

Диагностика и лечение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы

© А.Г. КРИГЕР¹, Г.Г. КАРМАЗАНОВСКИЙ¹, В.И. ПАНТЕЛЕЕВ¹, Д.С. ГОРИН¹, Н.Н. ВЕТШЕВА²,
С.В. БЕРЕЛАВИЧУС¹, А.Р. КАЛДАРОВ¹, А.В. ГЛОТОВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» (директор — акад. РАН А.Ш. Ревивили) Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оптимизация диагностики и тактики хирургического лечения больных внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью (ВПМО) поджелудочной железы (ПЖ).

Материал и методы. В 2012—2018 гг. наблюдали 45 больных с ВПМО. При обследовании использовали УЗИ, КТ и МРТ с контрастированием. Радикальные операции выполнены 29 больным, паллиативная — 1, динамическое наблюдение проводили за 15 пациентами.

Результаты. Диагноз ВПМО и тип опухоли определены на основании 2 методов лучевой диагностики. ВПМО 1-го типа диагностирована у 5 (11%), 2-го типа — у 20 (44,5%), 3-го типа — у 20 (44,5%) пациентов. ВПМО, ассоциированная с карциномой, установлена у 16 больных. Панкреатодуоденальная резекция выполнена 20 больным, дистальная резекция ПЖ — 4 (2 — открытым, 2 — робот-ассистированным доступом), резекция головки ПЖ — 3 (1 — открытым, 2 — лапароскопическим доступом), дуоденопанкреатэктомию — 2 больным. Диагностическая лапаротомия произведена больному с ВПМО 2-го типа, ассоциированной со слизистой карциномой и милиарными метастазами в печени. Ранние послеоперационные осложнения возникли у 5 (16,6%) больных: желчный свищ у 2, нагноение послеоперационной раны у 2, аррозийное кровотечение типа В по ISGPS (остановлено рентгенэндоваскулярным способом) — у 1. Динамическое наблюдение за 15 больными с ВПМО в течение 6—74 мес не выявило прогрессирования заболевания.

Заключение. ВПМО имеет высокий риск малигнизации, что требует ранней диагностики заболевания. Лечение следует проводить в центрах, специализирующихся на лечении заболеваний ПЖ, где есть возможность полноценного обследования пациентов, здравой оценки диагностической информации и выполнения оптимального вида хирургического вмешательства, обеспечивающего состояние R0.

Ключевые слова: внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома, поджелудочная железа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кригер А.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4567-8312>

Кармазановский Г.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Пантелеев В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1575-1267>; e-mail: vpantel@mail.ru

Горин Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6452-4458>

Ветшева Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8727-4320>

Берелавичус С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Калдаров А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-4486-4594>

Глотов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6904-9318>

Автор, ответственный за переписку: Пантелеев В.И. — e-mail: vpantel@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Пантелеев В.И., Горин Д.С., Ветшева Н.Н., Берелавичус С.В., Калдаров А.Р., Глотов А.В. Диагностика и лечение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;01:14-24. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202001114>

Diagnostic and treatment of the intraductal papillary mucinous tumor of pancreas

© A.G. KRIEGER¹, G.G. KARMAZANOVSKIY¹, V.I. PANTELEEV¹, D.S. GORIN¹, N.N. VETSHEVA², S.V. BERELAVICHUS¹,
A.R. KALDAROV¹, A.V. GLOTOV¹

¹Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky» under Ministry of Health of Russian Federation (director — academician of Russian Academy of Science A.Sh. Revishvili), 117997, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya street, 27;

²State budget institution of health of Moscow city «Scientific-practical clinical center of diagnostics and telemedical technologies under Ministry of Health of Moscow», 109029, Moscow, Srednyaya Kalitnikovskaya street, 28, building 1

ABSTRACT

Objective — adjustment of diagnostics and management of the surgical treatment of patients with intraductal papillary mucinous tumor of pancreas.

Material and methods. From 2012 to 2018, 45 patients with intraductal papillary mucinous tumor were observed. During the observation the ultrasound examination, contrast-enhanced computed tomography and magnetic resonance tomography with contrast were used. In 29 cases radical surgery was performed, nonradical in 1 case; case follow-up is chosen for 15 patients.

Results. Intraductal papillary mucinous tumor was diagnosed and the definition of the type of tumor was made on the base of 2 types of imaging methods. Intraductal papillary mucinous tumor type 1 was founded in 5 (11%), whereas intraductal papillary mucinous tumor type 2 was founded in 20 (44,5%) and intraductal papillary mucinous tumor type 3 was observed in 20 (44,5%) cases. Intraductal papillary mucinous tumor associated with carcinoma was observed in 16 cases. Pancreaticoduodenal resection was performed in 20, distal exsection of pancreas was performed in 4 cases (2 in open manner access, 2 in robot-assisted manner), pancreatic head resection was performed in 3 cases (1 in open manner access, 2 in laparoscopic access) and in 2 cases the duodenopancreatectomy was performed.

Explorative laparotomy was performed in case of intraductal papillary mucinous tumor type 2 associated with mucilaginous carcinoma and military metastasis in the liver. Early postoperative complications were observed in 5 cases (16, 6%): biliary fistula (n=2), postoperative wound infection (n=2), arrosive hemorrhage type B in ISGPS (n=1, was treated in an X-ray endovascular manner). Case follow-up was chosen in 15 cases of intraductal papillary mucinous tumor over the course of 6 to 74 months and disease progression was not observed.

Conclusions. Intraductal papillary mucinous tumor is a condition associated with high risk of malignant change and demands early disease detection. The treatment should be provided in medical centers that specialize in the pancreas deceases, where a full patient examination as well as a clear-eyed understanding of diagnostic information with the execution of desirable type of surgical intervention with the guaranty of achievement R0 condition can be offered.

Keywords: intraductal papillary mucinous tumor, intraductal papillary mucinous carcinoma, pancreas.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kruger A.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4567-8312>

Karmazanovskiy G.G. — <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Pantelev V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1575-1267>; e-mail: vpantel@mail.ru

Gorin D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6452-4458>

Vetsheva N.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8727-4320>

Berelavichus S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Kaldarov A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-4486-4594>

Glotov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6904-9318>

Corresponding author: Pantelev V.I. — e-mail: vpantel@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kruger AG, Karmazanovskiy GG, Pantelev VI, Gorin DS, Vetsheva NN, Berelavichus SV, Kaldarov AR, Glotov AV. Diagnostic and treatment of the intraductal papillary mucinous tumor of pancreas. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;01:14-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20200114>

Введение

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) — погранично злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся в протоке поджелудочной железы (ПЖ) и/или его боковых ветвях из муцин-продуцирующих клеток [1]. Заболеваемость ВПМО выше у мужчин и колеблется от 0,31 до 4,35 случая на 100 000 человек [2]. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составляет 64 года [2].

В зависимости от локализации в протоках ПЖ выделяют три типа ВПМО: 1-й тип — поражение протока ПЖ на всем его протяжении или сегментарно, 2-й тип — поражение боковых ветвей протока ПЖ, 3-й тип представляет собой комбинацию первых двух. В ПЖ может возникать несколько самостоятельных ВПМО (мультицентрический рост) [3].

