

Лапароскопска енуклеација периферног типа интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије тела панкреаса – приказ болесника

Дејан Стевановић^{1,2}, Драгош Стојановић^{1,2}, Небојша Митровић^{1,2}, Дамир Јашаровић², Сања Миленковић², Зорана Бокун-Вукашиновић², Драган Радовановић^{1,3}

¹Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

²Клиничко-болнички центар „Земун“, Београд, Србија;

³Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић – Дедиње“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интрадуктална папиларна муцинозна неоплазија (ИПМН) једна је од најчешћих цистичних неоплазми панкреаса, али с учесталости од само 1–3% у општој популацији свих егзокриних тумора панкреаса. С напретком дијагностичких могућности открива се све већи број болесника са ИПМН, који чине око 20% свих оперисаних тумора панкреаса. Развој лапароскопске хирургије довео је до напретка у лечењу ових цистичних тумора уз постављање нових хируршких дилема у избору хируршке технике код болесника са ИПМН.

Приказ болесника Двадесеттворогодишњи младић примљен је на лечење због неспецифичних тегоба у горњим партијама трбуха. Урађена дијагностика указала је на постојање туморске формације на периферији панкреаса, у регији проксималног корпуса, промера 8×5 cm. Цистична формација, зидова дебљине 3 mm, била је испуњена густим садржајем и утискивала се у ткиво панкреаса, али није довела до проширења панкреатичних канала. Након одговарајуће преоперационе припреме болесник је оперисан. Урађена је лапароскопска енуклеација цистичног тумора уз коагулацију и пресецање комуникације између периферног панкреатичног канала и тумора ултразвучним маказама. Хистопатолошка анализа препарата указала је на интрадукталну папиларну муцинозну неоплазију периферног типа (БД-ИПМН) са ниским степеном дисплазије. Имунохистохемијском анализом доказана је позитивност тумора на муцине (MUC-5 и MUC-1), што је типично за гастрични подтип периферног ИПМН. Шест месеци после хируршког лечења болесник је био без знакова рецидива болести.

Закључак Хируршко лечење је доминантан избор лечења за ИПМН. Иако минимално инвазивна, лапароскопска операција енуклеације БД-ИПМН је успела да постигне одговарајући степен радикалности без пропратних компликација уз кратак постоперациони опоравак.

Кључне речи: лапароскопска енуклеација; панкреас; интрадуктална папиларна муцинозна неоплазија

УВОД

Особе са цистичним туморима панкреаса чине мање од 5% укупне популације болесника с панкреасним туморима [1]. Иако су досад, због неспецифичних симптома, били слабо заступљени у групи панкреатичних тумора, цистични тумори су добили на значају напретком савремених дијагностичких поступака [2]. У групи цистичних тумора панкреаса разликују се: интрадуктална папиларна муцинозна неоплазија (ИПМН), муцинозна цистична неоплазија, озбиљна цистична неоплазија и солидна псеудоплапиларна неоплазија. Од укупног броја особа са цистичним туморима панкреаса, око 25% чине болесници са ИПМН. Од 2000. године, када је Светска здравствена организација направила нову класификацију цистичних тумора панкреаса, број болесника са ИПМН се непрестано повећава и они чине око 20% свих особа оперисаних од тумора панкреаса [1, 2, 3].

ИПМН је интрадуктални тумор панкреаса чија папиларна пролиферација епитела

и синтеза различитих муцина води до цистичне дилатације панкреатичних дуктуса. У зависности од тога да ли је у неоплазији дошло до цистичне дилатација главног или неког од периферних панкреатичних канала, разликују се два основна типа ИПМН: главни и периферни (МД-ИПМН и БД-ИПМН). Оба типа ИПМН представљају преканцерозну лезију панкреаса и могу унутар папиларних пролиферација ћелија неоплазије испољавати ћелијску дисплазију. Дисплазија може бити благог, средњег и тешког степена, и управо од степена дисплазије зависи прогноза болести [4]. Иако цистични тумори имају значајно бољу прогнозу од солидних тумора панкреаса, поставља се питање правовременог дијагностиковања и хируршког лечења ових тумора. Тумори праћени симптомима, пречника већег од 3 cm и са дисплазијом јесу апсолутна индикација за операцију [4, 5]. Спектар хируршких интервенција, зависно од локализације процеса, обухвата: цефаличну дуоденопанкреатектомију, дисталну панкреатектомију, медијалну панкреатектомију и енуклеаци-

Correspondence to:

Dejan STEVANOVIĆ
Kliničko-bolnički
centar „Zemun“
Vukova 9, 11080 Beograd
Srbija
drdejanstevanovic@gmail.com

