

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.37-006-076

С. А. Попов, А. В. Павловский, А. И. Урбанский

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧРЕСКОЖНОЙ ТРЕПАНОБИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ
(дир. — академик РАМН проф. А. М. Гранов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: чрескожная трепанобиопсия, новообразования поджелудочной железы, хронический панкреатит

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖ) и хронический панкреатит (ХП) имеют общие клинические проявления и данные лучевых методов исследования. При этом оба заболевания встречаются достаточно часто [1, 2, 3, 15, 18]. Современные специфические для рака поджелудочной железы (РПЖ) методы лабораторно-инструментальной диагностики, такие как онкомаркёры плазмы крови и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), имеют свои ограничения, которые могут вызвать не только ложноотрицательные (ЛО), но и ложноположительные (ЛП) результаты [5, 6, 10, 14, 17]. Прямым методом постановки диагноза остаётся биопсия опухоли. В силу функциональных особенностей органа и его забрюшинного положения получение морфологического материала затруднено и несёт в себе риски серьёзных осложнений [4, 8].

Цель исследования — провести сравнительный анализ безопасности и эффективности чрескожной тонкоигольной аспирационной и трепанобиопсии в диагностике РПЖ.

Материал и методы. В анализ включены пациенты с подозрением на злокачественное поражение ПЖ без отдалённых метастазов. Больным выполнены лучевые методы исследований (УЗИ, СКТ, МРТ), включая позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ). На завершающем этапе обследования выполняли чрескожную тонкоигольную биопсию новообразований ПЖ под контролем УЗИ. За период с 1999 по 2012 г. биопсия была выполнена 168 пациентам, из них у 129 — тканевая и у 39 — аспирационная тонкоигольная биопсия. Объёмные

образования в ПЖ чаще диагностировались у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. У женщин частота выявления этих изменений приходилась на возраст от 59 до 69 лет. В 114 случаях (67,9%) патологическое образование располагалось в головке ПЖ. Наибольший диаметр образования колебался в пределах от 3 до 14 см, в среднем 5,6 см. Подавляющее большинство пациентов (83,8%) имели длительный анамнез (от 3 до 14 мес) заболевания и получали различные виды лечения. В анамнезе у 59 (35,1%) больных до госпитализации в РНЦ РХТ в urgentном порядке на базе других клиник города были выполнены открытые полостные вмешательства (наложение обходных анастомозов — у 37, диагностическая лапаротомия — у 12, в 10 случаях — чрескожное чреспечёночное холангиодренирование без подтверждения морфологического диагноза).

Лабораторная диагностика проводилась не более чем за 7 дней до предполагаемой даты биопсии, заключалась в обязательном выполнении клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы. Кроме того, у всех больных были изучены уровни онкомаркёров плазмы крови — СА 19-9, РЭА.

Основными показаниями для чрескожной тонкоигольной биопсии являлись: проведение дифференциальной диагностики первичного или вторичного опухолевого поражения ПЖ и ХП; верификация диагноза для начала неoadъювантного или паллиативного лечения, определения прогноза заболевания и тактики лечения при местно-распространённых неоперабельных или условно резектабельных опухолях ПЖ.

Противопоказаниями для выполнения процедуры являлись: 1) механическая желтуха — билирубинемия более 50 мкмоль/л; 2) повышение амилазы крови или мочи; 3) уровень протромбинового индекса менее 50%; 4) нарушение эвакуаторной функции желудка, явления застоя в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; 5) относительным противопоказанием считали размеры образований в ПЖ менее 3 см.

