

УДК 616.342+616.367+616.37]-006-089.8

*В.А. Кубышкин*

Московский государственный медико-стоматологический университет (127030 г. Москва, Спортивный проезд, 3)

## **ПЕРИАМПУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ**

*Ключевые слова: опухоли панкреатодуоденальной зоны, клиника, диагностика, лечение.*

Рассмотрены проблемы хирургического лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны периампуплярной локализации. Подробно изложены особенности диагностики рака, доброкачественных и нейроэндокринных новообразований с применением современных методов инструментального, биохимического и морфологического исследования. Подчеркивается разумная радикальность хирургических вмешательств, так как опухоли периампуплярной локализации часто имеют непредсказуемое течение, а окончательный диагноз становится возможным только после их удаления. Прогноз жизни пациентов со злокачественными периампуплярными новообразованиями после своевременной операции и комплексной химиотерапии значительно улучшается.

Неразрывная анатомофункциональная взаимосвязь поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и ее большого сосочка или терминального отдела общего желчного протока, а также из наиболее общих клинических проявлений опухолевого их поражения — блокады оттока желчи с развитием механической желтухи — дает основание объединять опухоли, здесь локализующиеся, понятием «периампуплярные» [7]. Единственным радикальным методом лечения периампуплярных опухолей остается панкреатодуоденальная резекция. Среди причин смерти онкологических больных опухоли этой локализации в последние десятилетия стали занимать 4–5-е место после рака легких, толстой кишки, молочной железы и простаты [1, 3, 7].

В лечении опухолей такой локализации остается нерешенным ряд проблем:

- опухоли диагностируются поздно даже у лиц группы риска;
- сложен дифференциальный диагноз с доброкачественными опухолями и воспалительными процессами;
- не определены предпочтительный метод и срок билиарной декомпрессии при механической желтухе;
- не всегда очевиден выбор метода паллиативной и радикальной операции;
- сложности представляет профилактика послеоперационных осложнений;
- нужно совершенствование адьювантной терапии.

### **Диагностика**

В скрининговом обследовании и ранней диагностике периампуплярных опухолей основную роль в настоящее время играют опухолевые маркеры, спиральная компьютерная томография и эндоскопическая сонография. Диагностические возможности транскутанного ультразвукового исследования повышаются при дуплексном сканировании с использованием цвето-

вого доплеровского картирования для оценки кровоснабжения новообразования и состояния прилежащих сосудов. Злокачественные опухоли характеризуются усиленным кровоснабжением, наряду с изменением анатомической позиции и просвета артерий. Важным признаком злокачественной опухоли является изменение просвета магистральных вен (селезеночной, верхней брыжеечной и воротной) и появление в них тромбов [4, 6]. Высокое диагностическое значение имеет магнитно-резонансная томография, которая дает также полную картину состояния желчевыводящих и панкреатического протоков [1–3, 5, 7].

Дифференциальный диагноз при периампуплярных опухолях сложен, потому что многочисленные доброкачественные новообразования, нейроэндокринные опухоли или псевдоопухолевые воспалительные изменения могут проявляться схожей клинической и инструментальной семиотикой [4, 5, 7, 10].

Для хронического панкреатита с увеличением железы, напоминающим опухоль, в отличие от рака характерен продолжительный анамнез с эпизодами острого панкреатита, превалирование болевого синдрома, связанного с приемом пищи или погрешностями в диете. При ультразвуковом, компьютерном томографическом обследовании в пользу хронического воспаления могут свидетельствовать конкременты в паренхиме или протоках, мелкие кистозные образования в зоне измененной железы [1, 11].

В исходе острых и хронических воспалительных процессов часто развиваются псевдокисты, которые могут иметь различную форму, стенку и содержимое. Поэтому дифференциальная диагностика между ними и кистозными формами рака по данным лучевых методов исследования также во многих случаях оказывается сложной задачей [11]. Воспалительные кистозные образования имеют ровные контуры, а опухолевые обычно имеют папиллярные разрастания в просвете и толстую, плотную капсулу. Достоверно диагноз можно установить только после биопсии стенки образования во время операции [3, 5, 13].