ју тумора [6]. Развој лапароскопске хирургије довео је до напретка у лечењу цистичних тумора панкреаса минимално инвазивним путем уз постављање нових хируршких дилема у избору хируршке технике код болесника са ИПМН [7].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

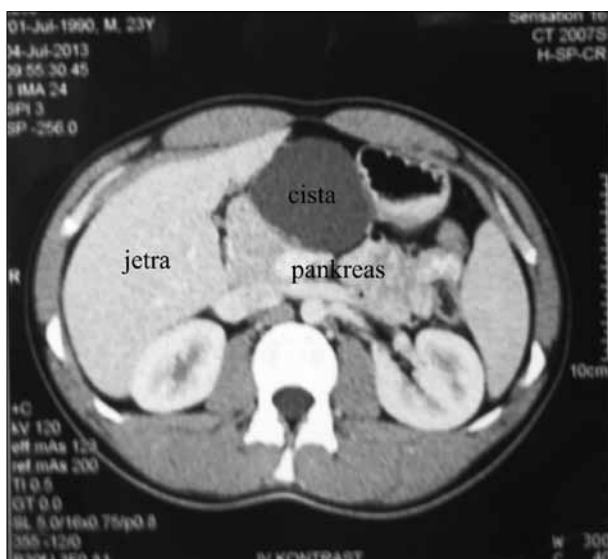
Двадесеттворогодишњи младић примљен је на Клинику за хирургију због тромесечних неспецифичних тегоба са осећајем надутости у горњим партијама трбуха. Клиничким прегледом потврђена је безболна, овална тумефакција у епигастријуму. Ултразвучни преглед абдомена указао је на цистичну формацију панкреаса у почетном делу корпуса. Компјутеризована томографија абдомена потврдила је постојање туморске формације на периферији панкреаса, промера 8×5 *cm*, без увећаних локалних лимфних чворова (Слика 1). Цистична формација, зидова дебљине 3 *mm*, била је испуњена густим садржајем и утискивала се у ткиво панкреаса, али није довела до проширења главног панкреатичног канала. Није била видљива комуникација између тумора и интрадукталног система панкреаса. Вредности туморских маркера *CEA* и *CA19-9* биле су у границама нормалних.

Након одговарајуће преоперационе припреме болесник је оперисан у условима опште ендотрахеалне анестезије. Лапароскопском техником је креиран пнеумоперитонеум уз пласирање три троакара. Први троакар од 10 *mm* пласиран је у регији умбиликуса и кроз њега је постављен оптички инструмент. Други троакар од 10 *mm* пласиран је лево субкостално, на медиоклавикуларној линији, 2 *cm* од ивице ребарног лука. Кроз овај троакар постављене су хваталице за придржавање тумора. Десно параумбиликално, у медиоклавикуларној линији, постављен је трећи троакар, од 5 *mm*, кроз који смо пласирали петомилиметарске ултразвучне

маказе. Експлорацијом смо наишли на цистични тумор који је проминирао кроз оментум минус. Дисекцијом оментума минуса приступило се регији панкреаса и тумору. Тумор је већим делом слободно лежао иза задњег зида желуца, а мањим делом, промера 3–4 *cm*, израђао из почетног дела тела панкреаса. Помоћу ултразвучних маказа, применом дворучне технике, урадили смо пажљиву енуклеацију тумора из ткива панкреаса уз успостављање одговарајуће хемостазе. У најнижој тачки цистичног тумора могла се видети комуникација између периферног, панкреатичног канала и тумора пречника од 1 *mm*. Комуникација између панкреатичног канала и цисте је пресечена и заварена помоћу ултразвучних маказа на највишем степену коагулабилности самог апарата. Кроз леви субкостални троакар пласиран је дренаж, који је постављен у регији панкреаса где је енуклеиран тумор.

Постоперациони ток је протекао нормално. Контролне вредности биохемијских анализа биле су у границама нормалних, а на пласирани дренаж, у прва два дана од операције, дренажирао се веома мала количина серохеморагичног садржаја. С пероралним уносом течности почело се већ дан након операције. Трећег дана ултразвучни налаз абдомена био је нормалан (Слика 2). Дренаж је извађен. Болесник је после операције био афебрилан. Четвртог дана пуштен је на кућно лечење.

