

В.Г. Лубянский, В.В. Сероштанов, Е.Н. Семенова

Результаты хирургического лечения у больных с хроническим панкреатитом и риск возникновения рака после хирургического лечения

ФГБУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Барнаул

Целью работы является анализ результатов хирургического лечения больных с хроническим панкреатитом и оценка причин возникновения рака поджелудочной железы после хирургического лечения.

Материалы и методы: В клинике 137 больным с хроническим панкреатитом (ХП) выполнены дуоденумсохраняющие резекции поджелудочной железы.

Результаты: При гистологическом исследовании поджелудочной железы (ПЖ), установлено, что у больных ХП регистрируется разрастание фиброзной ткани, которая у 19 (13,8%) почти полностью замещала ацинарную ткань. В отдаленные сроки после операции, от 6 месяцев до 2 лет, у 8 больных (5,8%) обнаружен рак ПЖ.

Проанализированы возможные причины возникновения опухоли, установлено значение сохранения протоковой гипертензии, которая влияет на состояние протокового эпителия. Наиболее часто применяемая для лечения ХП операция Фрея снимает панкреатическую гипертензию, однако у двух больных в процессе операции был произведен недостаточный объем резекции головки ПЖ. В случае оставления большого массива фиброзной ткани, сохраняется локальная гипертензия в области протоковых структур головки, что приводит в последующем к трансформации протокового эпителия.

Существенным фактором в проблеме сохранения панкреатической гипертензии остаются стенозы панкреатокишечных анастомозов, они возникли в отдаленные сроки у 4 оперированных больных.

При стенозе анастомоза после дуоденумсохраняющей резекции может реализоваться как фактор гипертензии, так и фактор регенерации, который при определенных обстоятельствах может быть значимым.

Таким образом: После резекции ПЖ по поводу ХП у 5,8% больных диагностирована опухоль. При выполнении операции Фрея по поводу хронического панкреатита устранение панкреатической гипертензии

в области головки ПЖ является основным методом профилактики риска возникновения опухоли. Диагностика последующих в позднем периоде стенозов ПКА после резекции ПЖ и ПДР является важным элементом профилактики рецидива рака, поскольку, своевременная реконструктивная операция позволяет улучшить дренирование протоковых структур.

Ключевые слова: хронический панкреатит, стеноз вирсунгова протока, протоковая гипертензия, опухоль поджелудочной железы

Актуальность:

В последние годы количество больных с хроническим панкреатитом и опухолями ПЖ постоянно растет во всем мире. По мнению P. G. Lankisch, C. Assmus, она достигает 30% [12], заболеваемость раком ПЖ при хроническом панкреатите (ХП) в 20 раз выше, чем в популяции [6, 13, 15, 16]. Прогрессирующее формирование тяжелых структурных изменений в паренхиме поджелудочной железы: возникновение билиарной гипертензии, нарушение дуоденальной проходимости, портальная гипертензия, нарастание тяжести болевого синдрома, являются показанием для оперативного лечения [2,9,10,14]. Наряду с этим, в литературе активно обсуждается проблема возникновения рака ПЖ на фоне ХП [5].

По этому вопросу существует несколько точек зрения. Первая — это присоединение ХП к имеющемуся раку ПЖ, возникающему вследствие генетических мутаций [3]. Вторая — это развитие у больных с ХП в эпителии протоков внутриэпителиальной метаплазии и неоплазии [11].

Дилатация и внутрипротоковая гипертензия в условиях ХП, могут привести к сбою в программе апоптоза клеток эпителиальной выстилки и к ацино-протоковой метаплазии (ADM) и внутриэпителиальной неоплазии ПЖ (PanIN), что в последствии приводит к развитию рака ПЖ [8, 15, 17].

В то же время в последние годы в хирургическом лечении ХП превалирует применение дуоденумсохраняющих резекций (операция Фрея, Бегера) [1, 4, 7, 18] с оставлением ткани ПЖ, из которой в дальнейшем может развиваться опухоль.

Поэтому вопрос раковой трансформации при ХП представляется актуальной проблемой.

Целью работы является: анализ результатов хирургического лечения больных с ХП и оценка причин и риска возникновения рака ПЖ после хирургического лечения.