Ряд особенностей присущ инструментальной семиотике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Они могут иметь гиперваскулярную структуру и содержать кальцинаты. При размерах более 3 см в этих опухолях всегда регистрируются гистологические признаки злокачественности, но при этом не всегда возникают метастазы в лимфатические узлы и печень [12]. Кроме того, их отличает, с одной стороны, медленный рост, а с другой — редко возникающая инвазия в соседние анатомические структуры даже при значительных размерах [4, 8, 16].

В процессе инструментального обследования нередко трудно отличить опухоли поджелудочной железы от неэпителиальных опухолей желудка, кист и опухолей левого надпочечника или неорганических забрюшинных новообразований, и окончательный диагноз удается установить также только во время операции [4, 5]. Доброкачественные новообразования выявляют здесь чаще случайно, при профилактических осмотрах. По данным инструментального обследования для них характерны отчетливые границы или даже капсула, часто – полости распада в структуре образования.

Нейроэндокринные опухоли (карциноиды) относятся к редкой разновидности опухолей поджелудочной железы и происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы, включенных в процессе эмбриогенеза в различные органы и ткани (кишечник, бронхи, щитовидная железа и др.). Такие опухоли чаще бывают изолированными, но могут быть связаны и с наследственным заболеванием – множественной эндокринной неоплазией 1-го типа или, по существу, – множественным эндокринным аденоматозом, при котором могут поражаться гипофиз, щитовидные и паращитовидные железы, надпочечники, поджелудочная железа и другие органы [17, 20].

Эти опухоли имеют особые клинические проявления, отличающие их от аденокарцином. При них редко наблюдается развернутый синдром онкологического заболевания и мало изменяется общее состояние больных. Но в зависимости от уровня или структурной полноценности продуцируемых гормонов нейроэндокринные опухоли могут иметь как бессимптомное течение, так и разнообразные системные проявления, соответствующие характеру гормонов [23].

Гормонально-неактивные опухоли даже больших размеров, при которых незначительный уровень или неполноценность продуцируемых ими гормонов не дает клинических проявлений, обнаруживают обычно случайно в процессе инструментального обследования. Даже при локализации их в головке поджелудочной железы нехарактерно развитие механической желтухи или непроходимости двенадцатиперстной кишки. Такие опухоли нередко выявляют и сами больные при пальпации живота. Часто большие размеры таких опухолей не исключают радикального их удаления вследствие отсутствия метастазов и прорастания в соседние органы. Нейроэндокринную природу таких новообразований устанавливают только при иммуногистохимическом исследовании после биопсии или удаления [12]. Типичными разновидностями гормонально-активных нейроэндокринных опухолей являются инсулинома, гастринома, ВИПома, соматостатинома, глюкагонома и крайне редко – истинные карциноиды, продуцирующие серотонин. Независимо от выраженности клинических проявлений, при размерах более 2–3 см эти опухоли имеют абсолютный риск малигнизации [16, 21].

Инсулинома происходит из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Обычно имеет размер до 1–2 см, а при

большем размере часто малигнизируется и дает гормонально-активные метастазы. Может локализоваться в любом отделе поджелудочной железы, но чаще в ее теле или хвосте. Функциональная активность не зависит от размеров, основные проявления связаны с гипогликемией, которая проявляется развитием резкой слабости, вплоть до потери сознания или беспричинного возбуждения, галлюцинациями, нарушениями зрения, дезориентацией, тремором конечностей, потливостью, после длительного голодания. Такое состояние часто возникает после пробуждения от сна, по утрам. При этом уровень глюкозы в крови может составлять 1–2 ммоль/л. Самостоятельное употребление углеводов или внутривенное введение глюкозы быстро нормализует состояние пациентов. Чтобы избежать развития такого состояния, больные нередко вынуждены постоянно потреблять огромное количество углеводов в чистом виде, что обычно приводит к ожирению [18].

Превалирование мозговой симптоматики из-за частых эпизодов гипогликемии обычно вынуждает к бесплодному психиатрическому обследованию. Это связано и с тем, что при малых размерах опухоли диагностика ее любыми инструментальными методами сложна. Здесь важна проба с голоданием и параллельным определением уровня глюкозы в крови. Наиболее информативно определение в крови содержания иммунореактивного инсулина и его предшественника С-пептида. Инсулиномы размером более 1 см чаще выявляются при ультразвуковом или компьютерно-томографическом исследовании [19].

