.janvāra līdz 2022.gada 31.decembrim. Visi pacienti bijuši stacionāri Rīgas Klīniskajā Universitātes slimnīcā, stacionārā "Latvijas Onkoloģijas centrs". Tika veikta operatīvās taktikas, pēcoperācijas komplikāciju, pēcoperācijas perioda, ilgtermiņa dzīvildzes un mirstības analīze. Papildus noteikta riska faktoru korelācija ar pacientu mirstību.

Rezultāti: Ķirurģisku ārstēšanu kopumā saņēmuši 176 pacienti, no tiem 138 (78,4%) sakarā ar adenokarcinomas diagnozi un 38 (21,6%) ar neuroendokrīna audzēja diagnozi. Kopumā 76 (43,2%) pacientiem novērotas komplikācijas pēc ISGPS un Clavien-Dindo klasifikācijas. Izvērtējot pacientu mirstību, konstatēta spēcīga korelācija ar stacionēšanas ilgumu ITN ($p=0.013$), audzēja stadiju ($p=0,002$), postoperatīvu komplikāciju esamību ($p=0,003$) un audzēja histoloģisko diagnozi ($p=0,001$). Piecu gadu dzīvildze adenokarcinomas grupā bija 15,1% un 82,4% neuroendokrīno audzēju grupā. Papildus salīdzinot mezopankreatisko ekscīziju (MPE) un standarta limfadenektomiju, konstatēts, ka veicot MPE, pagarinās operācijas laiks, stacionēšanas ilgums ITN un onkoloģijas nodaļā, taču tiek izmeklēts lielāks skaits limfmezglu, kas ir pozitīvs radikalitātes un labas prognozes rādītājs.

Secinājumi: Pētījums pierāda, ka Latvijas Onkoloģijas centrā pacientu ilgtermiņa dzīvildze adenokarcinomas un neuroendokrīno audzēju grupās ir pielīdzināma citos pētījumos aprakstītajiem datiem. Neskatoties uz to, ir augsta pēcoperācijas komplikāciju incidence, kas norāda uz vajadzību pēc uzlabojumiem postoperatīvajā pacientu aprūpē.

Summary

Introduction: Pancreatic cancer is an aggressive oncologic disease with poor long term survival prognosis. According to the WHO data pancreatic cancer is in the 12th place in the world by incidence. Mortality wise it is in 7th. Latvia is in 12th place by incidence and 15th by total mortality. Radical surgical intervention is considered main line of treatment for patients with pancreatic cancer.

Methods: Retrospective study was performed, with patients undergoing radical curative surgical treatment from January 1st, 2016 to December 31st 2022. Patients underwent surgical treatment at Rigas Clinical University hospital “Latvian Oncology Center”. Analysis of surgical technique, postoperative complications, postoperative hospital stay, long term survival and mortality was performed. Additionally correlation between mortality and risk factors was analyzed.

Results: In total 176 patients received surgical treatment- 138 (78,4%) with adenocarcinoma diagnosis and 38 (21,6%) with neuroendocrine tumour diagnosis. In total 76 (43,2%) patients developed postoperative complications according to ISGPS and Clavien-Dindo classifications. Mortality analysis showed strong correlation with prolonged ICU stay ($p=0,013$), cancer stage ($p=0,002$), postoperative complications ($p=0,003$) and histological diagnosis ($p=0,001$). 5-year survival of adenocarcinoma group was 15,1% and 82,4% in neuroendocrine tumour group respectively. Additional comparison of mesopancreatic excision (MPE) and standard lymphadenectomy was performed. Performing MPE time of operation, hospital stay and ICU stay increased, but it allowed for more lymph nodes to be evaluated, which is a good sign of radicality and a sign of a better prognosis.

Conclusions: Study shows that long term survival in “Latvian Oncology Center” is comparable to other similar studies, nevertheless incidence of postoperative complications is still high and improvements to postoperative patient care must be administered.

Saturs

Kopsavilkums	2
Summary	3
Ievads.	5
Darba hipotēze.....	6
Darba mērķis.....	6
Darba uzdevumi.....	6
Pacienti un metodes.	6
1. Aizkuņģa dziedzera vēzis.....	8
1.1. Epidemioloģija.....	8
1.2. Riska faktori.....	10
1.3. Patohistoloģija	13
1.4. Klīnika.....	14
2. Diagnostika.....	16
2.1. Seroloģija.	16
2.2. Marķieri.....	16
2.3. Attēldiagnostika.	17
2.4. Diagnostiska laparoskopija.	18
3. Ārstēšana.	19
3.1. Ķirurģiska ārstēšana.....	19
3.2. Whipple procedūra	19
3.3. Pylorus saglabājoša pankreato-duodenāla rezekcija (PPPDR).....	20
3.4. Distāla pankreatektomija.....	20
3.5. Laparoskopiska pankreatektomija.	20
3.6. Limfadenektomija.	22
3.7. Mesopancreas.....	23
3.8. Aizkuņģa dziedzera vēža stadija.....	23
3.9. Rezektabilitāte.	25
3.10. Neoadjuvanta terapija.	27
3.11. Adjuvanta terapija.....	27
4. Rezultāti.	28
5. Diskusija	38
6. Secinājumi.....	40
Izmantotā literatūra	41

levads.

Aizkuņģa dziedzera vēzis ir 12. biežākais ļaundabīga audzēja veids. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem 2020.gadā kopējā incidence pasaulē bijusi 495 773 jauni aizkuņģa dziedzera audzēja gadījumi, ar augstāko incidenci Āzijas (224 034) un Eiropas (132 134) kontinentos. 2020.gadā reģistrēti 466 003 nāves gadījumi no aizkuņģa dziedzera patoloģijas. Latvija ieņem 12.vietu incidences ziņā pasaulē ar 21,74 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem. Incidence vīriešu populācijā ir 22,32 uz 100 000 un 21,24 uz 100 000 sieviešu populācijā. Aizkuņģa dziedzera vēža mortalitāte Latviju ierindo 6.vietā pasaulē ar 19,14 pacientiem uz 100 000 iedzīvotājiem. Nedaudz augstāka mirstība vērojama vīriešiem (19,44 pret 18,88 uz 100 000). [1]

Neskatoties uz to, ka aizkuņģa dziedzera vēzim ir zema incidence, tā ir patoloģija ar augstu mirstību un regulārām pēcooperācijas komplikācijām. Ķirurģiska ārstēšana ir uzskatāma par radikālāko ārstēšanas metodi pacientiem ar aizkuņģa dziedzera patoloģiju, taču, ņemot vērā faktu, ka slimība bieži norit asimptomātiski un tomēr vienlaicīgi agresīvi, ķirurģiska ārstēšana ir iespējama tikai nelielam skaitam pirmreizēji diagnosticētu pacientu. Pacienti ar sākotnēji asimptomātisku slimības gaitu reti vērsas pēc palīdzības, un aizkuņģa dziedzera audzēji tiek konstatēti kā gadījuma atradne rutīnas izmeklējumos. Novēlota diagnostika ir viens no galvenajiem iemesliem sliktai dzīvildzes prognozei un audzēja diseminācijai diagnosticēšanas brīdī.

Aizkuņģa dziedzera ķirurģija tiek uzskatīta kā viena no sarežģītākajām abdominālās ķirurģijas nozarēm un pieprasa pieredzējušu ķirurgu iesaisti. Uz šo operāciju sarežģītības pakāpi norāda arī augsta intrahospitālā mirstība, kas variē no 3% līdz 8.1%. [2]

Agresīvās gaitas un novēlotas diagnostikas dēļ aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ilgtermiņā dzīvildze ir ar sliktu prognozi - līdz 20%. Neuroendokrīno tumoru piecu gadu dzīvildze ir ar labākiem rezultātiem - līdz 88%.

Augsta mirstība, komplikāciju skaits un slikta dzīvildzes prognoze raisa diskusiju par dažādu ietekmējamo un neietekmējamo faktoru ietekmi uz ārstēšanas efektivitāti.

Darba hipotēze.

Latvijas Onkoloģijas centrs ir lielākais specializētais centrs Latvijā, kas sniedz radikālas ķirurģiskas ārstēšanas iespējas pacientiem ar aizkuņģa dziedzera audzējiem. Specializācija aizkuņģa dziedzera ķirurģijā nodrošina pieredzējušu ķirurģiskās komandas sastāvu, kas savukārt samazina komplikāciju attīstību, zemu ilgtermiņa mirstību pēc radikālas ārstēšanas, kā arī dzīvildzes prognozi, kas ir pielīdzināma pat ASV un Eiropas ekscelences centru rādītājiem. Mezopankreatiskās ekscīzijas ieviešana kā standarta metode palielina operācijas radikalitāti un ir droši veicama metode.

Darba mērķis.

Noteikt faktorus, kas ietekmē pacienta intrahospitālo un ilgtermiņa mirstību, papildus izvērtējot komplikāciju skaitu un biežumu. Analizēt kopējo un piecu gadu dzīvildzi pacientiem, kas saņēmuši radikālu ķirurģisku ārstēšanu. Izvērtēt mezopankreatiskās ekscīzijas ieguvumus, salīdzinot ar standarta limfadenektomiju.

Darba uzdevumi.

Apkopot datus par pacientiem, kas saņēmuši radikālu ķirurģisku ārstēšanu Latvijas Onkoloģijas centrā; par ķirurģiskas ārstēšanas veidu, saņemto specifisko terapiju, histoloģisko analīžu rezultātus, komplikāciju incidenci, intrahospitālo mirstību un ilgtermiņa dzīvildzi.

Izvērtēt ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāti un komplikāciju skaitu pacientiem ar standarta limfadenektomiju un mezopankreatisko ekscīziju.

Salīdzināt iegūtos datus ar citiem specializētiem centriem ASV un Eiropā.

Pacienti un metodes.

Retrospektīvā pētījumā tiek iekļauti visi pacienti, kuri laika posmā no 01.2016 līdz 06.2022. saņēmuši radikālu ķirurģisku ārstēšanu Latvijas Onkoloģijas centrā saistībā ar aizkuņģa dziedzera audzēju. Pacienti atlasīti pēc SSK-10 klasifikācijas C25 diagnozes. Dati par pacientiem un pielietoto ārstēšanu tika iegūti, izmantojot Rīgas Austrumu Klīniskās universitātes slimnīcas datorprogrammu "Ārsta Birojs". Dati par pacientu mirstību ārpus stacionāra iegūti, nosūtot pieprasījumu Nacionālajam Veselības dienestam (NVD) un Slimību profilakses un kontroles centram (SPKC).

Ievākti dati par pacientu vecumu, dzimumu, stacionēšanas laiku, pielietoto ārstēšanu, stacionēšanas laiku intensīvās terapijas nodaļā, histoloģisko diagnozi, audzēja diferenciācijas

pakāpi, stadiju pēc TNM klasifikācijas, izmeklēto un pozitīvo limfmezglu skaitu, operācijas veidu, laiku, ilgumu, audzēja izplatību, rezekcijas līniju statusu. Papildus analizēti dati par relaparotomijas biežumu un intrahospitālo mirstību, kā arī komplikāciju biežumu. Komplikācijas sagrupētas, izmantojot Clavien-Dindo komplikāciju klasifikāciju un ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery) klasifikāciju, iekļaujot novēlotu kuņģa iztukšošanu, peripankreatiskas fistulas un postoperatīvu asiņošanu.

Apkopoti dati par atkārtotu stacionēšanu nākamo 30 dienu laikā pēc primārās radikālās ķirurģiskās ārstēšanas. Atsevišķi izdalīti pacienti ar veiktu mezopankreatisko ekscīziju. Visiem pārējiem pacientiem veikta D2 limfadenektomija pēc onkoloģiskajiem standartiem. Iekļauts neoadjuvantas un adjuvantas staru un ķīmijterapijas saņemšanas statuss.