Тонкоигольная биопсия (ТИБ) выполнялась больным в условиях хирургического отделения, натошак, после подготовки кишечника и выполнения премедикации, в перевязочной после антисептической обработки и местной анестезии передней брюшной стенки в месте пункции. Чрес-

Сведения об авторах:

Попов Сергей Александрович (e-mail: spsergey27@mail.ru), Павловский Александр Васильевич,

Урбанский Александр Иванович (e-mail: aurban1@mail.ru), Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

кожную тонкоигольную аспирационную биопсию (ЧТИАБ) выполняли по общепринятой методике с применением шприцев объёмом 10 мл, содержащих 3–4 мл воздуха, соединённых с иглами Хиба (22 G — 0,7 мм). УЗ-контроль осуществлялся для контроля хода иглы и избежания повреждения трубчатых структур. С целью повышения информативности биопсии аспираторование ткани осуществлялось в условиях проведения иглы через всю толщу новообразования. Число пункций у одного больного колебалось от 1 до 8. Чрескожная трепанобиопсия (ЧТБ) выполнена 129 пациентам. Использовалось устройство для автоматической трепанобиопсии («Bard Magnum Biopsy Needlely with Spacer»), с применением одно-разовых игл MaxiCellNeedle «CoreBiopsyNeedle» с режущей кромкой большего, чем при ЧТИАБ, диаметра (18 G). Забор морфологического материала проводился путём выстреливания сердечника иглы с полуцилиндрической вырезкой, таким образом, что биоптат (шириной 0,7 мм и длиной 19 мм) находился внутри иглы и не контактировал с раневым каналом. Как следствие, применение данной иглы исключало возможность имплантационного метастазирования и обеспечивало безопасность её хода через стенки желудка, двенадцатиперстной кишки и желудочно-ободочную связку. Для повышения качества биоптата, в частности для исключения попадания в срез некротических масс из центральных отделов опухоли, нужно осуществлять забор тканевого материала путём расположения кончика трепаниглы на границе наружного контура патологического образования.

После выполнения ЧТИАБ и ЧТБ больные голодали и соблюдали постельный режим, накладывали лёд локально на область пункции. На следующие сутки осуществлялся контроль диастазы мочи, клинического анализа крови. С целью профилактики панкреатита в течение дня вводили сандостатин подкожно в рекомендуемой производителем дозировке.

Результаты и обсуждение. Осложнения наблюдались в 2 случаях (1,2%). В 1 из них тканевая биопсия осложнилась гематомой в области малого сальника — потребовалась операция для удаления «сгустка» крови, без признаков продолжающегося кровотечения. В другом случае после биопсии опухоли тела ПЖ диаметром до 3 см развился ферментативный перитонит, выполнены лапаротомия, дренирование брюшной полости, пациент выписан без формирования панкреатического свища. В отдалённом периоде у больного с неоперабельной аденокарциномой тела ПЖ через 4 мес после аспирационной биопсии в месте пункции выявлен имплантационный метастаз.

После выполнения тканевой биопсии адекватный материал с постановкой гистологического диагноза получен в 111 случаях (86%). В связи с неудовлетворительным качеством биоптата у 18 пациентов (14%) потребовалось выполнение повторных процедур. Нередко причинами повторной биопсии являлись неудовлетворительные результаты гистологического заключения: обнаружение в биоптатах некротической ткани — в 2 случаях; в 2 — соединительной и нервной

ткани; в 1 — кишечного эпителия и гладкомышечных волокон; у 2 больных — здоровой ткани поджелудочной железы. Однако наиболее часто показаниями для повторной биопсии являлось отсутствие опухолевых элементов в биоптате при подозрении на онкологический процесс или проведении динамического наблюдения. Повторная биопсия в 12 случаях верифицировала злокачественные опухоли ПЖ. Необходимо отметить, что у 5 (27,8%) пациентов из 18 результаты повторной биопсии напрямую повлияли на изменение лечебной тактики, что привело к своевременному радикальному вмешательству в 4 случаях и улучшению непосредственных и отдалённых результатов лечения.

Для гистологической верификации объёмных образований ПЖ в целом потребовалось выполнить 151 пункцию у 129 больных или 1,2 на пациента. Информативный цитологический материал получен после 194 пункций у 39 человек, что составило около 5 на 1 больного, что может являться причиной имплантационного метастазирования. Результаты тонкоигольной биопсии представлены в *таблице*.