Гастронома (ульцерогенная аденома) развивается из G1-клеток поджелудочной железы и локализуется чаще в проксимальных отделах железы, но может располагаться и в стенке двенадцатиперстной кишки, в печени, надпочечниках и других органах. Часто малигнизируется при размерах более 2–3 см. Опухоль продуцирует гастрин, стимулирующий секрецию соляной кислоты в желудке и создает синдром Золлингера–Эллисона [15].

Заболевание характеризуется частыми приступами коликообразных болей в животе, поносами и язвенным симптомокомплексом. Нередко первым проявлением болезни является тяжелое желудочно-кишечное кровотечение. Изъязвление двенадцатиперстной кишки может сочетаться с язвой желудка, которая не поддается консервативной терапии. Резекция желудка в таких случаях приводит к быстрым рецидивам язвенного процесса, развитию пептических язв анастомозов и к тяжелым повторным желудочным кровотечениям.

При диагностике обращают внимание на желудочную гиперсекрецию по объему и базальному уровню соляной кислоты. Исследование желудочной секреции с введением гистамина или глюконата кальция показывает повышение уровня стимулированной секреции над базальной более чем на 60%. Радиоиммунологически после стимуляции может быть выявлено повышение уровня гастрина в крови. Наиболее

информативны ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование с контрастным усилением. Нередко гастринотомы удается выявить только при интраоперационной ревизии поджелудочной железы и других органов брюшной полости [5].

Доброкачественные периапулярные опухоли сравнительно редки и могут иметь различный гистогенез — эпителиальный (аденомы и цистаденомы), мышечный (лейомиомы), соединительно-тканый (фибромы и липомы), невrogenный (невриномы и ганглионевриномы) и ангиогенный (гемангиомы, лимфангиомы). В поджелудочной железе среди доброкачественных опухолей чаще встречаются серозная и муцинозная цистаденома, а также внутривнутрипротоковая папиллярно-муцинозная аденома, в зоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки — папиллярная аденома, а в двенадцатиперстной кишке — аденоматозный полип, липома, миома, невринома и пр. [12].

Доброкачественные новообразования периапулярной зоны имеют различный прогноз. Так, аденомы и муцинозные кисты поджелудочной железы обладают высоким потенциалом малигнизации.

Доброкачественные периапулярные опухоли редко дают проявления, связанные со сдавлением общего желчного протока с механической желтухой или окклюзией панкреатического протока с острым панкреатитом, а также с кровотечением или обтурацией двенадцатиперстной кишки и появлением симптомов дуоденальной непроходимости.

Диагностика периапулярных опухолей и выбор методов обследования зависит от их характера и локализации, которые определяют ведущие клинические проявления, но в целом они те же, как и при раке поджелудочной железы [6].

Опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки проявляются, главным образом, симптомами холестаза и реже — симптомами скрытого кровотечения. В диагностике здесь приоритетное значение принадлежит эндоскопическому исследованию, при котором возможно выполнить биопсию новообразования. Большие трудности возникают при дифференциации рака большого дуоденального сосочка и его аденом с высокой степенью дисплазии. В таких случаях следует выбирать метод лечения как при раке. При последнем для определения стадии и резектабельности опухоли используют весь комплекс лучевой диагностики [4, 5, 7].

Ведущими проявлениями опухоли двенадцатиперстной кишки являются, как правило, симптомы кишечного кровотечения. Чаще оно бывает незначительным по объему, но рецидивирующим и проявляется в большей степени общими расстройствами вследствие анемизации — головной болью, нарушением сна, снижением физической активности. Более редко, независимо от размеров, опухоли служат причиной массивных кровотечений с характерными для них рвотой типа «кофейной гущи», меленой и соответствующими изменениями гемодинамики. Срав-

нительно реже эти опухоли приводят к дуоденальной непроходимости, которая проявляется вначале периодической рвотой желудочным содержимым, но с примесью желчи. Со временем рвота становится регулярной и возникает после каждого приема пищи и даже натощак. У больных развивается постоянное чувство тяжести и переполнения в эпигастральной области, прогрессируют алиментарные расстройства. При физикальном исследовании новообразования обычно пальпировать не удается, но можно выявить симптом «шум плеска» в эпигастрии натощак.

