



**Институт хирургии им. А.В. Вишневского
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации**

117997, Б.Серпуховская ул., д.27, Москва, тел. (495)236-72-90, факс (495) 236-61-30 <http://www.vishnevskogo.ru>
E-mail: doktor@txv.comcor.ru ОКПО01897239 ОГРН 10377339528507 ИНН/КПП7705034322 /770501001

22.08.2011 г. № ДС-12

На № _____ от _____

**Федеральную службу по надзору в
сфере образования и науки
Минобрнауки РФ**

ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздравсоцразвития сообщает, что автореферат диссертации Горина Давида Семеновича «Диагностика и хирургическое лечение внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы» по специальностям 14.01.17 – хирургия и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, медицинские науки размещен на сайте Института 22 августа 2011 года <http://www.vishnevskogo.ru>

Шифр диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздравсоцразвития.

Ф.И.О. отправителя : Шаробаро В.И., ученый секретарь
диссертационного совета доктор медицинских наук, E-mail:
Sharobaro@ixv.comcor.ru.

Директор ФГУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского»
член-корреспондент РАМН

Кубышкин В.А.

Сведения о предстоящей защите диссертации

Горин Давид Семенович

«Диагностика и хирургическое лечение внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы»

Специальности : 14.01.17 – хирургия и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

медицинские науки

Д 208.124.01

ФГУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского Минздравсоцразвития

РФ

117997, Москва, Б.Серпуховская, 27

телефон: 236.60.38 (<http://www.vishnevskogo.ru>).

E-mail: Sharobaro@ixv.comcor.ru

Предполагаемая дата защиты 6 октября 2011 года

Дата размещения на сайте 22 августа 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.124.01

Доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

на правах рукописи

Горин Давид Семенович

**Диагностика и хирургическое лечение
внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-
псевдопапиллярных, нефункционирующих
эндокринных опухолей поджелудочной железы**

14.01.17 – хирургия

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2011

**Работа выполнена в ФГУ «Институт Хирургии им. А.В.Вишневского»
Министерства здравоохранения и социального развития России**

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

КРИГЕР Андрей Германович

доктор медицинских наук, профессор

КАРМАЗАНОВСКИЙ
Григорий Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ахаладзе Гурам Германович

доктор медицинских наук, профессор

Араблинский Андрей Владимирович

Ведущая организация:

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Защита состоится « ____ » _____ 2010 г. в ____ часов

на заседании диссертационного совета Д208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии им.
А.В.Вишневского Росмедтехнологий»

Адрес: 117977, Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института хирургии им
А.В.Вишневского.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Опухоли органов билиопанкреатодуоденальной зоны составляют 15% злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Наибольший удельный вес (60-65%) в этой группе занимают опухоли поджелудочной железы (ПЖ) (Патютко Ю.И. и соавт., 2007).

Наиболее распространенным опухолевым поражением ПЖ является протоковая аденокарцинома, для которой характерна крайне высокая биологически детерминированная агрессивность течения. В то же время, иные по морфологическому строению опухоли ПЖ, как экзокринные, так и эндокринные, обладают менее агрессивным течением, а возможность их хирургического лечения рассматривается даже при наличии местнораспространенных форм и, в некоторых случаях, отдаленных метастазов.

Современное развитие лучевых методов диагностики (УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ) позволяет еще на этапе предоперационного обследования выдвинуть предположение о морфологическом варианте опухоли ПЖ, степени ее распространенности, инвазии в окружающие органы и сосуды, наличии отдаленных метастазов. Окончательное заключение о гистологической структуре опухоли делается на основании данных патоморфологического анализа, важной составляющей которого является иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток.

Вышеуказанное послужило поводом для выделения групп больных с такими формами опухолевого поражения ПЖ, как внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (ВПМО), солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО), нефункционирующая эндокринная опухоль (ЭО). Данные виды опухолевого поражения ПЖ могут иметь различную степень злокачественности, от доброкачественных форм (аденома) до злокачественных (карцинома). Именно возможность перехода доброкачественных форм в злокачественные диктует необходимость

своевременного выявления этих опухолей и выбора адекватной хирургической тактики.

Частота ВПМО, СППО, нефункционирующих ЭО в общей структуре новообразований ПЖ мала, что не уменьшает их значимость. Среди диагностированных опухолей ПЖ ВПМО встречается в 5-7,5% случаев, а среди злокачественных опухолей – в 1% (Belyaev O.,2008). Переход ВПМО в злокачественную форму (карциному) занимает длительное время, однако, по мнению некоторых авторов, является неизбежным результатом развития опухоли (Brat D.J.,1998; Longnecker D.S.,1998; Rivera J.A.,1997). Срок перерождения аденомы в инвазивную карциному составляет от 3 до 6,4 лет (Salvia R., 2004; Sohn T.A.,2004; D'Angelica M.,2004; Chari S.T., 2002). ВПМО-карцинома характеризуется меньшей частотой метастазирования в лимфатические узлы (22%), по сравнению с протоковой аденокарциномой, и более благоприятным прогнозом (Sugiyama M., 1998).

СППО составляет около 1% всех опухолей и около 3% кистозных опухолей ПЖ (Bhanot P.,2005). Эта опухоль медленно прогрессирует и имеет благоприятный прогноз, однако до 15% СППО являются злокачественными и способны к метастазированию (Abraham S.C.,2002; Zinner M.J.,1990; Washington K.,2002). В большинстве случаев СППО встречается у молодых женщин. Средний возраст больных 22 года (Papavramidis T., 2005).

ЭО составляют 2-3% всех новообразований ПЖ (Beger H.,2008), являются достаточно редким заболеванием, встречающимся, по данным различных исследований, примерно у 2-5 человек на 1 млн населения (Кузин Н.М.,2001). Около 50-60% ЭО являются нефункционирующими и характеризуются отсутствием специфического клинического синдрома (Panzuto F.,2006; Plockinger U.,2004; Chu Q.,2002; Vagefi P.,2007). Большинство из них представлены злокачественными формами и имеют морфологическую структуру высокодифференцированной

эндокринноклеточной карциномы (Klimstra D.S., 2004; Marion-Audibert A.M., 2003).