Datu apstrādei izmantotas divas programmas - Microsoft Office 365 Excel un IBM SPSS Statistics 27. Datu apstrādei un izvērtēšanai tika pielietota aprakstošā statistika- vidējās vērtības, minimālā un maksimālā vērtībā, mediānā vērtība, standartnovirze, kvartiles, percentīles, relatīvais biežums.

Izvērtējot ilgtermiņa pacientu dzīvildzi pielietota mediānā vērtība un Kaplan-Meier statistiskās izdzīvošanas noteikšanas metode 5-gadu dzīvildzes grupai, kas iegūta, balstoties uz NVD sniegto informāciju par pacientu dzīvildzi. Kopējai grupai noteikta vidējā dzīvildze.

Izmantojot Koksas proporcionālo draudu modeli, izvērtēta atsevišķu faktoru ietekme uz pacientu dzīvildzi. Apskatīti tādi faktori kā vecums, dzimums, laiks stacionārā un intensīvās terapijas nodaļā, ķirurģiskās ārstēšanas metode, blakussaslimšanu un komplikāciju esamība, audzēja izplatība, diferenciacija un stadija pēc TNM klasifikācijas, kā arī histoloģiskā atbilde, saņemtā neoadjuvantā un adjuvantā terapija. Visu faktoru ietekmei kā būtisks un nozīmīgs izvēlēts koeficients $p < 0,05$.

Literatūras avoti izvēlēti pēc tēmas un atslēgvārdiem- aizkuņģa dziedzerā audzēji (pancreatic tumors), adenokarcinoma (pancreatic adenocarcinoma), neuroendokrīns tumors (pancreatic neuroendocrine tumor), vadlīnijas (guidelines), ķirurģija (surgery), mezopankreatiska ekscīzija (mesopancreatic excision), dzīvildze (survival), mirstība (mortality). Izmantoti resursi no brīvpieejas un specializētām uz pierādījumiem balstītām datubāzēm- PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, UpToDate un Dynamed Plus- kā arī datubāzēs pieejamajām e-grāmatām. Papildus izmantotas starptautiski atzītas vadlīnijas- Clinical Practice Guidelines in Oncology un ESMO (European Society for Medical Oncology).

1. Aizkuņģa dziedzera vēzis

1.1. Epidemioloģija.

Kopējā Pasaules Veselības organizācijas (PVO) statistika norāda, ka 2020.gadā tika konstatēti 495 773 jaunatklāti aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi, ar incidenci 6,4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Attiecīgi 262 865 no šiem gadījumiem konstatēti vīriešiem un 232 908 sievietēm. Aizkuņģa dziedzera sastopams biežāk vīriešiem ar incidenci 6,7 gadījumi uz 100 000, tikmēr incidence sievietēm sasniedz 6,0 uz 100 000. Standartizētās vecuma grupās (age-standardizes rate (ASR)) incidence atzīmējama kā 5,7 uz 100 000 vīriešiem un 4,1 uz 100 000 sievietēm. Lielākais jaunatklāto gadījumu skaits ir Āzijā (233 701), kam seko Eiropa (140 116), taču kopējā augstākā incidence populācijā ir Eiropā (18,7 uz 100 000) un Ziemeļamerikā (17,0 uz 100 000). Zemākā incidence vērojama Āfrikā (1,3 uz 100 000). Pēc kopējās incidences aizkuņģa dziedzera vēzis pasaulē ieņem 11. vietu. [1]

Aizkuņģa dziedzera patoloģija ir saistāma ar agresīvu gaitu un sliktu ilgtermiņa dzīvildzi. Pēc PVO datiem kopējā mirstība 2020.gadā sasniedza 466 003 gadījumu skaitu. Mirstībai ir nedaudz augstāka prevalence vīriešu populācijā (6,3 Vs 5,7 uz 100 000). Āzijā 2020.gadā reģistrēti 224 034 nāves gadījumi pacientiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi, Eiropā 132 134, Ziemeļamerikā 53 277 nāves gadījumi. Augstākā miršanas incidence vērojama Eiropā (17,6 uz 100 000) un Ziemeļamerikā (14,4 uz 100 000). Mirstības ziņā aizkuņģa dziedzera vēzis ir septītajā vietā pēc kopējā skaita pasaulē. [1]

Pēc PVO datiem aizkuņģa dziedzera incidence Latvijā vecuma standartizētajā sadalījumā ir 8,8 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem. Latvija ieņem divpadsmito vietu pasaulē incidences biežuma ziņā, taču vērojama izteikta prevalence uz vīriešu dzimumu, kur vērojama 11,9 gadījumu incidence uz 100 000, kas Latviju ierindo piektajā vietā pasaulē aiz Franču Gviānas, Ungārijas, Slovākijas un Urugvajās. Sieviešu incidence ir 6,5 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (divdesmit sestā vieta pasaulē). [1]

Kopējā Latvijas mirstības statistika norāda uz 7,6 gadījumiem uz 100 000 vecuma standartizētā grupā, kas Latviju ierindo piecpadsmitajā vietā pasaulē. Līdzīgi aizkuņģa dziedzera incidencei vērojama izteikta prevalence vīriešu dzimumā, kur mirstība sasniedz 10,6 gadījumu uz 100 000 (5.vieta pasaulē). Sieviešu mirstība aprakstīta kā 5,3 gadījumi uz 100 000 (32.vieta pasaulē). [1]

Kopumā Latvijas statistikā vērojama pozitīva dinamika, kur vērojams kritums gan incidences, gan mirstības ziņā pasaulē (3. un 12.vieta pasaulē attiecīgi). [1]

Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīno tumoru incidence ir zema - pētījumos incidence variē no 1,1 līdz 2% no kopējā aizkuņģa dziedzera audzēju skaita, tomēr vērojama ikgadējs incidences pieaugums šajā audzēju histoloģiskajā grupā. Kopējā incidence tiek aprakstīta kā 1 gadījums uz 100 000, taču pēc *post-mortem* autopsiju rezultātiem kopējā incidence ticami ir krietni augstāka - 0,8 līdz 10%, kas norāda uz biežu asimptomātisku aizkuņģa dziedzera neuroendokrīno tumoru incidenci pacientiem. [3]

ASV un Rietumeiropas valstu incidencei un mirstībai ir vērojama tieksme uz pieaugumu. Paredzams, ka incidence un mirstība turpinās pieaugt, ņemot vērā multiplus faktorus, tai skaitā dzīvildzes pieaugumu, kā arī modificējamo riska faktoru prevalenci.

1.2. Riska faktori.

Aizkuņģa dziedzera vēža attīstībai ir pierādīta saistība ar multipliem riska faktoriem, kas iedalās modificējamos un nemodificējamos. Modificējamie faktori iekļauj riska faktoros, kas saistāmi ar pacienta dzīvesveidu, savukārt nemodificējamie faktori saistāmi ar pacienta vecumu, dzimumu, iedzimtību un ģenētisko predispozīciju.

Liela nozīme aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā ir iegūtās un iedzimtās mutācijas vēzi izraisošajos gēnos. Vairāki onkogēni un tumoru supresējošie gēni uzrādījuši izteiktu ietekmi uz vēža patoģenēzi, ietekmējot primārā vēža augšanu un potencējot apkārtējo audu proliferāciju. [4]

- KRAS onkogēna somatiskā varianta aktivācija konstatējama 90% visos aizkuņģa dziedzera tumoros.
- CDKN2A/TP16 tumor supresējošo gēnu somatisko variantu inaktivācija ir bieža atradne.
- 50%-75% no aizkuņģa dziedzera tumoriem uzrāda TP53 tumor supresējošā gēna somatiskā varianta inaktivāciju.
- Vairāk kā 50% tumoru vērojams SMAD4 gēna inaktivācijas variants.
- Retāk vērojami varianti RB1 un STK11 gēnos.

Pierādīta saikne starp izmaiņām šūnu signālceļos ar tumora stromas formāciju (*hedgehog pathway*), izmainot embrionālo šūnu spēju diferencēties. Signālceļu izmaiņas sekmē ekstarcellulārā matricas augšanas faktoru stimulāciju ar IGF1 sarpniecību, kā arī potencē šūnu spēju izdzīvot nediferencētā stāvoklī ar NOTCH, TGF- β , JAK/STAT gēniem. [4]

Izmaiņas molekulārā līmenī, piemēram, telomēru saīsināšanās un mikroRNS pārlika ekspresija, noved pie hromosomālas nestabilitātes un gēnu ekspresijas disregulācijas, veicinot adenokarcinomas progresiju. [5]

Apmēram 9% no aizkuņģa dziedzera adenokarcinomām ir saistāmas ar ģenētiskiem sindromiem. [6] Pārmantotās predispozīcijas sindromi iekļauj:

- Ģimenes atipiskā multiplā melanoma. [7]
 - Autosomāli dominanta saslimšana, ko izraisa STK11 atipisks variants, ko kodē p16, un ir pierādīta asociācija ar multipliem nēvusiem un ādas vai okulāru melanomu. Šiem pacientiem ir paaugstināts risks uz

aizkuņģa vēža attīstību- apmēram 17% līdz 75 gadu vecumam. Risks ir 20-47 reizes lielāks kā pārējai populācijai. [6]

- Peutz-Jeghers sindroms. [8]
 - Atipisks variants STK11 gēnā, kas kodē tumora supresorus. Atrade iekļauj hamartomatozus gastrointestinālus polipus, ādas un gļotādas pigmentāciju. Kumulatīvais risks vēža attīstībai ir 11%-36%. Risks ir apmēram 132 reizes lielāks kā populācijā. [6]
- Pārmantotais krūts-olnīcu vēzis. [9]
 - Autosomāli dominants atipisks variants BRCA1 un BRCA2 gēnos paaugstina aizkuņģa dziedzera attīstības kumulatīvo risku apmēram 2-6 reizes. [6]
- Pārmantotā nepolipozā kolorektālā karcinoma (Linča sindroms). [10]
 - Izmaiņas DNS reparējošajos gēnos- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. 70 gadu vecumā risks aizkuņģa dziedzera vēža attīstībai ir apmēram 4%, kas ir 9-11 reizes lielāks kā vispārējā populācijā. [6]
- Ģimenes adenomatozā polipoze. [11]
- Familiālais aizkuņģa dziedzera vēzis.
 - Ģimenes ar vismaz 2 pirmās rindas radniekiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi, kas neizpilda kritērijus nevienam no pārmantotajiem tumoru sindromiem. Vērojama prevalence uz premaligniem cistiskiem veidojumiem aizkuņģa dziedzerī. [4] Risks vēža attīstībai paaugstinās atkarībā no skarto radnieku skaita. 4,6 reizes lielāks risks, ja ir viens radnieks ar aizkuņģa dziedzera vēzi, 6,4 un 32 reizes lielāks risks, ja vēzis konstatēts diviem un attiecīgi trīs radniekiem. [12]

Aizkuņģa dziedzera vēža attīstības risks pieaug līdz ar vecumu. 2020.gadā vidējais aizkuņģa dziedzera vēža pacienta vecums bija starp sesto un septīto dzīves dekādi, taču vidēji pacienti kļūst aizvien jaunāki. Vidējais risks vēža attīstībai dzīves laikā ir 1 no 78. [4] Risks, kas saistīts ar dzimumu, ir līdzīgs. Etnicitātes un rases incidences un risku pētījumi uzrādījuši augstāku attīstības risku Aškenazi ebreju populācijā. [13]

Citi riska faktori, kas asociēti ar paaugstinātu vēža attīstības risku, iekļauj smēķēšanu un pasīvu tabakas dūmu inhalāciju, kaitīgus darba apstākļus- ilgstoša saskarsme ar hlorētiem ogļūdeņražu šķīdinātājiem, smagajiem metāliem; hroniskus pankreatītus (tai skaitā pārmantotus pankreatītus), hroniskus alkohola ģenēzes iekaisumus, ilgstošu cukura diabētu

anamnēzē, jaunatklātu cukura diabētu pacientiem vecuma grupā virs 50 gadiem (risks 8 reizes lielāks nekā pārējā populācijā) un aptaukošanos. [14]

