НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ
ІМ. О.О. ШАЛІМОВА”

НОВІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КІСТОЗНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Робота що висувається на здобуття щорічної премії Перзидента України для молодих вчених

Класифікація кістозної патології підшлункової залози (NV Adsay, 2007)

I. Псевдокісти

1.1. Звичайні псевдокісти

1.2. Парадуоденальна кістозні дистрофія

1.3. Інфекційні псевдокісти (в т.ч. постпаразитарні, та некротичний перебіг туберкульозу)

II Кісти з муцин- продукуючим епітелієм

2.1. IPMN (внутрішньопротокові папіллярно-муцинозні неоплазми)

2.2. Муцинозні кістозні неоплазми

2.3. Муцинозні ненеопластичні кісти/ «муциноцеллє» (ретенційні за своєю природою, їх наявність є предметом дискусії)

III. Серозні кістозні пухлини

3.1. Серозні кістозні неоплазми

3.2 Серозні кістозні пухлини при синдромі von Hippel-Lindau

IV. Кісти вислані сквамозним епітелієм (лімфоепітеліальні, епідермоїдні із додатковою інтрапанкреатичною селезінкою, дермоїдні, сквамозні кісти панкреатичного протока).

V. Кісти вислані ацинарним епітелієм- ацинарно- клітинні кістозні неоплазми (поодинокі випадки в світі)

VI Кісти вислані ендотелієм (лімфангіоми)

VII Дегенеративні або некротичні зміни солідних пухлин

VIII Інші рідкісні кістозні пухлини (кістозні гамартоми, ентерогенні кісти та дуоденальні дивертикули, ендометріоїдні кісти, некласифіковані пухлини, інші)

Adsay NV. Cystic lesions of the pancreas //Modern Pathology.- 2007.- Vol. 20.- P. S71–S93

Актуальність

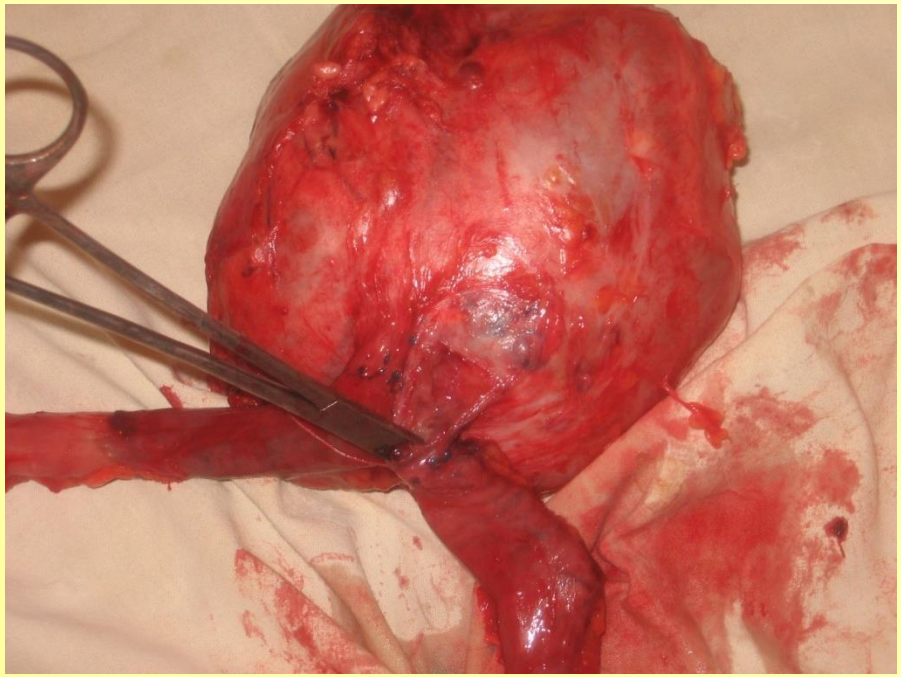
- За даними аутопсії кістозна патологія ПЗ виявляється в 24% випадків.
- За умов прижиттєвої верифікації загальна розповсюдженість кістозної патології ПЗ в популяції складає біля 1,2%.
- У 0,2-0,7% осіб всієї популяції визначають кістозні неоплазми з асимптомним перебігом

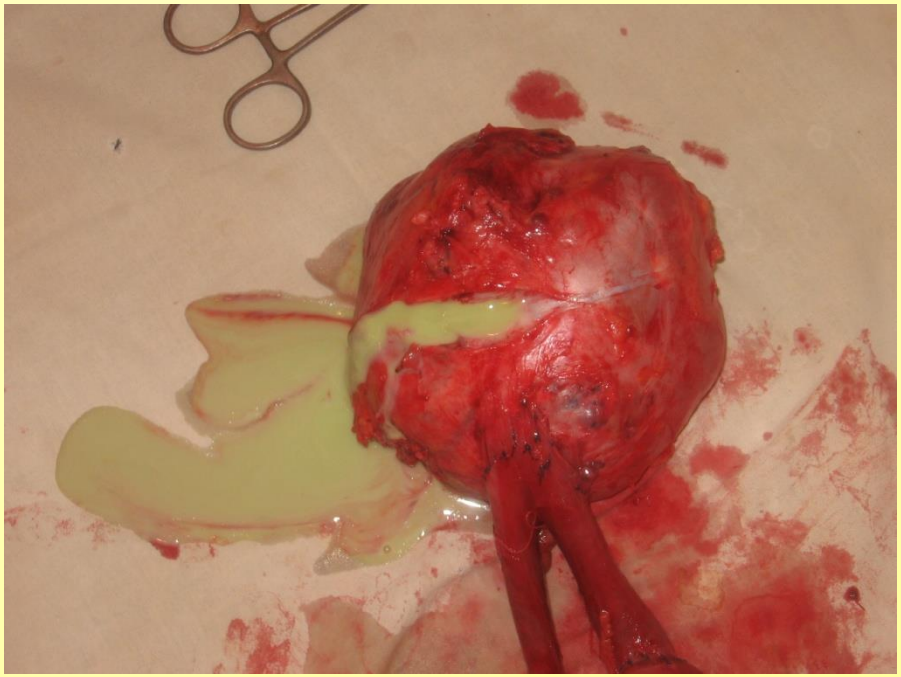
Структура кістозної патології підшлункової залози

- Псевдокісти- біля 30%
- ВПМН – біля 20%
- Серозні кістозні неоплазми – біля 20%
- Муцинозні кістозні неоплазми – біля 10%
- Інші істині кістозні пухлини – менше 5%
- Дегенеративні зміни солідних пухлин – загалом менше 15%

Adsay NV (2007) Yoda Y, et al (1992) Kimura W , et al (1995) Spinelli KS et al (2004)

Дистальна резекції з приводу муцинозної цистаденоми після раніше сформованого цистоєюноанастомозу





МЕТА РОБОТИ

підвищення ефективності лікування хворих з приводу кістозної патології ПЗ шляхом збільшення точності діагностики під час використання сучасних методів обстеження хворого; обґрунтування адекватних підходів до лікування різних форм кістозного ураження ПЗ.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Вивчити інформативність інструментальних методів дослідження в діагностиці та диференційній діагностиці кістозних уражень підшлункової залози.
2. Визначити доцільність і можливості застосування інвазивних методів діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози.
3. Розробити та впровадити оптимальний алгоритм передопераційної діагностики кістозної патології підшлункової залози з використанням сучасних методів інструментального та морфологічного дослідження.
4. Визначити місце ендоскопічних та лапароскопічних оперативних втручань в лікуванні хворих з кістозною патологією підшлункової залози та обґрунтувати показання до їх застосування.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Визначити оптимальну хірургічну тактику у хворих з ускладненими псевдокістами підшлункової залози.
6. Визначити оптимальну хірургічну тактику у хворих з кістозними пухлинами підшлункової залози.
7. Розробити нові методики оперативних втручань у хворих з кістозною патологією підшлункової залози.
8. Вивчити фактори ризику виникнення специфічних ранніх післяопераційних ускладнень та летальності і розробити комплекс профілактичних заходів з метою їх попередження.
9. Провести порівняльний аналіз результатів виконання різних оперативних втручань та розробити раціональну хірургічну тактику у хворих з кістозною патологією підшлункової залози.