Материалы и методы

В клинике оперировано 137 больных с ХП, которым выполнены дуоденумсохраняющие резекции ПЖ: операция Фрея — 106 (84,7%), Бегера — 5 (3,6%), ПДР — 16 (11,7%). Среди них было 105 (76,6%) мужчин и 32 (23,4%) женщин. Средний возраст составил 48,6±4,0 года. Показаниями для оперативного лечения явились локальные изменения паренхимы и протоков железы по типу фиброзной или воспалительной трансформации с увеличением размеров головки, кистозными образо-

ваниями в толще головки ПЖ, расширением главного панкреатического протока, возникновение инфильтрата, признаков компрессии холедоха (рис. 1).

Всем больным до операции и в послеоперационном периоде проводились клинические и биохимические исследования с определением амилазы крови, анализ дренажной жидкости из брюшной полости в послеоперационном периоде на уровень содержания α -амилазы, опухолевые маркеры СА-19-9. Инструментальное обследование включало УЗИ органов брюшной полости на аппарате Esaote Mylab, МСКТ брюшной полости (аппарат SOMATOM Definition-128) с внутривенным контрастированием препаратом «Ультравист 370», эндосонография. ФГДС проводилось для оценки состояния 12-перстной кишки и выявления нарушения дренажной функции большого дуоденального сосочка.

В процессе операции иссекался участок ткани ПЖ для цитогистологического исследования с последующим осмотром постоянных препаратов.

Результаты

При оценке анамнеза заболевания перенесенный ранее острый панкреатит зарегистрирован у 30 (21,9%) больных. Из них, панкреонекроз был выявлен у 19 больных (13,9%). У 14 (10,2%)



Рис. 1. МСКТ брюшной полости без внутривенного контрастирования. Признаки хронического панкреатита: дилатация вирсунгова протока(1), наличие кальцинатов (2)

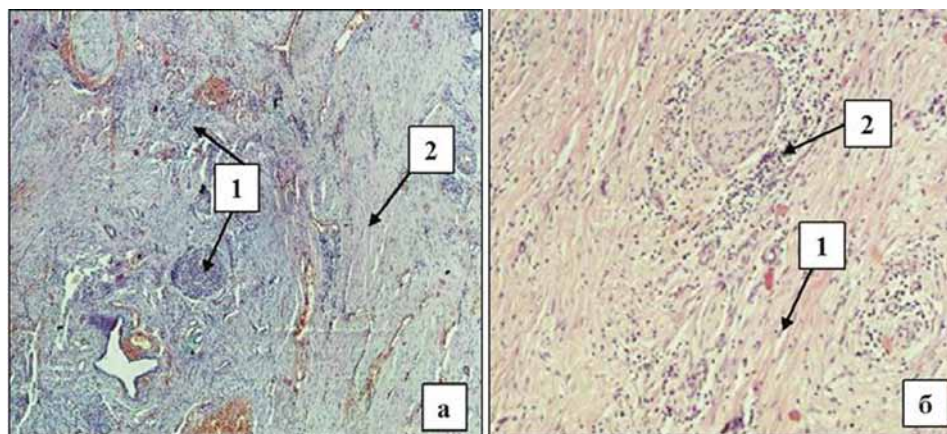


Рис.2. а - гистологическая картина ПЖ у больного ХП: массивный фиброз с разрастанием грубоволокнистой соединительной ткани (1) и единичными ацинусами (2). Увеличение 4х4. Окраска по гематоксилин-эозин; б - гистологическая картина ПЖ у больного ХП: выраженный фиброз (1) с периневральным воспалением (2). Увеличение 4х4. Окраска по гематоксилин-эозин

больных, перенесших панкреонекроз, отмечалась кистозная трансформация головки ПЖ.

Все больные в послеоперационном периоде получали системную антисекреторную терапию октреотидом в стандартной суточной дозировке 300 мг. В послеоперационном периоде выполняли контроль МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Частота послеоперационных осложнений составила 11,7% (16 больных). Из них — несостоятельность ПЭА развилась у 5 больных (3,6%), кровотечение — у 9 больных (6,5%), абсцессы брюшной полости у 2 больных (1,5%). Послеоперационная летальность составила 8,8% (12 больных). У 4 больных с несостоятельностью ПЭА была выполнена релапаротомия с дренированием брюшной полости. Кровотечение в область панкреатокишечного анастомоза в 4 случаях потребовало проведения повторной операции со снятием кишечной петли и прошиванием кровоточащего сосуда. У 2 больных (12,5%) кровотечение в просвет ПКА было остановлено с применением эмболизации гастродуоденальной артерии с использованием микроспиралей HydroCoil в условиях эндоваскулярной операционной.

В целом характер послеоперационных осложнений в группах больных ХП представлен в табл. 1.