1.3. Patohistoloģija

Histoloģiski aizkuņģa dziedzera audzējus iedala eksokrīnos un neuroendokrīnos audzējos. Apmēram 90% no visiem aizkuņģa dziedzera audzējiem ir tieši eksokrīni audzēji-adenokarcinomas, kas attīstās no perifērām duktālām epitēlija šūnām (aizkuņģa dziedzera duktāla karcinoma). Apmēram divas trešdaļas no karcinomām attīstās aizkuņģa dziedzera galviņā, kur audzēji spēj nospiest kopējo žultsvadu, radot obstruktīvu dzelti. Makroskopiski duktāla karcinoma atgādina cietu, sklerotisku masu ar vāji izteiktām robežām. Histoloģiski tā ir veidota no izteikti infiltratīviem dziedzeriem, ko apņem desmoplastiska stroma, kas bieži vien ir ar plašāku izplatību nekā tas redzams makroskopiski. Vērojama infiltrācija apkārtējos nervaudos, limfātiskajos un vaskulārajos audos, kas noved pie limfmezglu iesaistes un attālas metastazēšanās, visbiežāk aknās. Svarīgi atšķirt duktālu karcinomu no citiem karcinomas veidiem, kā ampulārā un žultsvadu karcinomas, kas var prezentēties ar līdzīgu klīnisko ainu, būt histoloģiski identiski, taču pieprasa citu ārstēšanas taktiku. [15]

Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji ir reti sastopami audzēji, kas histoloģiski attīstās no aizkuņģa dziedzera saliņas šūnām (*Islet cells*) vai pluripotentām aizkuņģa dziedzera duktāla epitēlija šūnām. Audzēji iedalās funkcionālos un nefunkcionālos audzējos. Lielākā daļa neuroendokrīno audzēju ir nefunkcionāli, tādēļ ir iespējama ilgstoša asimptomātiska gaita un tālāka novēlota diagnostika. [16] Nefunkcionālo audzēju incidence ir 60%-90%. [17] Tie ir audzēji, kas nav saistāmi ar klīnisku sindromu, bet tipiski saistāmi ar hormonālu hiperprodukciju, un spēj sekretēt arī citus peptīdus- hromogranīnus, aizkuņģa dziedzera polipeptīdus, neuron-specifiskas enolāzes, hCG apakšvienības, neurotenzīnu un grelīnu. [18]

Funkcionālie tumori sastopami 10%-30% no visu aizkuņģa dziedzera neuroendokrīno audzēju gadījumiem un iekļauj hormonāli aktīvus audzējus- insulinomu, glukagonomu, VIPomu, gastrinomu, somatostatīnomu, holecistokinīn-producējošus audzējus un citus reti hormonus producējošus audzējus (ACTH, PTH proteīni, augšanas hormonu). [18]

1.4. Klīnika.

Lielākai daļai pacientu ar aizkuņģa dziedzera vēzi sākotnēji ir nespecifiskas sūdzības - svara zudums, vēdera pūšanās un anoreksija -, kā rezultātā diagnosticēšanas brīdī saslimšana bieži jau ir diseminēta, un apmēram 80% patoloģija ir neoperabla. [19;20] (Tabula Nr.1.1.) Citi simptomi, kas saistāmi ar aizdomām par iespējamu aizkuņģa dziedzera neoplāziju, iekļauj agrīnu sāta sajūtu, sāpju/bezsāpju dzelti, neizskaidrojamu svara zudumu, endoskopiski negatīvas sāpes epigastrijā/mugurā, vēlīni pirmreizēji atklātu diabētu, malabsorbcijas pazīmes bez definēta iemesla. Audzēji, kas attīstās aizkuņģa dziedzera ķermeņa un astes daļā, prezentējas vēlīni. Hematemēze un melēna var būt kā vēlīni simptomi pie izplatītas patoloģijas ar invāziju kuņģī un duodenā. [21]

Tabula Nr.1.1. Aizkuņģa dziedzera vēža simptomi.

Agrīnie simptomi	Nespecifiskas gastrointestinālas sūdzības (slikta dūša, vieglas abdominālas sāpes)
	Nogurums, nespēks
	Nezināma iemesla svara zudums
Advancētas patoloģijas simptomi	Obstruktīva dzelte
	Cukura diabēts
	Aizkuņģa dziedzera eksokrīna insuficiences
	Spēcīgas abdominālas sāpes, kas iradiē uz muguru
	Ādas dzelte
	Tumšs urīns un gaišas/bālas fēces
	Nieze
	Vemšana
	Poliūrija/Polidipsija
	Meteorisms, diareja
Gastrointestināla asiņošana	

Klasiskā Kurvuazjē pazīme (*Courvoisier`s sign-* palpējams žultspūslis ar bezsāpju dzelti) vērojama mazāk nekā 25% pacientu, un dzelte var attīstīties primāras saslimšanas izraisītas biliāras obstrukcijas rezultātā vai metastātiskas slimības izraisītas ārējas kompresijas gadījumā. Sāpes parādās sekundāri pie viscerālo afferento nervu iesaistes vai pēc lokāla

pankreatīta. Abdominālu sāpju klīnika pie primāras prezentācijas ir saistāma ar audzēja nerezektabilitāti. [19]

Citi simptomi, kas saistāmi ar advancētu, diseminētu slimības gaitu, iekļauj Virhova mezglu (*Virchow`s node*- kreisais supraklavikulārais mezgls, kas saistāms ar malignitāti augšējā gastrointestinālajā traktā), *thrombophlebitis migrans* (nespecifiska paraneoplastiska pazīme), māsas *Mary Joseph* mezgls (umbilikāls metastātisks mezgls iekš *lig.falciforme*). Hepatomegālija var norādīt uz metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, un novērojama līdz 65% pacientu. [19]

2. Diagnostika.

2.1. Seroloģija.

Hematoloģiskie un aknu bioķīmiskie rādītāji nav specifiski un tāpēc tos neizmanto primārai diagnostikai. Trombocitozes ietekmē pacientam var būt ar viegla normohroma anēmija, kas ir slēpta asins zuduma rezultāts. Paaugstināti bilirubīna līmeņi un sārmainā fosfatāze apstiprina obstruktīvu dzelti, kamēr paaugstināta amilāze un lipāze var būt novērojama visiem pacientiem ar pankreatītu. Paaugstināts protrombīna laiks var norādīt uz aknu disfunkciju sekundārai aknu infiltrācijai ar metastāzēm. Hiperglikēmija ir nespecifisks rādītājs un novērojama apmēram 20% pacientu. Ņemot vērā, ka aktīvs cukura diabēts paaugstina aizkuņģa dziedzera vēža risku, tas var būt iemesls papildus izmeklēšanai. Pacientiem, kas prezentējas ar malnutrīciju, vērojama hipoalbuminēmija un zems holesterīna līmenis. [19]

2.2. Marķieri.

Šobrīd neeksistē marķieri, kas būtu izmantojami kā efektīvi aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas diagnostiskie rādītāji. Visbiežāk pielietotais un izmantotais marķieris ir CA 19-9, kas ir sialilēts asins grupas antigēns pret MUC-1. CA 19-9 ir šūnas virsmas glikoproteīns, ko ekspresē aizkuņģa dziedzera neoplastiskās šūnas. Marķieris nav uzskatāms par specifisku, jo to spēj ekspresēt arī normālās aizkuņģa dziedzera, žultsvadu, kuņģa, resnās zarnas, endometrija un siekalu dziedzera epitēlija šūnas. [22] Papildus tam, ka CA 19-9 ir ar suboptimālu specifiskumu un jutīgumu, 4-15% no populācijas neekspresē doto antigēnu un tā līmenis serumā šiem indivīdiem nav nosakāms. [23] Sava zemā specifiskuma dēļ tikai 65% pacientu ar adenokarcinomu vērojams CA19-9 kāpums, un ap 40% pacientu ar hronisku pankreatītu konstatēts paaugstināts marķiera līmenis, tāpēc to nosaka dinamikā un izmanto kā prognostisku rādītāju, lai izvērtētu atbildi uz terapiju pacientiem, kam jau ir diagnosticēts aizkuņģa dziedzera vēzis. [24]

Citi potenciālie marķieri iekļauj CA494, CEACAM1 (ar karcinoembrionālo antigēnu saistītā šūnas adhēzijas molekula-1), PTHrP, TuM2-PK (*tumor* M2-piruvāt kināze) un seruma β -HCG, taču nepieciešami papildus pētījumi, lai tos efektīvi varētu pielietot klīniskajā praksē. [25]

2.3. Attēldiagnostika.

Prezentējoties pacientam ar pirmreizēju dzelti, izmeklēšana būtu jāuzsāk ar transabdominālu ultrasonogrāfiju. Šī metode ir efektīvāka par datortomogrāfiju holelitiāzes noteikšanā. Kopējā žultsvada dilatācija ir netieša patoloģijas pazīme, īpaši, ja to konstatē kopā ar aizkuņģa dziedzera izvada dilatāciju. Ultrasonogrāfijas sensitivitāte ir >95% veidojumiem, kas pārsniedz 3cm diametrā. Sensitivāte krīt pie mazākiem izmēriem. [26] Šīs metodes lielākais trūkums ir izteiktā operator-atkarīgā pieredze. Vaskulārās iesaistes izvērtēšanai papildus tiek ieteikta krāsu Doppler sonogrāfija, kas ļauj noteikt tumora invāziju portālā sistēmā vai augšējā mezenteriālajā vēnā/artērijā. Neskatoties uz to, ka ultrasonogrāfija joprojām ir noderīga metode pirmajam diagnostikas posmam pacientiem ar dzelti, nepieciešami papildus izmeklējumi aizkuņģa dziedzera izvērtēšanai un veidojuma rezektabilitātes noteikšanai.

Visbiežāk izmantotais izmeklējums joprojām ir datortomogrāfija (CT). Šobrīd konvencionālā CT izmeklēšana ir aizvietota ar tievo griezumu CT ar multidetektoru un 3D rekonstrukcijas iespēju. Jūtīgums pie 2cm un lielākiem veidojumiem ir >90%, taču, līdzīgi kā pie USG metodes, samazinās pie mazāka izmēra patoloģiskām masām. [27] CT priekšrocība ir spēja ne tikai izvērtēt aizkuņģa dziedzera primāro veidojumu, bet arī tā attiecību ar pārējām aizkuņģa dziedzera daļām un peripankreatiskajiem audiem, tādējādi noskaot veidojuma rezektabilitāti. Visbiežāk veidojums prezentējas kā hipodensa masa, retāk ar citām papildus redzamām pazīmēm- atrofisku aizkuņģa dziedzeri, dziedzera kontūras neregularitāti, kopējā žultsvada un aizkuņģa dziedzera izvada dilatāciju. CT spēj noteikt vaskulāru iesaisti un metastātiskus perēkļus aknās, tomēr šai metodei ir zems specifiskums uz maza izmēra aknu vai peritoneālo metastātisko depozītu detekciju. [28]

Magnētiskās rezonances izmeklējums tiek pielietots kā papildus izmeklēšanas metode kopā ar CT, plānojot ārstēšanas iespējas. CT kombinācija ar magnētiskās rezonances holangiopankreatogrāfiju (MRCP) palīdz precīzi izvērtēt primāro veidojumu un tā attiecību pret žultsvadu un aizkuņģa dziedzera izvadu, kā arī vaskulāro audu iesaisti. MRI konstatē apmēram 79% no aizkuņģa dziedzeriem, kas uzrādījās kā izodensi CT izmeklējumos. [29]

Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) uzrāda FDG akumulāciju tumora šūnās, un šai metodei ir priekšrocība apvienot metabolo aktivitāti ar attēldiagnostikas ieguvumiem. Galvenā priekšrocība PET-CT metodei ir spēja vizualizēt un atšķirt veidojumus, sākot no 7mm diametrā. 40% gadījumu metode palīdz konstatēt metastāžu izplatību. [30]

Endoskopiska retrgorādā holangiopankreatogrāfija (ERCP) tiek izmantota tikai gadījumos, kad nepieciešams izvērtēt obstruktīvus intraduktālus veidojumus un atvieglot biliāro obstrukciju. MRCP ir aizvietojis ERCP kā izvēles diagnostikas metode.