Диагностика ВПМО затруднена объективными причинами, заключающимися в скудности клинических проявлений, многоликостью рентгенологи-

ческих проявлений. Несмотря на увеличившееся в последнее время количество публикаций, посвященных ВПМО, информированность и навыки интерпретации лучевых изображений у врачей недостаточны. С одной стороны, гастроэнтерологи и хирурги общей практики, сталкиваясь с такими пациентами, зачастую ошибочно трактуют ВПМО как хронический панкреатит, что приводит к задержке радикального лечения. С другой стороны, не редки случаи, когда при правильно поставленном диагнозе завышаются показания как к хирургическому лечению, так и к объему операции. Нам известны случаи, когда больным с ВПМО боковых протоков предлагали выполнить дуоденопанкреатэктомию. Сложившаяся тревожная ситуация с диагностикой и лечением ВПМО требует ознакомления широкого круга врачей с этой проблемой.

Отделения лучевой диагностики и абдоминальной хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского на протяжении многих лет целенаправленно занимаются оптимизацией диагностики и лечения опухолей

ПЖ, в том числе ВПМО. В настоящем сообщении изложены результаты работы указанных подразделений центра, касающиеся ВПМО.

Материал и методы

В отделении абдоминальной хирургии с 2012 по 2018 г. находились на обследовании и лечении 45 больных (33 (73%) женщины и 12 (27%) мужчин) с ВПМО. Средний возраст составил 61,2 года.

При обращении пациентов в центр оценивали клинические проявления заболевания, учитывали сопутствующие болезни. Обследование больных носило комплексный характер и включало исследование клинического анализа и биохимических показателей крови; УЗИ и эндосонографию ПЖ, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ с холангиопанкреатографией (МРХПГ), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). МСКТ являлась доминирующим исследованием, которое в 14 случаях сочеталось с МРТ и МРХПГ, диффузионно-взвешенные изображения были у 9 пациентов (в 1 случае без карты исчисляемого коэффициента диффузии). Все томографические исследования выполняли по принятым в центре протоколам [4].

Предоперационный диагноз ставили на основании результатов не менее 2 лучевых методов исследования, которые в послеоперационном периоде соотносили с данными патологоанатомического исследования.

Оперированы 30 больных. Радикальные операции выполнены 29 (96,6%) больным, эксплоративная операция — 1 (3,4%). Для обеспечения гемостаза в технически сложных условиях использовали среднебольшой клип-аппликатор зеленый и титановые гемостатические клипсы стандарта SLS («Peters Surgical», Франция).

Всем больным выполняли срочное гистологическое исследование края резекции ПЖ для определения атипических клеток, степени дисплазии эпителия, а также количества функционирующих ацинусов ПЖ (рассчитывали площадь, занимаемую ацинусами в полном срезе края резекции). Плановое гистологическое исследование операционного материала осуществляли по принятой в центре методике, основанной на рекомендациях Колледжа американских патологов (CAP) [5].

Динамическое наблюдение осуществляется за 15 пациентами, среди которых ВПМО 2-го типа диагностированы у 12, 3-го типа — у 3. Отказ от хирургического лечения при 3-м типе ВПМО обусловлен тяжелой формой миастении у 1 больной, отказом от операции больного в возрасте 75 лет (хирург по профессии), убежденного в том, что он не перенесет вмешательства из-за сопутствующих заболеваний; у 1 пациентки целесообразность операции вызывает боль-

шие сомнения из-за малых размеров опухоли при «мягкой», по данным МСКТ, ПЖ. Срок наблюдения варьирует от 5 до 84 мес (медиана 7 мес).

Отдаленные результаты удалось оценить у 19 оперированных больных. Период наблюдения колебался от 3 до 70 мес (медиана 15 мес).

Результаты

Оценка клинических проявлений ВПМО показала, что на боль в эпигастральной области жаловались 25 (55%) пациентов, как правило, с опухолью 1-го и 3-го типов. Характер боли варьировал от периодически возникающих приступов до постоянных ноющих ощущений, как связанных, так и не связанных с приемом пищи. У 3 пациентов боль достигала 7—8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), требовала постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Общая слабость возникла у 8 (18%) больных, у 6 (13%) из них было выражено похудание. Механическая желтуха зафиксирована у 3 (6,6%) больных.

Длительность заболевания оперированных больных в среднем составила 30 мес (от 1 мес до 19 лет). Семь из этих больных неоднократно госпитализировались в терапевтические и хирургические стационары, где им проводили лечение по поводу «хронического панкреатита», при этом 2 больным выполнено чрескожное дренирование кистозной полости опухоли, у 1 больной опухоль анастомозирована с тощей кишкой; по поводу механической желтухи у 2 больных выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия, 1 больному наложена холецистостома.

Полностью клиническая симптоматика отсутствовала у 15 неоперированных и у 5 оперированных больных ВПМО 1-го и 3-го типов. У всех этих больных диагноз установили при профилактическом лучевом обследовании.

Объективная оценка длительности болезни неоперированных больных была затруднена из-за отсутствия клинических проявлений. Точкой отсчета у этих пациентов явилось время выявления ВПМО при лучевой диагностике (в среднем 16,5 мес).

При обращении в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского все больные дополнительно обследованы. По данным лабораторных методов исследования специфических отклонений не обнаружено.

УЗИ брюшной полости до операции выполнено 14 пациентам, что позволило выявить образования ПЖ у 12 (85,7%) из них. Наличие ВПМО заподозрено у 5 из 12 пациентов с классическими ультразвуковыми характеристиками этой опухоли (кистозная или кистозно-солидная структура с наличием изоили гипоехогенного мягкотканного компонента в сочетании с расширением протока ПЖ в среднем до 1 см (min 0,6 см, max 1,6 см) и утолщением его стенок (рис. 1, а).

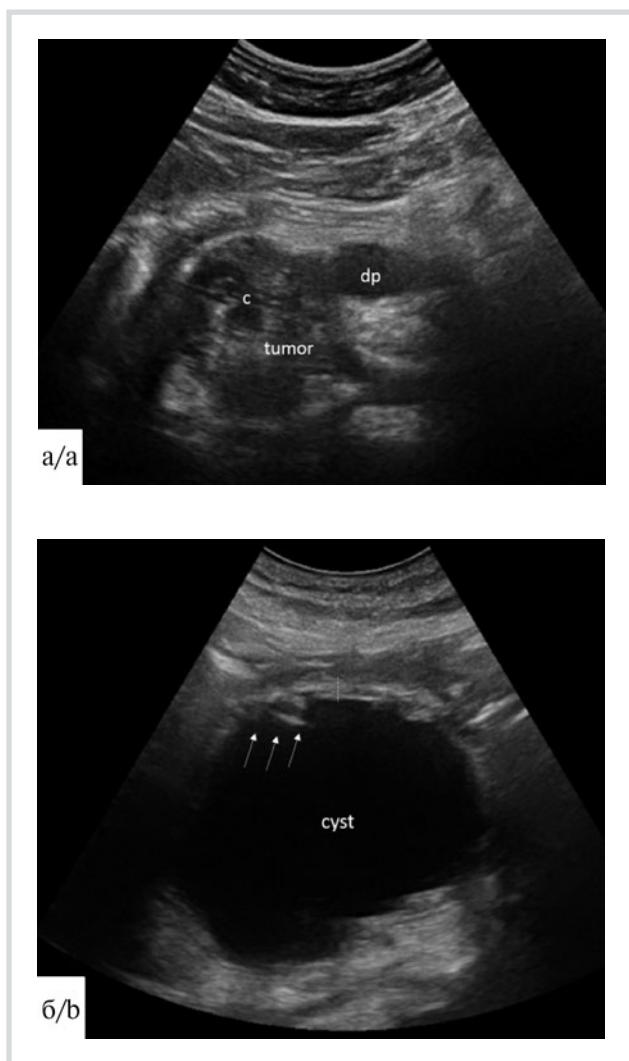


Рис. 1. Ультразвуковое изображение интрапротоковой папиллярной муцинозной опухоли.