НАУКОВА НОВИЗНА

На основі аналізу результатів комплексного обстеження хворих за кістозного ураження ПЗ визначена інформативність візуалізуючих методів діагностики на підставі чого створений сучасний алгоритм комплексного обстеження пацієнтів. Запропонований алгоритм сучасного морфологічного дослідження з використанням методів макроскопічного, мікроскопічного, гістохімічного та імуногістохімічного дослідження. Вперше морфологічне дослідження включене в комплексний алгоритм періопераційного обстеження хворих.

НАУКОВА НОВИЗНА

- Вивчені фактори ризику післяопераційної летальності та ранніх післяопераційних ускладнень, опрацьований комплекс заходів щодо їх попередження. Вперше визначені судинні фактори ризику виконання резекційних оперативних втручань, виявлені за допомогою допплерографії.
- Розроблені новітні методики оперативних втручань, що дозволяють зменшити частоту ранніх післяопераційних ускладнень, тяжкість інтраопераційної крововтрати, поліпшити якість життя хворих в післяопераційному періоді.
- Доведена ефективність попередуободової гастро– та дуоденоентеростомії під час виконання панкреатодуоденальної резекції (ПДР) для зменшення ризику виникнення післяопераційного гастростазу, визначені потенційні причини виникнення цього ускладнення.

НАУКОВА НОВИЗНА

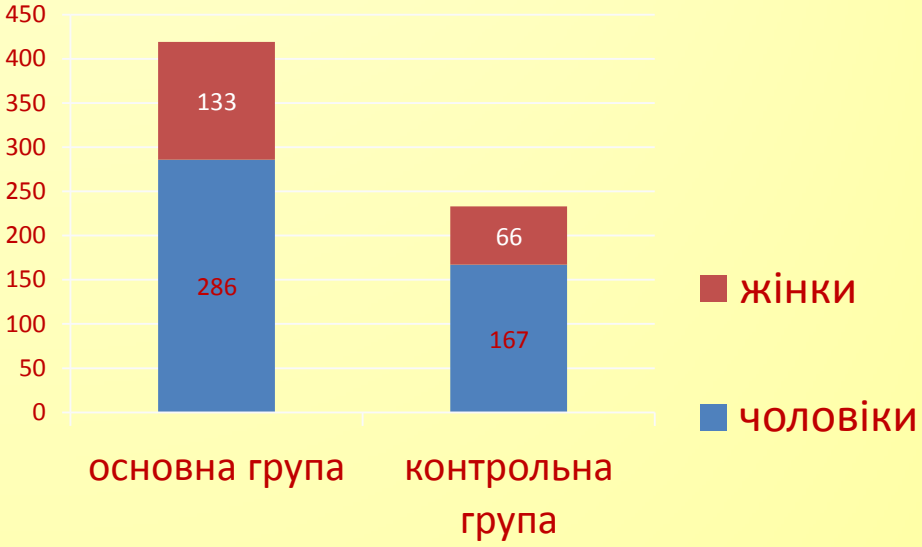
- Проведений порівняльний аналіз ефективності різних видів панкреатоентеростомії, на основі чого визначено оптимальну тактику завершення ПДР

- Вперше в Україні здійснено лапароскопічну дистальну резекцію ПЗ, лапароскопічну цистоентеростомію та ендоскопічні оперативні втручання під контролем ендосонографії. Вперше на основі порівняльного аналізу з використанням методів доказової статистичної обробки визначені переваги та недоліки цих оперативних втручань, на підставі чого розроблений оптимальний алгоритм з використанням цих методів.

- Визначена адекватна хірургічна тактика, спрямована на поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих з приводу кістозного ураження ПЗ.

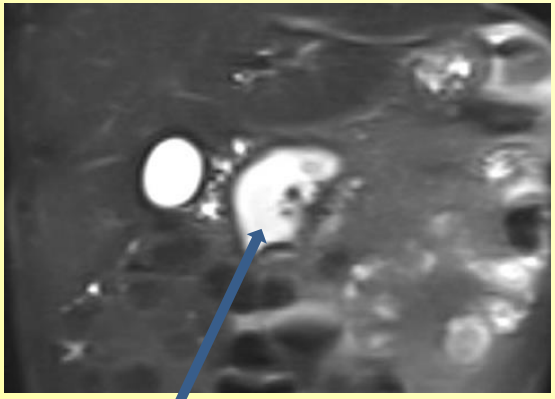
МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 652 пацієнта (538 пацієнтів з псевдокістами підшлункової залози та 114 - з істиними кістами підшлункової залози).
- Вік пацієнтів коливався від 13 до 82 років, середній вік становив 46,3±11,9 років; чоловіків було-451 (69,8%), жінок - 195 (30,2%).

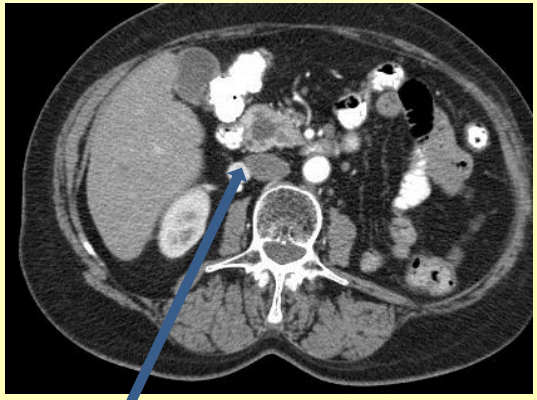


Розподіл хворих в групах дослідження

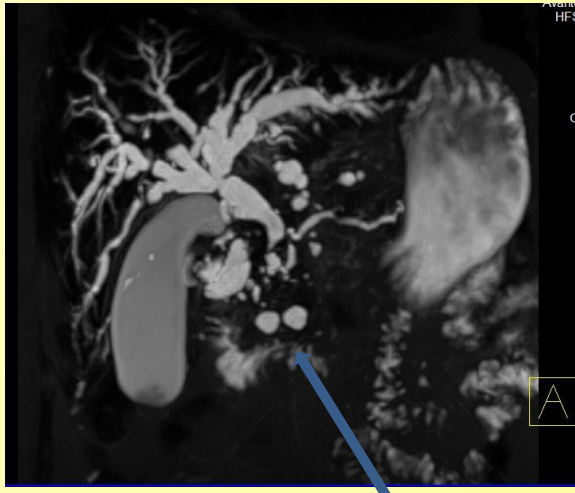
ВІЗУАЛІЗУЮЧІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ (КТ ТА МРТ) ПРИ КІСТОЗНИХ УРАЖЕННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ



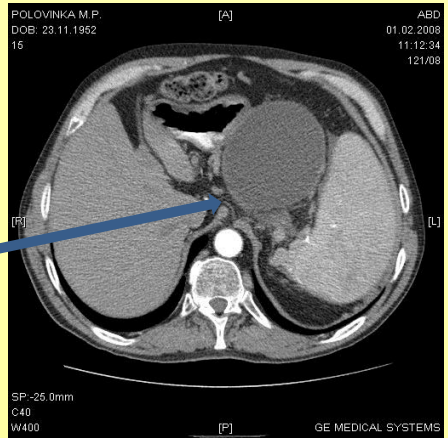
ВПМН центрального типу



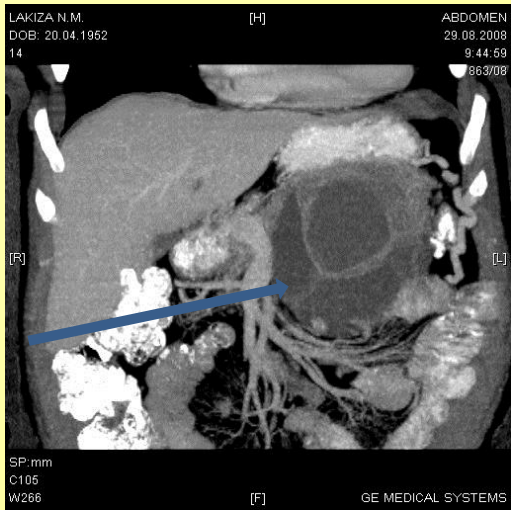
Серозна (мікрокістозна) цистаденома



ВПМН бокового типу



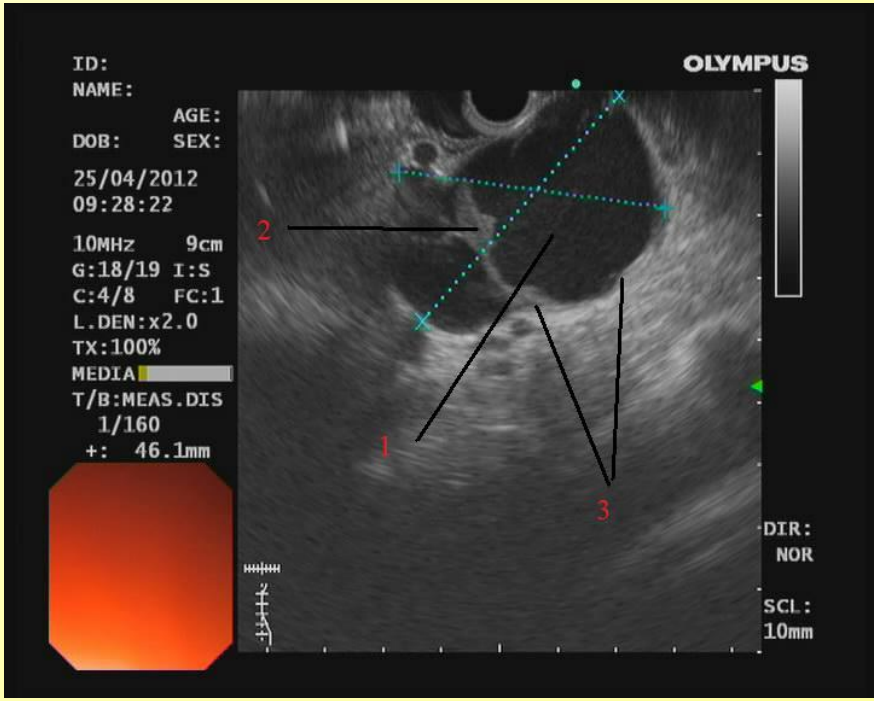
Псевдокіста ПЗ



Муцинозна (макрокістозна) цистаденома

Ендоскопічна ультрасонографія

Псевдокіста голівки підшлункової залози. Мономакрокіста.

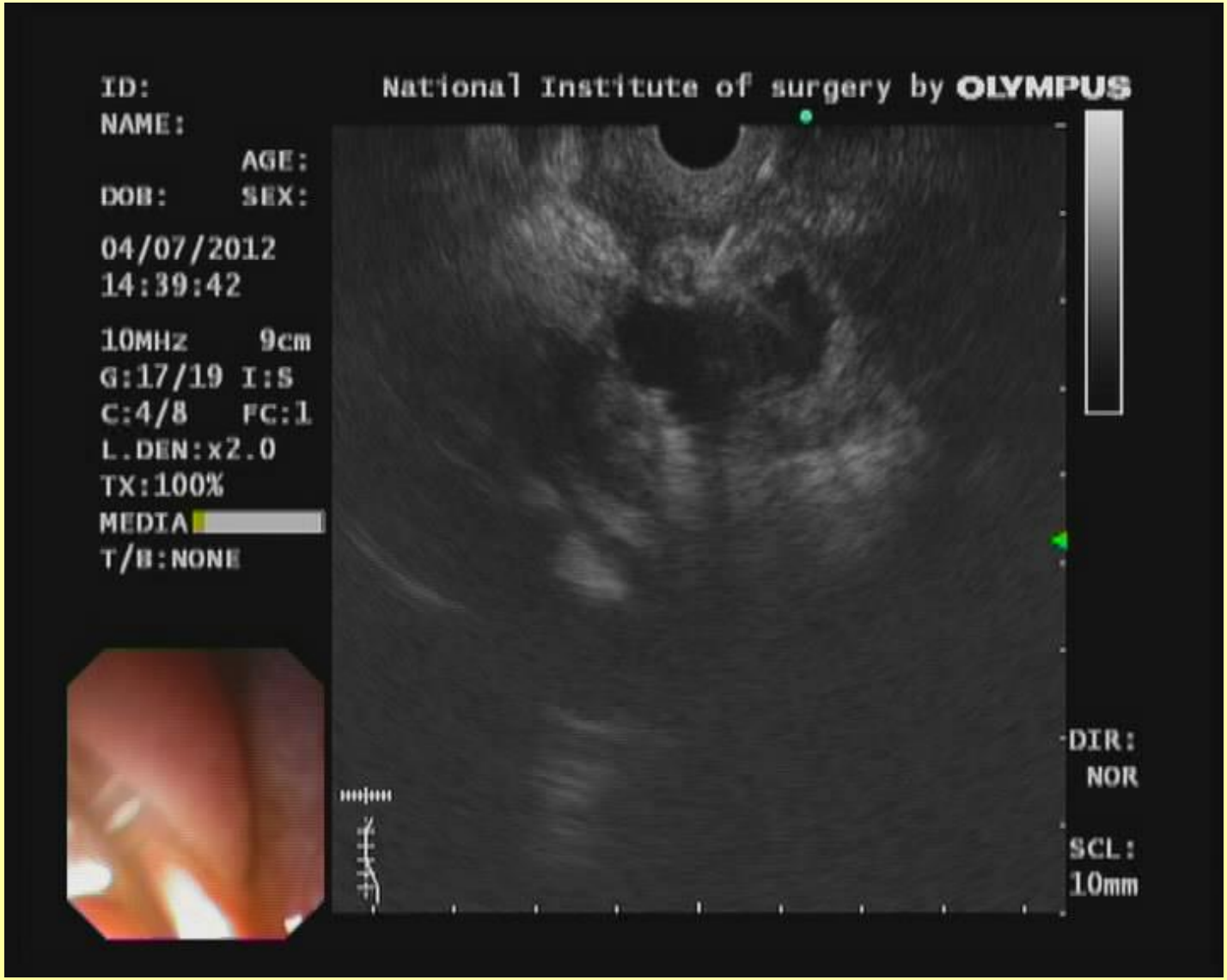


МЦА хвоста підшлункової залози. На малюнку позначені цистаденома (1) з внутрішньопорожнинними септами (2) та пристінковими розростаннями (3).

