

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Что делать с периампулярными образованиями?

С. Басси,
Дж. Баттурины,
Р. Сальвиа,
Х. Аббас,
М. Фалькони,
П. Педерзоли

Отделение поджелудочной железы отдела хирургии и гастроэнтерологии госпиталя Росси Университета Вероны

На сегодняшний день летальность после панкреатодуоденальных резекций в центрах с большим опытом составляет менее 5%. Вследствие этого хирурги в специализированных центрах гораздо охотнее приступают к удалению периампулярного образования, не имея патоморфологического диагноза и не проводя обширного сбора данных с целью выяснения природы патологического образования: диагноз кажется менее важным, чем точное определение стадии заболевания.

При развитии желтухи решение об эндоскопической установке билиарного стента должно приниматься только после консультации с хирургом и определения стадии заболевания с помощью лучевых методов диагностики, чтобы избежать неадекватного лечения в потенциально резектабельных случаях, а также сложностей при интерпретации КТ/МРТ-изображений, выполненных при установленном стенте *in situ*.

Цели лучевой диагностики таковы:

- определить резектабельность образования;
- точно определить стадию (чтобы избежать ненужного хирургического вмешательства);
- дифференцировать рак поджелудочной железы от других периампулярных доброкачественных и злокачественных заболеваний.

УЗИ, КТ и/или “все в одном” МРТ-холангиография являются обязательными диагностическими исследованиями.

При наличии однозначно резектабельных новообразований пациентов следует сразу направлять для хирургического лечения. При выявлении однозначно неоперабельных новообразований пациентам нужно выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию для установки окончательного диагноза и подбора неоадьювантного лечения, если такое существует.

Несмотря на значительное совершенствование методов диагностики, неоперабельность многих пациентов до сих пор выясняется только после лапаротомии.

Эндоскопическое УЗИ, позитронно-эмиссионная томография и панкреатоскопия являются необязательными методами исследования и могут применяться у отдельных пациентов по строгим показаниям. ЭРХПГ все еще используется в ряде наблюдений для цитологического исследования; ангиография сегодня представляется ненужной. Лапароскопия (в сочетании с УЗИ) может сыграть важную роль при больших первичных опухолях и в случае неопределенных диагностических данных, например при потенциально резектабельных образованиях с очень высоким уровнем СА 19-9 в сыворотке крови.

И последнее, но важное положение: несмотря на все достижения диагностики, в некоторых случаях ответ может быть найден только после интраоперационной ревизии и интраоперационного УЗИ.

Сегодня хирург-панкреатолог, сталкивающийся с периампулярным образованием, скорее должен быть настроен на вопрос, могу ли я удалить его, нежели что это за образование.

Введение

При наличии периампулярного образования в первую очередь нужно установить диагноз по возможности до операции. Вторым этапом в случае злокачественного образования должно быть точное определение стадии и затем – резектабельности.

Информация о характеристиках образования (природа, размер, точная локализация) и предоперационное патоморфологическое исследование значительно упрощают принятие решения о необходимости оперировать и саму операцию

(экономя время, человеческие и материальные затраты), в наше время показатель летальности после панкреатодуоденальных резекций не превышает 5%. Вследствие этого хирурги в специализированных центрах охотнее выполняют операцию по поводу периампулярного образования, не имея гистологического диагноза и без обширного сбора данных. Диагноз кажется менее важным, чем точное определение стадии [1].

В данной работе мы обсуждаем пределы возможностей диагностических методов при периампулярных образованиях, основываясь на совпадениях их данных и окончательных диагнозов.

■ Диагностический процесс

Часто доброкачественные и злокачественные заболевания периапулярной области могут проявляться сходными симптомами [2]. Имеются различные неинвазивные и инвазивные диагностические методы, направленные на то, чтобы дифференцировать опухоль и панкреатит, а будучи использованными в комбинации, могут достичь этой цели с высокой точностью. Несмотря на технические достижения в диагностике за последние 10 лет, риск ошибочно классифицировать рак поджелудочной железы гораздо больше, чем рак любой другой локализации. Большинство затруднений в диагностике возникает при дилатации проксимальных желчных протоков или при раке поджелудочной железы, развившемся на фоне хронического панкреатита [3, 4]. Точный диагноз бывает сложно, а подчас и невозможно установить даже во время операции. При злокачественных опухолях чувствительность прямой биопсии составляет 60%. Таким образом, многие карциномы поджелудочной железы выявляются только на поздних стадиях.