Endoskopiskā ultraskaņas izmeklēšana tiek pielietota stadijas noteikšanai aizkuņģa dziedzera adenokarcinomai. Šī metode ir ar augstāku sensitivitāti mazāku veidojumu detekcijā par CT, kā arī ļauj pielietot tievās adatas biopsiju (FNAB), kam ir augstāka sensitivitāte un specifiskums nekā CT-vadītai FNA, turklāt nav nepieciešams ievadīt kontrastvielu. Metode palīdz diferenciāldiagnostikā atšķirt tādas benignas sasilšanas kā sklerozējošs pankreatīts vai atipiska holelitiāze. [31]

2.4. Diagnostiska laparoskopija.

Neskatoties uz neinvazīvu attēldiagnostikas metožu straujo attīstību, noteiktos gadījumos ir pielietojama arī laparoskopija audzēja stadijas noteikšanā kombinācijā ar ultrasonogrāfiju. To var veikt pirms konvertācijas uz laparotomiju vai kā stadijas noteicošo metodi. Diagnostiska laparoskopija ar US spēj identificēt citādi radiogrāfiski neredzamus metastātiskus perēkļus, kas tādējādi samazinātu nevajadzīgo laparotomiju skaitu. Šī metode ļauj tiešu depozītu vizualizāciju un spēj izšķirt vismazākās izmaiņas – pat <3mm diametrā. [32]

Selektīvos gadījumos šī veicama stadiju noteicošā laparoskopija (ar 30° lēcu). Ja procedūras laikā tiek vizualizēti depozīti aknās vai peritoneāli, veicama biopsija. Laparoskopiska ultraskaņa pielietojama, ja ir aizdomas par vaskulāru invāziju. USG spēj noteikt arī intraduktālus vai limfmezglu metastāzes, tādējādi nosakot rezektabilitātes statusu.

3. Ārstēšana.

3.1. Ķirurģiska ārstēšana.

Ķirurģiska rezekcija joprojām ir vienīgais veids, kas var nodrošināt pilnīgu izārstēšanos. Tomēr aizkuņģa dziedzera ķirurģija ir plaši atzīta kā viena no sarežģītākajām abdominālās ķirurģijas sadaļām, ar augstu pēcooperācijas komplikāciju skaitu un intrahospitālo mirstību.

Preoperatīva biliāra drenāža pacientiem ar rezektablu audzēju un obstruktīvu dzelti joprojām ir diskutabls jautājums. Drenāžas atbalstītāji uzskata, ka pacientiem ar dzelti ir paaugstināts risks uz perioperatīvu sepsi, aizkuņģa dziedzera fistulām un brūces infekcijām. [33] Tikmēr pati dekompresija ir saistāma ar multiplām komplikācijām, kā holangīts, pankreatīts un ar stentu saistītās perforācijas. [34] Multipli meta-analīzes pētījumi pierādījuši, ka pacientiem, kuri saņēmuši preoperatīvu iekšēju biliāru drenāžu, attīstījās mazāk klīniski nozīmīgu komplikāciju nekā pacientiem bez dekompresijas. [35]

3.2. Whipple procedūra

Pankreatiko-duodenektomija, ko pirmo reizi 1912.gadā aprakstīja Kausch un 1935.gadā popularizēja Whipple, iekļauj aizkuņģa dziedzera galviņas, duodenum, kopējā žultsvada, distālā kuņģa rezekciju un limfadenektomiju. Šī metode joprojām tiek izmantota pie aizkuņģa dziedzera galviņas un kakliņa neoplāzijām.

Veic *colon* labās puses mobilizāciju, atsedzot *duodenum*, papildus tiek veikta pagarināta koherizācija, kas ļauj sapalpēt galviņas tumoru un atklāj kreiso nieres vēnu. Veic mezglu disekciju pa portālo vēnu un aortokavāli, skeletizējot iepriekšminētos asinsvadus. Rezektabilitāte tiek noteikta, izvērtējot portālās vēnas un *v.mesenterica superior* (SMV) konfluences iesaisti. Svarīgi izvērtēt SMV pirmo jejunālo zaru attiecību ar audzēju. Ja zari ir iesaistīti procesā, iespēja SMV rekonstrukcijai ir zema.

Sekojoši veic pilnīgu *porta hepatis* limfodisekciju. Veicot holecistektomiju, jāņem vērā, ka ligēšana būs nepieciešama augstākā līmenī. Kopējo žultsvadu mobilizē distāli, un disecē hepatiko-duodenālās saiti visā tās garumā, identificējot kopējo aknu artēriju un portālo vēnu. Ligē *a.gastroduodenalis*, pārbaudot *a.hepatica dextra* veselumu. Whipple procedūras gadījumā veic distālo kuņģa rezekciju, kas ļauj veikt papildus limfodisekciju gar lielo un mazo kurvatūru. Kuņģi pārdala *antrum* daļā kopā ar tam pievienoto omentu. Pārdala proksimālo

jejunum ar tā mezentēriju, un mobilizētais *duodenum* un *jejunum* tiek ievirzīti zem *Treitz* saites. Pēc *processus uncinatus* atdalīšanas no augšējiem mezenteriālajiem asinsvadiem pārdala aizkuņģa dziedzeri. Retroperitoneāla disekcija ļauj veikt aizkuņģa dziedzera un limfmezglu disekciju *en bloc*. [36]

Pēc preparāta evakuācijas uzsāk rekonstrukcijas etapu. Ieteicams uzsākt rekonstrukciju ar biliodigestīvo anastamozi, kam seko aizkuņģa dziedzera anastamoze un kuņģa anastamoze. Visbiežāk pielietotais pankreatiko-enterorekonstrukcijas veids ir *pankreatiko-jejuno* anastamoze.

3.3. *Pylorus* saglabājoša pankreato-duodenāla rezekcija (PPPDR).

Atšķirībā no Whipple procedūras, PPPDR gadījumā tiek saglabāts funkcionējošs *pylorus* ar intaktu neirovaskulāro pievadi, saglabājot apmierinošu gastrointestinālo funkciju un samazinot žults refluksa parādības. [37] PPPDR un klasiskās PDR statistiskā mirstība un izdzīvotība ir līdzīga, taču klasiskais PDR ir saistāms ar retākām gastrostāzes parādībām, kamēr PPPDR ieguvumi ir īsāks operācijas laiks, mazāks intraoperatīvais asinszudums un zemāks eritrocītu masu pārliešanas risks. [38]

PPPDR gadījumā veic konvencionālo mobilizāciju kā pie klasiskā PDR līdz kuņģa pārdalīšanai. *A. gastrica dextra* tiek saglabāta, un *duodenum* tiek pārdalīts apmēram 2cm distāli no *pylorus*. Rekonstrukcija tiek veikta, izmantojot duodeno-jejunostomiju vai gastro-jejunostomiju.

3.4. Distāla pankreatektomija.

Distāla pankreatektomija ir izvēles metode aizkuņģa dziedzera astes un korpusa audzējiem. Operācija var tikt veikta *en bloc* ar splenektomiju. Tiek veikta *colon flexura lienalis* mobilizācija un aizkuņģa dziedzera kakliņa disekcija no portālās vēnas. Jāatzīmē, ka pacientus, kuriem tiek veika distāla pankretosplenektomija, nepieciešams veikt vakcināciju pret *Haemophilus influenza B*, *Neisseria meningitidis* un *Str.pneumoniae*.

3.5. Laparoskopiska pankreatektomija.

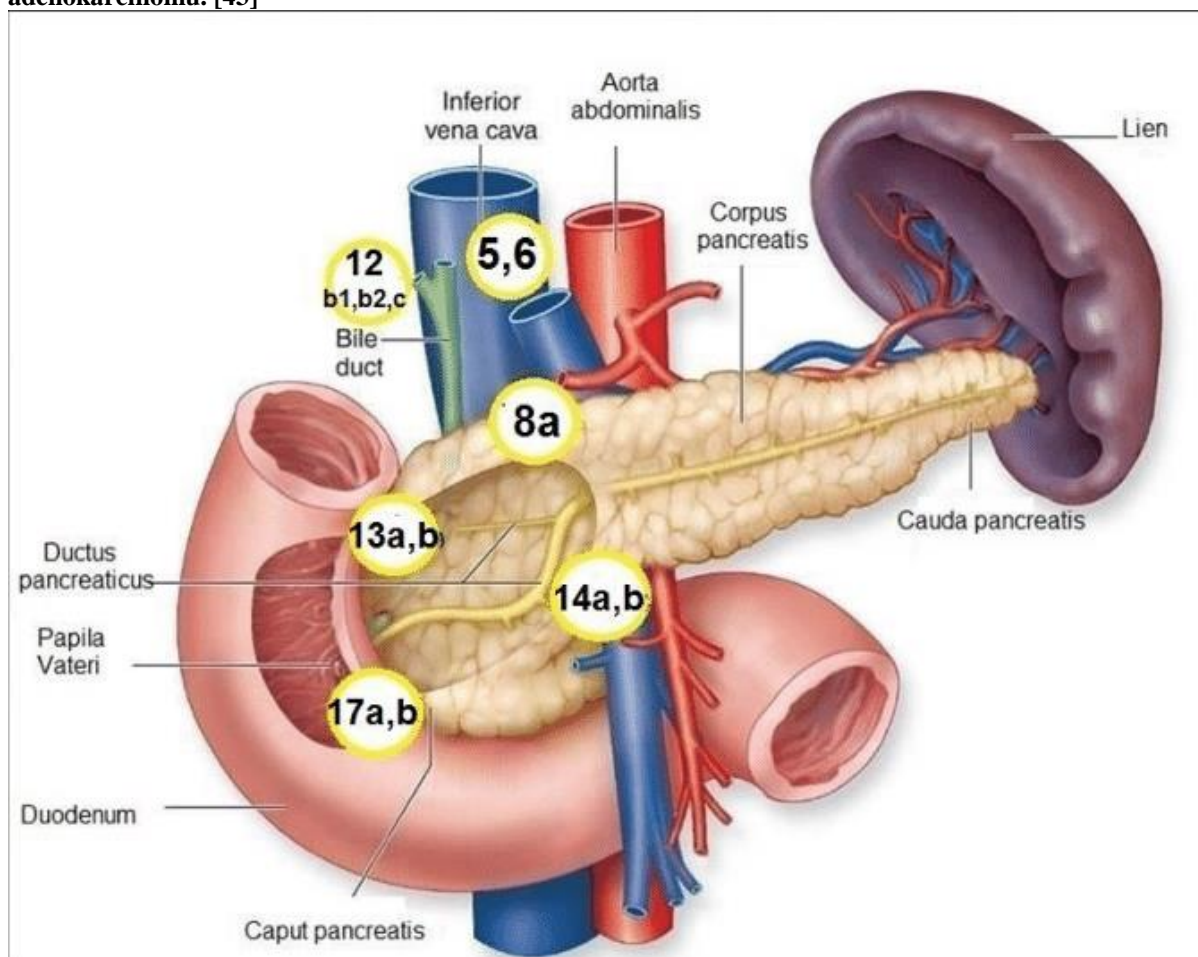
Laparoskopiska pankreatektomija ir viena no sarežģītākajām minimāzli invazīvajām operācijām abdominālajā ķirurģijā. Pētījumi uzrādījuši, ka šī metode ir pietiekami droša un

paveicama, turklāt saistāma ar līdzīgu kopējo izdzīvotību un zemāku brūču infekciju, aizkuņģa dziedzeru fistulu skaitu un īsāku ārstēšanos stacionārā, salīdzinot ar konvencionālo PDR. [39] Papildus laparoskopiska pieeja saistāma ar mazāku intraoperatīvo asins zudumu, saglabājot līdzīgus onkoloģiskos iznākumus kā pie konvencionālas pieejas. [40;41]

3.6. Limfadenektomija.

Optimālā limfadenektomija pie PDR ir neskaidra. Paplašinātā limfadenektomija neuzrāda labākus izdzīvošanas rādītājus, salīdzinot ar standarta limfadenektomiju. [42] Tomēr dažos centros paplašinātā limfadenektomija tiek veikta pie visām PDR. Standarta limfadenektomijas apjoms pankreatiko-duodenālas rezekcijas gadījumā iekļauj suprapiloriskos (5.stacija) un infrapiloriskos (6.stacija) limfmezglus gar *ductus choledochus* un *ductus cysticus* (12b, 12c stacijas), gar *a.hepatica communis* (8a stacija), gar *a.mesenterica superior* (14a, 14b stacijas), gar aizkuņģa dziedzera mugurējo augšējo malu un galviņu (13a, 13b stacijas), gar aizkuņģa dziedzera galviņas priekšējo un apakšējo malu (17a, 17b stacijas). [43] (Attēls 3.1.5.)