Порівняльна характеристика методів інструментальної діагностики

Характеристика методу	УЗД	МРТ	КТ	ЕУС
Достовірність	87,2%	80%	75,5%	91,7%
Чутливість	51,5%	80%	69,4%	100%
Специфічність	94,1%	*	85,9%	88,9%
Достовірність позитивної відповіді	68,9%	*	78,2%	75%
Достовірність негативної відповіді	90,9%	*	79,3%	100%

Діагностично-лікувальні пункції



Алгоритм диференційної діагностики кістозної патології ПЗ

1 Клініко- лабораторне обстеження, визначення необхідності передопераційної підготовки

визначення необхідності передопераційної підготовки

Проведення передопераційної підготовки, в тому числі передопераційної біліарної декомпресії

2. Ультразвукове дослідження

Наявність клініки перенесеного гострого панкреатиту/ клініки та УЗД ознак хронічного панкреатиту та УЗД ознак псевдокісти

Підозра на ускладнену псевдокісту

3. КТ, визначення діагнозу

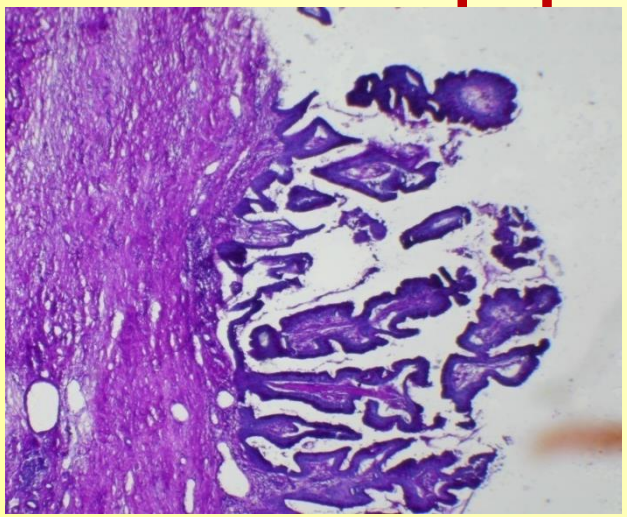
4. Додаткове обстеження: -МРТ, МРХПГ
-ЕУС
-Ангіографія
-Доплерографія
-Дуоденоскопія
-Рентгенографія ОГК
-Пункції під контролем УЗД та ЕУС
-Інші

Планування оперативного втручання

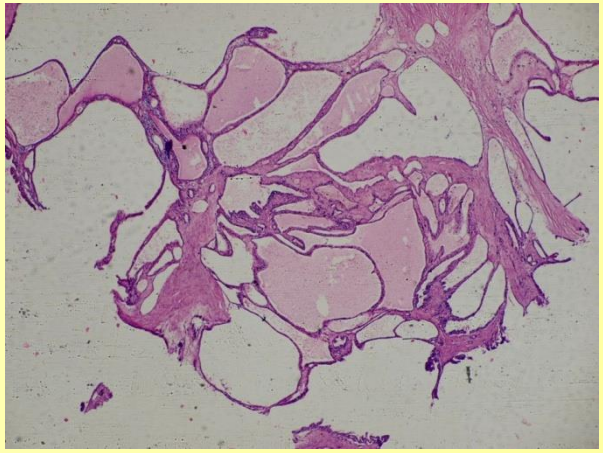
Інтраопераційна ревізія та пункція за показаннями

Морфологічна діагностика

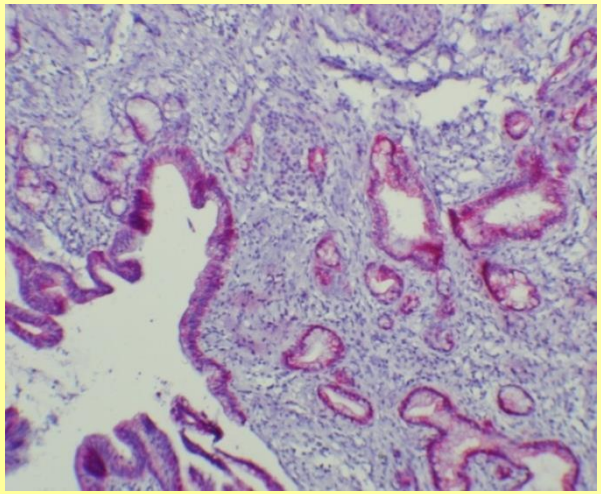
Морфологічна діагностика



ШИК-реакція. Папілломатозні епітеліальні розростання в просвіті головної панкреатичної протоки.



Серозна цистаденома
Забарвлення
гематоксилин – еозин, х10



Злоякісна IPMN бокового типу. Иммуногістохімічна реація з цитокератином 7.

Показання до оперативного втручання

- **Псевдокісти**:

- ускладнені псевдокісти

-наявність персистуючої псевдокісти розміром понад 6 см

- **Кістозні пухлини**:

- злоякісна резектабельна пухлина

-ускладнена кістозна пухлина

-муцинозні кістозні пухлини, ВПМН будь-якого типу, кістозні форми карциноїдів, СПП, тератоми

-серозні цистаденоми розміром 6 см і більше

-симптомні доброякісні пухлини

Операції першого етапу

Назва операції	Кількість хворих
Зовнішнє дренування псевдокіст	
-Відкритим способом	1
-Під УЗД- контролем	2
УЗД + пункція	29
Ендобіліарні втручання	5
Дренування плевральної порожнини за Бюлау	2
Торакоскопія, санація плевральної порожнини, УЗД + пункція	1
Зупинка кровотечі в порожнину кісти	
-Відкрито	1
-Мініінвазивно	4
Відкрите формування біліодигестивного анастомозу	1
Черезшкірно-черезпечінкова холецистостомія під УЗД контролем	1
УЗД- контрольоване дренування заочеревинного абсцесу	1
Всього	48

Операції у хворих з псевдокістами ПЗ

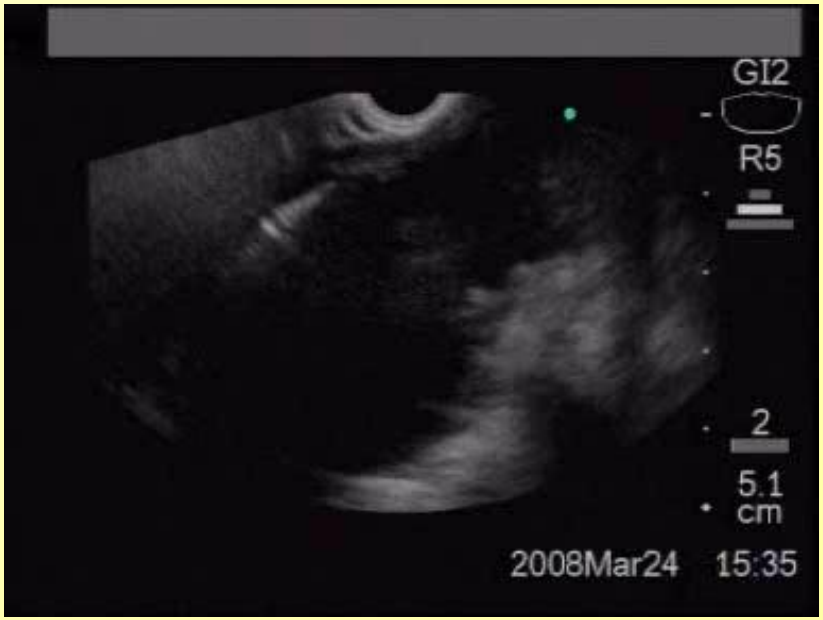
Тип оперативного втручання	Кількість операцій	Кількість ускладнень	Летальні випадки
Цистоенетостомія	218	5	
Повздовжня панкреатоентеростомія	110	1	
Зовнішнє дренування ПК	73	4	2
Резекції ПЗ	26	6	1
Перев‘язка гастродуоденальної артерії	1		
Операція Фрея	16		
УЗД + пункція	62		
Ендоскопічна цистодуоденостомія/ цистогастростомія	11		
РЕО судини, що кровоточить	12	2	1
Санація та дренування ЧП	3	1	
Холецистоентероанастомоз	1		
Не оперовані	5		
Всього	538	19	4