#### Лечение

Опухоли любой морфологической структуры периапулярной локализации подлежат хирургическому лечению. Даже при малых их размерах недопустимо динамическое наблюдение, так как многие доброкачественные новообразования здесь с полным основанием могут рассматриваться как факультативный или облигатный предрак [5–7, 10, 12].

Больным с механической желтухой показана кратковременная (до стабилизации показателей системы гемостаза) билиарная декомпрессия. При планировании радикальной операции предпочтительная транспеченочная холангиостомия, а при планировании паллиативной — холецистостомия, первичный билиодигестивный анастомоз или стентирование. Химио- и лучевая терапия в лечении периапулярных опухолей в качестве самостоятельных методов практически неэффективны. После радикальных операций назначение химиотерапевтических препаратов (5-фторурацил, гемзар и др.), особенно в сочетании с лучевой терапией, снижает частоту рецидивов заболевания и несколько увеличивает продолжительность жизни.

Радикальным методом оперативного лечения рака большого дуоденального сосочка является панкреатодуоденальная резекция. Промежуточное положение между радикальной и паллиативной операциями занимает чрездуоденальная папиллэктомию при малигнизированных аденомах, раннем раке большого дуоденального сосочка без инвазии в стенку двенадцатиперстной кишки. Такое вмешательство допустимо только у лиц с высоким операционным риском, который не позволяет осуществить панкреатодуоденальную резекцию [14].

При доброкачественных периапулярных опухолях в большинстве случаев можно прибегнуть к щадящим органосберегающим операциям. Так, опухоли малых размеров большого сосочка двенадцатиперстной кишки, терминального отдела общего желчного протока или самой двенадцатиперстной кишки возможно удалить в процессе гастродуоденоскопии путем электроэксцизии или с использованием лазерного излучения. Если размеры доброкачественного новообразования велики, проводят традиционную дуоденотомию с иссечением опухоли.

Доброкачественные новообразования поджелудочной железы (главным образом аденомы

и цистаденомы) удаляют только путем традиционной операции. Чаще оказываются возможны энуклеация опухоли, краевая или дистальная резекция железы. Любой метод удаления должен обязательно сопровождаться срочной морфологической верификацией, так как при выявлении рака объем операции необходимо расширить.

В хирургии нейроэндокринных опухолей применяются различные вмешательства. Гормонально-активные опухоли (инсулиномы, гастриномы и др.) при диаметре до 2 см в большинстве случаев возможно энуклеировать. При больших размерах, отсутствии капсулы и инвазивном росте необходима дистальная резекция железы или панкреатодуоденальная резекция (в зависимости от их локализации новообразования) [21]. «Нефункционирующие» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, достигающие обычно больших размеров, подлежат оперативному лечению с теми же принципами, как и при раке. Но в отличие от аденокарциномы, после удаления нейроэндокринных опухолей даже при наличии метастазов достигается 5-летняя выживаемость до 70% пациентов.

#### Прогноз

Удаление доброкачественных периапулярных опухолей путем оперативного вмешательства или при гастродуоденоскопии благоприятно для прогноза жизни, здоровья и социальной реабилитации больных [1, 3, 7]. Прогноз жизни при злокачественных периапулярных новообразованиях после однотипных оперативных вмешательств (панкреатодуоденальной резекции) даже с расширенной лимфаденэктомией существенно различается. Так, при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы любой локализации 5-летняя выживаемость не превышает 20%, а медиана выживаемости колеблется между 12 и 20 месяцами. При опухолях другой локализации эти показатели достигают 30–50% и 36–60 месяцев соответственно. Продолжительность жизни больных с неудаленной опухолью редко превышает 6–12 месяцев. При большем сроке жизни нужно, как правило, морфологическое уточнение диагноза. Особо благоприятный прогноз жизни имеют больные нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, среди которых 5-летняя выживаемость даже при наличии метастазов наблюдается в 50–70% случаев.