а — опухоль (tumor) головки поджелудочной железы (ПЖ) с кистозным компонентом (с), в теле ПЖ расширенный проток (dp); б — кистозное образование (cyst) в головке ПЖ с толстыми стенками (указано пунктиром) и пристеночными разрастаниями (указано стрелками), ошибочно трактовавшееся как муцинозная цистаденома.

Fig. 1. Ultrasound image of the intraductal papillary mucinous tumor. а — tumor of the pancreas head with cystic component (c), in the pancreas body the widening of the Wirsung canal (dp); б — cyst formation (cyst) inside the pancreas head with the thick walls (pointed by the dotted lines) and mural overgrowth (pointed by arrows) erroneously diagnosed as mucinous cystadenoma.

Полностью кистозная структура опухолей у 3 из 12 пациентов без выраженного расширения протока ПЖ не позволила отличить ВПМО от других кистозных образований (см. рис. 1, б).

В 4 из 12 наблюдений гипоехогенные образования имели преимущественно солидную структуру, что потребовало дифференциальной диагностики с аденокарциномой и нейроэндокринной опухолью. Наличие диффузных изменений паренхимы с расши-



Рис. 2. Ультразвуковое изображение интрапротоковой папиллярной муцинозной опухоли, ассоциированной с карциномой.

Кистозно-солидное образование (tumor) с прорастанием стенки верхней брыжеечной вены (VMS).

Fig. 2. Ultrasound image of the intraductal papillary mucinous tumor associated with carcinoma.

Cystic-solid formation (tumor) with invasion of the superior mesenteric vein (VMS) wall (pointed by the arrows).

рением протока ПЖ у 2 больных ошибочно трактовалось как проявление хронического панкреатита. Признаки злокачественного перерождения в виде наличия солидного компонента с распространением в парапанкреатическую клетчатку и на магистральные сосуды, а также регионарной лимфаденопатией выявлены у 5 пациентов (рис. 2).

ЭндоУЗИ выполнили 9 больным с целью дифференциальной диагностики различных кистозных опухолей и уточнения резектабельности при карциномах. Признаками ВПМО являлись расширение протока ПЖ, гипоехогенное утолщение его стенок, интрамуральные узлы или пристеночные сосочковые разрастания, а также атрофия ПЖ. В 1 случае при подозрении на ВПМО 2-го типа выполнена тонкоигольная биопсия. При цитологическом исследовании пунктата атипичных клеток не найдено, реакция на муцин положительная, содержание амилазы 190 ЕД, СЕА 2105 нг/мл, СА 19-9 109 855 нг/мл.

МСКТ, выполненная 39 больным, позволила уверенно установить диагноз ВПМО в 26 случаях на основании наличия единичных или множественных кист, присутствия в них солидного компонента, диффузного или сегментарного расширения протока ПЖ (рис. 3).

Признаки малигнизации опухоли выявлены в 15 случаях. Они заключались в расширении протока ПЖ (>10 мм), размере кистозной полости более 40 мм, регионарной лимфаденопатии, наличии со-

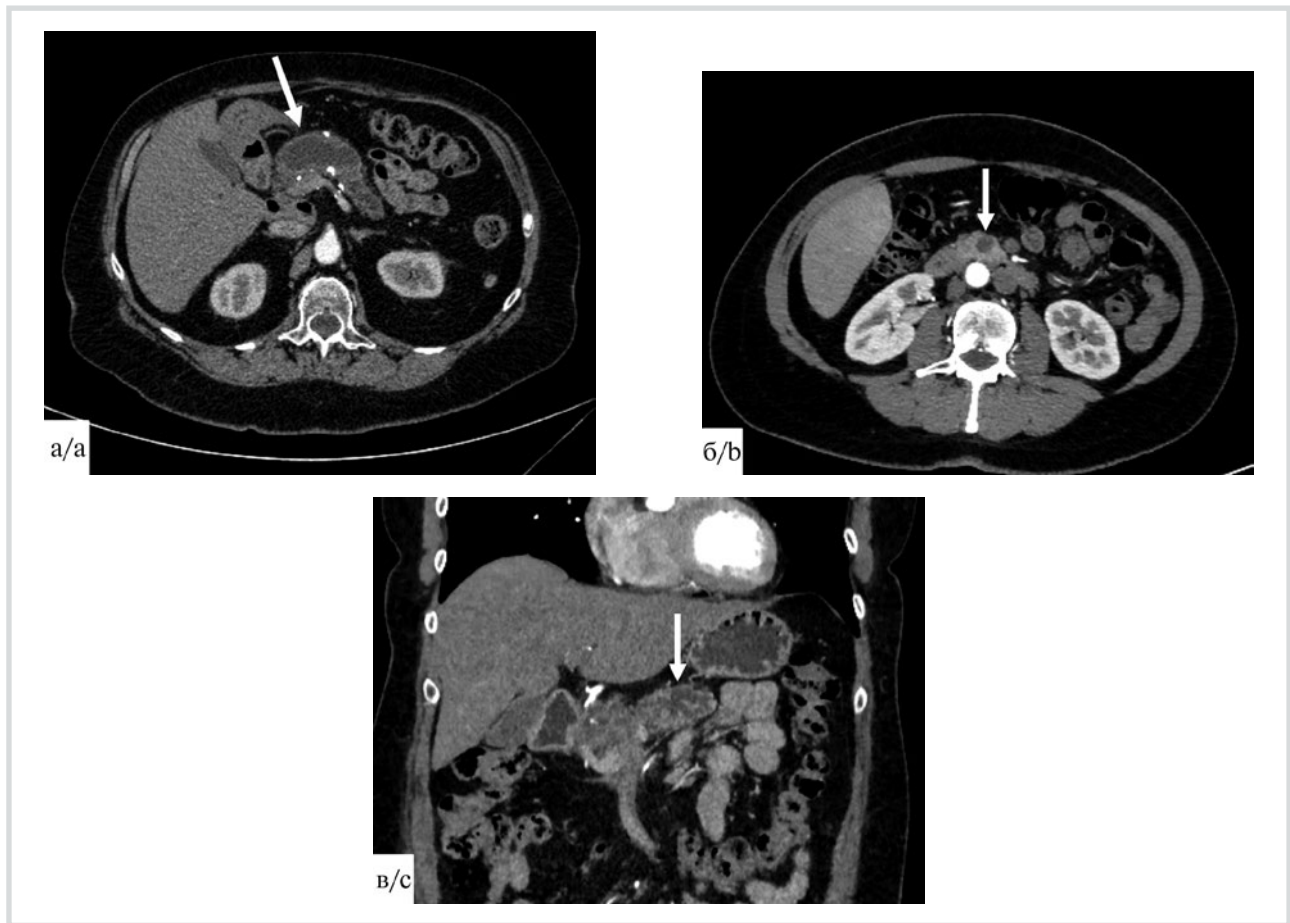


Рис. 3. МСК-томограмма, артериальная фаза. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль.