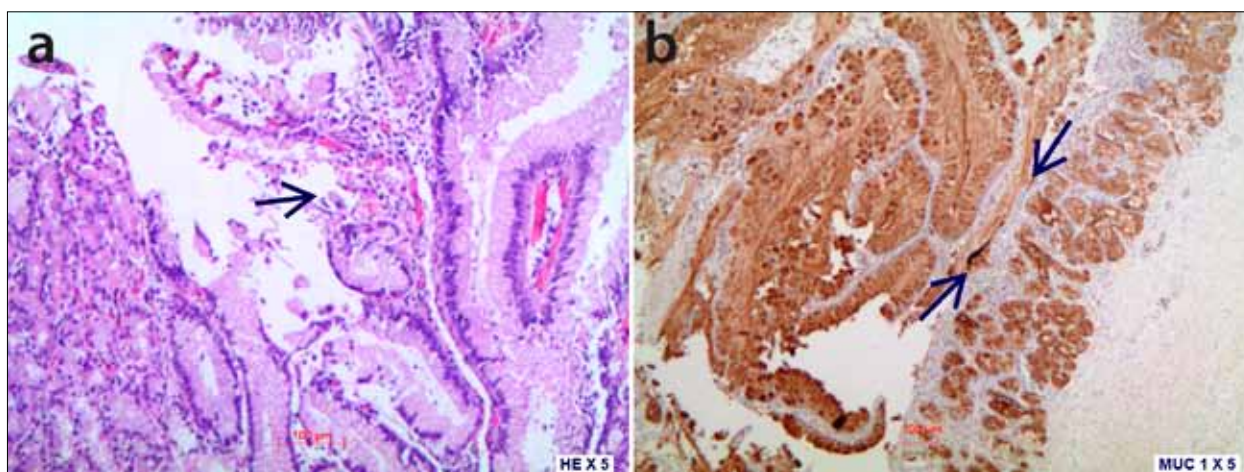
Коначна хистопатолошка анализа препарата говорила је у прилог интрадукталној папиларној муцинозној неоплазији периферног типа (БД-ИПМН) са ниским степеном дисплазије. На хистолошким пресецима видела се цистична формација обложена епителом гастричног, фовеоларног типа. Зид описане цисте био је задебљан и фиброзан, промера 3 *mm*. На једном месту се уочила папиларна пролиферација димензија 6×2 *mm*, чија су танка фиброваскуларна језгра била обложена високоцилиндричним мукоцитима, а једра била ситна, правилна и базално постављена (Слика 3а). На



Слика 1. Налаз компјутеризоване томографије болесника
Figure 1. Computed tomography of the patient



Слика 2. Изглед абдомена после операције
Figure 2. The postoperative appearance of the abdomen



Слика 3. Хистопатолошки приказ препарата: а) HE, $\times 5$; б) MUC-1, $\times 5$
Figure 3. Histopathological analysis of specimen: a) HE, $\times 5$; b) MUC-1, $\times 5$

имунохистохемијској анализи препарата добијен је следећи профил: *panCK* (+), *CK7* (+), *CK20* (-), *MUC-1* (+), *MUC-5* (+), *MUC-2* (-), *CD-10* (-). На препарату је постојала интензивна имуноекспресија *MUC-1*, која је указала на јасну муцинозну природу лезије, док је папиларна пролиферација додиривала супротну страну цисте (анти-*MUC-1*) (Слика 3б).

На контролној компјутеризованој томографији абдомена шест месеци после операције налаз је био нормалан а болесник без тегоба.

ДИСКУСИЈА

Иако је ИПМН једна од најчешћих цистичних неоплазми панкреаса, њена учесталост међу свим егзокриним туморима панкреаса у општој популацији је само 1–3%. Добра прогноза болесника са ИПМН, с петогодишњим просечним преживљавањем од 60% до 100% (зависно од степена дисплазије туморских ћелија), чине ову групу болесника веома занимљивом за хирурге [8, 9]. Операција је први избор лечења за ову преканцерозу. Величина тумора, његова локализација, степен ћелијске атипичности и заступљеност увећаних локалних, лимфних чворова јесу параметри који су значајни за правилан одабир хируршке технике, што све може имати утицаја на преживљавање болесника и појаву рецидива основног обољења [10–14].