Отсутствие специфической клинической симптоматики вышеуказанных опухолей ПЖ заметно усложняет их диагностику. В связи с этим повышается значимость лучевых методов исследования и определения признаков, позволяющих на дооперационном этапе с высокой степенью вероятности предположить морфологическую структуру опухоли. На основании данных предоперационного обследования и интраоперационной картины планируется объем оперативного вмешательства. При этом в отдельных случаях необходимо рассматривать возможность выполнения органосберегающих оперативных вмешательств. Благоприятные отдаленные результаты хирургического лечения у больных ВПМО, СППО и нефункционирующими ЭО достижимы даже при наличии местнораспространенных форм опухолей и, в некоторых случаях, отдаленных метастазов.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных внутрипротоковыми папиллярно-муцинозными, солидно-псевдопапиллярными, нефункционирующими эндокринными опухолями поджелудочной железы.

Задачи исследования

1. Определить клинические проявления внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы.
2. Выявить наиболее характерные признаки внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей на основании данных лучевых методов исследования.
3. Изучить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных.

4. Определить адекватный объем хирургического вмешательства у больных внутрипротоковыми папиллярно-муцинозными, солидно-псевдопапиллярными, нефункционирующими эндокринными опухолями поджелудочной железы.

Научная новизна

Определены наиболее характерные для внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы признаки, выявляемые при различных методах инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование, эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Проведен анализ чувствительности диагностических методов при обнаружении данных видов опухолевого поражения поджелудочной железы. На основании оценки отдаленных результатов лечения определен адекватный объем хирургического вмешательства и возможность выполнения органосберегающих оперативных вмешательств.

Практическая значимость

Сформулированные в работе диагностические критерии ВПМО, СППО и ЭО ПЖ дают возможность на дооперационном этапе определить предположительный морфологический тип опухоли ПЖ. Учитывая низкий потенциал злокачественности этих опухолей, при их обнаружении возможно хирургическое лечение даже при наличии местнораспространенных форм и отдаленных метастазов. Учитывая отдаленные результаты хирургического лечения и, соответственно, прогноз течения заболевания, определена возможность и необходимость выполнения различного объема оперативных вмешательств от органосберегающих до стандартных резекционных.

Внедрение полученных результатов

Предложенные автором диагностические критерии ВПМО, СППО и ЭО ПЖ, а также критерии выбора объема хирургического вмешательства внедрены в практику отдела абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ВПМО, СППО и нефункционирующие ЭО ПЖ характеризуются скудной, неспецифической клинической картиной, а порой носят бессимптомный характер и являются случайной находкой.
2. Для дооперационного определения предположительного морфологического типа опухолевого поражения ПЖ необходимо использование современных инструментально-диагностических методов, обладающих наибольшей чувствительностью относительно различных опухолей ПЖ.
3. В связи с высокой вероятностью перехода ВПМО, СППО и нефункционирующих ЭО ПЖ в злокачественные формы обоснована агрессивная хирургическая тактика.
4. Объем хирургического вмешательства определяется степенью злокачественности опухоли, ее локализацией и вовлечением в опухолевый процесс протоковой системы ПЖ. При отсутствии признаков злокачественности необходимо стремиться к выполнению органосберегающих операций.

Апробация результатов исследования

Основные положения и материалы диссертации доложены на XVI Международном Конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», Екатеринбург, 16-18 сентября 2009г.; на XVII Международном Конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», Уфа 15-17 сентября 2010 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 статей в центральной печати.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 27 рисунками и содержит 14 таблиц. Список литературы включает 10 отечественных и 218 работ иностранных авторов.

Содержание работы

Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Аналізу подвергнуты результаты обследования и лечения 50 больных, наблюдавшихся в Институте хирургии им. А.В.Вишневского с 2006 по 2010 г.: 15 больных ВПМО, 15 - СППО и 20 - нефункционирующими ЭО ПЖ. Во всех случаях диагноз подтвержден данными гистологического исследования удаленной опухоли. Для проведения ретроспективного анализа больных, проходивших обследование и лечение с 2006 по 2008 г., использован архивный материал. С 2008 по 2010 гг. проводился проспективный анализ больных опухолями ПЖ, поступавших в клинику. Распределение по полу и возрасту представлено на рис. 1 и 2.