Таблица 1. Послеоперационные осложнения у больных хроническим панкреатитом

Послеоперационные осложнения	N (n, %)
Несостоятельность ПЭА	5 (3,6%)
Абсцессы брюшной полости	2 (1,5%)
Кровотечения	9 (6,5%)
Общее количество	16 (11,7%)

При анализе результатов гистологического исследования измененных тканей ПЖ, удаленных во время операции выяснилось, что у больных ХП регистрируется различной степени выраженности разрастание фиброзной ткани (рис. 2), которая у 19 (13,8%) почти полностью замещала ацинарную ткань.

У 19 больных (13,8%) выявлены воспалительные изменения, особенно в случаях раннего периода после перенесенного панкреонекроза. В 13 случаях (9,5%) установлено наличие лимфоидно-гистеоцитарной инфильтрации, что может свидетельствовать об остаточных воспалительных изменениях в ПЖ и окружающей клетчатке.

При морфологическом исследовании обнаружены признаки ХП с интралобулярным и перипротоковым разрастанием фиброзной ткани (рис.3).

У 19 больных, перенесших панкреонекроз (13,8%), обнаружена воспалительная инфильтрация (рис. 4) не только в участках зоны ацинуса, но и в области нервных стволов и нервных окончаний.

Таким образом, нами обнаружены морфологические признаки, которые в литературе оцениваются как проявления предракового состояния [17]. К ним относятся: папилломатозное разрастание эпителия протока, изменение протокового эпителия с увеличением количества ядер, с признаками дисплазии, гиперплазия, увеличение количества мелких протоков, лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация в зоне перипротоковых и ацинарных структур (рис. 5). Эти признаки свидетельствуют о высоком риске роста опухоли в ткани ПЖ, у больных с ХП. Одной из причин их возникновения является панкреатическая гипертензия.

В отдаленные сроки после операции от 6 мес. до 2 лет у 8 больных (5,8%) обнаружен рак ПЖ. Из них у 5 ХП локализовался в головке ПЖ, билиарная гипертензия была у 3 больных. У 1 больного, которому была выполнена ПДР, рак развился в оставленной части тела и хвоста ПЖ.

Для гистологического исследования отправлялась ткань резецированной в процессе операции Фрея перипротоковой части ПЖ из головки или тела. При повторном просмотре этих препаратов морфологами опухоли не обнаружено.

Мы проанализировали возможные причины возникновения опухоли и пришли к выводу о значимости сохранения протоковой гипертензии как важного фактора, влияющего на состояние протокового эпителия. Наиболее часто применяемая для лечения ХП операция Фрея снимает панкреатическую гипертензию, в этой связи, устраняется с нашей точки зрения основной фактор, способствующий изменению эпителия протока. В литературе имеются сведения, что гипертензия обуславливает внутрипротоковую гиперплазию [17].

Как показал анализ нашего материала, в отдаленные сроки у двух больных в процессе операции Фрея был произведен недостаточный объем резекции головки ПЖ. В случае оставления большого массива фиброзной ткани сохраняется локальная гипертензия в области протоковых структур головки, что и приводит в последующем к трансформации протокового эпителия.

Существенным фактором в проблеме сохранения панкреатической гипертензии остаются стенозы панкреатокишечных анастомозов. По нашим данным они возникли в отдаленные сроки у 4 оперированных больных (рис 6).

Среди причин их возникновения можно отметить два фактора. Первый — несостоятельность панкреатокишечного анастомоза и

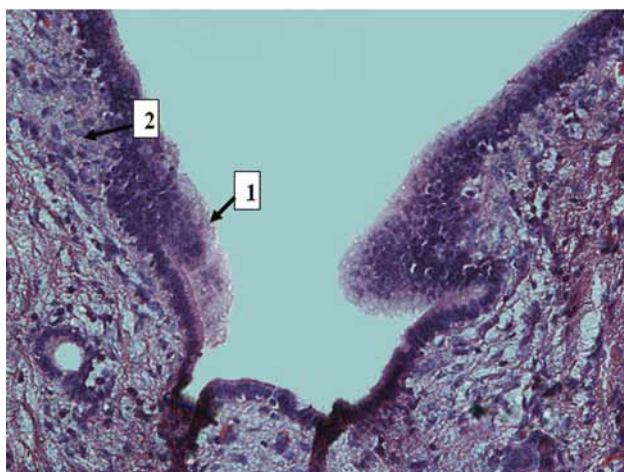


Рис 3. Стенка Вирсунгова протока, многоядный кубический эпителий, образует «подушечки» (1), пролиферация эпителия, слабая лимфоцитарная инфильтрация (2). Увеличение 10x20. Окраска: Гематоксилин-эозин