Attēls.3.1.5. Limfadenektomijas apjoms pie PDR pacientiem ar aizkuņģa dziedzera galviņas adenokarcinomu. [43]



Astes un ķermeņa neoplāzijas gadījumā limfadenektomijas apjoms iekļauj limfodisekciju liesas vārtos (10.stacija), limfmezglus gar *a.lienalis* (11.stacija) un gar apakšējo aizkuņģa dziedzera malu.

Pēc ISGPS vadlīnijām netiek ieteikta pilnīga paraaortāla vai pilnīga SMA limfodisekcija, kā arī nav noteikta lēmuma par 16b1 stacijas limfmezglu iekļaušanu standarta limfadenektomijas apjomā. [44]

3.7. *Mesopancreas*.

Retropankreatiskā zona ir embrioloģisko peritoneālo slāņu saplūšanas vieta. Termins “*mesopancreas*” iekļauj retroperitoneālo zonu starp *a.mesenterica superior* un *pancreas* parenhīmu, kas sākās no aizkuņģa dziedzera galviņas mugurējās virsmas un turpinās aiz augšējiem mezenteriālajiem asinsvadiem. [45] *Mezopankreas* nav definētu robežu, un tas savienojas ar paraaortālo zonu ar saviem komponentiem. [46] Aizkuņģa galviņas dorsālais aspekts un aortokavālā plakne ir saistīta ar kolagēna šķiedrām, kas atbilst *Treitz* savienošanās fascijai. Tās dziļākais slānis atrodas uz *v.cava inferior*, un ir retroperitoneālais slānis, kas noklāj šī asinsvada ventrālo daļu. Pēc retroperitoneālā slāņa evakuācijas otrais slānis atbilst aizkuņģa dziedzera viscerālajam peritonejam, kas stiepjas no *duodenum* laterālās robežas līdz aortas kreisajai malai gar visu aizkuņģa dziedzera galviņu. Šo *mezopankreas* sadaļu var nosaukt par mugurējo laterālo mezopankreasu. Mezopankreatiskā sakne ir zona starp aizkuņģa dziedzera kakliņu, *processus uncinatus*, augšējiem mezenteriālajiem asinsvadiem un *truncus coeliacus*, kur audi kļūst biežāki par tipisko saplūšanas fasciju. [47]

Totāla mezopankreatiska ekscīzija tiek piedāvāta kā metode, kas samazinātu pozitīvu rezekcijas līniju incidenci un palīdzētu sasniegt adekvātu retropankreatisko robežu. [48] Mezopankreatiskās ekscīzijas robežas ir aprakstītas kā “*mesopancreas* trīsstūris”, kura anatomiskās robežas atrodas uz SMV un portālās vēnas mugurējās virsmas, aortas priekšējās virsmas, kur atiet *truncus coeliacus* SMA. Dissekcija gar SMA un *truncus coeliacus* atbilst 16a2 stacijas limfodisekcijai pie paraaortālas limfadenektomijas. [48] Kolorektālajā ķirurģijā *mesorectum* rezekcijas robežu izvērtēšanai izmantojama mezorektālā fascija, taču aizkuņģa dziedzera rezekcijām nav šāda anatomiskā orientiera. [49]

3.8. Aizkuņģa dziedzera vēža stadija.

Stadijas noteikšanai izmanto *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) izstrādāto sistēmu, kas balstās uz TNM klasifikāciju, iekļaujot galvenos audzēju raksturojošos parametrus:

- T - *tumour*- parametrs apraksta audzēja izmērus, izplatību aizkuņģa dziedzera audos un ārpus tā, kā arī izplatību uz apkārtesošajiem audiem, tai skaitā asinsvadiem;
- N - *node* - apraksta audzēja limfogēno izplatību uz blakusesošajos un reģionālajos limfmezglos;
- M – *metastasis* - sniedz informāciju par audzēja izplatību citos orgānos (biežākās metastāžu depozītu lokalizācijas - aknas, plaušas, peritoneum).

Šobrīd pasaulē un Latvijā tiek pielietota AJCC klasifikācijas 8.izdevums. (Tabula 3.2.1.)

Tabula 3.2.1. AJCC klasifikācija aizkuņģa dziedzera neoplāzijām. 8.izdevums.

Primārais Tumors (T)	
Tx	Primārais tumors nevar tikt izvērtēts.
T0	Nav datu par primāro tumoru.
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> . (Iekļauj <i>High Grade</i> aizkuņģa dziedzera intraepiteliālas neoplāzijas, intraduktālas papillāras mucinozas neoplazmas ar <i>High Grade</i> displāziju un mucinozas cistiskas neoplāzijas ar <i>High Grade</i> displāziju).
T1	Audzējs limitēts ar pancreas. ≤2cm lielākajā izmērā.
T1a	Audzējs ≤0,5cm lielākajā izmērā.
T1b	Audzējs >0,5cm un <1cm lielākajā izmērā.
T1c	Audzējs 1-2cm lielākajā izmērā.
T2	Audzējs >2cm un ≤4cm lielākajā izmērā.
T3	Audzējs ≥4cm lielākajā izmērā.
T4	Audzējs iesaista <i>truncus coeliacus</i> , SMA un/vai iesaista <i>a.hepatica communis</i> neatkarīgi no izmēra.
Reģionālie limfmezgli (N)	
Nx	Reģionālie limfmezgli nav izvērtējami.
N0	Metastāzes reģionālos limfmezglos nav atrastas.
N1	Metastāzes 1-3 reģionālos limfmezglos.

N2	Metastāzes 4 vai vairāk reģionālos limfmezglos.
Distālās metastāzes (M)	
M0	Distālās metastāzes nav konstatētas.
M1	Konstatētas distālās metastāzes.

Balstoties uz TNM klasifikāciju, iespējams noteikt audzēja stadiju, kas ir īpaši svarīgi adjuvantas terapijas saņemšanai. (Tabula 3.2.2.) Precīzas patoloģiskās stadijas noteikšanai nepieciešams izskatīt vismaz 15 limfmezglos, taču lielāks kopējais limfmezglu skaits un lielāks negatīvo limfmezglu skaits ir saistāms ar labāku ilgtermiņa prognozi. [50]

Tabula 3.2.2. AJCC stadijas aizkuņģa dziedzera neoplāzijām.

AJCC stadija	Stadijas TNM parametri
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0
III	T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0; T4 jebkurš N M0
IV	Jebkurš T Jebkurš N M1

3.9. Rezektabilitāte.

Sekmīgai aizkuņģa dziedzera patoloģijas ārstēšanai svarīga audzēja rezektabilitātes izvērtēšana. Audzēju rezektabilitātes noteikšanai tiek izmantoti radioloģiskie izmeklējumi, kas balstās uz negatīvām rezekcijas robežām un adekvātu limfadenektomiju (D2 limfadenektomija) kā galvenajiem ķirurģiskās radikalitātes principiem. NCCN ir izstrādājusi vadlīnijas audzēja rezektabilitātes noteikšanai, pamatojoties uz audzēja attiecību pret blakusesošajām struktūrām. Svarīga audzēja attiecība pret *v.portae*, *v.mesenterica superior*, *a.mesenterica superior* un *truncus coeliacus*. [50;51] Audzēji tiek iedalīti grupās - rezektabls audzējs, lokāli izplatīts audzējs jeb robežlīnijās rezecējams un nerezecējams audzējs. Šāds

iedalījums ir būtisks, jo pacientiem ar robežlīnijās rezecējamu audzēju apsverama neoadjuvanta terapija audzēja apjoma samazināšanai un tālāka rezektabilitātes uzlabošana.

Audzējs uzskatāms par rezektablu, ja tam nav radioloģiski konstatējams kontakts ar arteriālajām struktūrām, kā *a.hepatica communis*, *a.mesenterica superior* vai *truncus coeliacus*. Venozie kritēriji iekļauj kontakta neesamību ar *v.portae* vai *v.mesenterica superior*. Pie šīs grupas pieskaitāmi arī audzēji, kuriem atklāj kontaktu ar šīm struktūrām, taču kontakts konstatējams $<180^\circ$ un nav vērojama vēnas sienas kontūras neregularitāte. [50;51]

Robežlīnijās rezektablu audzēju arteriālie kritēriji ir atkarīgi no aizkuņģa dziedzera audzēja lokalizācijas. Aizkuņģa dziedzera galviņas un *processus uncinatus* audzēji skaitās robežlīnijās rezektabli, ja konstatēts ciešs kontakts ar *a.hepatica communis* ar nosacījumu, ka nav konstatēta ieaugšana *truncus coeliacus a.hepatica* bifurkācijā. Šādi nosacījumi ļauj izpildīt drošu vaskulāro komponentu rezekciju un rekonstrukciju. Papildus kritēriji ir ciešs kontakts ar *a.mesenterica superior* ne vairāk kā 180° , kā arī ciešs kontakts ar multiplām artērijām- *a.hepatica dextra accessoria*, *a.hepatica communis* vai *a.hepatica dextra*, kas iziet no *a.mesenterica superior*. Aizkuņģa dziedzera korpusa un astes daļas audzēji pieder šai grupai ar nosacījumu, ka kontakts ar *truncus coeliacus* nepārsniedz 180° , taču audzējs, kas nepieguļ aortai un *a.gastroduodenalis*, pieļauj *truncus coeliacus* apaugšanu vairāk kā par 180° . Venozie kritēriji iekļauj ciešu kontaktu ar *v.mesenterica superior* vai *v.portae* virs 180° ar kontūras neregularitāti vai trombozi. Neizmainīti vēnas segmenti proksimāli un distāli ļauj veikt drošu un pilnīgu rezekciju un rekonstrukciju. No citiem kritērijiem atzīmējams ciešs kontakts ar *v.cava inferior*. [50;51]

Audzēji ar attālām metastāzēm (aknās, plaušās, peritoneāli) pieskaitāmi nerezektabliem audzējiem. Papildus kritēriji aizkuņģa dziedzera galviņas audzēju rezekcijas izvērtēšanai ir ciešs kontakts - vairāk nekā 180° ar *truncus coeliacus* vai *a.mesenterica superior* vai *a.mesenterica superior* pirmo *jejunum* zaru. Nerezektabli korpusa un astes audzēji radioloģiski uzrāda ciešu kontaktu ar *truncus coeliacus* un *a.mesenterica superior* vai aortu. Plaša audzēja ieaugšana un lūmena oklūzija ar tumora audiem *v.mesenterica superior* vai *v.portae*, kas padara vēnas rezekciju neiespējamu, kā arī ciešs kontakts ar *v.mesenterica superior* pirmo *jejunum* zaru, padara šos audzējus par nerezektabliem. Koprusa un astes audzēji skaitās nerezektabli, ja vērojama ieaugšana *v.mesenterica superior* vai *v.portae* ar lumena oklūziju. [50;51]