Более того, существует подгруппа пациентов с периапулярными образованиями, у которых дифференциальная диагностика еще более сложна. Большинство опухолей поджелудочной железы локализуется в ее головке, при хроническом панкреатите это также наиболее часто поражаемая область.

Рак часто сочетается с вторичными воспалительными изменениями, и, поскольку рак поджелудочной железы может развиваться на фоне хронического панкреатита, эти изменения очень важны, так как увеличивают риск развития злокачественной опухоли. Хронический панкреатит было предложено рассматривать как фактор риска развития рака поджелудочной железы, и он сам может имитировать рак поджелудочной железы [5].

T. van Gulik и соавт. [6] сообщили, что на 220 панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу подозреваемого рака головки поджелудочной железы, в 6% наблюдений был установлен хронический панкреатит. При изучении больших групп пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу хронического панкреатита, рак обнаруживался в 4 из 64 [7] и в 8 из 250 [8] наблюдений, однако число пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию с ложноположительным диагнозом опухоли поджелудочной железы, неизвестно. Лечение и прогноз при хроническом панкреатите и раке периапулярной зоны различны, и диагностика остается проблематичной.

При раке поджелудочной железы ненужных лапаротомий удастся избежать, поскольку резектабельность может быть точно определена с по-

мощью КТ и лапароскопии более чем в 80% наблюдений, но ни одно предоперационное диагностическое исследование не способно полностью дифференцировать образование в головке поджелудочной железы, вызванное хроническим панкреатитом, от опухоли. Иногда диагноз невозможно установить даже во время операции, и тогда нужно выполнить «слепую» операцию, дабы не пропустить подозреваемую опухоль [9].

■ Биохимическое исследование

Кроме рутинных исследований, выполняемых для того, чтобы, например, определить степень выраженности желтухи, биохимическое исследование включает анализ опухолевых антигенов, представленных олигосахаридами, различными методами, что может помочь в диагностике.

СА 19-9

СА 19-9 является наиболее важным и наиболее известным маркером. Его специфичность может варьировать от 73 до 95% и более. Ложноотрицательные результаты часто отмечаются у пациентов с отрицательным резус-фактором, а ложноположительные могут встречаться при хроническом панкреатите и циррозе.

Считается, что количество эластазы 1 также может иметь диагностическое значение. Многофакторный анализ опухолевых маркеров может стать важной исследовательской методикой в тех случаях, когда затруднен дифференциальный диагноз между раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом [10].

Ген K-ras

Более 80% карцином поджелудочной железы содержат мутации в гене K-ras. Исследование жидкого дуоденального содержимого на эти мутации может привести к раннему выявлению этих злокачественных опухолей. В некоторых случаях в поджелудочной железе, не пораженной раком, также могут накапливаться мутации K-ras, а немутировавший K-ras наблюдается в 15% злокачественных опухолей, что потенциально ограничивает специфичность тестов, основанных на K-ras. Определение мутаций гена K-ras в клетках секрета поджелудочной железы может помочь во все еще столь сложной дифференциально диагностике между хроническим панкреатитом и злокачественной опухолью.

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Специфичность и чувствительность УЗИ при распространенном процессе могут достигать 90%, но они низки на ранних стадиях. При УЗИ можно определить расширение желчных и пан-

креатического протоков, но оно может быть бесполезным при дифференцировании периапулярных опухолей от хронического панкреатита. Однако это наиболее чувствительный метод для исключения конкрементов в желчном пузыре.

