БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РЕФЕРАТ

На тему:

"Цистаденомы и апудомы поджелудочной железы"

МИНСК, 2008

## Цистаденомы поджелудочной железы

Одним из наименее изученных разделов хирургической панк-реатологии являются кистозные опухоли. Согласно последней Международной классификации ВОЗ (1983) все они отнесены к эпителиальным опухолям и представлены простыми и папиллярными цистаденомами (ЦА). Различают микрокистозные цистаденомы, отличающиеся доброкачественным течением, и слизистые (муцинозные) макрокистозные ЦА - потенциально злокачественные. ЦА представляют собой кистозные многокамерные опухоли с кистами от 1-2 до 5-6 см в диаметре. Содержимое кист прозрачное, бесцветное, имеет серозный или слизистый характер. В случае нагноения содержимого - секрет гноевидный. Цистаденомы локализуются чаще в хвосте ПЖ в виде четко ограниченного образования, достигающего 15-20 см в диаметре. Цистаденому следует отличать от врожденного поликистоза железы, для которого характерно наличие кистозных образований по всему длиннику органа с резкой атрофией паренхимы. Эпителиальная выстилка ЦА представлена цилиндрическим или уплощенным эпителием, расположенным в один ряд, в редких случаях с пролиферацией клеток и образованием папиллярных разрастаний. Строма цистаденомы фиброзная. Внутри капсулы можно обнаружить скопления отдельных групп ацинусов и островки Лангерганса. Возможно озлокачествление ЦА, при этом просвет кист выполнен разрастаниями опухолевой ткани в виде цветной капусты мягкой консистенции, серовато-розового цвета. Опухолевая ткань часто подвергается некрозу. Отличить ЦА от цистаденокарциномы можно только после гистологического исследования удаленной опухоли.

К настоящему времени в литературе описано немногим более 600 случаев панкреатических ЦА. Частота кистозной формы рака ПЖ составляет 1% от числа всех первичных карцином этого органа.

Необходима своевременная диагностика и оперативное лечение цистаденом поджелудочной железы. У 10% больных опухоль протекает бессимптомно, 70% больных беспокоят чувство тяжести, дискомфорт в эпигастрии. Диспептические симптомы выявляются редко. Жалобы на снижение аппетита, трудоспособности, похудание отмечаются лишь у 15% больных. Даже при локализации кистозных опухолей в головке ПЖ механическая желтуха не возникает, но иногда может наблюдаться портальная гипертензия. Почти у 90% пациентов в верхних отделах живота пальпируется слабо болезненное и малоподвижное объемное образование округлой формы, плотной консистенции. Общеклинические и биохимические лабораторные показатели малоинформативны. У 20% больных при обзорной рентгенографии брюшной полости в проекции ЦА обнаруживают кальцификаты. Основными методами инструментальной диагностики ЦА являются УЗИ и КТ.

Адекватное лечение ЦА заключается в полном удалении опухоли: левосторонней резекции поджелудочной железы с опухолью (при локализации ЦА в хвосте и теле ПЖ), энуклеация ЦА, если это технически возможно, значительно реже - панкреатодуоденальная резекция (при локализации ЦА в головке ПЖ).

Паллиативные операции (цистодигестивные анастомозы), направленные на снижение компрессии окружающих опухоль тканей, возможны лишь у пациентов высокой степени операционного риска.

## Апудомы поджелудочной железы

Апудомы - опухоли из клеток АПУД-системы (аббревиатура APUD - Amine Precursor Uptake and Decarboxylation - означает захват и декарбоксилирование предшественников. аминов). Соответствующие клетки (апудоциты) локализуются в органах желудочно-кишечного тракта, бронхах, надпочечниках и некоторых других эндокринных органах. Они способны продуцировать биологически активные амины и пептиды, относящиеся к классу гормонов. Апудоциты могут быть источником развития эндокринных опухолей (апудом), характеризующихся возникновением ряда эндокринных синдромов. В большинстве случаев сама опухоль очень мала и не может нарушать функцию органа. В то же время, гормональная активность опухоли приводит к развитию клинических проявлений, порой очень тяжелых, которые в большей своей части специфичны для каждого вида опухоли. Подавляющее большинство опухолей АПУД-системы локализуется в поджелудочной железе. Они берут начало из клеток со специфической функцией и поэтому носят название, соответствующее единственному или преобладающему в их секрете веществу, например, глюкагонома, инсулинома, гастринома. Опухоли, берущие начало от ЕС-клеток с неизвестной физиологической функцией, названы карциноидами. Они являются наиболее распространенным видом апудом.