а — 1-го типа, аксиальный срез; б — 2-го типа, аксиальный срез; в — 3-го типа, фронтальный срез.

Fig. 3. Multispiral computed tomography, arterial phase.

а — intraductal papillary mucinous tumor type 1 axial section; б — intraductal papillary mucinous tumor type axial section; в — intraductal papillary mucinous tumor type 3 coronal slice.

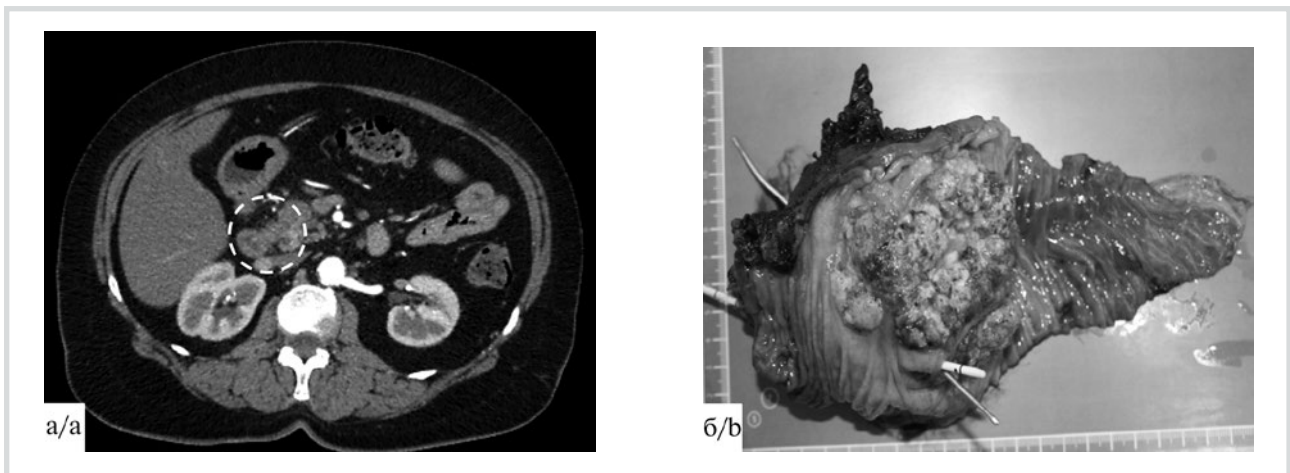


Рис. 4. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с протоковой аденокарциномой, прорастающей двенадцатиперстную кишку.

а — МСК-томограмма, артериальная фаза, аксиальная проекция, зона прорастания опухоли выделена кругом; б — удаленный при панкреатодуоденальной резекции комплекс органов — прорастание карциномы в двенадцатиперстную кишку.

Fig. 4. Intraductal papillary mucinous tumor associated with ductal adenocarcinoma with the invasion of the duodenum.

а — multispiral computed tomography, arterial phase, axial section — malignant invasion highlighted by the circle; б — extracted organ complex during the pancreaticoduodenal resection — invasion of carcinoma into the duodenum. .

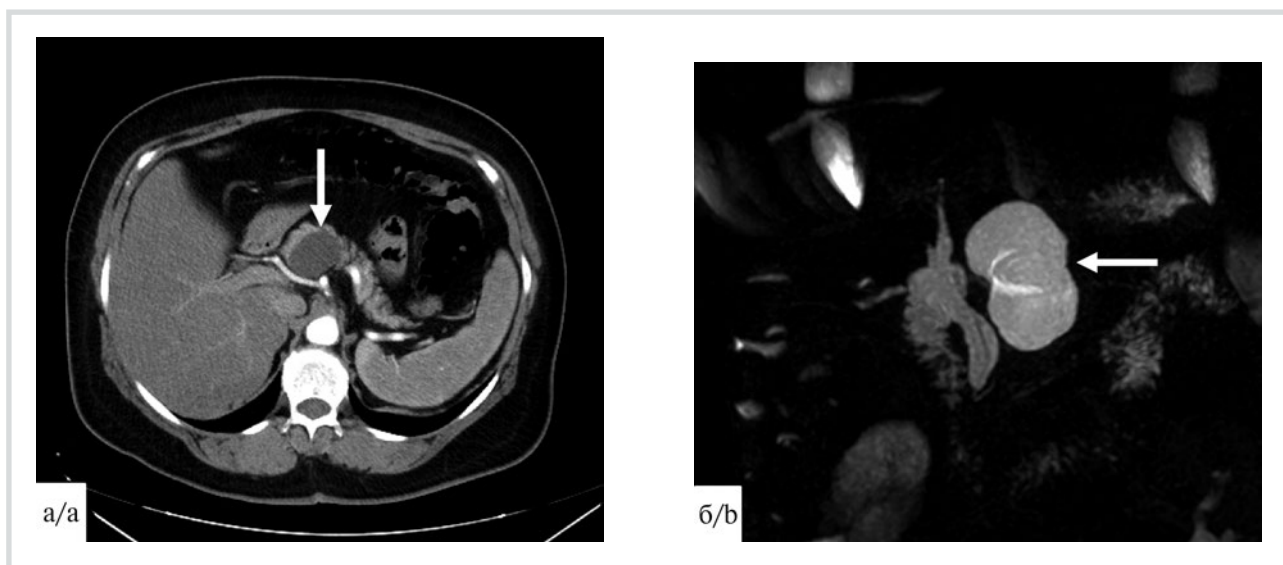


Рис. 5. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль у больной Б.

а — МСК-томограмма, артериальная фаза, аксиальный срез. Кистозная опухоль головки ПЖ; б — МРХП-грамма, типичный вид внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли 2-го типа.

Fig. 5. A. multispiral computed tomography, arterial phase, axial section. Cystic tumor of the pancreas head. Б. Same patient, Magnetic resonance cholangiopancreatography — standard form of the intraductal papillary mucinous tumor type 2.

лидного компонента, накапливающего контрастный препарат.

ВПМО, ассоциированные с инвазивной карциномой, были представлены двумя вариантами: опухоли с внутрисветовыми пристеночными разрастаниями, активно накапливающими контрастный препарат и карциномы с преобладанием инвазивного роста за пределы протоковой системы ПЖ. Инвазивные ВПМО 3-го типа, располагавшиеся в головке ПЖ, имели склонность к прорастанию двенадцатиперстной кишки (рис. 4).