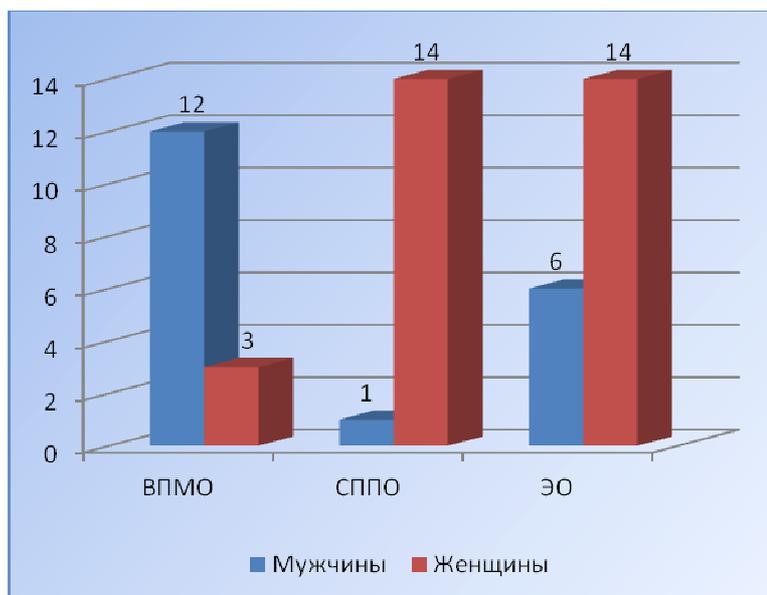


Рис.1. Распределение больных по полу

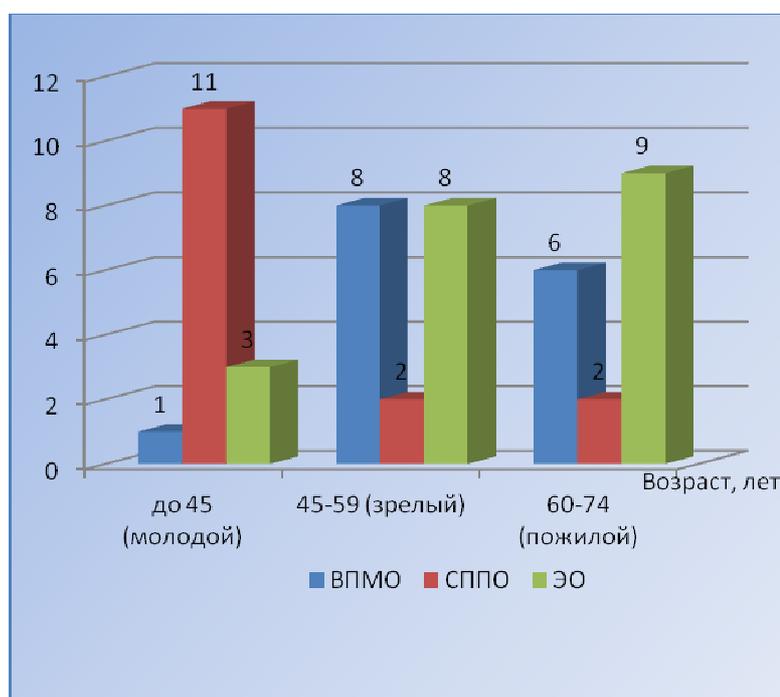


Рис.2. Распределение больных по возрасту (согласно классификации ВОЗ)

Среди 15 больных ВПМО ПЖ преобладали мужчины (12), женщин было 3. Возраст больных варьировал от 40 до 69 лет, составляя в среднем $55,9 \pm 8,6$ лет. Подавляющее большинство пациентов было зрелого и пожилого возраста. В группе из 15 больных СППО ПЖ большую часть составили женщины -14. В 1 случае опухоль выявлена у мужчины. Возраст пациентов варьировал от 15 до 67 лет, составляя в среднем $34,4 \pm 16$ лет. В

группе больных нефункционирующими ЭО было 14 женщин и 6 мужчин. Возраст больных варьировал от 40 до 72 лет, составляя в среднем $57,4 \pm 10$ лет, при этом преобладали пациенты зрелого и пожилого возраста.

Все больные, поступавшие в стационар с подозрением на наличие опухоли ПЖ, подвергались комплексному обследованию. Диагноз, установленный на амбулаторном этапе, соответствовал окончательному в 15 наблюдениях (ВПМО – 6, СППО – 1, ЭО – 8). Несоответствие предварительных диагнозов, установленных на догоспитальном этапе, истинному характеру опухолевого поражения ПЖ свидетельствует о недостаточной настороженности врачей-клиницистов в отношении обнаружения потенциально злокачественных форм опухолевого поражения ПЖ.

Сопутствующие заболевания выявлены у 31 больного: сахарный диабет (10), артериальная гипертензия (9), очаговые образования щитовидной железы (6), язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки (5), очаговые образования печени (кисты, гемангиомы) (4), ишемическая болезнь сердца (3), желчнокаменная болезнь (2), хронический гепатит С (2). Инкреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся различной степени тяжести сахарным диабетом, встречалась, в основном, у больных ВПМО (7), что, вероятно, связано с наличием у большинства пациентов данной группы анамнестически подтвержденного хронического панкреатита.

Среди больных ВПМО у 7 отмечена локализация опухоли в головке ПЖ, у 6 пациентов – в дистальных отделах. СППО в 8 случаях локализовалась в головке ПЖ, в 7 – в дистальных отделах. ЭО локализовались в головке ПЖ в 11 наблюдениях, в дистальных отделах – в 9. На рис.3 видно, что количество больных с локализацией опухоли в головке ПЖ и в дистальных отделах во всех трех группах оказалось примерно равным. Размер опухоли при локализации в различных отделах ПЖ представлен в табл.1.

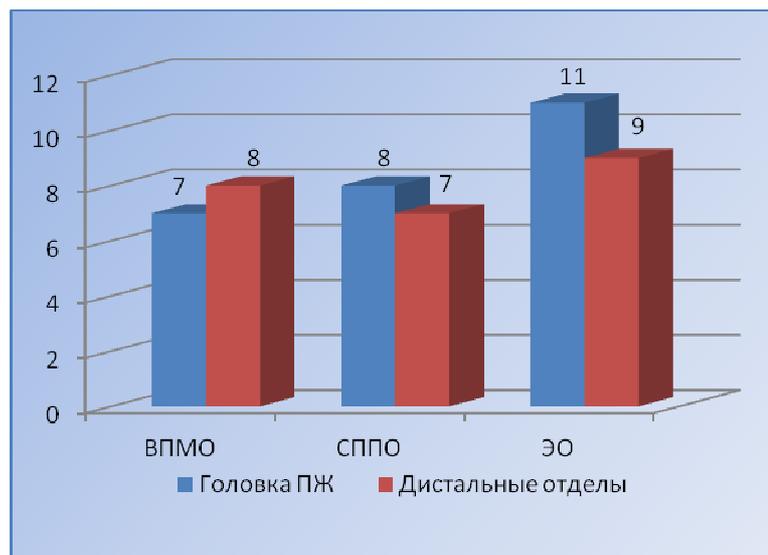


Рис.3. Локализация ВПМО, СППО и ЭО в ПЖ

Таблица 1

Средний размер опухоли при локализации в различных отделах ПЖ

Опухоль \ Локализация	ВПМО	СППО	ЭО
Головка ПЖ	52,4 мм (15-150)	54,7 мм (30-100)	30,7 мм (20-40)
Дистальные отделы ПЖ	67 мм (25-120)	37,1 мм (20-70)	56 мм (10-160)

Все больные после клинического и комплексного инструментального обследования оперированы. Показанием к оперативному лечению служило наличие потенциально резектабельной опухоли ПЖ. Выполнялись различные виды хирургических вмешательств: панкреатодуоденальная резекция (стандартная, пилоросохраняющий вариант) - 22, дистальная резекция ПЖ - 19, срединная резекция - 6, энуклеация опухоли - 2, резекция головки и тела ПЖ с сохранением ДПК - 1. Оперативные вмешательства выполнялись открытым способом, в лапароскопически- (4) и в робот-ассистированном (2) вариантах.