По результатам ЧТБ, более чем у 70% пациентов установлено злокачественное поражение ПЖ, из них в структуре первичных опухолей более 80% занимает протоковая аденокарцинома различной степени дифференцировки. У 9 больных (7%) с помощью тканевой биопсии и дополнительного иммуногистохимического исследования выявлено метастатическое поражение ПЖ, что существенным образом повлияло на прогноз заболевания и дальнейшую тактику лечения. В некоторых случаях при местно-распространённых условно-резектабельных опухолях результаты тканевой биопсии расширили показания к радикальному хирургическому вмешательству. Радикальное оперативное лечение выполнено 10 пациентам с раком ПЖ с подтверждением диагноза, остальные больные получали внутриартериальную или системную химиотерапию, локальное облучение опухоли.

У 37 пациентов выявлены доброкачественные изменения, в дальнейшем 32 из них в течение 12 мес наблюдались в нашем центре с диагнозом хронический индуративный панкреатит. Морфологический диагноз базировался на выявлении характерных воспалительных изменений и отсутствии опухолевых клеток в биоптате. В нашем центре за всеми пациентами из данной группы в амбулаторном порядке проводилось динамическое наблюдение не менее 12 мес. При изменении клинко-инструментальной картины, невозможности исключить онкологический про-

Результаты тонкоигольной биопсии

Морфологический диагноз	Вид тонкоигольной биопсии	
	тканевая	аспирационная
Злокачественные поражения ПЖ:	92 (71,3%)	26 (66,6%)
первичные	81 (62,8%)	
протоковая аденокарцинома	65	22
ацинарно-клеточный рак	2	
плоскоклеточный рак	2	
нейроэндокринный рак	5	2
недифференцированный рак	7	2
другие неэпителиальные злокачественные опухоли	2 (1,6%)	
метастатическое поражение ПЖ:	9 (7%)	
почечно-клеточный рак	2	
беспигментная злокачественная меланома	1	
мелкоклеточный рак лёгкого	1	
рак молочной железы	1	
рак прямой кишки	2	
лимфома	2	
Доброкачественные изменения ПЖ:	37 (28,7%)	13 (33,3%)
хронический псевдотуморозный панкреатит (без опухолевых элементов)	32	13
дисплазия III степени	1	
папилломатоз	1	
аденома	1	
цистаденома	1	
лейомиома	1	
Всего	129 (100%)	39 (100%)

цесс части пациентов выполнены диагностические и радикальные вмешательства, повторные биопсии — в зависимости от результатов комплексного обследования. Таким образом, в результате динамического наблюдения в группе больных с ХП у 6 (18,8%) пациентов установлен диагноз опухоли. Сроки наблюдения за пациентами до выявления онкологического заболевания составили от 0,9 до 11 мес (в среднем 3,2 мес). У 1 больного из 6 через 11 мес появились вторичные изменения в печени, подтверждённые морфологически (метастаз протоковой аденокарциномы ПЖ), в дальнейшем проводилось химиотерапевтическое лечение. Остальным 5 пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение в срок от 0,9 до 4,3 мес (в среднем 2,1 мес). Из них в 3 случаях установлен диагноз протоковой аденокарциномы, в 1 — ацинарно-клеточный рак, у 1 пациента — апудома ПЖ. 3 больных с диагнозом доброкачественной опухоли прооперированы в срок от 8 до 35 дней после биопсии, по данным морфологического исследования удалённой опухоли в 1 случае диагноз изменён на высокодифференцированный нейроэндокринный рак.

Морфологический материал, полученный с помощью аспирационной биопсии, позволял разграничить воспалительный и опухолевый процесс за счёт определения наличия или отсутствия опухолевых клеток, определить их степень дифференцировки. В наших случаях детально разграничить вид опухоли, первичный или вторичный процесс, выполнить иммуногистохимическое исследование не позволяли качество и структура аспирата.