В настоящее время функционирующие опухоли поджелудочной железы принято делить на две группы: ортоэндокринные, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и параэндокринные, выделяющие гормоны, не свойственные им. К первой группе относятся новообразования альфа-, бета-, дельта - и F-клеток, которые секретируют соответственно глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический пептид, что отражено в их названиях (глюкагонома, инсулинома, соматостатинома, ПП-ома). Цитогенез параэндокринных опухолей в настоящее время окончательно не установлен, известно лишь, что они не бета-клеточного отша. К ним относятся новообразования, выделяющие гастрин - гастринома, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) - випома, АКТГ - кортикотропинома, а также опухоли, способные давать клинику карцгтоидного синдрома. К параэндокринным относятся также некоторые редкие опухоли, секретирующие другие пептиды и простаглаидины.

Как правило, новообразованиям островков Лангерганса, особенно злокачественным, свойственна полигормональная секреция. "Чистые" опухоли являются редкостью. Тем не менее, превалирование секреции того или иного гормона приводит к развитию определенного клинического эндокринного синдрома.

Распространенность островковоклеточных опухолей изучена недостаточно. Одна аденома выявляется па каждые 1000-1500 патологоанатомических вскрытий. Около 60% всех эндокринных опухолей поджелудочной железы - инсулиносекретирующие.

Инсулинома - опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом: слабость, тремор, тахикардия, потливость, беспокойство и чувство голода, головная боль, двоение в глазах, обмороки, нервно-психические нарушения.

Вследствие диагностических ошибок, больные с инсулиномой длительно и безуспешно лечатся с самыми разнообразными диагнозами (эпилепсия, опухоль головного мозга, вегетососудистая дистония и т.д.). Нарушение высшей нервной деятельности в межприступном периоде выражается в снижении памяти и умственной работоспособности, потере профессиональных навыков, что нередко вынуждает больных переходить к менее квалифицированному труду.

Чаще всего приступ гипогликемии развивается в ранние утренние часы, что связано с продолжительным (ночным) перерывом в приеме пищи. Обычно они не могут "проснуться", переходя в состояние расстройства сознания различной глубины. Длительное время больные остаются дезориентированными, производят ненужные повторяющиеся движения, односложно отвечают на простейшие вопросы. Нередко наблюдаемые эпилеитиформные припадки отличаются от истинных большей продолжительностью, хореоформными судорожными подергиваниями, гиперкинезами, обильной нейровегетативной симптоматикой.

Больные сами обнаруживают быстрый и выраженный эффект от приема пищи, которая предупреждает или купирует едва начавшийся приступ. Это заставляет их носить с собой мучное и сладкое в качестве "лекарства", поскольку особого аппетита они не ощущают. Часто отмечается избыточная масса тела.

Большое место среди функционально-диагностических методов при этом виде опухолей принадлежит различным тестам. Не потеряла своего значения классическая триада Уиппла, которую в клинических условиях удается констатировать при проведении пробы с голоданием, во время которой: 1) развивается клиническая картина гипогликемии; 2) сахар крови опускается ниже 2,7 ммоль/л; 3) сам приступ купируется внутривенным введением глюкозы.

Проба с толбутамндом (растиноном) состоит в том, что при внутривенном введении препарата у больных с функционирующими бета-клеточными новообразованиями уровень гликемии снижается через 20-30 мин более чем на 50%, тогда как у больных с гипогликемиями другого генеза - менее чем на 50%.

Среди лабораторных показателей при подозрении на инсулиному существенное значение имеет исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ), проинсулина и С-пептида.

Подавляющее число инсулином не превышает в размерах 0,5-2 см в диаметре, вследствие чего у 20% больных их не удается обнаружить даже при повторных вмешательствах. Злокачественные инсулиномы составляют 10-15% общего их числа, причем треть из них метастазирует. У 4-14% больных инсулиномы множественны, причем около 2% новообразований располагаются вне поджелудочной железы (дистопия). Невозможность предварительного суждения об объеме операции заставляет хирурга быть готовым к объему вмешательства от энуклеации до панкреатэктомии. В целях топической диагностики инсулином в настоящее время используют три метода: ангиографический, катетеризацию портальной системы и метод компьютерной томографии.

Современная топическая диагностика позволяет у 80-95% больных с иисулиномами до операции установить локализацию, размер, распространенность и характер опухолевого процесса, выявить метастазы. При интраоперационном определении локализации образования используется эхография.