Методы обследования

Комплексное обследование больных перед операцией, помимо клинического обследования, включало в себя стандартный набор лабораторных и инструментальных методов исследования, использующийся

в Институте хирургии им. А.В.Вишневского при обследовании больных заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны (ЭГДС, УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ).

Клиническое обследование включало оценку жалоб пациентов, тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства в В-режиме выполнено 49 (98%) пациентам на аппаратах «Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna» фирмы Siemens (Германия) с мультимодальными датчиками на частоте 3,5 МГц. Дуплексное сканирование (ДС) артерий и вен гепатопанкреатодуоденальной зоны выполнено 45 (90%) больным на приборах «Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna» фирмы Siemens (Германия) с мультимодальными датчиками на частоте 3,5 МГц.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭндоУЗИ) выполнялось аппаратом Olympus GF UM 160 с механическим датчиком и Fujinon EG 530 UR с электрическим конвексным датчиком. ЭндоУЗИ выполнено 36 больным (72%).

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки выполнено 48 (98%) больным по общепринятой методике аппаратами фирмы «Olympus» (Япония). 26 больным (52%) выполнена дуоденоскопия с оценкой состояния слизистой большого сосочка ДПК, малого сосочка при его наличии, характера поступающего в просвет кишки секрета.

КТ органов брюшной полости осуществлялась на аппаратах «Secura» и «Tomoskan SR 7000» фирмы Philips (Германия). Мультиспиральную КТ (МСКТ) органов брюшной полости осуществляли на аппарате «Brilliance» фирмы Philips (Голландия). Для улучшения визуализации ПЖ и сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны применяли метод болюсного контрастного усиления с использованием автоматического иньектора.

Методами одно- и мультиспиральной КТ органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением выполнено всем 50 пациентам.

МРТ брюшной полости выполнялась на аппарате «Philips Intera 1,0 T». Для оценки состояния желчных и панкреатических протоков проводили магнитно-резонансную панкреатикохолангиографию (МРПХГ) с использованием 3D жестко взвешенных по времени релаксации T_2 сканов (TR – 1800 мс, TE – 470 мс).

Морфологическое исследование проводилось как интраоперационно (срочное гистологическое исследование), так и в плановом порядке. По данным срочного гистологического исследования оценивалось наличие опухолевых клеток в краях резекции ПЖ. По данным планового гистологического исследования уточнялась гистологическая структура опухоли, ее дифференцировка и степень злокачественности. В 25 наблюдениях было выполнено иммуногистохимическое исследование с определением опухолевых маркеров.

Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 46 больных в различные сроки после оперативного вмешательства от 3 до 60 месяцев (13 больных ВПМО, 15 – СППО, 18 – ЭО). Наличие или отсутствие прогрессирования заболевания в виде местного рецидива или отдаленных метастазов оценивалось по данным амбулаторных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) у 18 больных. По данным КТ грудной клетки и органов брюшной полости, выполненной при повторной госпитализации в Институт хирургии им. А.В.Вишневского, оценены отдаленные результаты хирургического лечения 22 больных.

Из лабораторных методов исследования использовались клинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, которые проводились по общепринятым методикам. Определялись уровни в плазме крови общего белка, билирубина, ферментов холестаза (ГГТ, ЩФ) и цитолиза (АСТ, АЛТ), амилазы.

У 41 (82%) пациента исследовали уровень опухолевых маркеров крови (карбоангидратного антигена – СА 19-9 и ракового эмбрионального антигена – СЕА). Исследование выполнялось иммуноферментным методом на автоматизированном приборе IMX («АВВОТ», США). Нормальные показатели СА 19-9 колеблются от 0 до 37 ед/мл, а СЕА – от 2,5 до 5 нг/мл.

Для статистической обработки информации использовали пакет статистических программ STATISTICA 7 (StatSoft Inc., USA). Доверительные интервалы рассчитывались по таблице: доверительные пределы для параметра p биномиального распределения, умноженные на 1000. Верхние и нижние доверительные пределы для p с коэффициентом доверия $P = 0,95$ ($2P - 1 = 0,9$).

Результаты исследования

Клиническое обследование

Специфические клинические проявления ВПМО, СППО, нефункционирующих ЭО ПЖ отсутствуют. Определенную ценность для диагностики может представлять клиническая симптоматика, связанная с наличием опухолевого процесса – так называемые, паранеопластические симптомы, а также клинические проявления, связанные с вовлечением в опухолевый процесс окружающих органов и структур.

В клинической картине ВПМО ПЖ наиболее частыми являются симптомы острого или хронического рецидивирующего панкреатита. Основным клиническим проявлением заболевания являются боли в животе. Болевой синдром встречался у 11 больных из 15. Снижение массы тела отмечено у 6 пациентов. При этом в 4-х наблюдениях похудание было значительным и составило 14 - 30 кг за период от нескольких месяцев до 1 года. Бессимптомное течение заболевания отмечено в 2 наблюдениях. При физикальном осмотре больных пальпируемое опухолевое образование определялось у 4 больных. В 2 случаях – в эпигастральной области, в 2 - с распространением на левое подреберье. Размер пальпируемой опухоли варьировал от 5 до 10 см.

Наиболее частым клиническим проявлением СППО ПЖ, вне зависимости от локализации опухоли, было наличие болевого синдрома. Боли в животе отмечали 11 больных СППО из 15. Анамнестически длительность болевого синдрома варьировала от 1 месяца до 3-х лет. Снижение массы тела отметили 2 больных. Бессимптомное течение заболевания отмечено в 3 наблюдениях. У 7 пациентов опухоль явилась случайной находкой при плановом обследовании (УЗИ брюшной полости). При физикальном осмотре пальпируемое опухолевое образование брюшной полости выявлено у 2 больных.

Нефункционирующие ЭО ПЖ в 9 наблюдениях сопровождались наличием болевого синдрома. Снижение массы тела было отмечено у 2 больных и составило 15 и 10 кг при длительности заболевания 6 месяцев и 3 месяца соответственно. Клиническая картина механической желтухи выявлена в одном наблюдении. При физикальном осмотре в 3 наблюдениях определялось пальпируемое опухолевое образование брюшной полости.

Основные клинические проявления ВПМО, СППО и нефункционирующих ЭО ПЖ отражены в табл.2.