Появление гиподенсной зоны в артериальную и в венозную фазы исследования свидетельствовало о злокачественном характере опухоли. При последующем морфологическом исследовании у этих больных установлено наличие ВПМО, ассоциированной с аденокарциномой.

Уверенности в наличии ВПМО, по данным МСКТ, не было у 9 из 39 больных. Диагноз дифференцировался с серозной или муцинозной цистаденомами, постнекротическими кистами. С целью дифференциальной диагностики выполнены МРТ или эндоУЗИ, что позволило удостовериться наличие ВПМО (рис. 5).

Диагностические ошибки при МСКТ допущены у 4 больных ВПМО, которым был установлен диагноз: киста холедоха (1), хронический панкреатит (1), гастроинтестинальная стромальная опухоль (1), нейроэндокринная опухоль (1) (рис. 6).

МРТ брюшной полости с МРХПГ, выполненная 26 пациентам, позволила установить диагноз у 21 больного. Опухоли имели вид одиночных или мно-

жественных кистозных полостей округлой формы с однородным содержимым. МРХПГ позволяла оценить расширение протока ПЖ и его ветвей, их контур на всем протяжении (рис. 7). В 5 наблюдениях окончательный диагноз не был установлен, что потребовало дальнейшего диагностического поиска.

ЭГДС выполняли в качестве дополнительного метода обследования у 11 больных. В 3 случаях выявлено прорастание опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки; при биопсии обнаружены очаги инвазивного роста аденокарциномы. У 1 больного выявлено свищевое отверстие, расположенное на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, из которого поступало слизеподобное содержимое с примесью гноя.

По данным комплексного лучевого обследования как у оперированных, так и у неоперированных больных наиболее частой локализацией опухоли являлась головка ПЖ — 27 (60%). Опухоль располагалась как в головке, так и в теле ПЖ в 4 (9%) случаях, в теле и хвосте — в 4 (9%), только в теле — в 6 (13%), в хвосте — в 4 (9%).

В результате комплексного лучевого обследования ВПМО 1-го типа диагностирована у 5 (11%) пациентов, 2-го типа — у 20 (44,5%), 3-го типа — у 20 (44,5%). Средний размер опухоли у оперированных пациентов составил 47,4 мм (от 13 до 140 мм). Расширение протока ПЖ достигало 17 мм (в среднем 6,5 мм).

Хирургическое лечение выполнено 30 больным (см. таблицу). При локализации опухоли в головке ПЖ, наличии признаков малигнизации по данным лучевых методов исследования и интраоперационной оценке операцией выбора являлась панкреатодуоде-

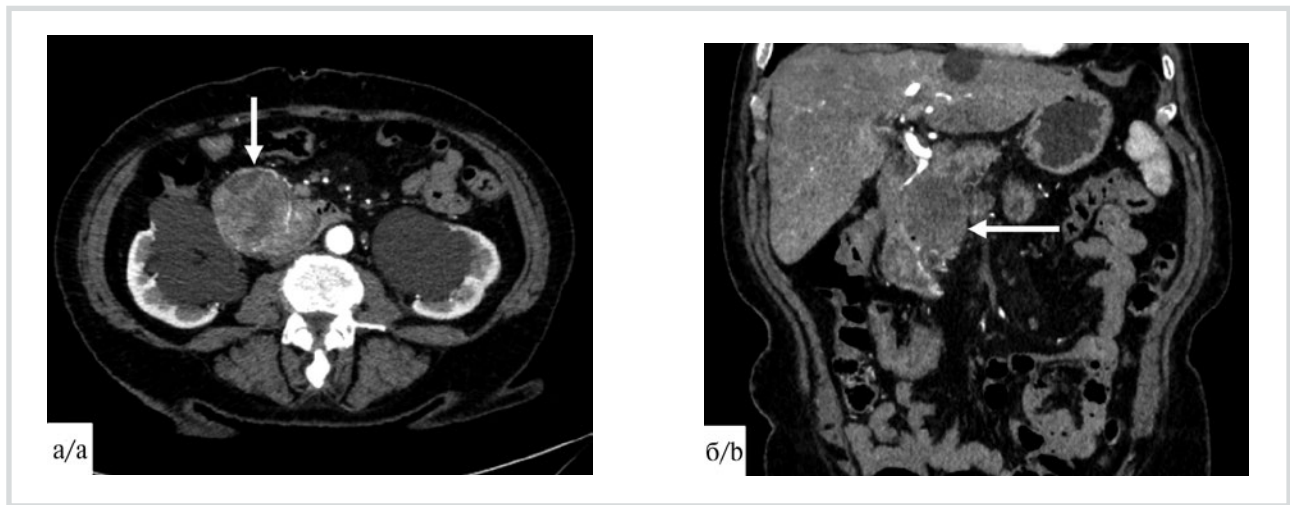


Рис. 6. МСК-томограмма, артериальная фаза, аксиальный (а) и фронтальный срезы (б). Опухоль (стрелка) трактовалась как гастроинтестинальная опухоль двенадцатиперстной кишки. Послеоперационный диагноз: внутрисекреторная папиллярная муцинозная опухоль 1-го типа.

Fig. 6. Multispiral computed tomography, arterial phase, axial section (A) and coronal slice (B). Tumor (arrow) was described as the gastrointestinal tumor of the duodenum. Postoperative diagnosis: intraductal papillary mucinous tumor type 1.