Типи ускладнень псевдокіст

Тип ускладнення	Кількість пацієнтів	Відсоток
Кровотеча	34	14,3
Нагноєння	67	28,0
Перфорація	11	4,6
Цистоплевральні нориці	3	1,3
Здавлення органів шлунково-кишкового тракту	23	9,6
Здавлення магістральних судин	24	10,0
Механічна жовтяниця	62	25,9
Комбіновані ускладнення	16	6,3
Всього	240	100

Оперативні втручання у хворих з псевдокістами підшлункової залози

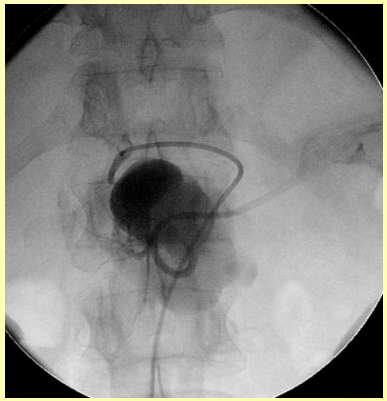
Лапароскопічна цистоентеростомія

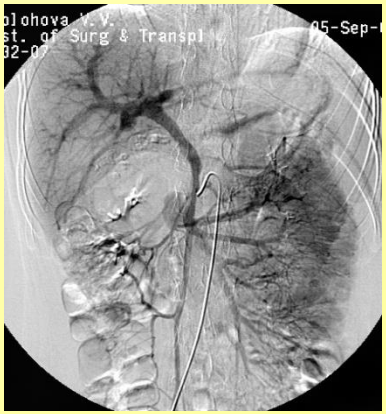


Ендоскопічна цистогастростомія

Кровотечі в порожнину псевдокісти підшлункової залози

Тип оперативного втручання	Основна група	Летальність	Контрольна група	Летальність
Дистальна резекція	2		1	
ПДР	3	1	-	
енуклеація	1		-	
РЕО	11		5	1
Зупинка кровотечі + ЗД ПК	10	1	1	1
Зупинка кровотечі + ЦЕС	1		1	
Зупинка кровотечі + ППЕС	1		-	
консервативно	1		-	
Всього	30	2 (6,7%)	8	2 (25%)





Паліативні оперативні втручання у хворих з кістозними пухлинами підшлункової залози

Тип оперативного втручання	Кількість операцій	Кількість ускладнень	Летальні випадки
ППЄС	1	-	-
Гепатикоентеростомія	1	-	-
ХДА	2	-	-
Паліативне зовнішнє дренування порожнини кісти	1	-	-
Паліативна цистоентеростомія	2	1	-
Лапароскопічна біопсія	1	-	-
Експлоративна лапаротомія, біопсія	4	-	-
Не оперовані	14	-	1 (7,1%)
Всього	26	1 (3,8%)	1 (3,8%)

Радикальні оперативні втручання у хворих з кістозними пухлинами ПЗ

Тип оперативного втручання	Кількість операцій	Кількість ускладнень
Дистальна резекція -в т.ч. зі збереженням селезінки	43 3	16 (37,2%) 1
Лапароскопічна дистальна резекція	7	2 (28,6%)
Лапароскопічна площинна резекція тіла підшлункової залози	1	-
ПДР	13	2 (15,4%)
ППДР	5	1 (20%)
Тотальна панкреатектомія	2	1
Енуклеація - В т.ч. Лапароскопічна	9 2	2 (22,2%) -
Центральна резекція ПЗ	4	-
Локальна резекція ПЗ, -В т.ч. голівки ПЗ	3 2	2 (66,7%) 2
Операція Бегера	1	1
Всього	88	27 (31,8%)

Фактори ризику післяопераційної летальності

Фактор	Значення χ^2	Вірогідність розбіжностей
Локалізація кісти в голівці підшлункової залози	4,6	$p<0,05$
Наявність жовтяниці	4,0	$p<0,05$
Крововтрата під час операції більше 1000 мл	29,9	$p<0,001$
Тривалість оперативного втручання більше 7 годин	9,0	$p<0,01$
Ускладнена псевдокіста	6,7	$p<0,05$
Кровотеча в порожнину псевдокісти	41,5	$p<0,001$

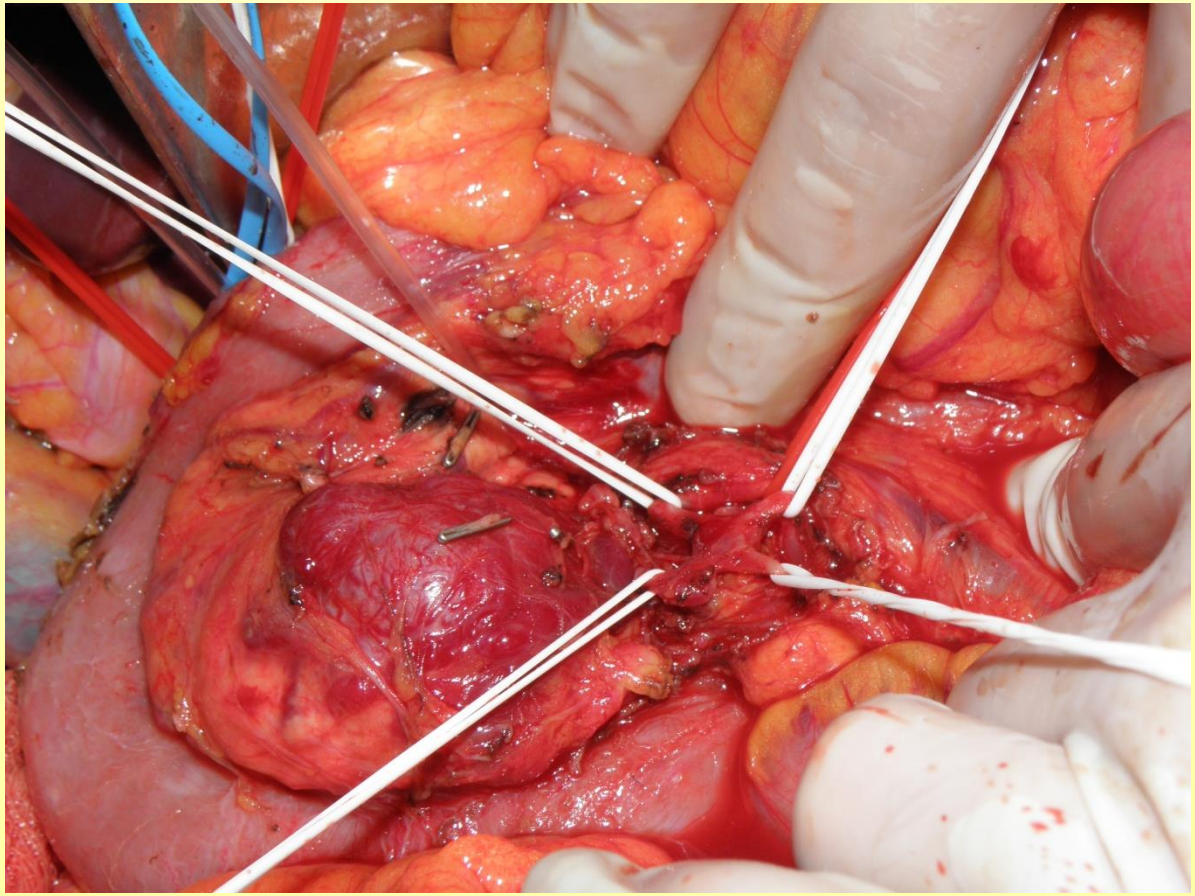
Поєднаний вплив факторів ризику післяопераційної летальності