У овом раду приказан је млад болесник (23 године) који се без израженијих тегоба јавио лекару. Ове чињенице значајно одступају од података у литератури, где се наводи да су болесници са ИПМН најчешће мушког пола (око 60%), у шестој и седмој деценији живота и са симптомима обољења. Симптоматологија ових болесника огледа се у постојању болова (35–75%), иктеруса (8–30%), клиничке слике панкреатитиса (13–43%) или шећерне болести (16–38%) [11, 12]. Друга специфичност приказаног болесника биле су величина и локализација тумора. Ултразвучно и компјутеризованом томографијом доказана је јасно ограничена цистична формација периферије почетног дела тела панкреаса, промера 8×5

cm, без постојања дилатације панкреатичних канала и без увећаних лимфних чворова. Најчешћа локализација ИПМН је глава панкреаса или процесус ункцинатус, а промер ових промена је мањи од 3 cm. Асимптоматски цистични тумори пречника већег од 3 cm су веома ретки. Дилатација главног панкреатичног канала не мора постојати и најчешће се везује за претходну клиничку симптоматологију хроничног панкреатитиса. Цистични тумор пречника већег од 3 cm може указивати на висок степен ћелијске атипичности или на инвазивни карцином у опсегу од 6% до 46% свих случајева периферног типа ИПМН [11–14]. Туморски маркери *CEA* и *CA 19-9* били су у границама нормалних вредности. Вредности туморских маркера нису строго специфични за ИПМН, али у високом проценту (више од 50%) могу указивати на висок степен дисплазије [15].

Одлука о врсти операције донета је на основу старости болесника, јасне ограничености тумора, постојања дилатације панкреатичног дуктуса и увећања локалних лимфних чворова уз нормалне вредности туморских маркера. Једини параметар који је био против одабира минимално инвазивне операције цистичног тумора панкреаса била је величина туморске лезије. На основу величине тумора могли смо посумњати у то да постоји виши степен ћелијске атипичности. И поред ове чињенице, одлучено је да се на основу интраоперационог налаза и коначне хистопатолошке анализе препарата одлучи да ли ће минимално инвазивна лапароскопска енуклеација цисте бити довољна хируршка процедура или ћемо је у другом акту проширити радикалнијим хируршким поступцима [16]. У последњих десетак година објављено је неколико радова који су показали да лапароскопски приступ овим лезијама може бити исто тако користан за болесника као и радикални хируршки захвати. Предности ових процедура су бржи постоперациони опоравак болесника и мања стопа постоперационог морбидитета [7, 17, 18]. Класичне радикалне операције повезане су с већим бројем компликација након њих, док је код болесника с ниским степеном дисплазије прогноза болести иста [19]. Трећа специфичност нашег болесника била је коначна хистопатолошка

анализа препарата. Она је показала, иако је тумор био пречника већег од 8 *cm*, да је реч о периферном типу ИПМН с ниским степеном дисплазије и папиларним пролиферацијама гастричног типа. На линијама ресекције није постојала хелијска атипичја. Имунохистохемијском анализом доказали смо позитивност тумора на муцине, и то пре свега на *MUC-5* и *MUC-1*, што је типично за гастрични подтип периферног ИПМН [1, 20]. У нашем препарату била су негативна бојења на *MUC-2*, што се и уклапа у причу о периферном типу ИПМН, јер је *MUC-2* типичан за ИПМН главног панкреатичног пута. Гастрични подтип периферног ИПМН један је од четири подтипа ИПМН (интестинални, панкреатикобилијарни, онкоцитни и гастрични) и типичан је за периферни тип ИПМН. У само 20% случајева може доћи до настанка дукталног карцинома [20, 21].

Према објављеним резултатима, петогодишње преживљавање болесника је између 95% и 100%, с веома малим процентом могућег рецидива болести (мање од 1%) [22, 23]. Иако минимално инвазивна, лапароскопска енуклеација БД-ИПМН успела је да постигне одговарајући степен радикалитета. Главна компликација код ових интервенција је настанак постоперационе панкреатичне фистулизације, која се, према подацима у литератури, бележи у 25–50% случајева [24, 25]. Код нашег болесника коришћене су ултразвучне маказе за затварање периферног панкреатичног вода, пречника од 1 *mm*. Сматрамо да је ова хируршка техника довољна да предупреди настанак панкреатичне фистуле. Код приказаног болесника постоперациони ток је протекао нормално, тако да је на кућно лечење пуштен већ четвртог дана од операције.