Таблица 2

Основные клинические проявления ВПМО, СППО и нефункционирующих ЭО ПЖ

Опухоль Симптом	ВПМО (n = 15)	СППО (n = 15)	ЭО (n = 20)	Всего
Боли в животе	11	11	9	31
Снижение массы тела	6	2	2	10
Пальпируемое образование	4	2	3	9
Тяжесть и дискомфорт в эпигастрии	1	2	4	7
Механическая желтуха	-	-	1	1

Инструментальные методы обследования

В связи с отсутствием у больных специфической клинической симптоматики основная роль в диагностике различных видов опухолевого

поражения ПЖ принадлежала инструментальным методам исследования. Наиболее часто использовалось УЗИ, дополненное дуплексным сканированием сосудов брюшной полости; ЭндоУЗИ; КТ с болюсным контрастным усилением; эндоскопические методы исследования такие, как эзофагогастродуоденоскопия, дуоденоскопия с прицельной визуализацией большого сосочка ДПК; МРТ брюшной полости с МРПХГ.

УЗИ брюшной полости

Из 50 больных в 3-х исследуемых группах УЗИ брюшной полости выполнено в 49 наблюдениях.

При обследовании больных ВПМО образование ПЖ, выявленное при УЗИ, имело кистозную структуру, по плотности определялось как анэхогенное либо пониженной эхогенности. В некоторых случаях в структуре образования определялся гиперэхогенный солидный компонент, гиперэхогенные перегородки. Кистозные образования имели как ровные четкие, так и неровные нечеткие контуры. Форма чаще была округлой или овальной, однако встречались образования неправильной, ромбовидной формы. Капсула образования определялась в 6 наблюдениях. Связь кистозных образований с протоковой системой ПЖ была выявлена в 4 наблюдениях.

УЗИ брюшной полости выполнено всем 15 больным СППО. Ни в одном из наблюдений не был заподозрен истинный морфологический тип опухоли. Опухоль определялась как неоднородной структуры кистозно-солидное образование с наличием гипер- и гипозохогенного компонента в различных соотношениях. Форма опухолевого образования чаще имела округлый характер, однако встречались очаги овальной и неправильной формы. Контуры опухоли визуализировались как ровные, четкие. У 5 больных определялась опухолевая капсула, при этом в 3 наблюдениях она носила выраженный гиперэхогенный характер.

При выполнении УЗИ брюшной полости 19 больным нефункционирующими ЭО верный морфологический тип опухоли был

заподозрен лишь у одного больного. Опухоль характеризовалась как округлой формы образование неоднородной структуры (солидно-кистозной, солидной), с наличием гипо- и гиперэхогенного компонентов. Контуры опухоли чаще определялись как ровные четкие. Капсула опухолевого образования при УЗИ визуализирована в 3 наблюдениях.

Трактовка УЗ – картины, полученной при обследовании больных ВПМО, СППО и нефункционирующими ЭО ПЖ представлена в табл.3.

Таблица 3

Трактовка УЗ-картины при обследовании больных ВПМО, СППО и ЭО ПЖ

УЗ-картина \ Опухоль	ВПМО n = 15	СППО n = 15	ЭО n = 19	Всего
Опухоль ПЖ не выявлена	2	2	2	6
Опухоль ПЖ выявлена	13	13	17	43
Заподозрен верный морфологический тип опухоли	1	-	1	2

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭндоУЗИ)

ЭндоУЗИ выполнено 9 из 15 больных ВПМО. Опухолевое поражение ПЖ было заподозрено в 8 наблюдениях при этом опухоль соответствовала ВПМО во всех из них. Образование определялась в виде единичного (3) или множественных (6) очагов, представленных кистозными образованиями полициклической формы с анэхогенным однородным содержимым. В 2 наблюдениях удалось визуализировать пристеночные гиперэхогенные сосочковые разрастания. Кистозные образования имели ровные четкие контуры. В 7 случаях из 9 отмечено увеличение диаметра ГПП, размер которого варьировал от 4 до 17 мм в различных отделах ПЖ. В 8 наблюдениях выявлена связь кистозных полостей с просветом ГПП.

Больным СППО ЭндоУЗИ выполнено в 13 наблюдениях из 15. Верный морфологический тип опухоли заподозрен у 5 больных. Сама опухоль при ЭндоУЗИ определялась как округлой либо неправильной вытянутой формы образование с четкими ровными контурами. Структура

опухоли представлялась неоднородной с наличием гиперэхогенного солидного компонента и гипо- или анэхогенного кистозного компонента, причем различные компоненты опухолевого очага у разных больных встречались в различных сочетаниях с преобладанием одного из них. У 4 больных при ЭндоУЗИ удалось визуализировать капсулу опухоли. Расширения ГПП ни в одном случае отмечено не было.

В группе больных нефункционирующими ЭО ЭндоУЗИ выполнено 14 пациентам. При этом эндокринная опухоль заподозрена у 7 из них. Опухоль характеризовалась как образование округлой либо овальной формы с четкими неровными контурами, неоднородной структуры с наличием кистозного и солидного компонентов, визуализируемых в виде чередования в структуре опухоли гипер-, гипо- и анэхогенных участков. Расширение ГПП отмечено в одном наблюдении.

Трактовка ЭндоУЗ – картины, полученной при обследовании больных ВПМО, СППО и нефункционирующими ЭО ПЖ представлена в табл.4.

Таблица 4

Трактовка ЭндоУЗ-картины при обследовании больных ВПМО, СППО и ЭО ПЖ

Опухоль ЭндоУЗ-картина	ВПМО n = 9	СППО n = 13	ЭО n = 14	Всего
Опухоль ПЖ не выявлена	1	2	-	3
Опухоль ПЖ выявлена	8	11	14	33
Заподозрен верный морфологический тип опухоли	8	5	7	20

Компьютерная томография брюшной полости (КТ)

КТ брюшной полости с болюсным контрастным усилением выполнена всем 50 больным.