Кількість факторів	Кількість оперативних втручань	Летальні випадки	Відсоток
0	274	0	0
1	193	1	0,5
2	60	2	3,3
3	3	1	33,3
Всього	530	4	0,7

Фактори ризику післяопераційної летальності

Фактор	Значення χ^2	Вірогідність розбіжностей
Локалізація кісти в голівці підшлункової залози	4,6	$p<0,05$
Наявність жовтяниці	4,0	$p<0,05$
Крововтрата під час операції більше 1000 мл	29,9	$p<0,001$
Тривалість оперативного втручання більше 7 годин	9,0	$p<0,01$
Ускладнена псевдокіста	6,7	$p<0,05$
Кровотеча в порожнину псевдокісти	41,5	$p<0,001$

Нові методики оперативних втручань



ПЕРВИННА ПЕРЕВ'ЯЗКА НПДА,
ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ
№63531 ВІД 10.10.2011

Фактори ризику розвитку ранніх післяопераційних ускладнень

Показник кровотоку	Значення критерію Спірмена	Достовірність
TAV ВВ до втручання	**0,539**	**p<0,05**
TAV ВВ 1 п/о доба	0,696	НД
TAV ВВ 5 п/о доба	0,714	НД
Vоб ВВ до втручання	**0,541**	**p<0,05**
Vоб ВВ 5 доба	0,0625	НД
V max ПА до втручання	0,283	НД
V max ПА 1 п/о доба	0,3125	НД
V max ПА 5 п/о доба	0,57	НД
Ri ПА до втручання	**0,636**	**p<0,05**
Ri ПА 1 доба	0,0625	НД
Ri ПА 5 доба	0,4375	НД
V max ЧС до втручання	-0,07	НД
V max ВБА до втручання	-0,046	НД

TAV – усереднена за часом лінійна швидкість кровотоку,
Vоб- об'ємна швидкість кровотоку,
V max – максимальна (пікова систолічна) швидкість кровотоку,
Ri- індекс резистентності,
ВВ- ворітна вена,
ПА- печінкова артерія,
ЧС- черевний стовбур,
ВБА- верхньобрижова артерія

Профілактика післяопераційного гастростазу

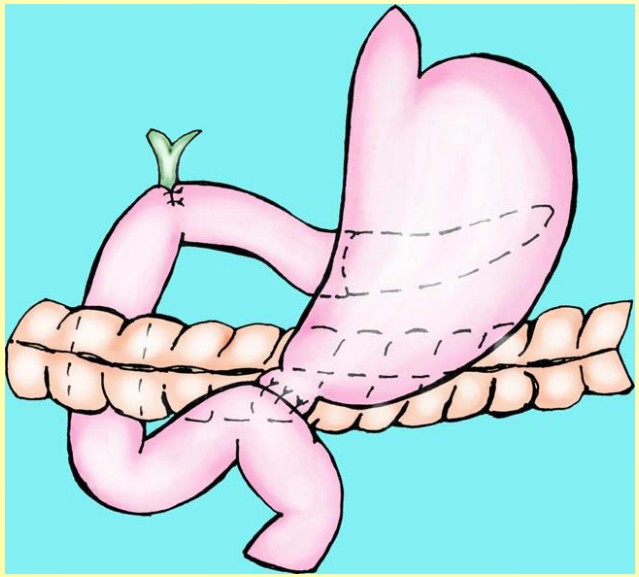
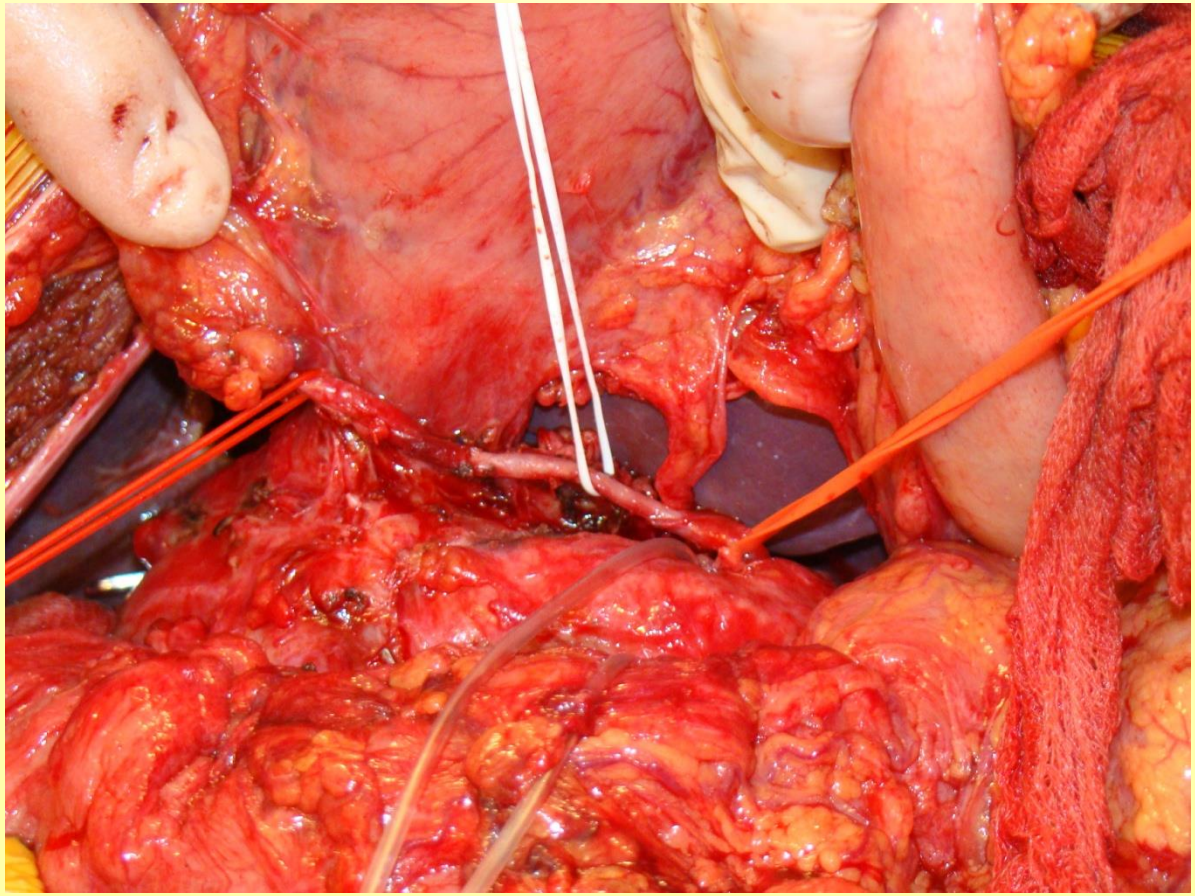


Схема виконання пилорус-зберігаючої ПДР з формуванням дуодено-ентероанастомозу у попередуободовому положенні