Глюкагонома - опухоль из альфа-клеток островков Лан-герганса, секретирующих глюкагон. Глюкагономы обычно достигают значительных размеров. Только в 14% случаев они не превышают 3 см в диаметре, тогда как более чем у 30% больных размер первичного очага составляет 10 см и более. В подавляющем большинстве случаев (86%) альфа-клеточные образования злокачественны, причем 2/3 из них на момент установления диагноза уже имеют метастазы. Почти у половины больных опухоль обнаруживается в хвосте поджелудочной железы, реже (20%) - в ее головке. При глюкагономах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание. Реже отмечаются диарея, поражение слизистых оболочек, тромбозы и эмболии. В клинической картине глюкагономы доминируют кожные проявления, поэтому подавляющее большинство больных выявляются дерматологами. Причиной дерматита, резистентного к проводимой терапии, является выраженный катаболический процесс, обусловленный опухолевой гиперглюкагонемиеи, которая приводит к нарушению обмена белков и аминокислот в тканевых структурах.

Диабет при глюкагономе у 75% больных протекает в легкой форме, и лишь четверть больных нуждаются в инсулинотерапии.

Выраженные катаболические изменения при глюкагономе, независимо от характера опухолевого процесса (злокачественный или доброкачественный), являются причиной похудания, отличительная особенность которого - потеря массы тела при отсутствии анорексии. Анемия при данном синдроме резистентна к витаминотерапии и препаратам железа.

Среди лабораторных показателей особое место занимает исследование иммунореактивного глюкагона (превышает нормальные показатели в десятки и сотни раз). Характерна гиперхолестеринемия, гипоальбуминемия, гипоаминоацидемия.

Из-за, как правило, значительных размеров опухоли топическая диагностика глюкагономы особых затруднений обычно не вызывает. Наиболее эффективными методами считаются УЗИ, компьютерная томография и висцеральная артериография.

Лечение больных глюкагономой - хирургическое и химиотерапевтическое. Четверть всех оперативных вмешательств заканчивается пробной лапаротомией из-за генерализации процесса. Попытка паллиативного удаления первичного очага должна быть предпринята при любых обстоятельствах, поскольку уменьшение опухолевой массы создает более благоприятные условия для проведения химиотерапии. Препаратами выбора при глюкагономе являются стрептозотоцин и дакарбазин, позволяющие годами поддерживать ремиссию злокачественного процесса. Имеются сообщения об эффективности сандостатина (октреотида) (аналоги соматостатина).

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) - встречается крайне редко (в литературе описано немногим более 30 больных). При ней часто отмечается холелитиаз, сахарный диабет, диарея или стеаторея, гипохлоргидрия, анемия, похудание.

По-видимому, многие проявления опухоли являются результатом блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию поджелудочной железы и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют "ингибирующий синдром".

Большинство описанных соматостатином по характеру секреции оказались полигормональными. Вероятно, что это одна из причин гетерогенности клинических проявлений заболевания. Лечение соматостатином оперативное - удаление опухоли или резекция ПЖ вместе с опухолью.

## Параэндокринные опухоли

Гастринома - опухоль G-клеток островков Лангерганса (гастрин секретируется и G-клетками желудка). В основе проявления заболевания лежит гипергастринемия, которая вызывает постоянную стимуляцию функции обкладонных клеток желудка, выделяющих соляную кислоту. Желудочная гиперсекреция с очень высокой концентрацией соляной кислоты обусловливает большинство проявлений синдрома (по имени описавших его авторов - синдром Цоллингера-Эллисона) и в первую очередь - изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее часто язвы локализуются в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки, хотя имеются наблюдения изъязвлений от пищевода до подвздошной кишки. Почти у четверти больных язвы множественные. С гуморальным характером желудочной гиперсекреции связана и склонность язв к рецидивированию даже после ваготомии и неоднократных резекций желудка. Другой особенностью заболевания является высокая частота осложнений язв (кровотечения, перфорации, стенозы). Практически у всех больных имеется выраженный болевой синдром. Изменение рН в верхних отделах тонкой кишки из-за массивного поступления кислого содержимого кожи желудка приводит к развитию диареи, а инактивация панкреатических и кишечных ферментов - к стеаторее.

Исследование желудочного сока в значительной степени определяет диагноз гастриномы. Для больных ульцерогенным синдромом характерна 12-часовая ночная секреция соляной кислоты - более 100 мэкв и часовая базальная - более 15 мэкв (в норме 1,5-5,5 мэкв).

Особое диагностическое значение имеет показатель секреции иммунореактивного гастрина. Если его уровень составляет более 300 нг/мл, то вероятность гастриномы велика.

Лечение синдрома Цоллингера-Эллисона - хирургическое. Даже в случае диагностирования и возможности удаления гастриномы операцией выбора считается гастрэктомия, цель которой - устранение органа-эффектора, поскольку никогда нет уверенности в одиночности первичной опухоли или отсутствии метастазов. Медикаментозное лечение гастриномы малоэффективно. Применение антацидов и антихолинергических средств ведет лишь к временному ослаблению симптоматики.