При выполнении КТ брюшной полости 15 больным ВПМО в 10 наблюдениях был заподозрен истинный морфологический тип опухоли. Расширение ГПП выявлено в 11 случаях, диаметр его варьировал от 5 до 41

мм. Опухоль определялась в виде одиночного или множественных кистозных образований, в некоторых случаях с наличием пристеночного солидного компонента (папиллярных разрастаний), перегородок внутри кистозных полостей. При введении контрастного препарата неинтенсивное накопление его отмечалось лишь в солидном компоненте опухоли или внутрикистозных перегородках. У 4 больных при КТ выявлена связь кистозного образования с ГПП.

По данным КТ брюшной полости, выполненной 15 больным СППО, верный морфологический тип опухоли заподозрен у 4 из них. Расширение ГПП выявлено лишь в одном наблюдении и составило 55мм в дистальных отделах при локализации опухоли в теле ПЖ. СППО определялась как округлой формы образование с относительно четкими контурами. Структура опухоли имела неоднородный характер с наличием кистозного и солидного компонентов, по плотности – гиподенсная к окружающей паренхиме ПЖ. При контрастном усилении отмечалось неравномерное контрастирование солидного компонента опухоли с максимальным повышением плотности в артериальную или венозную фазы исследования. Капсулу опухоли удалось визуализировать в 7 случаях.

Больным с нефункционирующими ЭО ПЖ КТ брюшной полости выполнена во всех 20 наблюдениях. При этом ЭО заподозрена у 11 больных. Расширение ГПП выявлено в 4 наблюдениях, диаметр его варьировал от 4 до 6 мм. Сама опухоль при КТ определялась как округлой формы образование неоднородной структуры с четкими относительно ровными контурами. Чаще всего в структуре опухоли преобладал мягкотканый компонент, однако в некоторых случаях определялся и кистозный компонент, включения кальцинатов, зоны пониженной плотности. При болюсном контрастном усилении во всех случаях отмечено накопление опухолью контрастного препарата в большей или меньшей степени, что определялось в виде повышения плотности всей опухоли либо

ее компонентов (мякотканого компонента, внутриопухолевых перегородок) в различные фазы исследования.

Трактовка КТ – картины, полученной при обследовании больных ВПМО, СППО и нефункционирующими ЭО ПЖ представлена в табл.5.

Таблица 5

Трактовка КТ-картины при обследовании больных ВПМО, СППО и ЭО ПЖ

КТ-картина \ Опухоль	ВПМО n = 15	СППО n = 15	ЭО n = 20	Всего
Опухоль ПЖ не выявлена	2	1	-	3
Опухоль ПЖ выявлена	13	14	20	47
Заподозрен верный морфологический тип опухоли	10	4	11	25

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости

При СППО и нефункционирующих ЭО ПЖ МРТ брюшной полости носило вспомогательный характер и выполнялось, в основном, для уточнения характера очаговых образований печени, выявленных при других методах исследования. Основную диагностическую ценность МРТ с МРХПГ представляет в случае подозрения ВПМО.

В группе больных ВПМО МРТ с МРХПГ выполнена в 12 из 15 наблюдений. При этом ВПМО заподозрена у 10 больных. В 9 наблюдениях выявлено расширение ГПП (от 4 до 43 мм), в одном - визуализированы расширенные боковые панкреатические протоки. В 2 наблюдениях выявлено диффузное поражение всех отделов ПЖ. У 4 больных опухоль имела солитарный характер, в 6 случаях – множественный. Опухоль визуализировалась в виде одиночной или множественных кистозных полостей правильной округлой или овальной формы, с однородным содержимым, либо в виде диффузного расширения ГПП и/или боковых панкреатических протоков. Связь кистозных полостей с просветом ГПП выявлена у 6 больных.

Дуоденоскопия

Выполнение дуоденоскопии с прицельной визуализацией большого сосочка ДПК имеет важное значение в диагностике ВПМО. На основании данного вида исследования возможно выявление характерного для ВПМО симптома «рыбьего глаза» (расширенное устье ГПП, выполненное густым прозрачным муцинозным секретом), а также поступления густого вязкого секрета из устья сосочка.

Дуоденоскопия выполнена 12 из 15 больных ВПМО. При этом признаки слизеобразующей опухоли ПЖ выявлены у 4 больных. В 2 наблюдениях выявлен симптом «рыбьего глаза», в 4 – поступление слизи из устья большого сосочка ДПК.

Лабораторная диагностика

Повышение уровня опухолевых маркеров выявлено у 3 больных из 41. При этом СЕА оказался повышен до 39,2 нг/мл в одном наблюдении у больного ЭО (карцинома), в 2 наблюдениях отмечено повышение уровня СА 19-9 у больных ВПМО (557,81 ед/мл и 71,24 ед/мл). По данным гистологического исследования операционного материала у этих больных выявлена карцинома.

Хирургическое лечение

Все больные в трех исследованных группах оперированы. Открытые хирургические вмешательства выполнены 44 больным, у 4 больных операции выполнены в лапароскопически-ассистированном варианте, у 2 больных выполнены робот-ассистированные вмешательства.

При открытых оперативных вмешательствах доступ осуществлялся путем выполнения верхнесрединной или поперечной лапаротомии. В случае с лапароскопически - или робот-ассистированными оперативными вмешательствами после выполнения диагностической лапароскопии устанавливались дополнительные троакары для оптимального доступа к зоне операции.

При ревизии брюшной полости особое внимание уделялось наличию или отсутствию признаков метастазирования опухоли (свободная жидкость в брюшной полости, метастатические очаги в печени, по париетальной и висцеральной брюшине). Ни у одного из 50 больных признаков канцероматоза брюшины, вторичных очаговых образований печени выявлено не было, что послужило поводом к признанию опухоли операбельной и осуществлению дальнейшего оперативного вмешательства, направленного на удаление опухолевого очага.

При дальнейшей ревизии определялась локализация опухоли, ее форма, размеры, структура, консистенция, подвижность, отношение к окружающим органам и крупным сосудам билиопанкреатодуоденальной зоны.

Различные виды хирургических вмешательств, выполненных в 3-х группах больных, представлены в табл.6. Лимфодиссекция в большинстве случаев выполнялась в стандартном объеме. В расширенном варианте лимфодиссекция выполнена 1 больному СППО, в 3 наблюдениях при ВПМО и в 4 – при ЭО.