Компьютерная томография (КТ)

КТ позволяет выявить изменения формы и размера поджелудочной железы и отклонения от нормы строения панкреатических протоков, и наиболее важно, что с помощью этого исследования определяются изменения на более ранних стадиях, чем при любом другом методе диагностики. По опубликованным данным, чувствительность КТ составляет 70–90%, специфичность достигает 80–100%. Чувствительность зависит от стадии заболевания, но она выше, чем при УЗИ. КТ-сканирование с внутривенным контрастным усилением является первоочередным диагностическим исследованием, методом выбора при поражении периапулярной зоны.

Стадия заболевания с помощью КТ должна быть определена до применения какого-либо типа стентовой декомпрессии желчного дерева: наличие стента может ухудшить качество КТ-изображения, приводя к неправильным выводам.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)

ЭРХПГ наряду с КТ позволяет отличить нормальную картину поджелудочной железы от патологической и провести дифференциальную диагностику с помощью цитологического исследования. Чувствительность ЭРХПГ при диагностике протокового рака достигает 95% [12]. Велика роль ЭРХПГ в паллиативном лечении механической желтухи посредством стентирования стенозированного злокачественной опухолью желчного протока. ЭРХПГ продолжает играть значимую роль в диагностике периапулярных образований, поскольку позволяет выполнить транспапиллярную биопсию или браш-биопсию.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

Чрескожные пункции внутренних органов для цитологического исследования аспирированного через тонкую иглу материала высокоспецифичны (90%) и имеют важное прогностическое значение в случае положительного результата. Чувствительность и прогностическое значение отрицательных результатов в общем низкие (от 60 до 70%), и, таким образом, отрицательный результат исследования аспирированного материала не позволяет исключить злокачественную опухоль. Определенную роль ТАБ играет при наличии нерезектабельных новообразований и у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, у

которых резекция невозможна, но которые являются кандидатами для проведения химиолучевой терапии.

Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Метод может иметь определенное значение при опухолях большого дуоденального сосочка, и двенадцатиперстной кишки и при развитии дуоденальной непроходимости.

Эндоскопический ультразвук

В настоящее время методика рассматривается как наиболее чувствительная для определения ранних стадий хронического панкреатита и небольших опухолей поджелудочной железы. Это многообещающий и надежный метод предоперационной оценки критерия Т [13].

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Общая точность оценки экстрапанкреатического распространения опухоли, метастатического поражения лимфатических узлов, метастазов в печень и сосудистого поражения составляет 95,7, 80,4, 93,5 и 89,1% соответственно [14].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ)

В противоположность инвазивной ЭРХПГ МР-ХПГ неинвазивна и безопасна, но ЭРХПГ предпочтительна при необходимости лечебной манипуляции. Использование сочетания МРТ и МР-ХПГ дает полную информацию о наличии и протяженности опухолевого поражения («все в одном»).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Методика применима для дифференциальной диагностики. Общая чувствительность ПЭТ составляет 85%, специфичность – 84%. Диагностическая точность в значительной степени зависит от уровня глюкозы в сыворотке крови [16].

Панкреатоскопия

По некоторым сообщениям, методика имеет высокую диагностическую точность (75–90%). Эта техника была предложена для того, чтобы установить различие между хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. Эндоскопическая браш-биопсия из панкреатических и билиарных структур также может подтвердить рак [17].

Лапароскопическое определение стадии

Метод применяется для оценки операбельности опухолей поджелудочной железы, дает возможность под контролем ультразвука выполнить ТАБ, что обеспечивает быструю и безопасную диагностику [18].

Метод должен использоваться при подозрении на канцероматоз брюшины. Мелкие метастазы в печень, не определяемые при УЗИ, КТ и МРТ, могут быть выявлены при лапароскопии. Недавно опубликованный обзор [19] свидетельствует, что этот метод позволяет избежать ненужных лапаротомий в 3–14% наблюдений.

■ Заключение

При наличии периапулярного образования наиболее важный вопрос, на который необходимо ответить, – является ли оно доброкачественным или злокачественным.