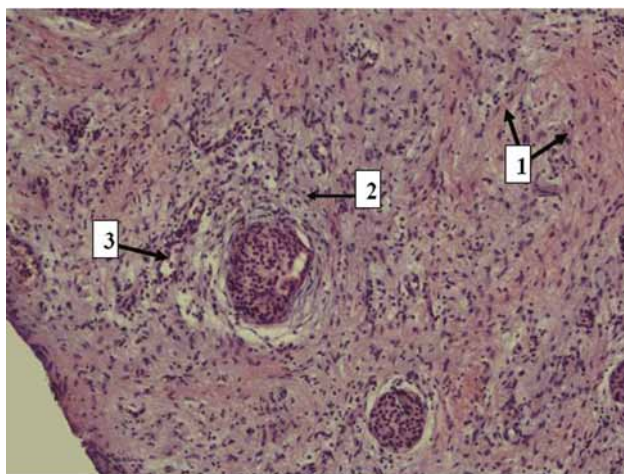


Рис. 4. Гистологическая картина при хроническом панкреатите, разрастание соединительной ткани разной степени зрелости (1), пролиферация мелких протоков (2), выраженная лимфо-плазмочитарная инфильтрация(3). Увеличение 10x10. Окраска: гематоксилин-эозин

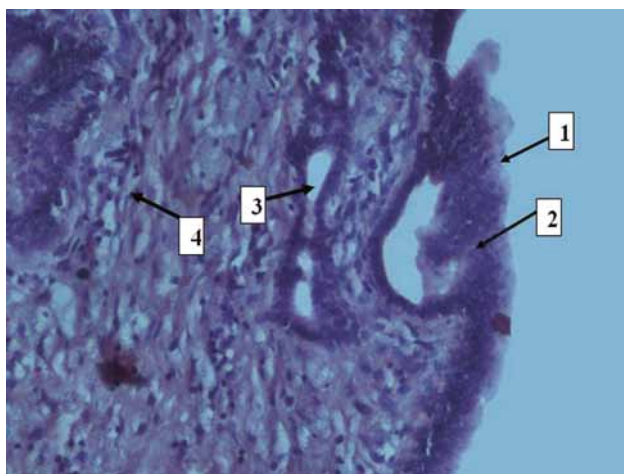


Рис. 5. Гистологическое строение ткани поджелудочной железы: папилломатозное разрастание эпителия протока (1), изменение протокового эпителия с увеличением количества ядер, с признаками дисплазии, гиперплазия (2), увеличение количества мелких протоков (3), лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация в зоне перипротоковых и ацинарных структур (4). Увеличение 10x10. Окраска: Гематоксилин-эозин

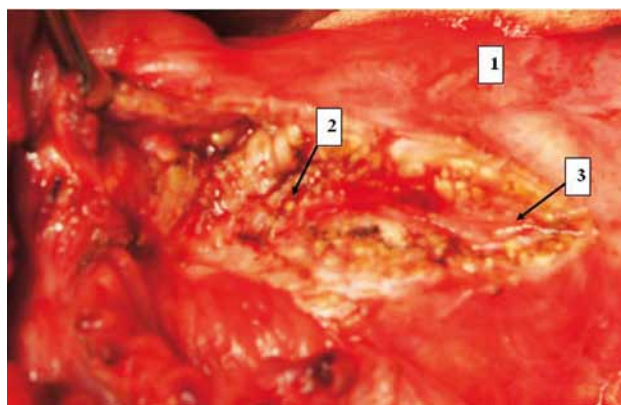


Рис. 6. Интраоперационная фотография. Стеноз панкреатокишечного анастомоза после операции Фрея: 1) тело поджелудочной железы; 2) стеноз протока; 3) Вирсунгов проток