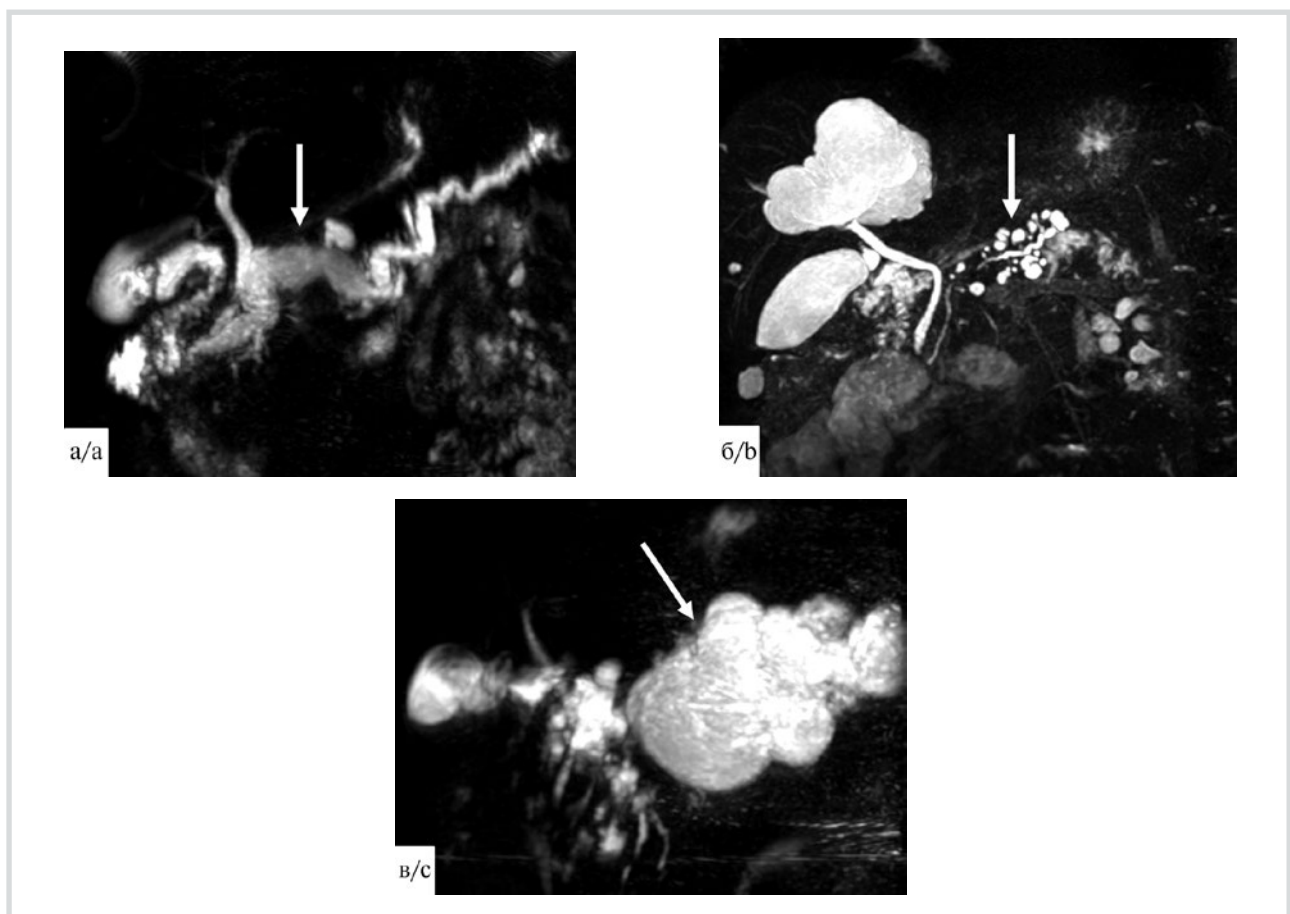


Рис. 7. МРХП-граммы.

а — внутрисекреторная папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) 1-го типа головки поджелудочной железы, б — ВПМО 2-го типа тела и хвоста поджелудочной железы, цистаденома SII, IV печени; В — ВПМО 3-го типа.

Fig. 7. Magnetic resonance cholangiopancreatography: A. intraductal papillary mucinous tumor type 1 of the pancreas head; Б. intraductal papillary mucinous tumor type 2 of the body and tail of the pancreas; Cystadenoma S2, 4 of liver. B. Intraductal papillary mucinous tumor type 3.

Характеристика больных и виды выполненных операций

Demographics and types of surgical interventions

Тип ВПМО	Пол		Средний возраст, годы	Операция					
	мужской	женский		ПДР	дистальная резекция ПЖ	резекция головки ПЖ	тотальная дуоденопанкреат-эктомия со спленэктомией	эксплоративная лапаротомия	карцинома
1-й	2	3	62,6	2	2	—	1	—	4
2-й	2	5	63,3	2	2	3	—	1	2
3-й	6	12	65,3	16	—	—	1	—	10
Всего	10	20	63,7	20	4	3	2	1	16

Примечание. ВПМО — внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ПДР — панкреатодуоденальная резекция, ПЖ — поджелудочная железа.

нальная резекция (ПДР), произведенная 20 больным (пилоросохраняющий вариант операции у 18, гастропанкреатодуоденальная резекция у 2). При локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ 4 больным выполнена корпорокаудальная резекция ПЖ открытым ($n=1$) или робот-ассистированным ($n=3$) доступом.

Резекция головки ПЖ при ВПМО 2-го типа диаметром более 4 см и наличии клинической симптоматики выполнена 3 больным открытым или лапароскопическим способом. В настоящее время от этого варианта хирургического лечения мы отказались.

Дуоденумпанкреатэктомия со спленэктомией потребовалась 2 больным с ВПМО, ассоциированной с карциномой, поражающей всю ПЖ. Применение для обработки сосудов гемостатических клипс позволило обеспечивать надежный гемостаз, в том числе в глубине раны, избежать отрыва мелких притоков воротной и верхней брыжеечной вен. Клипирование ветвей печеночных и верхней брыжеечной артерий обеспечивало не только гемостаз, но и идеальную навигацию при послеоперационных динамических лучевых исследованиях (рис. 8).

Диагностическая лапаротомия выполнена 1 больному с ВПМО 2-го типа, у которого интраоперационно выявлены милиарные метастазы печени (срочное гистологическое исследование метастаза показало наличие слизистой аденокарциномы).

Ранние послеоперационные осложнения возникли у 5 (16,6%) больных: желчный свищ у 2, нагноение послеоперационной раны у 2, аррозийное кровотечение типа В по ISGPS у 1 (остановлено рентген-эндоскопическим способом).

Поздние осложнения выявлены у 2 (6,7%) больных. Стриктура гепатикоюноанастомоза возникла у 1 больного (устранена путем наружновнутреннего дренирования). Рубцовая стриктура панкреатикоюноанастомоза через 5 лет после ПДР сформировалась у 1 больного (выполнена резекция культи ПЖ с ренастомозированием).

По результатам гистологического исследования у 16 пациентов диагностирована ВПМО с дисплазией эпителия низкой степени, при этом у 4 опухоль ассоциирована с протоковой аденокарциномой. У 13



Рис. 8. Культи желудочно-двенадцатиперстной артерии с наложенными клипсами; клипированные венозные мелкие притоки воротной и верхней брыжеечной вен.

Fig. 8. Stump of the gastroduodenal artery with applied clips; clipped phlebotic small flows of portal and superior mesenteric veins.

пациентов установлена ВПМО с дисплазией эпителия высокой степени, ассоциированная с протоковой аденокарциномой в 7 случаях, со слизистой карциномой в 4 случаях. Гистологическое исследование очага печени во время эксплоративной лапаротомии показало наличие метастаза слизистой карциномы.

Отдаленные результаты удалось проследить у 18 из 30 оперированных пациентов, из них ВПМО, ассоциированная с протоковой аденокарциномой, была у 7. Период наблюдения колебался от 3 до 70 мес. На момент контрольного исследования были живы 17 больных. Пациенты регулярно выполняют КТ (данных о рецидиве опухоли нет). Жалобы предъявляют 6 пациентов. Нарушения стула отмечают 4 пациента; 1 пациентка, перенесшая дуоденопанкреатэктомия, жалуется на необходимость вынужденной заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии (уровень глюкозы колеблется в пределах 9—12 ммоль/л). Боль в животе после резекции головки ПЖ по поводу ВПМО 2-го типа сохранилась у 1 больной. Консервативная терапия без эффекта, в связи с этим произведена экстирпация культи

ПЖ с сохранением селезенки, что позволило устранить боль.

Из 7 пациентов с карциномой полихимиотерапию получали 5, количество курсов варьировало от 1 до 6 (медиана 4 курса).

Умерла 1 больная с ВПМО 3-го типа, ассоциированной с протоковой аденокарциномой, через 5 мес после ПДР и 1 курса полихимиотерапии.