3.10. Neoadjuvantā terapija.

Lokāli izplatīti vai robežlīnijās rezecējami audzēji ir apsverami kā iespējamie kandidāti neoadjuvantai ķīmij un staru terapijai. Neoadjuvantas terapijas mērķis ir audzēja izmēra un stadijas samazinājums ar tālāku iespējamo kuratīvo ķirurģisko ārstēšanu pēc rezektabilitātes statusa uzlabojuma. Neoadjuvantas terapijas noliedzēji kā galveno kritēriju min iespējamo slimības progresiju ķīmijterapijas gaidīšanas laika dēļ, taču multipli pētījumi uzrādījuši labus rezekcijas rādījumus ar *folfirinox* pielietošanu neoadjuvantā terapijā (63%). [52]

3.11. Adjuvantā terapija.

Neskatoties uz kuratīvo ķirurģisko rezekciju, ilgtermiņa 5-gadu dzīvildzes rezultāti pacientiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi ir zemi. Multipli pētījumi uzrāda adjuvantas ķīmijterapijas efektivitāti pēc kuratīvas rezekcijas. [53;54] *Gemcitabine* un *5-fluoruracile* tiek izmantoti adjuvantai ķīmijterapijai, taču priekšroka tiek dota *gemcitabine* preparātam, jo pie līdzīgas efektivitātes tas atbilst augstākam drošības profilam. [55] Tomēr adjuvantas ķīmij- un staru terapijas efektivitāte vēl nav līdz galam pierādīta. Nepieciešami papildus pētījumi ar lielākām pacientu grupām, kas ļautu efektīvi izvērtēt terapijas ilgtermiņa efektus. [56]

4. Rezultāti.

Latvijas Onkoloģijas centrs ir galvenais veselības aprūpes sniedzējs aizkuņģa dziedzera pacientiem Latvijā, kur ik gadu tiek veikta lielākā daļa kuratīvo rezekciju saistībā ar aizkuņģa dziedzera audzējiem. Dotajā pētījumā iekļauti pacienti, kuriem pielietota radikāla ķirurģiska ārstēšana aizkuņģa dziedzera audzēja dēļ laika posmā no 2016.gada 1.janvāra līdz 2022.gada 31.decembrim. Kopējais pētījumā iekļauto pacientu skaits, kuri tika atlasīti pēc SSK-10 C25 diagnozes (aizkuņģa dziedzera vēzis) 176 pacienti. Pacientu vidū bija 88 sievietes un 88 vīrieši ar vidējo vecumu 66.00 (58.00-72.75).

Kopumā pētījumā iekļauto pacientu grupā radikāla ķirurģiska ārstēšana tika pielietota 138 (78,4%) pacientu karcinomas grupā, kur lielākā daļa - 116 pacienti (65,9%) - bija ar histoloģiski verificētu duktālas adenokarcinomas diagnozi, un 38 pacienti (21,6%) ar histoloģiski verificētu neuroendokrīna tumora diagnozi (Tabula 4.1.). Karcinomu grupā iekļauti arī tādi karcinomas veidi kā mucinoza karcinoma, papillāra karcinoma, jaukta tipa karcinoma, acināru šūnu karcinoma un citi.

Tabula 4.1. Audzēju iedalījums pēc histoloģiskās diagnozes

Audzēju iedalījums pēc histoloģiskās diagnozes

Histoloģiskā diagnoze	Pacientu skaits	%
Neuroendokrīns tumors	38	21,6
Adenokarcinoma	138	78,4
Kopā	176	100,0

Visbiežākā histoloģiski apstiprinātā audzēja diferenciācijas pakāpe bija vidējas diferenciācijas pakāpe - Grade 2 - 100 pacientiem (56,8%), kamēr augstas un zemas diferenciācijas pakāpi konstatēja attiecīgi 33 (18,8%) un 31 (17,6%) pacientu. 12 pacientiem (6,8%) diferenciācijas pakāpe netika noteikta (Tabula 4.2.).

Tabula 4.2. Audzēju iedalījums pēc diferenciācijas pakāpes.

Audzēju iedalījums pēc diferenciācijas pakāpes

Diferenciācijas pakāpe	Pacientu skaits	%
Grade 1	33	18,8
Grade 2	100	56,8
Grade 3	31	17,6
Nav noteikta	12	6,8

Visbiežākā audzēja stadija, kurai pielietota radikāla ķirurģiska ārstēšana, bija I stadija - 54 pacientiem (30,7%). 45 pacienti (25,6%) bija ar IIA audzēja stadiju un 41 (23,3%) pacients ar IIB stadiju. Tikmēr 21 (11,9%) pacientam noteikta III stadija un 11 (6,3%) pacienti bija ar IV stadiju. 4 (2,3%) pacientiem stadija histoloģiski netika noteikta (Tabula 4.3.).

Tabula 4.3. Audzēju iedalījums pēc stadijas.

Audzēju sadalījums pēc stadijas.

Audzēja stadija	Pacientu skaits	%
I stadija	54	30,7
IIA stadija	45	25,6
IIB stadija	41	23,3
III stadija	21	11,9
IV stadija	11	6,3
Nav noteikta	4	2,3

Audzēju deskriptīvai statistikai tika izmantota praksē izmantojamā TNM klasifikācija. Visbiežāk histoloģiski noteikti T3 audzēji - 71 (40,3%) pacientam, kas norāda uz audzēja izplatību ārpus aizkuņģa dziedzera audiem, kas, savukārt, atbilst aizkuņģa dziedzera biežajai ilgstoši asimptomātiskai klīniskai ainai, kas ir iemesls, kāpēc pacienti bieži tiek pirmreizēji diagnosticēti, kad audzējs jau ir izplatījies. Maza izmēra, agrīni diagnosticēti audzēji - T1 - konstatēti 31 (17,6%) pacientam (Tabula 4.4.). 2 pacientiem (1,1%) audzēja T pakāpi nav bijis iespējams noteikt.

Tabula 4.4. Audzēju iedalījums pēc T.

Audzēju sadalījums pēc T (tumor) kritērija

Audzēja T (tumor) kritērijs	Pacientu skaits	%
T1	31	17,6
T2	64	36,4
T3	71	40,3
T4	8	4,5
Nav noteikta	2	1,1

Audzēja izplatība uz reģionālajiem limfmezgliem tika novērota 67 (38,1%) pacientu - N1 un N2 pakāpes pēc TNM klasifikācijas. Tikmēr 103 (58,5%) pacienti bija bez reģionālo limfmezglu iesaistes (Tabula 4.5.). 6 pacientiem nebija datu par konstatētiem limfmezgliem preparātā.

Tabula 4.5. Audzēju iedalījums pēc N.

Audzēju sadalījums pēc N (nodus) kritērija

Audzēju N (nodus) kritērijs	Pacientu skaits	%
N0	103	58,5
N1	54	30,7
N2	13	7,4
Nav noteikts	6	3,4

Izvērtējot pacientus pēc TNM klasifikācijas M (metastasis) kritērija, attālas metastāzes bija konstatētas 11 (6,3%) pacientiem. Ņemot vērā, ka IV stadijas aizkuņģa dziedzera vēzīm nav iespējama kuratīva ķirurģiska rezekcija, domājams, ka attālo metastāžu izmēri nav bijuši redzami preoperatīvajā radioloģiskajā izmeklēšanā (Tabula 4.6.).

Tabula 4.6. Audzēju iedalījums pēc M.

Audzēju sadalījums pēc M (metastasis) kritērija

Audzēju M (metastasis) kritērijs	Pacientu skaits	%
M0	162	92,0
M1	11	6,3
Nav noteikts	3	1,7

Viens no galvenajiem radikālas ķirurģijas principiem ir panākt tīras rezekcijas līnijas. Pēc histoloģiskās analīzes pozitīvas rezekcijas līnijas konstatētas 7 (4,0%) pacientiem, kas saskatāms ar biežu audzēja vaskulāru iesaisti, sakarā ar ko veiktas papildus vaskulāro struktūru rezekcijas ar sekojošu rekonstrukciju (Tabula 4.7.).

Tabula 4.7. Audzēju rezekcijas līnijas.

Audzēju rezekcijas līnijas

Rezekcijas līniju statuss	Pacientu skaits	%
R0	167	94,9
R1	7	4,0
Nav noteikts	2	1,1

Visbiežāk pielietotās ķirurģiskās ārstēšanas metodes pacientiem ar aizkuņģa dziedzera audzēju Latvijas Onkoloģijas centrā bija pankreatoduodenāla rezekcija Longmire modifikācijā (PPPDR) - 80 (45,5%) pacientiem - un distāla pankreatosplenektomija - 60 (34,1%) pacientiem. Pankreatoduodenāla rezekcija Whipple modifikācijā veikta 26 (14,8%) pacientu. Retāk veikta centrāla un totāla pankreatektomija - attiecīgi 4 (2,3%) un 5 (2,8%) pacientiem. Ķirurģiskās ārstēšanas metodes sadalījums apkopots Tabulā 4.8.

Tabula 4.8. Pielietoto ķirurģisko metožu uzskaitījums.

Pielietotās ķirurģiskās metodes		
Ķirurģiskā metode	Pacientu skaits	%
PDR m.Whipple	26	14,8
PDR m.Longmire	80	45,5
Distāla pankreatektomija	60	34,1
Centrāla pankreatektomija	4	2,3
Totāla pankreatektomija	5	2,8
Galviņas tumora ekscīzija	1	0,6

Papildus no 2021.gada jūnija Latvijas Onkoloģijas centrā uzsāktas mezopankreatiskās ekscīzijas, lai nodrošinātu papildus operatīvu radikalitāti. Kopumā veiktas 29 (16,5%) mezopankreatiskās ekscīzijas (Tabula 4.9.).

Tabula 4.9. Mezopankreatisko ekscīziju uzskaitījums.

Mezopankreatiskās ekscīzijas (MPE)		
Limfadenektomijas apjoms	Pacientu skaits	%
Standarta limfadenektomija	147	83,5
MPE	29	16,5

Pēc patoloģiskajiem atzinumiem vidējais izmeklēto limfmezglu skaits bija 15.00 (10.00-24.00) limfmezglu, kas atbilst starptautisko vadlīniju ieteikumiem par izmeklējamu limfmezglu skaitu, taču jāņem vērā, ka prognoze aizkuņģa dziedzera audzēju gadījumā uzlabojas pie pēc iespējas lielāka skaita izmeklēto limfmezglu, kā arī vidējā vērtība, kas atrodas uz minimālā mezglu skaita robežlīnijas, norāda uz zemāku skaitu izmeklēto limfmezglu par vadlīnijās noteikto, ko patoloģiskās dienests vai rezekcijas apjoms nav spējis nodrošināt (Tabula 4.10.). Jāpiemin, ka 20 pacientiem patoloģiskā analīze nespēja aprakstīt nevienu limfmezglu.

Tabula 4.10. Vidējais izmeklēto limfmezglu daudzums.

Izmeklēto limfmezglu (l/m) skaits			
Vidējais (median) l/m skaits	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
15,00	13,316	10,00	24,00

Apkopotie dati par kopējās pacientu grupas stacionēšanas laiku bija vidēji 18,50 (14,00-29,75) dienas. Lais, kas tika pavadīts pēcoperācijas periodā intensīvās terapijas klīnikā - 5.00 (3.00-7.00) dienas (Tabulas 4.11. un 4.12.).

Tabula 4.11. Pacientu stacionēšanās ilgums.

Stacionēšanās ilgums (dienas)			
Vidējais (median) stacionēšanās ilgums	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
18,50	18,354	14,00	29,75

Tabula 4.12. Pacientu stacionēšanās ilgums ITN.

Ilgums ITN (dienas)			
Vidējais (median) stacionēšanās ilgums ITN	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
5,00	12,807	3,00	7,00

Pēcoperācijas komplikācijas tika izvērtētas pēc ISGPS ieteikto komplikāciju klasifikācijas, iekļaujot novēlotu/palēninātu kuņģa iztukšošanu, pankreatiskās fistulas un pēcoperācijas asiņošanu, kombinācijā ar Clavien Dindo komplikāciju klasifikāciju. Kā klīniski nozīmīgas tika pieņemtas komplikācijas, kas pārsniedza Clavien-Dindo klasifikācijas 2.pakāpi (ieskaitot). Pēc iegūtajiem datiem komplikācijas tika novērotas 76 (43,2%) pacientu, tikmēr 100 (56,8%) pacientu bija ar nekomplīcētu postoperatīvu periodu.