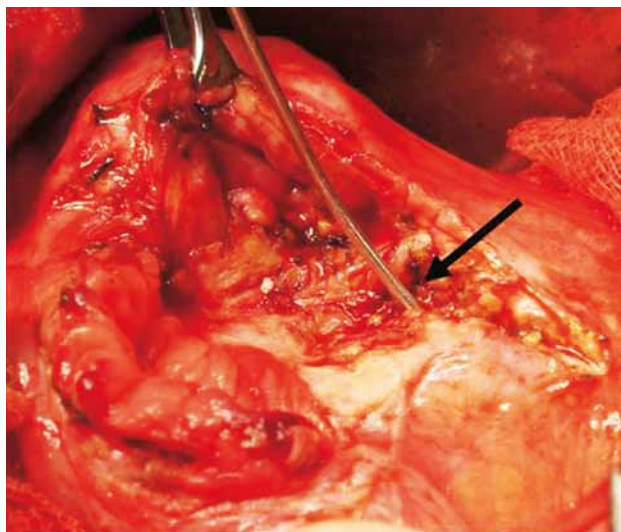


Рис.7. Интраоперационная фотография. После операции Фрея, стеноз ПЭА. Зонд введен в просвет Вирсунгова протока

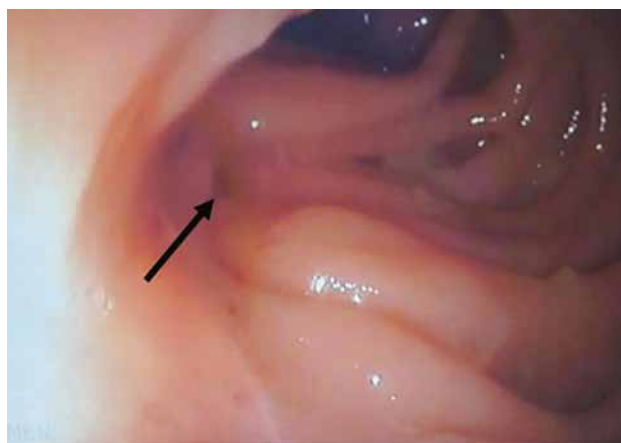


Рис 8. Просвет кишки с закрытием анастомотической камеры кишечным эпителием у больного через 1 месяц после операции Фрея. Сброс сока через отверстие диаметром 3 мм. Просвет соустья сужен

панкреатические свищи в раннем послеоперационном периоде, которые в последующем могут приводить к стенозированию. Второй — это разрастание фиброзной ткани, а у молодых лиц и незрелой ацинарной, после резекции поджелудочной железы по Фрею. Как показали, проведенные нами исследования у 1 больного после операции Фрея, с выведенной на кожу в целях дренирования кишечной петлей процесс регенерации фиброзной ткани в ПЖ протекает быстро. При осмотре гастродуоденоскопом анастомотической камеры через 1,5 мес. мы наблюдаем полное закрытие ее кишечным эпителием. Панкреатический сок выделялся из отверстия диаметром 3 мм. Это обусловлено как регенерацией фиброзной ткани, так и разрастанием кишечного эпителия (рис. 7).

По-видимому, эти процессы могут быть связаны как с наличием контакта с кишечной энтерокиназой в зоне панкреатоэнтероанастомоза так и репарацией фиброзной ткани в послеоперационном периоде.

Этот факт мы зарегистрировали у 2 больных (рис. 8). При стенозе анастомоза после дуоденумсохраняющей резекции может реализоваться как фактор гипертензии, так и фактор регенерации, который при определенных обстоятельствах может быть значимым.

Роль хронического воспалительного процесса после перенесенного панкреонекроза по данным литературы значима, однако подтверждающих фактов по этому вопросу мы пока не имеем. Более того мы не обнаружили ни одного случая протокового рака у больных оперированных по поводу кистозных форм ХП с кистозной трансформацией головки ПЖ после панкреонекроза. В этой связи представляются целесообразными следующие выводы.

Выводы

1. После резекции поджелудочной железы по поводу хронического панкреатита у 5,8% больных диагностирована опухоль. У 7 после операции Фрея и у 1 после ГПДР.

2. При выполнении операции Фрея по поводу хронического панкреатита устранение панкреатической гипертензии в области головки поджелудочной железы является основным методом профилактики риска возникновения опухоли.

3. В этой связи, радикальная резекция головки поджелудочной железы является обязательным компонентом операции и возврат к технологии Пьестов с нашей точки зрения нецелесообразен.