После ЧТБ и ЧТИАБ истинно положительные (ИП) результаты составили 71,3 (n=92) и 64,1% (n=25), истинно отрицательные (ИО) 24 (n=31) и 25,6% (n=10), ложноотрицательные (ЛО) 4,7 (n=6) и 7,7% (n=3) соответственно. Ложноположительный (ЛП) результат выявлен в 1 случае (2,6%) только после аспирационной биопсии.

Методы чрескожной тканевой и аспирационной биопсии обладают высокой чувствительностью — 93,9 и 89,3% соответственно. Специфичность и диагностическая точность больше у трепанобиопсии и составляют 100 и 95,3% соответственно против 90,9 и 89,7% для ЧТИАБ, что сопоставимо с данными литературы [7, 9, 12, 13].

ЛП-результат встречался только при исследовании материала, полученного путём аспирационной биопсии. При пограничных изменениях, когда есть сомнения в атипичности клеток, большое значение имеет патоморфологическое исследование «среза» ткани для правильной интерпретации изменений в её структуре, оценки полиморфизма клеток и степени их атипичности с учётом возможного инвазивного роста. Таким образом, при проведении дифференциального диагноза цитологическое исследование имеет ограниченные возможности и не является оптимальным методом диагностики, учитывая возможность получить достаточно скудный материал с единичными клеточными комплексами без оценки общей структуры изменений, что может давать ЛП и большую частоту ЛО-результатов. По этой же причине чувствительность ЧТИАБ при разграничении протоковой аденокарциномы ПЖ и хронического воспалительного процесса в органе может составлять всего 57%. Для этих патологических процессов характерны значительная пролиферация соединительной ткани и небольшой удельный вес эпителиальных клеточных элементов, что значительно снижает информативность метода по сравнению с тканевой пробой [4]. При этом необходимо отметить, что при аспирационной биопсии новообразований ПЖ, насыщенных клеточными элементами, количество полученного материала часто бывает недостаточно для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХ).

Результаты ЧТИАБ не всегда могут соответствовать современным требованиям диагностики и лечения больных с объёмными новообразованиями ПЖ. Метод трансдуоденальной биопсии под эндоскопическим контролем обладает большей информативностью, исключает имплантационное метастазирование по ходу раневого канала. К сожалению, применение этого метода до сих пор ограничено в связи с нечастым выполнением в большинстве медицинских учреждений и локализацией опухоли в головке ПЖ [8]. Ряд авторов рекомендуют для уменьшения количества пункций выполнять чрескожную ТИАБ в присутствии квалифицированного цитолога с микроскопическим исследованием аспирационного мазка после каждой пункции, что значительно увеличивает эффективность аспирационной биопсии [9, 11, 19].

В нашем исследовании количество осложнений после выполнения чрескожной тканевой биопсии составляло 1,2%, летальности отмечено не было. Учитывая безопасность и доступность процедуры, её высокую информативность и преимущества в сравнении с ТИАБ, она является

предпочтительной методикой для получения морфологического материала у пациентов с изолированными объёмными образованиями ПЖ. У 6 (6,1%) из 98 больных с злокачественным поражением ПЖ опухолевые клетки в биоптате отсутствовали, что можно объяснить недостаточной специфичностью ультразвуковой картины рака ПЖ [3, 4, 16]. Динамическое наблюдение, применение комплексного обследования, в том числе специфических исследований (онкомаркеры плазмы крови, ПЭТ) позволили поставить правильный диагноз и определить адекватную тактику лечения у этих пациентов. В сомнительных ситуациях по результатам неспецифических лучевых методов диагностики, нормальных или пограничных значениях (1,5–3-кратное повышение) онкомаркеров крови СА19-9, РЭА (более чем у 30%) наибольшую информативность среди неинвазивных специфических методов диагностики показало исследование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

Выводы. 1. Чрескожная трепанобиопсия образований ПЖ под контролем УЗИ является безопасной малоинвазивной процедурой.