ВИПома. В 1958 г. Вернер и Моррисон описали синдром водной диареи у больного с небета-клеточной опухолью поджелудочной железы. Прежде это заболевание считалось вариантом синдрома Цоллингера-Эллисона, его атипичной безъязвенной формой с гипокалиемией. Дальнейшие исследования показали, что причиной клинических проявлений в этих случаях является секреция не гастрина, а вазоактивного интестинального пептида (ВИП), отчего и произошло название опухоли - ВИПома. Иногда заболевание называют панкреатической холерой. Более 70% ВИПом злокачественны, причем у 2/3 из больных на момент установления диагноза имеются печеночные метастазы. У 20% больных симптомокомплекс может быть результатом не опухоли, а лишь гиперплазии островкового аппарата.

Хирургическое лечение эффективно только при радикальном удалении всей функционирующей опухолевой ткани, что удается далеко не всегда. При невозможности установить локализацию опухоли при явных клинико-лабораторных проявлениях заболевания рекомендуется резекция дисталыюй части поджелудочной железы, где наиболее часто локализуется ВИПома.

Кортикотрогшнома. Эктопическая секреция АКТГ-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в поджелудочной железе. Клинический симптомокомплекс при этом выражается глюкокортикоидным гиперкоргицизмом. Эктопический синдром Кушинга имеет ряд особенностей, главные из которых гиперпигментация и гипокалиемия, сопровождающиеся отеками и алкалозом.

Эктопическая кортикотропинома ПЖ обычно выявляется уже в стадии метастазирования, поэтому хирургическое лечение заболевания заключается в паллиативном вмешательстве. Рекомендуется двусторонняя адреналэктомия, что устраняет проявления гиперкортицизма. Возможно также медикаментозное воздействие на функцию коры надпочечников с помощью хлодитана и элиптена. По последним данным, применение сандостатина дает хорошие результаты.

Паратиринома. Гиперкальциемия как ведущий признак энн докринных опухолей поджелудочной железы - явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона (паратирина) при апудомах ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, являются ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли поджелудочной железы или это составная часть множественной эндокринной неоплазии, которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях.

Опухоли поджелудочной железы с карциноидным синдромом. Многие опухоли ПЖ продуцируют избыток биологически активных веществ, попадающих в системный кровоток: серотонин, гистамин, брадикинии и простаглаидииы. Ряд этих опухолей сопровождается так называемым карциноидным синдромом с типичными для него ощущениями приливов крови к голове, диареей, болями в животе и изредка - поражением правых отделов сердца с развитием фиброза трикуспидального клапана, возникающим под влиянием серотонина.

Типичным внешним проявлением карциноида, обязанным избытку брадикинина и гистамина, является периодическое покраснение кожных покровов от незначительного до выраженного с развитием багрово-синюшного оттенка длительностью от нескольких минут до нескольких часов и локализующегося преимущественно на лице и верхней части туловища. Наличие клинических проявлений обычно указывает на преодоление биогенными аминами печеночного барьера в результате метастатического процесса.

Лабораторная диагностика позволяет выявить в крови больных высокие уровни серотонина, гистамина и 5-окситриптофана, а также повышенную экскрецию с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты.

Медикаментозное лечение карциноидного синдрома заключается в комбинированном использовании антагонистов Н1 - и Н2-рецепторов гистамина или метилдопа. Положительный эффект; получен от применения сандостатина.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая эндокринология / Под ред. проф.Н. Т Стаоковой - М.: Медицина, 2001.
2. Лапкин К.В., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. - М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 2001.
3. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека Руководство в 2 томах / Под ред. Н.А. Краевского. – М. Медицина, 1993. - Том 2-й. - С.114-136.
4. Патютко IO.И., Котельников А.Г. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе // Анн. хирургической гепатологии. - 1998. - Т 3. - № 1. - С.96-111.
5. Общая онкология. Руководство для врачей / Под ред. Н.П. Напалкова. - Ленинград: Медицина, 1989. - 468 с.
6. Федоров В.Д., Данилов М.В. Руководство по хирургии поджелудочной железы. - М.: Медицина, 2005.
7. Хирургические болезни / Под ред.М.И. Кузина. - М.: Медицина, 1995.
8. Шалимов А.А., Радзиховский А.П., Полупан Н.Н. Атлас операций на печени, желчных путях, поджелудочной железе и кишечнике. - М.: Медицина, 1979.
9. Шалимов А.А. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны // Анн. хирургической гепатологии. - 1996. - Т.1. - С.62-68. //
10. Шалимов А.А. Рак большого дуоденального сосочка. - Киев, 1984.