4. Диагностика последующих в позднем периоде стенозов ПКА после резекции поджелудочной железы и ПДР является важным

элементом профилактики рецидива рака, поскольку, своевременная реконструктивная операция позволяет улучшить дренирование протоковых структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф. Хирургическая панкреатология / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синченко. — СПб: Речь, 2009. — 608 с.
2. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г., Нурутдинов Р.М. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства. Хирургия // Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2006. — Т. 8. — С. 4-9.
3. Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Генетические аспекты рака поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 10(110). — С. 70-76.
4. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христин // Донецк, 2000. — 416 с.
5. Лазебник Л.Б., Винокурова Л.В., Яшина Н.И. и др. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 7. — С. 3-9.
6. Bartosch-Harlid A., Andesson R. Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer and the Need for Diagnosis of Asymptomatic Disease // Pancreatology. — 2010. — Vol. 10(4). — P. 423 — 428.
7. Beger H.G., Siech M. Chronic pancreatitis. In book: Current surgical therapy / Edn. J.L. Cameron. — St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: A Harcourt Health Sciences Company, 2001. — P. 551-557.
8. Cubilla A.L., Fitzgerald P.J. Cancer of the exocrine pancreas: the pathologic aspects. — CA: A Cancer Journal for Clinicians. January, 1985. — DOI: 10.3322/canjclin.35.1.2.
9. Hartwig W., Strobel O., Büchler M.W., Werner J. Management of chronic pancreatitis: conservative, endoscopic and surgical // Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas. ELSEVIER Saunders. — Philadelphia, USA, 2012. — P. 871-881.
10. Kahl S., Mönkemüller K., Malfertheiner P. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis and diagnosis // Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas. — ELSEVIER Saunders. Philadelphia, USA, 2012. — P. 859-870.
11. Kyeom Hwang, Haeryoung Kim, Yoon Suk Lee et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia-3 in a background of chronic pancreatitis in pancreatic cancer patients // Cancer Sci. — 2015. — Vol. 106(10). — P. 1408-1413. — doi: 10.1111/cas.12744.
12. Lankisch P. G., Assmus C., Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County: a study in a defined German population // Pancreatology. — 2002. — Vol. 2. — № 5. — P. 469-477.
13. Lilley M, Gilchrist D. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience. Can J Gastroenterol 2004;18 (1):1 P. 7 — 21
14. Lin Y. et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan // J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35. — P. 136-141.
15. McKay C. J., Glen P., McMillan D. C. Chronic inflammation and pancreatic cancer. Clinical Gastroenterology. — 2008. — Vol. 22 (1). — P. 65 — 73.

16. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M. et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection // *Clinical Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 24 (3). — P. 349 — 358.
17. Umesh K Bhanot, Peter Möller. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis // *Laboratory Investigation*. — 2009. — Vol. 89. — P. 489-497.
18. Werner J., Büchler M.W. Resectional techniques: pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy, and transduodenal resection of the papilla of Vater // *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. ELSEVIER Saunders. Philadelphia, USA. 2012. — P. 945-966.

Поступила в редакцию 28.12.2017 г.

V.G. Lubyansky, V.V. Seroshtanov, E.N. Semenova

Results of surgical treatment of patients with chronic pancreatitis and the risk of cancer after surgical treatment

Altai State Medical University
Barnaul

The aim: To analyze results of surgical treatment of patients with chronic pancreatitis (CP) and to assess the causes of pancreatic cancer after surgical treatment.

Materials and methods: 137 patients had duodenum-preserving resections of the pancreas.

Results: In the histological examination of the pancreas it was established that the growth of fibrous tissue was registered in patients with CP, which in 19 (13.8%) almost completely replaced the acinar tissue. In the long term after the operation from 6 months to 2 years in 8 patients (5.8%) pancreatic cancer was detected. Possible causes of tumor origin were analyzed, the value of preservation of ductal hypertension, which affects the state of the duct's epithelium, was established. The most commonly used for treatment of chronic pancreatitis the Frey surgery removed pancreatic hypertension but in two patients during the operation an insufficient volume of the pancreatic head was reconstructed. In the case of the abandonment of a large array of fibrous tissue, local hypertension was retained in the region of the ductal structures of the head, which led to the transformation of the duct epithelium. An essential factor in the problem of the preservation of pancreatic hypertension were the stenosis of pancreatic intestinal anastomoses, they arose in the long term in 4 operated patients. With stenosis of anastomosis after duodenum-preserving resection both the hypertension factor and the regeneration factor could be realized, which under certain circumstances might be significant.

Conclusion: After resection of the pancreas for CP cancer was diagnosed in 5.8% of patients. The main method of preventing the risk of cancer was performing the Frey surgery for CP eliminating pancreatic hypertension in the head region of the pancreas. Diagnosis of stenosis in the late period after resection of the pancreas was an important element in the prevention of recurrence of cancer since a timely reconstructive operation could improve the drainage of duct structures.

Key words: chronic pancreatitis, stenosis of the Virsung duct, ductal hypertension, pancreatic