В центрах с большим опытом частота осложнений после панкреатодуоденальных резекций приемлема, а лечение осложнений обуславливает низкую летальность [20]. Вследствие этого хирурги более склонны оперировать, исходя скорее из точного определения стадии заболевания, чем из его этиологии. Необходимость в хирургическом вмешательстве зачастую определяется наличием или отсутствием желтухи и дуоденальной непроходимости. У пациента с симптомами непроходимости операция может быть методом выбора при любом диагнозе. Очевидно, что в таких ситуациях гистологическое подтверждение не является необходимым перед хирургическим вмешательством. В противоположность этому адьювантное лечение зависит от точного диагноза. Таким образом, потребность в точном дооперационном диагнозе обратно пропорциональна степени резектабельности образования [21–23].

Кистозные образования легко определяются при КТ или МРТ. ТАБ не позволяет удовлетворительно провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными кистозными опухолями, частота неудач составляет примерно 30%. Быстрый рост опухоли и специфические биохимические изменения дают возможность предположить эндокринную природу опухоли. Большинство опухолей периапулярной зоны – это протоковые карциномы, которые почти всегда являются солидными образованиями. Хотя непротоковые карциномы также часто имеют солидное строение, выявление методами лучевой диагностики кистозного компонента в очаговых образованиях поджелудочной железы позволяет предположить, что речь идет о непротоковых опухолях, при которых прогноз значительно лучше [22, 24].

Таким образом, в первую очередь нужно оценить стадию заболевания и решить вопрос о том,

может ли пациент перенести хирургическое вмешательство. С помощью различных диагностических методик можно поставить предположительный диагноз и определить возможную резектабельность, но, даже используя цитологические методики, в 15–20% наблюдений провести дифференциальный диагноз между несколькими различными заболеваниями периапулярной зоны невозможно. Это означает, что на практике у 1 из 5 пациентов с подозрением на рак не удастся окончательно подтвердить диагноз даже после полного обследования.

Что можно предпринять в отношении периапулярного образования, не имея предварительной цитологической или гистологической верификации диагноза? Когда мы должны бороться за то, чтобы установить диагноз любой ценой и как добиться этого?

Интраоперационная ТАБ является наиболее общепринятым методом. По опубликованным данным, ее чувствительность составляет от 70 до 100%, наиболее часто – порядка 90%. Биопсия ткани образования поджелудочной железы может быть инцизионной, краевой или выполненной с помощью иглы Trucut. Чувствительность гистологического исследования биоптата поджелудочной железы, по опубликованным данным, составляет 83–92%. Ложноположительные результаты чрезвычайно редки. Частота осложнений, связанных с биопсией, варьирует от 0 до 10%, а летальность – от 0 до 4% [23].

Из-за опасения осложнений чувствительность интраоперационной биопсии ткани не выше, чем цитологического исследования. Осторожные краевые биопсии позволяют получить очень поверхностно расположенный материал, что может привести к ложноотрицательному результату, поскольку опухоль часто бывает окружена ободком тканей поджелудочной железы с изменениями, характерными для панкреатита. Поэтому при глубоко расположенных образованиях головки поджелудочной железы рекомендуется выполнять игловую биопсию, а биопсию кусочков ткани использовать только при поверхностно расположенных образованиях [3].

Когда следует выполнять биопсию поджелудочной железы? Поскольку патоморфологическое заключение способно изменить наше решение по поводу операции, все усилия должны быть направлены на то, чтобы установить диагноз, однако при этом нужно помнить, что хирургическое вмешательство остается ценным способом лечения при болевых или осложненных хронических воспалительных заболеваниях головки поджелудочной железы; таким образом, если опухоль представляется резектабельной, ее необходимо удалять при условии низкой летальности в вашей клинике.

Наиболее спорны случаи выявления очагового образования без признаков обструкции. Оно может оказаться случайно обнаруженным раком поджелудочной железы. Вместе с тем, бессимптомное локальное образование, возникшее вследствие хронического панкреатита, может не требовать хирургического лечения. В такой ситуации должна выполняться прицельная биопсия. При обнаружении рака может производиться резекция железы. Оценивая результаты, мы долж-

ны принимать во внимание, что установление диагноза доброкачественного процесса никогда не исключает наличия злокачественного новообразования [25].

В заключение нужно сказать, что если солидное периапулярное образование резектабельно и летальность при выполняемых Вами панкреатодуоденальных резекциях не превышает 5%, удаляйте его [26].