Ievāktie dati par kopējo intrahospitālo un ilgtermiņa mirstību uzrādīja, ka 15 (8,52%) gadījumi rezultējās ar intrahospitālu *exitus letalis*. Kopumā izvērtējot ilgtermiņa mirstību un faktorus, kas to ietekmē, izmantojot Cox Regresijas modeli, tika noteikta spēcīga korelācija starp pacientu postoperatīvo mirstību un multipliem faktoriem, kā stacionēšanas ilgums ITN ($p=0.013$), audzēja stadija ($p=0.002$), postoperatīvo komplikāciju esamība ($p=0.003$) un histoloģiskā diagnoze ($p=0.001$). Pierādījās, ka katra diena, ko pacients papildus pavadījis intensīvās terapijas nodaļā, paaugstināja mirstības iespēju par 3%. Palielinoties audzēja stadijai, mirstība pieauga par 40,5%. Pēcoperāciju komplikāciju esamība pacientiem pēc radikālas operācijas paaugstināja mirstības risku par 97,5%, salīdzinot ar nekomplīcēta postoperatīva perioda pacientu grupu. Visspēcīgākā korelācija pierādīta ar histoloģisko diagnozi, kur mirstības risks adenokarcinomas grupā ir par 507% lielāks nekā neuroendokrīno tumoru grupā (Tabula 4.13.)

Tabula 4.13. Riska faktoru ietekme uz ilgtermiņa mirstību.

Riska faktoru ietekme uz ilgtermiņa mirstību (Cox Regression Model)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Stacionēšanās ilgums	-.021	.011	3.536	1	.060	.979
Stacionēšanās ilgums ITN	.030	.012	6.153	1	.013	1.030
Stadija	.340	.111	9.343	1	.002	1.405
Komplikācijas	.681	.232	8.589	1	.003	1.975
Blakussaslimšanas	.267	.220	1.472	1	.225	1.306
Histoloģiskā diagnoze	1.625	.447	13.213	1	.001	5.078

Atsevišķi izdalīta pacientu grupa, kam pielietota ķirurģisku ārstēšanu sakarā ar aizkuņģa dziedzera audzēju laika posmā no 2016.gada 1.janvāra līdz 2018.gada 31.decembrim. Izmantojot Kaplan-Meier dzīvildzes un izdzīvošanas analīzi, noteikta 5-gadu dzīvildze. Kopumā šajā laika periodā ķirurģiska ārstēšana veikta 70 pacientiem, papildus šī grupa tika iedalīta pēc histoloģiskās diagnozes - 17 pacienti ar neuroendokrīnā tumora diagnozi un 53 pacienti adenokarcinomas grupā. 5 gadu novērošanas rezultātā NET grupā tika novēroti 3 (17,6%) *exitus letalis* gadījumi, kamēr adenokarcinomas grupā tika novēroti 45 (84,9%) *exitus letalis* gadījumi, kas norāda uz 82,4% 5-gadu dzīvildzi NET grupā un 15,1% dzīvildzi adenokarcinomas grupā (Tabula 4.14. un 4.16.). Vidējā (*median*) dzīvildze adenokarcinomas grupā bija 21,00 (11,83-30,17) mēneši (Tabula 4.15.). Iegūtie dati ir pielīdzināmi citiem Eiropas un ASV klīniku pētījumiem par ilgtermiņa izdzīvošanu.

Tabula 4.14. Pacientu izdzīvotības sadalījums pēc histoloģiskās diagnozes 5-gadu dzīvildzes grupā.

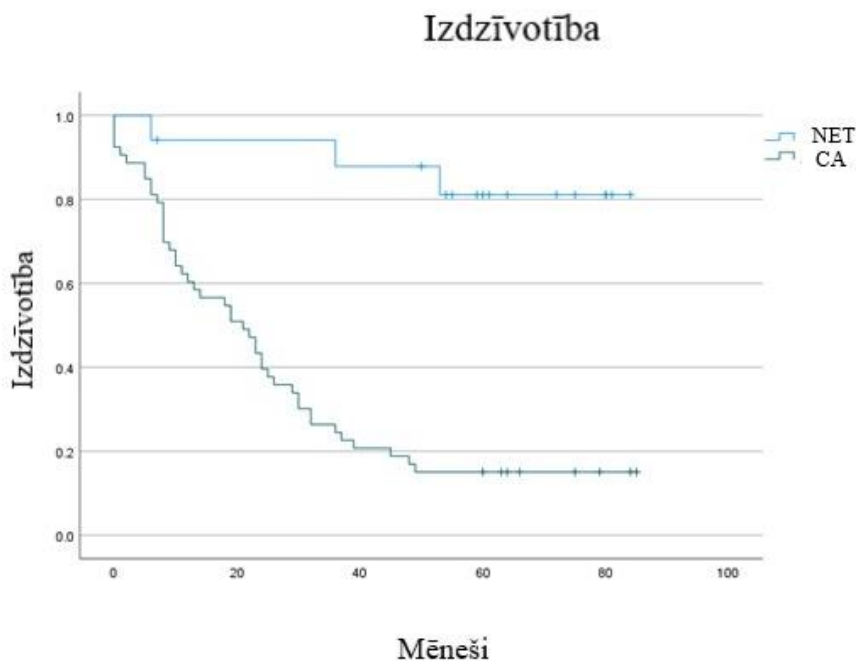
Pacientu izdzīvotības sadalījums pēc histoloģiskās diagnozes (2016.-2018.g.)

Histoloģiskā diagnoze	Pacientu skaits	Exitus letalis skaits	Izdzīvotība (%)
NET	17	3	82,4
Adenokarcinoma	53	45	15,1
Kopā	70	48	31,4

**Tabula 4.15. Vidējā dzīvildze atkarībā no histoloģiskās diagnozes
Izdzīvošanas laiks**

Histology	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
NET	74.305	5.371	63.778	84.833				
Adenokarcinoma	27.962	3.719	20.673	35.252	21.000	4.679	11.829	30.171
Kopā	38.955	3.941	31.231	46.678	26.000	4.140	17.886	34.114

Tabula 4.16. Kaplan-Meier izdzīvotības analīze atkarībā no histoloģiskās diagnozes.



No 2021.gada jūnija uzsākta mezopankreatiskās ekscīzijas (MPE) veikšana Latvijas Onkoloģijas centrā. Pētījumā iekļautie pacienti tika sadalīti atkarībā no tā, vai veikta standarta limfadenektomija, vai limfadenektomija kombinācijā ar MPE. MPE veikta 29 (16,5%) pacientiem. Vidējais vecums MPE grupā 63,00 (49,00-70,00) gadi, tikmēr standarta limfadenektomijas grupā 67,00 (60,00-73,00) gadi (Tabula 4.17.).

Tabula 4.17. Vidējais vecums MPE un standarta limfadenektomijas grupās.

MPE			
Vidējais vecums (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
63,00	15,577	49,00	70,00
Standarta limfadenektomija			
Vidējais vecums (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
67,00	11,342	60,00	73,00

Veicot mezopankreatisko ekscīziju pagarinās kopējais ķirurģiskās procedūras ilgums - standarta limfadenektomijas grupā vidējais operācijas laiks bija 265,00 (190,00-320,00) minūtes, tikmēr MPE veikšana papildus standarta limfadenektomijai pagarināja operācijas laiku līdz 320,00 (250,00-347,50) minūtēm (Tabula 4.18.).

Tabula 4.18. Operācijas laika salīdzinājums MPE un standarta limfadenektomijas grupās.

MPE			
Vidējais operācijas ilgums (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
320,00	96,977	250,00	347,50
Standarta limfadenektomija			
Vidējais operācijas ilgums (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
265,00	104,475	190,00	320,00

Palielinot operācijas apjomu ar mezopankreatisko ekscīziju, palielinās arī histoloģiski izvērtēto limfmezglu daudzums - grupā, kurā netika veikta MPE, vidēji tiek konstatēti 14,00

(9,00-20,00) limfmezgli, tikmēr MPE grupā limfmezglu skaits sasniedz 24,00 (14,00-36,50). Iegūtie rezultāti uzrāda, ka regulāras limfadenektomijas gadījumā bieži netiek sasniegts rekomendējamais izmeklējamo limfmezglu daudzums (≥ 15) (Tabula 4.19.).

Tabula 4.19. Izmeklēto limfmezglu skaita daudzuma salīdzinājums MPE un standarta limfadenektomijas grupās.

MPE			
Vidējais izmeklēto l/m skaits (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
24,00	15,817	14,00	36,50
Standarta limfadenektomija			
Vidējais izmeklēto l/m skaits (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
14,00	12,049	9,00	20,00

Standarta ķirurģiskās pieejas grupā (bez MPE) videjais stacionēšanās ilgums bija 18,00 (13,00-29,00) dienas, tikmēr, veicot MPE, stacionēšanās ilgums bija 20,00 (16,50-33,00) dienas (Tabula 4.20.).

Tabula 4.20. Stacionēšanās ilguma salīdzinājums MPE un standarta limfadenektomijas grupās.

MPE			
Stacionēšanās ilgums (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
20,00	19,042	16,50	33,00
Standarta limfadenektomija			
Stacionēšanās ilgums (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
18,00	18,172	13,00	29,00

Līdzīgi vērojama arī ilgāka stacionēšana intensīvās terapijas nodaļā pacientiem ar veiktu MPE - 6,00 (4,50-7,00) dienas. ITN pavadītais laiks standarta limfadenektomijas grupā bija 5,00 (3,00-7,00) dienas (Tabula 4.21.). ITN pavadītais laiks ir īpaši nozīmīgs, ņemot vērā iepriekš

iegūtos datus par spēcīgu korelāciju starp pacientu ilgtermiņa izdzīvošanu un stacionēšanu ITN ($p=0,013$).

Tabula 4.21. Stacionēšanās ilguma ITN salīdzinājums MPE un standarta limfadenektomijas grupās.

MPE			
Stacionēšanās ilgums ITN (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
6,00	5,019	4,50	7,00
Standarta limfadenektomija			
Stacionēšanās ilgums ITN (median)	Standartnovirze	Percentīles	
		25%	75%
5,00	13,847	3,00	7,00

Izvērtējot pēcoperācijas komplikāciju risku, tiek izmantota ISGPS ieteikto komplikāciju klasifikācija, kas ietver postoperatīvu asiņošanu, pankreatiskas fistulas un novēlotu kuņģa iztukšošanos. Standarta limfadenektomijas grupā postoperatīvas komplikācijas novērotas 61 (41,5%) pacientam, tikmēr MPE grupā 15 (51,7%) pacientiem (Tabula 4.22.).

Tabula 4.22. Komplikāciju biežuma salīdzinājums MPE un standarta limfadenektomijas grupās.

Operācijas apjoms	Kopējais pacientu skaits	Komplikāciju biežums (pacientu skaits)	Komplikāciju biežums (%)
Standarta limfadenektomija	147	61	41,5
MPE	29	15	51,7

5. Diskusija

Nemot vērā Latvijas mazo populāciju, jaunatklāto aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu skaits katru gadu ir neliels, taču Latvijas Onkoloģijas centrs ir primārais centrs, kas sniedz palīdzību pacientiem ar šo patoloģiju, un LOC pieredze šo pacientu ārstēšanā ļauj veikt kvalitatīvu, salīdzinošu pētījumu ar citu valstu centru iegūtajiem datiem.

Kopumā no 176 pacientiem, kas saņēma ārstēšanu LOC, 138 (78,4%) pacienti bija ar adenokarcinomas histoloģisko diagnozi, 38 (21,6%) bija ar neuroendokrīnā tumora diagnozi. Šāds pacientu sadalījums atbilst literatūras datus aprakstītajam histoloģisko rezultātu sadalījumam.