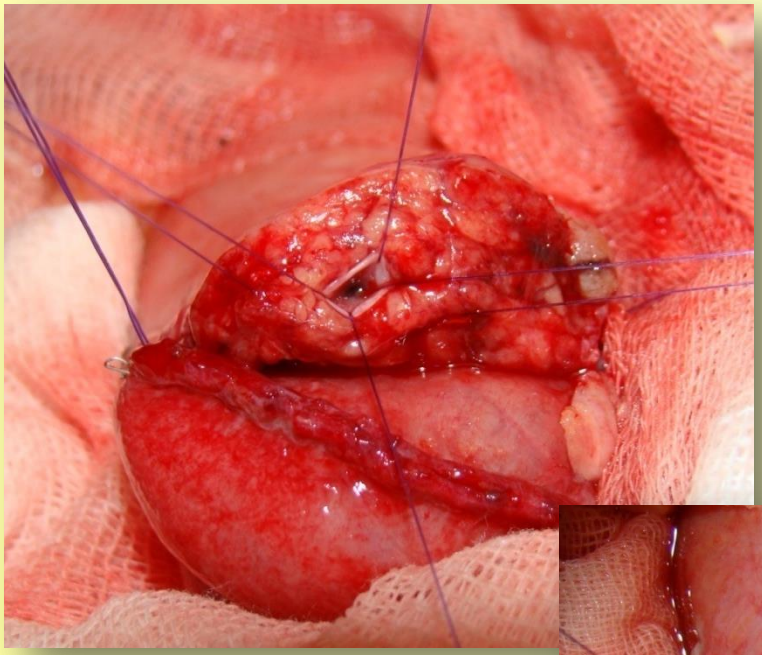
- Ми не знайшли достовірної різниці в наявності післяопераційного гастростазу при виконанні стандартної ПДР та ППДР (χ^2= 1,98, p>0,05).
- Ризик розвитку післяопераційного гастростазу корелював з розвитком інших ускладнень (χ^2= 9,64, p<0,01).
- В групі хворих, оперованих за запропонованою методикою гастростаз виник у 1 пацієнта (4,5%)

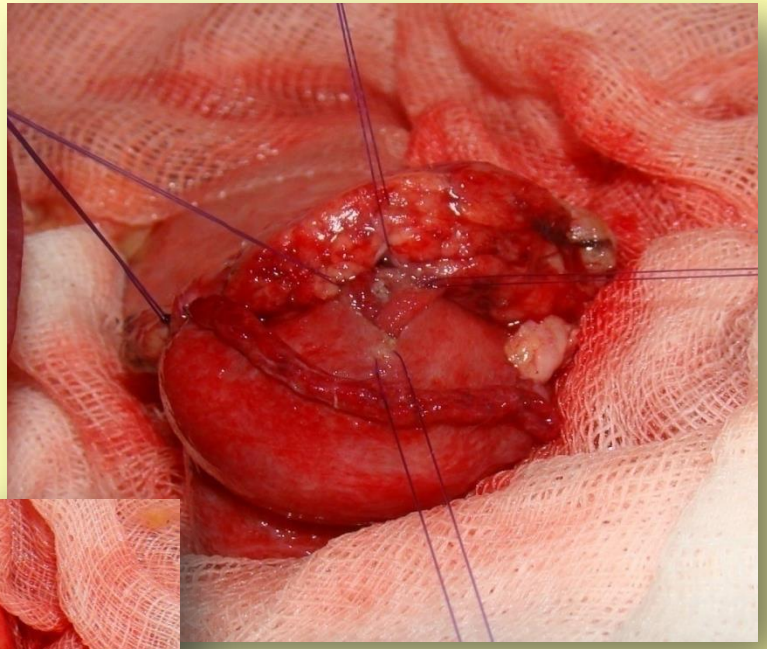
Нові методики оперативних втручань

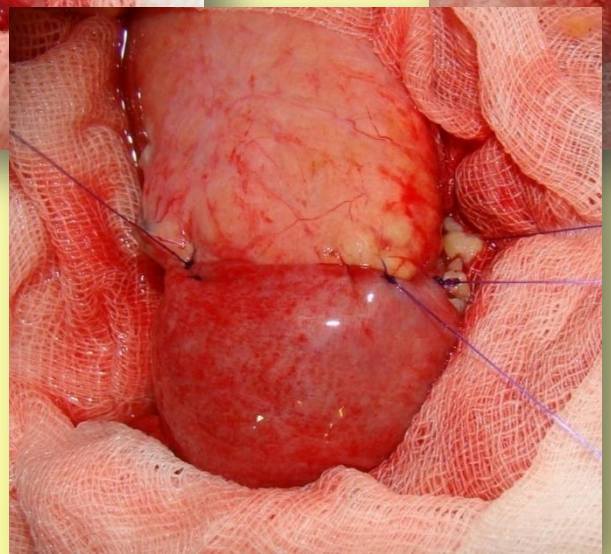


ЗБЕРЕЖЕННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ АРТЕРІЇ, ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ №59801 ВІД 25.05.2011

Інвагінаційний дуктоєюнальний панкреатоентероанастомоз (Патент на корисну модель №42471, бюл. №13 від 10.07.09)







Рівень післяопераційних ускладнень в залежності від типу сформованого панкреатоентероанастомозу

Тип панкреатоенетроанастомозу	Кількість спостережень	ускладнення (%)	панкреатогенні ускладнення (%)
- позаслизовий на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки	7	2 (28,6%), НД	2 (28,6%), НД
- дуктоєюнальний	5	3 (60%), НД	2 (40,0%), НД
- Інвагінаційний дуктоєюнальний	38	9 (23,7%), p<0,05	2 (5,3%), p<0,05
- інвагінаційний	48	15 (31,25%), p<0,05	8 (16,7%), НД
- двохрядний	63	22 (34,9%), НД	10 (15,9%), НД
- повздовжній	2	0, НД	0, НД
Всього	163	51 (31,3%)	24 (14,7%)

Медикаментозна профілактика панкреатогенних ускладнень при проксимальних резекціях

Стартова доза соматостатину	Кількість хворих	Кількість ускладнень	Значення χ^2	Кількість панкреатогенних ускладнень	Значення χ^2
Без терапії	2	0	0,99	0	0,3
0,3	70	24 (34,3%)	0,14	11 (15,7%)	0,5
0,4	11	1 (9,1%)	3,1	0	1,9
0,5	45	17 (37,8%)	0,76	6 (13,3%)	0,0
Соматулін 30 мг	3	1 (33,3%)	0,0	1 (33,3%)	1,0
Всього	131	43(32,8%)		18 (13,7%)	

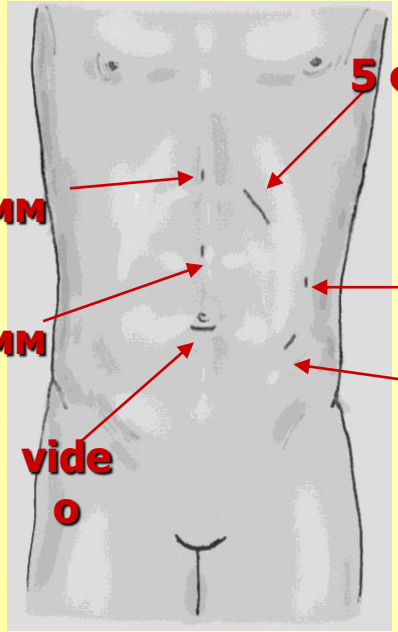
Медикаментозна профілактика панкреатогенних ускладнень при локальних резекціях