Динамическое наблюдение проводится за 12 пациентами с ВПМО 2-го типа, которые не оперированы и не имели каких-либо клинических проявлений. Размер опухоли колебался от 5 до 53 мм (в среднем 13,7 мм). Двум из этих больных в других стационарах предложено хирургическое лечение вплоть до панкреатэктомии. За время наблюдения (от 6 до 74 мес) клинические проявления опухоли отсутствовали; при контрольной МСКТ/МРТ увеличения опухоли, появления сосочковых разрастаний или солидного компонента не зарегистрировано. Наблюдение будет продолжено. Вынужденное наблюдение за 3 больными с ВПМО 3-го типа на протяжении 8, 10 и 48 мес свидетельствует об отсутствии прогрессирования болезни.

Обсуждение

Количество больных с ВПМО за последнее десятилетие значительно возросло благодаря стремительному развитию лучевых методов диагностики и их широкому использованию в амбулаторных условиях [6]. При выполнении МРТ органов брюшной полости с профилактической целью у 15% пациентов диагностируют кистозные образования ПЖ, которые с вероятностью до 82% являются ВПМО [7].

Риск малигнизации опухоли различен. Вероятность злокачественного перерождения выше при 1-м и 3-м типах опухоли и составляет 48 и 42% соответственно [8]. При наличии нескольких ВПМО 1-го типа риск развития карциномы повышается до 90% [9]. Для ВПМО 2-го типа малигнизация составляет 11% [8].

Согласно классификации ВОЗ, опухоли желудочно-кишечного тракта 5-го пересмотра (2019 г.) выделяют ВПМО с дисплазией эпителия низкой и высокой степени, а также ВПМО, ассоциированные с инвазивной карциномой. Инвазивная карцинома может быть представлена протоковой (тубулярная) аденокарциномой и слизистой аденокарциномой. Ранее выделяемый онкоцитарный тип ВПМО, согласно новой классификации ВОЗ, отнесен к отдельному гистологическому типу опухоли, которая называется «панкреатическая внутрипротоковая онкоцитарная папиллярная опухоль» [1].

Основная сложность при гистологическом исследовании удаленного макропрепарата заключается в поиске возможного наличия участков инвазивной карциномы. Зачастую опухоль в головке ПЖ представлена множеством сливающихся расширенных протоков, которые образуют опухолевый узел боль-

шого размера. При этом инвазивный компонент может быть представлен небольшим по размеру очагом. Макроскопически инвазивный компонент может выглядеть как участок плотной ткани, расположенный вблизи кистозно-расширенных протоков. Только тщательное гистологическое исследование с взятием большого количества подозрительных на инвазию фрагментов ткани позволяет адекватно оценить наличие инвазивной карциномы.

Если инвазивный компонент не обнаружен, а имеется только дисплазия эпителия высокой степени, то опухоль стадируется как Tis. В случае обнаружения ассоциированной карциномы стадирование опухоли осуществляется по размеру инвазивного компонента. Согласно классификации TNM 8-го пересмотра (AJCC/UICC, 2018), для инвазивного компонента размером 2 см или менее (pT1), предусмотрены подстадии pT1a ($\leq 0,5$ см), pT1b (от 0,5 до 1 см и более) и pT1c ($> 1-2$ см) [1].

У 1 человека могут наблюдаться одновременно ВПМО и протоковая аденокарцинома ПЖ. Если инвазивная карцинома обнаружена вблизи ВПМО, это трактуется как ВПМО, ассоциированная с инвазивной карциномой. Если же очаг инвазивной карциномы обнаружен вдали от ВПМО, такие случаи рассматривают как 2 самостоятельных заболевания [1].

В нашей практике ВПМО была ассоциирована с протоковой аденокарциномой у 11 больных. В 2 случаях это была ВПМО 1-го типа, в 9 случаях — 3-го типа. Слизистая карцинома наблюдалась у 5 больных: 1-й тип — у 2, 2-й тип — у 2, 3-й тип — у 1. Таким образом, наибольшая частота малигнизации в нашем исследовании была при ВПМО 3-го типа — у 10 (55,5%) из 18 пациентов была карцинома.

Своевременная диагностика и рациональная хирургическая тактика являются залогом успешного лечения пациентов с ВПМО. Определяющую роль в выявлении опухоли играют лучевые методы исследования. Следует признать, что нередко диагностика ВПМО представляет существенные трудности. Мы убедились в наличии объективных факторов, затрудняющих установление правильного диагноза. В частности, наличие муцина снижало информативность как контрастного усиления, так и диффузионно-взвешенных МР-изображений. Некротические изменения солидной части опухоли, сформированные кистозные полости, свищи затрудняли диагностику, так как подобная картина могла наблюдаться и при других заболеваниях ПЖ.

Выявление инвазивных форм опухоли является ключевой частью лучевой диагностики. В нашем исследовании для инвазивных карцином при МСКТ было характерно наличие выраженного экстракорпорального компонента. Инвазивные карциномы 3-го типа головки ПЖ имели склонность к прорастанию двенадцатиперстной кишки. При этом необходимо помнить о том, что сходную рентгенологическую картину можно наблюдать и у больных хроническим

панкреатитом, осложненным кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки. Инвазивная ВПМО 2-го типа может быть сходна с подострым течением «головчатого» панкреатита, при котором также есть кистообразные полости. Наличие массивных пристеночных разрастаний, активно накапливающих контрастное вещество при динамическом сканировании (как при КТ, так и при МРТ), облегчает диагностику инвазивной карциномы. МРТ с МРХПГ наглядно демонстрирует связь кист с протоковой системой ПЖ. Кальцинаты могут наблюдаться в 20% случаев при любом типе ВПМО, при этом риск малигнизации при крупных очагах обызвествления наибольший [12]. Иногда ВПМО может иметь вид солидных образований из-за массивного разрастания опухолевой ткани [12].

Мы убеждены в том, что диагноз ВПМО не может быть установлен на основании одного метода исследования. Только привлечение как минимум двух методов лучевой диагностики позволяет установить характер заболевания и определить тактику лечения. Верификация диагноза возможна с помощью пункционной биопсии, выполняемой под контролем эндоУЗИ, аспирации содержимого протока ПЖ с изучением его клеточного состава [13].

Современная тактика хирургического лечения ВПМО изложена в рекомендациях Международной панкреатологической ассоциации 2017 г. и Европейских согласительных рекомендациях 2018 г. [13, 14]. Сформулированные в них абсолютные и относительные показания к операции схожи. Абсолютными показаниями являются наличие атипических клеток, полученных при цитологическом исследовании аспирата содержимого опухоли или биоптата солидного компонента при эндоУЗИ; механическая желтуха, обусловленная опухолью; наличие в пределах кисты солидного компонента размером 5 мм и более, накапливающего контраст; расширение протока ПЖ до 10 мм и более.

Относительные показания включают увеличение диаметра опухоли более чем 5 мм за год, повышение уровня сывороточного СА 19-9 более 37 ЕД/мл, диаметр протока ПЖ 5–9,9 мм, диаметр кистозного компонента 40 мм и более, впервые возникший сахарный диабет или острый панкреатит, обусловленный опухолью, интрамуральные образования менее 5 мм, накапливающие контрастный препарат.