Izvērtējot ķirurģisko tehniku, secināts, ka visbiežāk tiek veiktas *pylorus* saglabājošas pankreatoduodenālas rezekcijas (Longmire modifikācija) un distālas pankreatosplenektomijas, kam seko pankreatoduodenālas rezekcijas pēc Whipple metodikas. Šīs operatīvās metodes tiek pieņemtas kā standarta rezekcijas aizkuņģa dziedzera vēža gadījumos. No 2021.gada jūnija LOC papildus uzsākta mezopankreatiskās ekscīzijas veikšana, ko saņēmuši 29 (16,5%) pacienti. Izvērtējot operatīvo radikalitāti, vidējais izmeklēto limfmezglu skaits ar MPE ir 24,00 (14,00-36,50), kamēr pie standarta limfadenektomijas histoloģijas dienests vidēji apraksta 14,00 (9,00-20,00) limfmezglus, kas ir zemāks par starptautiskajās vadlīnijās noteikto ieteicamo minimumu. Jāpiemin, ka lielāks izmeklēto limfmezglu skaits un lielāks negatīvo limfmezglu skaits korelē ar labvēlīgāku ilgtermiņa prognozi.

Postoperatīvo komplikāciju incidence bija 43,2%, kas ir augstāka nekā citu centru pētījumos aprakstītā. Nemot vērā, ka aizkuņģa dziedzera audzēju operatīva ārstēšana tiek uzskatīta par vienu no sarežģītākajām abdominālās ķirurģijas sadaļām un pieprasa pieredzējušu ķirurgu komandu tās izpildei, nepieciešams turpināt uzkrāt papildus pieredzi šajā ķirurģijas sadaļā, kas nodrošinātu labvēlīgāku un nekomplīcētu postoperatīvo periodu pacientiem.

Konstatēta spēcīga korelācija starp pacientu ilgtermiņa mirstību un kopējo stacionēšanas ilgumu stacionārā, intensīvās terapijas nodaļā un postoperatīvām komplikācijām, kas atbilst pieņēmumam par komplīcētu postoperatīvo periodu un tā ietekmi uz pacientu mirstību. Papildus noteikta spēcīga korelācija ar audzēja stadiju. Šis rezultāts pierāda aizkuņģa dziedzera vēža tendenci ilgstoši prezentēties asimptomātiski un veicina diskusiju par nepieciešamību izglītēt pacientus un efektīvas skrīninga metodes izstrādi agrīnai aizkuņģa dziedzera patoloģijas diagnosticēšanai.

Saistība ar histoloģisko diagnozi apstiprina citu centru pētījumus un uzrādās 5-gadu dzīvildzes grupā, kur adenokarcinomas grupā 5-gadu dzīvildze bija 15,1% - tikmēr NET grupā

tas sasniedz 82,4%. Šie skaitļi ir pielīdzināmi citu centru veiktajiem pētījumiem par ilgtermiņa izdzīvošanu.

Pētījums jāturpina, lai detalizētāk izvērtētu mezopankreatiskās ekscīzijas efektivitāti un ietekmi uz ilgtermiņa izdzīvošanu, salīdzinot ar standarta limfadenektomijas grupu.

6. Secinājumi.

Pētījumā izvirzītā hipotēze daļēji apstiprinās. Izvērtējot ilgtermiņa izdzīvošanu adenokarcinomas un neuroendokrīna tumora grupās, iegūtie dati ir pielīdzināmi citos centros veikto pētījumu datiem. Vērojama augstāka postoperatīvo komplikāciju incidence. Mezopankreatiskā ekscīzija ir pielietojama aizkuņģa dziedzera audzēju saslīmšanas gadījumos, uzlabojot radikalitāti, turklāt palielinot izmeklēto limfmezglu skaitu.

Izmantotā literatūra

[1] [Cancer Today \(iarc.fr\)](http://iarc.fr)

[2] Bhandari S, Abdul MKM, Hollabaugh W, Sharma K, Evans DB, Guda N.

Decreased trend in hospital mortality from pancreatic cancer despite increase in number of hospital admissions. *PLoS One*. 2018 Jul 18;13(7):e0199909. doi:

10.1371/journal.pone.0199909. PMID: 30020978; PMCID: PMC6051597.

[3] Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008 Oct;19(10):1727-33. doi: 10.1093/annonc/mdn351. Epub 2008 May 30. PMID: 18515795; PMCID: PMC2735065.

[4] Laheru D: Pancreatic cancer. In: Goldman L et al, eds: *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Elsevier; 2020:1305-8.e2

[5] Cheema AR et al: Management of metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Surg Clin North Am*. 96(6):1391-414, 2016

[6] Torphy RJ et al: Screening of patients at risk for familial pancreatic cancer: what is beneficial? *Surg Clin North Am*. 98(1):25-35, 2018

[7] Melanoma-pancreatic cancer syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. <https://www.omim.org/entry/606719>

[8] Peutz-Jeghers syndrome; PJS. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. <https://www.omim.org/entry/175200>

[9] Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 2; BROVCA2. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. <https://www.omim.org/entry/612555>

[10] Lynch syndrome I. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. <https://www.omim.org/entry/120435>

[11] Familial adenomatous polyposis 1; FAP1. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated June 6, 2019. Edited November 24, 2020. Accessed November 12, 2021. <https://www.omim.org/entry/175100>

[12] Klein AP et al: Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 64(7):2634-8, 2004

[13] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and

Pancreatic. Version 1.2022. NCCN website. Updated August 11, 2021. Accessed November 12, 2021. <https://www.nccn.org/>

[14] Pannala R et al: New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 10(1):88-95, 2009

[15] Hruban H.H., Iacobuzio-Donahue C.A.: *The pancreas.* Kumar V.Abbas A.K.Fausto N.Aster J.C.Robbins and Cotran pathologic basis of disease.2010.SaundersPhiladelphia:pp. 891-904.

[16] Aluri V et al: Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 46(3):669-77, 2017

[17] Folkert IW et al: Multidisciplinary management of nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 22(11):3105-16, 2016

[18] Vinik A et al: Pathophysiology and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): new developments. In: De Groot LJ et al, eds: *Endotext* [internet]. MDText.com, Inc; 2000-2018

[19] Shaheel M. Sahebally and Kevin C. Conlon *Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: A Companion to Specialist Surgical Practice*, 16, 270-285

[20] Winter J.M., Brennan M.F., Tang L.H., et al: Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: pp. 169-175

[21] Gullo L., Tomassetti P., Migliori M., et al: Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas* 2001; 22: pp. 210-213

[22] Vitone L.J., Greenhalf W., McFaul C.D., et. al.: The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: pp. 253-283. [16549327](#)

[23] Mann D.V., Edwards R., Ho S., et. al.: Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: pp. 474-479. [11016469](#)

[24] Steinberg W.: The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: pp. 350-355. [2183589](#)

[25] Louhimo J., Alfthan H., Stenman U.H., et. al.: Serum HCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA 242 in pancreatic cancer. *Oncology* 2004; 66: pp. 126-131. [15138364](#)

[26] Gandolfi L., Torresan F., Solmi L., et. al.: The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: pp. 141-159. [12573783](#)

- [27] Valls C., Andia E., Sanchez A., et. al.: Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: pp. 821-826. [11906855](#)
- [28] Kaneko O.F., Lee D.M., Wong J., et. al.: Performance of multidetector computed tomographic angiography in determining surgical resectability of pancreatic head adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: pp. 732-738. [20861777](#)
- [29] Kim J.H., Park S.H., Yu E.S., et. al.: Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology* 2010; 257: pp. 87-96. [20697118](#)
- [30] Maemura K., Takao S., Shinchi H., et. al.: Role of positron emission tomography in decisions on treatment strategies for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: pp. 435-441. [17013719](#)
- [31] Harewood G.C., Wiersema M.J.: Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: pp. 1386-1391. [12094855](#)
- [32] Holzman M.D., Reintgen K.L., Tyler D.S., et. al.: The role of laparoscopy in the management of suspected pancreatic and periampullary malignancies. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: pp. 236-243. discussion 43-4 [9834353](#)
- [33] van der Gaag N.A., Kloek J.J., de Castro S.M., et. al.: Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: pp. 814-820. [18726134](#)
- [34] van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., et. al.: Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: pp. 129-137. [20071702](#)
- [35] Moole H., Bechtold M., Puli S.R.: Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: pp. 182. [27400651](#)
- [36] Conlon K.C., Labow D., Leung D., et. al.: Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001; 234: pp. 487-493. discussion 93-4 [11573042](#)
- [37] Traverso L.W., Longmire W.P.: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980; 192: pp. 306-310. [7416828](#)
- [38] Huttner F.J., Fitzmaurice C., Schwarzer G., et. al.: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: [26905229](#)
- [39] Delitto D., Luckhurst C.M., Black B.S., et. al.: Oncologic and perioperative outcomes following selective application of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: pp. 1343-1349. [27142633](#)

- [40] Venkat R., Edil B.H., Schulick R.D., et. al.: Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 255: pp. 1048-1059. [22511003](#)
- [41] Sharpe S.M., Talamonti M.S., Wang E., et. al.: The laparoscopic approach to distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma results in shorter lengths of stay without compromising oncologic outcomes. *Am J Surg* 2015; 209: pp. 557-563. [25596756](#)
- [42] Dasari B.V., Pasquali S., Vohra R.S., Smith A.M., Taylor M.A., Sutcliffe R.P., et. al.: Extended versus standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gastrointest. Surg.* 2015; 19: pp. 1725-1732.
- [43] Kostov, Daniel & Kobakov, G. & Yankov, Daniel. (2015). Involvement of regional lymph nodes in patients with pancreatic head adenocarcinoma. *Surgical Chronicles*. 20. 265-269.
- [44] Tol J.A., Gouma D.J., Bassi C., Dervenis C., Montorsi M., Adham M., et. al.: International study group on pancreatic surgery. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the international study group on pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 156: pp. 591-600.
- [45] Gockel I., Domeyer M., Wolloscheck T., Konerding M.A., Junginger T.: Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: pp. 44.
- [46] Yi S.-Q., Nagakawa Y., Ren K., Dai Y.D., Zhang M., Chen J.F., et. al.: The mesopancreas and pancreatic head plexus: morphological, developmental, and clinical perspectives. *Surg. Radiol. Anat.* 2020; 42: pp. 1501-1508.
- [47] Kawabata Y., Tanaka T., Nishi T., Monma H., Yano S., Tajima Y.: Appraisal of a total meso-pancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38: pp. 574-579.
- [48] Peparini N., Chirletti P.: Mesopancreas: a boundless structure, namely R1 risk in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013; 39: pp. 1303-1308.
- [49] Peparini N., Caronna R., Chirletti P.: The "meso" of the rectum and the "meso" of the pancreas: similar terms but distinct concepts in surgical oncology. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015; 14: pp. 548-551.
- [50] European Society For Medical Oncology. *Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines*. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas>
- [51] National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines Version 3.2019
Pancreatic Adenocarcinoma.

- [52] Hackert T., Sachsenmaier M., Hinz U., et. al.: Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfinirox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 2016; 264: pp. 457-463. [27355262](#)
- [53] Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., et. al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: pp. 1200-1210. [15028824](#)
- [54] Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., et. al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: pp. 1473-1481. [24104372](#)
- [55] Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A., et. al.: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: pp. 1019-1026. [18319412](#)
- [56] Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sahnoud T., et. al.: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: pp. 776-782. discussion 82–4 [10615932](#)

GALVOJUMS

Es, Kirills Fokins ar parakstu apliecinu, ka pētnieciskais darbs ir izstrādāts patstāvīgi, par izmantotajiem informācijas avotiem, materiāliem un datiem ir dotas atsauces. Šis darbs nav nekad nekādā veidā ticis iesniegts nevienai citai komisijai un nekad nav publicēts.

23.08.2023.

Kirills Fokins