Таблица 6

Объем хирургического вмешательства при различных видах опухолевого поражения ПЖ

Опухоль	ВПМО	СППО	ЭО	Всего
Объем операции				
ПДР	6	6	10	22
Дистальная резекция ПЖ	7	5	7	19
Срединная резекция ПЖ	1	2	3	6
Энуклеация опухоли	-	2	-	2
Резекция головки и тела ПЖ с сохранением 12-перстной кишки	1	-	-	1
Всего	15	15	20	50

Радикальность выполненного оперативного вмешательства оценивалась по данным срочного и планового гистологического

исследований среза ПЖ. Всем больным СППО и ЭО операции выполнены в объеме R0 (отсутствие макро- и микроскопических признаков «остающейся» опухоли). У 4 больных ВПМО радикальность вмешательства оказалась R1 (наличие в срезе микроскопических признаков опухолевого процесса).

Гладкое течение послеоперационного периода отмечено у 11 больных. В остальных же случаях имели место послеоперационные осложнения различной степени тяжести. Основное их количество связано с проявлениями послеоперационного панкреатита. Структура послеоперационных осложнений представлена в табл.7.

Таблица 7

Структура послеоперационных осложнений

Осложнение	Опухоль	ВПМО (n = 15)	СППО (n = 15)	ЭО (n = 20)
Послеоперационный панкреатит		5	12	9
Жидкостное скопление брюшной полости, пункция		3	4	7
Наружный панкреатический свищ		-	2	3
Нагноение раны		1	-	2
Повторные операции		2	2	2
Летальный исход		-	-	1

Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 46 больных в различные сроки после оперативного вмешательства от 3 до 60 месяцев (13 больных ВПМО, 15 – СППО, 18 – ЭО). При этом установлено, что 3 больных (ВПМО) умерло, у 40 больных наличие или отсутствие прогрессирования заболевания оценивалось по данным амбулаторных методов исследования (18) и по данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости, выполненной при повторной госпитализации в Институт хирургии (22). 3 больных не обследовано.

Из 13 больных, оперированных по поводу ВПМО, 3 больных умерло по причине прогрессирования заболевания. 10 больных живы в различные

сроки после перенесенного оперативного вмешательства от 3 до 43 месяцев. Максимальная продолжительность жизни - 43 месяца после оперативного вмешательства (пПДР по поводу ВПМО карциномы головки ПЖ). Обследовано в отдаленные сроки 8 больных. У 2 больных выявлены местные рецидивы (табл.8). У 2 больных, перенесших органосберегающие оперативные вмешательства (резекция головки ПЖ с сохранением ДПК -1, срединная резекция ПЖ в сочетании с резекцией головки ПЖ – 1), в отдаленные сроки после оперативного вмешательства, соответствующие 6 и 22 месяцам соответственно, признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Таблица 8

Больные ВПМО с прогрессированием заболевания в отдаленные сроки

Больной, возраст	Операция	Морф. структура опухоли	R	Результат на момент исследования	Продолжительность жизни после операции, мес.
К., 53	пПДР	пограничная	1	смерть	35
Б., 61	дист. резекция	карцинома	1	смерть	10
Ш., 62	дист. резекция	карцинома	0	смерть	12
П., 45	дист. резекция	карцинома	0	рецидив	29
Д., 57	дист. резекция	аденома	0	рецидив	9

При оценке отдаленных результатов лечения у больных, оперированных по поводу СППО, установлено, что все 15 больных живы в различные сроки после оперативного вмешательства от 7 до 60 месяцев. Прогрессирование заболевания выявлено у одной больной, перенесшей корпорокаудальную резекцию ПЖ. Через 12 месяцев после оперативного вмешательства при МРТ брюшной полости выявлено множественное метастатическое поражение печени. Тем не менее, больная жива в течение 36 месяцев после операции, повторных оперативных вмешательств не

выполнялось. Продолжительность жизни единственного больного, у которого морфологическая картина опухоли трактовалась как карцинома, составила 26 месяцев, по данным МРТ через 24 месяца после операции признаков прогрессирования выявлено не было. Период жизни 4 больных, перенесших органосберегающие вмешательства при СППО (срединная резекция пж -2; лапаротомия, энуклеация опухоли -1, робот-ассистированная энуклеация опухоли -1), составил 60, 10, 8 и 16 месяцев соответственно. При обследовании данной группы больных (УЗИ, КТ брюшной полости) признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

При оценке отдаленных результатов хирургического лечения у 18 больных, оперированных по поводу ЭО ПЖ, в различные сроки после оперативного вмешательства от 8 до 48 месяцев живы все 18 пациентов. Максимальный срок жизни после хирургического лечения составил 48 месяцев у больной, перенесшей срединную резекцию ПЖ по поводу эндокринноклеточной карциномы. Прогрессирование заболевания при выполнении инструментальных методов исследования выявлено у 5 больных (табл.9).

Таблица 9

Больные ЭО с прогрессированием заболевания в отдаленные сроки

Больной, возраст	Операция	Морф. структура опухоли	R	Результат на момент исследования	Прогрессирование выявлено после операции, мес.	Продолжительность жизни после операции, мес.
С., 67	дист. резекция, спленэктомия	карцинома	0	рецидив	21	23
Ш., 52	пПДР	карцинома	0	метастазы в печень	19	19
А., 51	пПДР	карцинома	0	метастазы в печень	16	25
Б., 67	гПДР	карцинома	0	метастазы в печень	38	38
Ш., 47	дист. резекция, спленэктомия	карцинома	0	метастазы в печень	9	29

Таким образом, из 50 оперированных больных в послеоперационном периоде отмечен один летальный исход. Отдаленные результаты лечения оценены у 46 больных, трое из которых умерли от прогрессирования заболевания. 40 больных обследовано. Прогрессирование заболевания в отдаленные сроки после хирургического вмешательства выявлено у 11 больных из 24, которым выполнялись стандартные резекционные вмешательства на ПЖ. У 9 больных, перенесших органосберегающие оперативные вмешательства, прогрессирования заболевания в отдаленные сроки не выявлено. При расчете доверительных интервалов установлено, что риск возникновения прогрессирования заболевания в отдаленные сроки после стандартных резекционных вмешательств составляет 24,6-60,3%, после органосберегающих – 0-28,3% с коэффициентом доверия $P = 0,95$.