M. Del Chiaro и соавт. [15] в 2018 г. провели ретроспективный анализ 901 случая хирургического лечения ВПМО. Согласно полученным данным, расширение протока ПЖ являлось наибольшим фактором риска развития дисплазии высокой степени или инвазивной карциномы. Y. Masaki и соавт. [16], изучавшие факторы риска малигнизации у 29 пациентов с ВПМО 1-го типа, пришли к выводу, что расширение протока ПЖ более 5 мм и не желудочные гистологические типы являются статистически значимыми факторами малигнизации опухоли. Наши данные подтверждают

это утверждение. У 11 из 17 оперированных пациентов с протоком ПЖ более 5 мм наблюдалась дисплазия высокой степени и/или карцинома.

E. Pérez-Cuadrado-Robles и соавт. [17] провели ретроспективный анализ 60 пациентов, оперированных при наличии относительных показаний. При наличии 1 показания к операции дисплазия высокой степени или инвазивная карцинома зарегистрирована в 37,1% случаев, в то время как при 2 относительных показаниях и более — в 44%.

При наличии абсолютных показаний к операции тактика хирургического лечения ВПМО не вызывает разногласий. Лечение больных, имеющих относительные показания, не столь однозначно. Согласно последним европейским рекомендациям, у этих пациентов решение об оперативном лечении должно приниматься с учетом сопутствующих заболеваний [13]. Пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний и 1 относительным показанием или более следует предлагать хирургическое лечение. При наличии серьезных сопутствующих заболеваний возможность хирургического лечения может рассматриваться лишь при наличии двух относительных показаний и более.

Объем хирургического вмешательства определяется локализацией опухолевого поражения протоковой системы ПЖ и результатами срочного гистологического исследования. Независимо от типа операции необходимо стремиться к выполнению резекции R0, для чего требуется срочное гистологическое исследование среза удаленного препарата. Отсутствие в крае резекции железы протоков с дисплазией эпителия высокой степени позволяет ограничиться органосохраняющей операцией, в то время как наличие этих изменений требует расширения объема вмешательства вплоть до панкреатэктомии. Так, 2 нашим пациентам выполнена дуоденопанкреатэктомия со спленэктомией при тотальном поражении ПЖ.

Больные, у которых по данным гистологического исследования выявлена ВПМО с дисплазией высокой степени или ассоциированная карцинома, подлежат наблюдению онколога с решением вопроса о проведении химиотерапии и регулярному динамическому контролю с выполнением МРТ и/или МСКТ. При наличии ВПМО с дисплазией низкой степени пациентам необходимо проходить обследование каждые 6 мес в течение 1-го года после операции, далее ежегодно [13]. Исследования показали, что рецидив ВПМО возможен через 5–10 лет после резекции [18]. ВПМО с дисплазией низкой степени имеют риск рецидива 5,4–10%, в то время как для ВПМО с дисплазией высокой степени или инвазивной карциномой вероятность рецидива составляет 50% [18].

Помимо того, что ВПМО является предрасполагающим фактором развития рака ПЖ, данная опухоль повышает риск возникновения злокачественных опухолей другой локализации. Так, X. Huang и соавт. [19] провели ретроспективный анализ 2850

пациентов с ВПМО, которых наблюдали с 2000 по 2015 г. Из них у 104 (3,65%) за период наблюдения выявлены первичные опухоли в других органах (наибольшая вероятность возникновения опухоли в тонкой кишке, ротоглотке, глазнице, мочевом пузыре). Авторы утверждают, что риск развития опухолей на фоне ВПМО выше, чем в популяции. В нашем исследовании у 1 больного через 2 года после ПДР по поводу ВПМО головки ПЖ 3-го типа выявлен периферический рак верхней доли левого легкого (выполнена видеоассистированная сегментэктомия SIV+V).

Заключение

Несмотря на увеличение доступности лучевых методов обследования, диагностика ВПМО может быть затруднена. Ввиду высокого риска малигнизации опухоли при 1-м и 3-м типах своевременная постановка

правильного диагноза и определение дальнейшей тактики лечения крайне важны. Лечение следует проводить в центрах, специализирующихся на лечении заболеваний ПЖ, где есть возможность полноценного обследования пациентов, здоровой оценки диагностической информации и выполнения оптимального вида хирургического вмешательства, обеспечивающего состояние R0. Объем хирургического вмешательства у больных ВПМО должен носить разумный характер. При возможности выполнения органосохраняющих операций без нарушения онкологических требований этому варианту следует отдавать предпочтение, при этом хирургический доступ (открытый, лапароскопический или робот-ассистированный) не имеет принципиального значения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2019 Aug 21. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis*. 2014 Jun;46(6):479-493. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.12.019>
- Mori Y, Ohtsuka T, Kono H, et al. Management strategy for multifocal branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2012 Oct;41(7):1008-1012. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31824b22c6>
- Диагностика и хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Методическое руководство. Под ред. Кригера А.Г., Кармазановского Г.Г. М. 2019. *Диагностика и хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы*. Методическое руководство. Под ред. Кригера А.Г., Кармазановского Г.Г. М. 2019. (In Russ.).
- College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas. Version: PancreasExocrine 4.0.0.1 CAP; 2017.
- Moris M, Bridges MD, Pooley RA, et al. Association between advances in high-resolution cross-section imaging technologies and increase in prevalence of pancreatic cysts from 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:585-593.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.038>
- Cortegoso Valdivia P, Chialà C, Venezia L, et al. Diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):147-152. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7958>
- Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;8(2):213-219. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.10.001>
- Aronsson L, Andersson R, Ansari D. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas — epidemiology, risk factors, diagnosis, and management. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Aug;52(8):803-815. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1318948>
- Mino-Kenudson M, Fernández-del Castillo C, Baba Y, et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1712-1720. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.232272>
- Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1730-1741. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>
- Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahibi K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas. *N Am J Med Sci*. 2015 May;7(5):160-175. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.157477>
- Del Chiaro M, Besselink MG, Scholten L, et al. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789-804. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>
- Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2017 Sep-Oct;17(5):738-753. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.007>
- Del Chiaro M, Beckman R, Ateeb Z, et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*. 2019 Jan 18. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003174>
- Masaki Y, Koshita S, Noda Y, et al. Should we regard all main duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (MD-IPMN) as an indication of surgery? A retrospective study in 29 patients with MD-IPMN showing mural nodules. *Pancreatol*. 2019 Mar;19(2):352-359. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.005>
- Pérez-Cuadrado-Robles E, Uribarri-González L, Borbath I, et al. Risk of advanced lesions in patients with branch-duct IPMN and relative indications for surgery according to European evidence-based guidelines. *Dig Liver Dis*. 2019 Jun;51(6):882-886. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.028>
- Kang MJ, Jang JY, Lee KB, et al. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg*. 2014;260:356-363. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000470>
- Huang X, Zhang B, Zhao J, et al. Increased Risk of Second Primary Cancers Following Diagnosis of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2019 Jul 9;9:610. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00610>

Поступила 10.10.19
Received 10.10.19
Принята в печать 15.11.19
Accepted 15.11.19