2. Информативность чрескожной тонкоигольной аспирационной биопсии существенно уступает эффективности чрескожной трепанобиопсии и позволяет получить материал в объёме, достаточным как для стандартного гистологического исследования, так и выполнения иммуногистохимических тестов.

3. При отрицательном результате биопсии пациенты нуждаются в динамическом наблюдении.

4. В дифференциальной диагностике объёмных образований ПЖ среди неинвазивных методов лучевой визуализации ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является самым информативным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: Медицина, 2008. Т. 2. С. 560.
2. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007. С. 37–153.
3. Неустроев В.Г. Очаговые образования поджелудочной железы // Клинический эндоскоп., 2009. № 19. С. 29–45.
4. Павловский А.В., Гранов Д.А., Урбанский А.И. и др. Чрескожная тонкоигольная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 4. С. 487–491.
5. Глостанова М.С., Тютин Л.А., Рыжкова Д.В. и др. Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в лучевой дифференциальной диагностике объёмных образований поджелудочной железы // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 4. С. 439–444.
6. Глостанова М.С., Тютин Л.А., Рыжкова Д.В. и др. Роль позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в определении стадии, прогноза и оценке эффективности хирургического лечения рака поджелудочной железы // Медицинская визуализация. 2008. № 4. С. 55–60.

7. Bhatia P., Srinivasan R., Rajwanshi A. et al. 5 Year review and reappraisal of ultrasound-guided percutaneous trans abdominal fine needle aspiration of pancreatic lesions // *Acta Cytol.* 2008. № 52. P. 523–529.
8. Carrara S., Arcidiacono P. G., Mezzi G. et al. Pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: complication rate and clinical course in a single centre // *Dig Liver Dis.* 2010. № 42. P. 520–523.
9. Cavanna L., Di Cicilia R., Nobili E. et al. Role of guided — fine needle biopsy of the pancreatic lesion // *Pancreatic Cancer — Clinical Management.* 2012. P. 237–254.
10. Chen Y.C., Bunger S., Laubert T. et al. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011. № 137. P. 375–389.
11. Garcia J.I., Dominguez-Munoz E., Abdulkader I. et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses // *Am. J. Gastroenterol.* 2011.
12. Garre Sanchez M.C., Rendon Unceta P., Lopez Cano A. et al. Ultrasound-guided biopsy of the pancreas: a multicenter study // *Rev Esp. Enferm. Dig.* 2007. № 99. P. 520–524.
13. Hernandez L.V., Bhutani M.S., Eisner M. et al. Non-surgical tissue biopsy among patients with advanced pancreatic cancer: effect on survival // *Pancreas.* 2009. № 38 (3). P. 289–292.
14. Liang J.J., Kimchi E.T., Staveley-O'Carroll K.F., Tan D. Diagnostic and prognostic biomarkers in pancreatic carcinoma // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2009. № 2. P. 1–10.
15. Luke C., Price T., Karapetis C. et al. Pancreatic cancer epidemiology and survival in an Australian population // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2009. № 10 (3). P. 369–374.
16. Martinez-Noguera A., Monsterrat E., Torrubia S. et al. Ultrasound of the pancreas: Update and controversies // *Europ. Radiol.* 2001. Vol. 1. P. 1594–1606.
17. Paros M., Takacs T., Tron L. et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2002. Vol. 29, № 2. P. 237–242.
18. Soreide K., Aagnes B., Moller B. et al. Epidemiology of pancreatic cancer in Norway: trends in incidence, basis of diagnosis and survival 1965–2007 // *Scand. J. Gastroenterol.* 2010. № 45 (1). P. 82–92.
19. Zamboni G.A., D'Onofrio M., Principe F. et al. Focal pancreatic lesions: accuracy and complications of US-guided fine-needle aspiration cytology // *Abdom. Imaging.* 2010. № 35. P. 362–366.

Поступила в редакцию 13.11.2013 г.