Кривая продолжительности жизни больных ВПМО, СППО и нефункционирующими ЭО ПЖ без прогрессирования заболевания представлена на рис. 4.

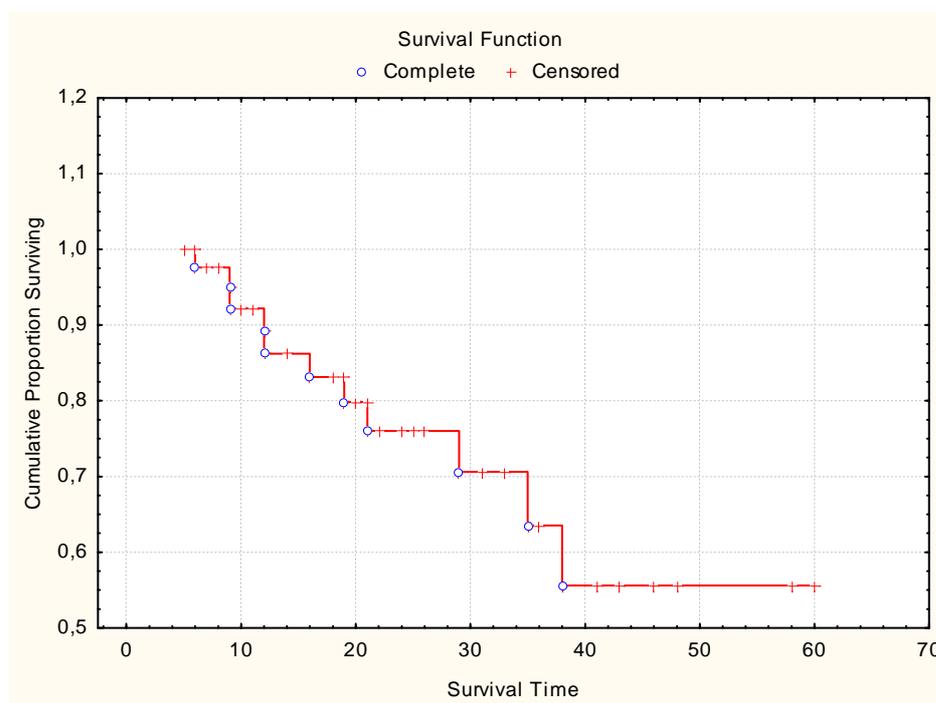


Рис.4. Кривая продолжительности жизни без прогрессирования заболевания

ВЫВОДЫ

1. Специфические клинические проявления у больных внутрипротоковыми папиллярно-муцинозными, солидно-псевдопапиллярными, нефункционирующими эндокринными опухолями поджелудочной железы отсутствуют. Клиническая симптоматика обусловлена сдавлением опухолью окружающих структур, явлениями хронического панкреатита.
2. Основная роль в диагностике внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы принадлежит лучевым методам диагностики. Наибольшей чувствительностью в дооперационной верификации типа опухолевого поражения обладают эндоскопическое ультразвуковое исследование и компьютерная томография с болюсным контрастным усилением (59 и 50% соответственно), а также магнитно-резонансная томография при диагностике ВПМО (83%).
3. Хирургическое лечение внутрипротоковых папиллярно-муцинозных, солидно-псевдопапиллярных, нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы является методом выбора. Необходимость и эффективность агрессивной хирургической тактики подтверждается отдаленными результатами лечения (прогрессирование заболевания в отдаленные сроки отсутствовало у 76 % больных).
4. При отсутствии признаков злокачественности опухоли, отсутствии вовлечения в опухолевый процесс протоковой системы поджелудочной железы возможно выполнение органосберегающих оперативных вмешательств; при наличии признаков злокачественности опухоли показано выполнение стандартных резекционных вмешательств даже при инвазии опухоли в магистральные сосуды.

Практические рекомендации

1. В связи с отсутствием специфических клинических проявлений диагностика ВПМО, СППО и нефункционирующих ЭО ПЖ возможна при комплексной оценке клинико-anamnestических данных и результатов лучевых методов исследования.
2. Наличие кистозной опухоли ПЖ, сообщающейся с протоковой системой, на фоне анамнестически подтвержденного хронического панкреатита, позволяет заподозрить у больного ВПМО.
3. Наличие солидно-кистозной опухоли ПЖ у молодых женщин позволяет предположить СППО.
4. Выявление у больного умеренно- или гипervasкулярной опухоли ПЖ больших размеров, имеющей преимущественно солидную структуру, при отсутствии специфической клинической симптоматики, позволяет заподозрить нефункционирующую ЭО.
5. При хирургическом лечении больных ВПМО, СППО и нефункционирующих ЭО возможно выполнение органосберегающих оперативных вмешательств.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. А. Г. Кригер А. В. Кочатков Д. С. Горин А. Н. Лебедева. Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии I типа // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2010. №8. С.69-75.
2. А.В. Кочатков, А.Г. Кригер, Д.С. Горин, А.Н.Лебедева. Эндокринные опухоли поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2010. №9. С.71-80.
3. Д.С. Горин, А.Г. Кригер, А.В. Кочатков. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2010. №9. С.81-87.

4. А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, Д.С. Горин. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Том 15. №2. С.102-106.
5. А.Г. Кригер, Г.Г. Кармазановский, А.В. Кочатков, Д.С. Горин, Е.Н. Солодина, И.А. Козлов, С.В. Берелавичус. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы – трудности и ошибки диагностики и лечения // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2011. №9 (принята к печати).
6. Горин Д.С., Кочатков А.В. Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: отдаленные результаты хирургического лечения. Материалы XVI международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Г.Екатеринбург, 2009 г. С.203.
7. Берелавичус С.В., Горин Д.С., Бахмутова Е.Е. Диагностика и лечение солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. Материалы XVII международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Г.Уфа 15-17 сентября 2010 г. С. 280.

Используемые в автореферате сокращения

ВПМО	внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль
ДПК	двенадцатиперстная кишка
КТ	компьютерная томография
МРПХГ	магнитно-резонансная панкреатохолангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЖ	поджелудочная железа
пПДР	пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция
СППО	солидно-псевдопапиллярная опухоль
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭндоУЗИ	эндоскопическое ультразвуковое исследование