#### Литература

1. Анзимиров В.Л., Баженова А.П., Бухарин В.А. и др. *Клиническая хирургия: справочное руководство* / под ред. Ю.М. Панцирева. М.: Медицина, 2000. 640 с.
2. Битти А.Д. *Диагностические тесты в гастроэнтерологии*. М., Медицина, 1995. 220 с.
3. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. *Клиническая панкреатология*. Донецк, 2000. 416 с.
4. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. *Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонопродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы* // *Хирургия*. 2005. № 9. С. 19–24.
5. *Избранные лекции по клинической онкологии* / под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л. М.: Медицина, 2000. 736 с.

6. Клемашев И.С. *Практическая гастроэнтерология*. М.: Медицина, 2002. 224 с.
7. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. *Рак поджелудочной железы*. М.: Медпрактика, 2003. 386 с.
8. Кузин Н.М., Егоров А.В., Казанцева И.А. и др. *Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: руководство для врачей*. — М.: Медицина, 2001. 208 с.
9. Кузин Н.М., Егоров А.В., Кондрашин С.А. и др. *Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей поджелудочной железы* // *Клин. мед.* 2002. № 3. Р. 71–76.
10. Лапкин К.В., Пауткин Ю.Ф. *Билиопанкреатодуоденальный рак*. М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 2001. 112 с.
11. *Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга*. М.: Медицина, 2001. 544 с.
12. *Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека: руководство в 2 томах / под ред. Н.А. Краевского*. М.: Медицина, 1993.
13. Тревис С.П.Л., Тейлор Р.Х., Мисевич Д.Д. *Гастроэнтерология*. М.: Медицинская литература, 2002. 628 с.
14. Шалимов А.А. *Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны* // *Ann. хирургической гепатологии*. 1996. Т. 1. С. 62–68.
15. Alexander H.R., Fraker D.L., Norton J.A. et al. *Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger–Ellison syndrome* // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228, No. 2. P. 228–238.
16. Calender A., Vercherat C., Gaudray P., Chayvialle J.A. *GEN-EM (Groupe d' Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples). Deregulation of genetic pathways in neuroendocrine tumors* // *Ann. Oncol.* 2001. — Vol. 12, Suppl. 2. P. 3–11.
17. Eriksson B. *Management of neuroendocrine foregut tumours* // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 80. P. 396–404.
18. Fendrich V., Bartsch D.K., Langer P. et al. *Diagnosis and surgical treatment of insulinoma—experiences in 40 cases* // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004. Vol. 129, No. 17. P. 941–946.
19. Grant C.S. *Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma*. *Baillieres* // *Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 10, No. 4. P. 645–671.
20. Lairmore T.C., Piersall L.D., DeBenedetti M.K. et al. *Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1)* // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 239, No. 5. P. 637–647.
21. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. *A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors* // *Cancer*. 2003. Vol. 97. P. 934–959.
22. Norton J.A., Kivlen M., Li M. et al. *Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors* // *Arch. Surg.* 1999. Vol. 138, No. 8. P. 859–866.
23. Rosch T., Lightdale C.J., Botet J.F. et al. *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography* // *New Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326, No. 26. P. 1721–1726.

Поступила в редакцию 14.04.2009.

#### PERIAMPULLARY TUMORS

V.A. Kubyshkin

Moscow State Medicodental University (3 Sportivnyi Proezd Moscow 127030 Russia)

**Summary** — The author discusses issues of removal surgery for tumors of pancreaticoduodenal zone of periampullary localization and specifies features of diagnosing cancer, benign and neuroendocrinal neoplasms using up-to-date methods of instrumental, biochemical and morphological examination. Special emphasis is focused on reasonable radicality of surgical procedures due to the fact the tumors of periampullary localization are likely to be unpredictable and finally diagnosed after being removed. After timely surgery and combined chemotherapy, predicted life of patients having malignant periampullary tumors considerably improves.

**Key words:** tumors of pancreaticoduodenal zone of periampullary localization, clinical picture, diagnostics, surgery.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 2, p. 53–56.