ЛИТЕРАТУРА

- Grützmann R, Niedgerthmann M, Pilarsky C, Klöppel G, Saeger HD. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2010; 15(12):1294-309.
- Konstantinou F, Srygros KN, Saif MW. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMNs): epidemiology, diagnosis and future aspects. *JOP*. 2013; 14(2):141-4.
- Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch*. 2005; 447(5):794-9.
- Jani N, Bani Hani M, Schulick RD, Hruban RH, Cunningham SC. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *Diagn Ther Endosc*. 2011; 2011:478913.
- Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, Konstantinidis IT, Ferrone CR, Thayer S, et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg*. 2011; 254(6):977-83.
- Crippa S, Partelli S, Falconi M. Extent of surgical resections for intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2:347-51.
- Al-Taan OS, Stephenson JA, Briggs C, Pollard C, Metcalfe MS, Dennison AR. Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects. *HPB (Oxford)*. 2010; 12:239-43.
- Yopp AC, Allen PJ. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2(10):359-62.
- Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG, Jarnagin WR, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg*. 2006; 244(4):572-82.
- Jones NB, Hatzaras I, George N, Muscarella P, Ellison EC, Melvin WS, et al. Clinical factors predictive of malignant and premalignant cystic neoplasms of the pancreas: a single institution experience. *HPB (Oxford)*. 2009; 11(8):664-70.
- Nagai K, Doi R, Kida A, Kami K, Kawaguchi Y, Ito T, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg*. 2008; 32(2):271-8.
- Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg*. 2007; 246(4):644-51.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2006; 6(1-2):17-32.
- Leng KM, Wang ZD, Zhao JB, Cui YF, Zhong XY. Impact of pancreatic margin status and lymph node metastases on recurrence after resection for invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Dig Surg*. 2012; 29(3):213-25.
- Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(11):2871-7.
- Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Role of frozen section assessment for intraductal papillary and mucinous tumor of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2(10):352-8.
- Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg*. 2008; 248(3):438-46.
- Cvijanović R, Ivanov D, Mitrović M, Djolai M, Petrović D, Tešić O. Laparoscopic body-tail pancreatic resection for insulinoma. *Srp Arh Celok Lek*. 2012; 140(3-4):221-4.
- Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(3):414-6.
- Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, Sakurai T, Kuroda M, Koyama I, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(12):1561-9.
- Poultides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. 2010; 251(3):470-6.
- Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007; 133(1):72-9.
- Nagai K, Doi R, Ito T, Kida A, Koizumi M, Masui T, et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16(3):353-8.
- Hwang HK, Park JS, Kim JK, Park CM, Cho SI, Yoon DS. Comparison of efficacy of enucleation and pancreaticoduodenectomy for small (<3 cm) branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm located at the head of pancreas and the uncinate process. *Yonsei Med J*. 2012; 53(1):106-10.
- Turrini O, Schmidt CM, Pitt HA, Guiramand J, Aguilar-Saavedra JR, Aboudi S, et al. Side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreatic head/uncinate: resection or enucleation? *HPB (Oxford)*. 2011; 13(2):126-31.

The Laparoscopic Enucleation for Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Located at the Body of Pancreas: A Case Report

Dejan Stevanović^{1,2}, Dragoš Stojanović^{1,2}, Nebojša Mitrović^{1,2}, Damir Jašarović², Sanja Milenković², Zorana Bokun-Vukašinić², Dragan Radovanović^{1,3}

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

²Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia;

³Clinical Hospital Center "Dr Dragiša Mišović – Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) are among the most common cystic neoplasms of the pancreas, but they represent only 1–3% of all exocrine pancreas tumors. With the development of diagnostic possibilities the number of patients with IPMN is constantly increasing and represents approximately 20% of all surgically treated pancreatic tumors. The development of laparoscopic surgery has led to advances in the treatment of cystic tumors of the pancreas with the emergence of new surgical dilemma in the choice of surgical techniques in patients with IPMN.

Case Outline A 23-year-old patient was admitted to the hospital with non-specific symptoms of upper abdomen. Performed diagnostics indicated the existence of a tumor formation at the periphery of the pancreas, in the region of the proximal corpus, 8×5 cm in diameter. The cystic formation, wall thickness 3 mm, was filled with dense contents and injected into the tissue of the pancreas, but did not lead to an extension of the

pancreatic duct. After adequate preoperative preparation the patient was operated on, when a laparoscopic enucleation of cystic tumor with coagulation and cutting off communication between the peripheral pancreatic duct and pancreatic tumors was performed by using ultrasound scissors. Histopathological analysis of the specimen indicated an IPMN of the branch duct type (BD-IPMN) with a low grade dysplasia. The line of resection was without cellular atypia. Immunohistochemical analysis showed positivity on tumor mucins (MUC-5 and MUC-2), which is typical for gastric type of BD-IPMN. Six months postoperatively the patient showed no signs of recurrence of the disease.

Conclusion Surgical treatment is the dominant choice for the treatment for IPMN. Although minimally invasive, laparoscopic enucleation of BD-IPMN is able to achieve an adequate level of radicality without the accompanying complications and with short postoperative recovery period.

Keywords: laparoscopic enucleation; pancreas; intraductal papillary mucinous neoplasm

Примљен • Received: 25/04/2014

Прихваћен • Accepted: 19/02/2015