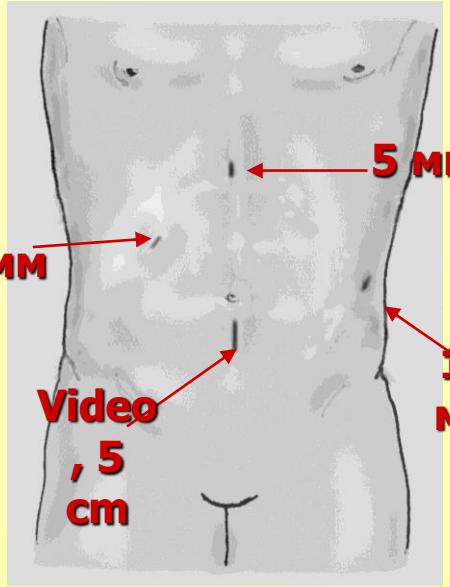
Стартова доза соматостатину	Кількість хворих	Кількість ускладнень	Значення χ^2	Кількість панкреатогенних ускладнень	Значення χ^2
Без терапії	3	0	1,7	0	1,7
0,3	6	3 (50%)	1,6	3 (50%)	1,6
0,4	1	0	0,5	0	0,5
0,5	4	2 (50%)	0,9	2 (50%)	0,9
Соматулін 30 мг	2	0	1,0	0	1,0
Всього	16	5 (31,2%)		5 (31,2%)	

Медикаментозна профілактика панкреатогенних ускладнень при дистальних резекціях

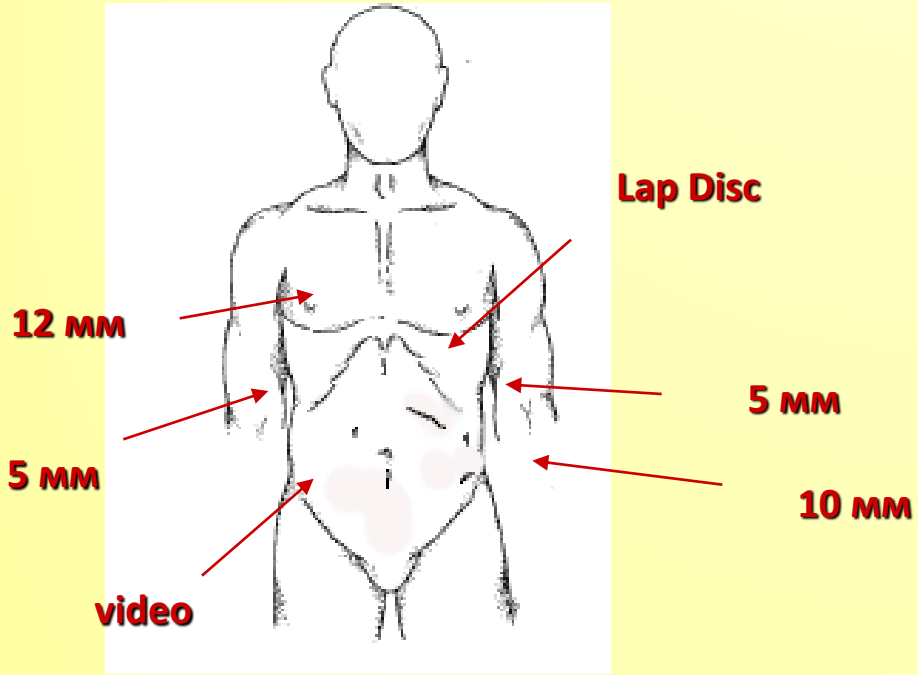
Стартова доза соматостатину	Кількість хворих	Кількість ускладнень	Значення χ^2	Кількість панкреатогенних ускладнень	Значення χ^2
Без терапії	6	3 (50%)	0,5	2 (30%)	0,3
0,3	18	5 (27,8%)	0,6	5 (27,8%)	0,2
0,5	17	6 (35,3%)	0,01	3 (17,6%)	0,7
Всього	41	14 (34,1%)		10 (24,4%)	

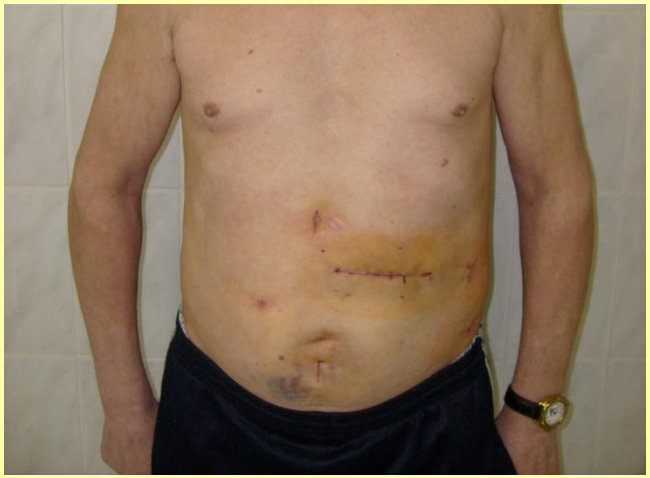
Дистальна резекція





Лапароскопічна цистоентеростомія



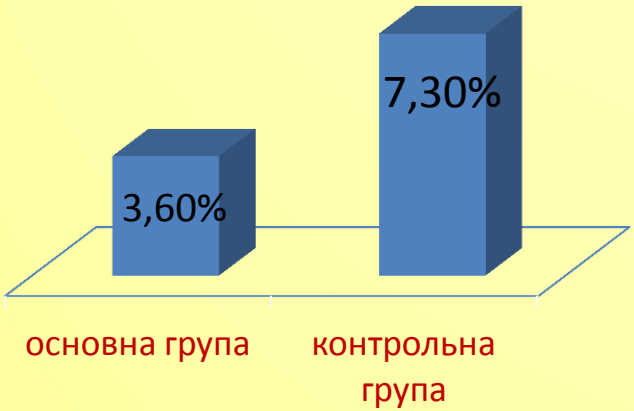


Порівняльний аналіз лапароскопічних та відкритих оперативних втручань

Показник	Дистальні резекції		Цистоентеростомії	
	лапароскопічні	відкриті	лапароскопічні	відкриті
Тривалість операції, хвилини	293,6±98,9	241,6±77,3	286,7±76,3	248,5±76,9
Крововтрата, мл	475,0±401,8	732,3±812,3	158,3±183,5	195,5±160,9
Ускладнення, %	14,3%	35,8%	16,7%	1,9%
Ускладнення панкреатогенні, %	0	28,3%	0	0
Тривалість стаціонарноо лікування, діб	9,7±2,9	15,8±8,2	6,0±3,0	12,8±6,0

Рецидиви псевдокіст в післяопераційному періоді

частота рецидивів захворювання в післяопераційному періоді



Тип оперативного втручання	Кількість рецидивів
Зовнішнє дренування псевдокіст	26
УЗД + пункція	18
ППЕС	3
Паліативні оперативні втручання з приводу недіагностованої патології	4
ЦЕС	6
ЕУС+ЦГС, ЦЕС	1
Ендоскопічна цистодуоденостомія	1
Рецидиви кровотеч	2
Всього	61

Pancreatology 12 (2012) 183–197

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Pancreatology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pan

Review article

International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas

Masao Tanaka [a,*], Carlos Fernández-del Castillo [b], Volkan Adsay [c], Suresh Chari [d], Massimo Falconi [e], Jin-Young Jang [f], Wataru Kimura [g], Philippe Levy [h], Martha Bishop Pitman [i], C. Max Schmidt [j], Michio Shimizu [k], Christopher L. Wolfgang [l], Koji Yamaguchi [m], Kenji Yamao [n]

Показання до оперативного втручання:

1. Муцинозна кістозна пухлина
2. ВПМН центрального типу та змішаного типу
3. ВПМН бокового типу при наявності шводкого росту кісти, або внутрішньопорожнинних вузлів або розмір більше 3 см.

Віддалені результати лікування кістозних пухлин

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!