

ВНУТРИПРОТОВАЯ ПАПИЛЛЯРНО-МУЦИНОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пономарь С. А., Скипенко О. Г., Секачева М. И.

ГУ «Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского» РАМН,
 отделение патологии печени, желчных путей и поджелудочной железы

Скипенко Олег Григорьевич
 119922 Москва, Абрикосовский пер., д. 2
 E-mail: oskipenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: познакомить практикующих хирургов с морфологическими признаками внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли поджелудочной железы, особенностями диагностики и хирургического лечения данной категории больных.

Последние данные литературы: в данном обзоре приведен материал зарубежных статей последних 5 лет, посвященных диагностике, хирургической тактике и отдаленным результатам лечения у больных с внутрипротоковой кистозной опухолью.

Заключение: особенностью внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли является ее рост вдоль протоковой системы поджелудочной железы, в связи с чем золотым правилом должно быть гистологическое исследование краев резекции. Отдаленные результаты хирургического лечения доброкачественных форм этой опухоли значительно лучше, чем злокачественных.

Ключевые слова: внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль; муцинозная кистозная опухоль поджелудочной железы

SUMMARY

Aim: to inform the surgeons about specific morphologic criteria of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm, features of diagnosis and surgical treatment of this pathology.

Recent literature data: this article review the foreign papers published in last five years, which are dedicated to the diagnostic, surgical strategy and long-term results.

Conclusion: feature of the intraductal papillary-mucinous neoplasm is growth along ductal system of the pancreas. Histological assessment of the resection's margin should be a gold rule. Long-term results of surgical treatment are better than those of the malignant intraductal papillary mucinous neoplasms.

Keywords: Intraductal papillary mucinous neoplasm; mucinous cystic tumor of the pancreas

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет отмечен значительный рост выявления кистозных опухолей поджелудочной железы. Этому факту способствовали значительный прогресс в усовершенствовании неинвазивных методов диагностики и повышение уровня знаний о данной группе опухолей.

Существующее ранее мнение о том, что все кистозные опухоли поджелудочной железы в целом являются опухолями с медленным темпом роста

и умеренной склонностью к озлокачествлению, является ошибочным в отношении внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли.

Скудность публикаций в отечественной литературе о внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли, незнание хирургами данной нозологии приводят к принятию неправильных лечебно-тактических решений. Вышеуказанные обстоятельства побудили нас к написанию данной статьи.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛИ

Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль является кистозной опухолью протоковой системы поджелудочной железы с высоким злокачественным потенциалом.

Впервые кистозную опухоль протоковой системы поджелудочной железы описал японский хирург К. Ohashi в 1982 году [1]. До 1996 года этой опухоли давались разные названия: папиллярная карцинома, протоковая муцинозная цистаденома, ворсинчатая аденома и муцин-продуцирующая опухоль. В 1996 году G. Kloppel впервые ввел термин «внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль». В этом же году ВОЗ установила диагностические критерии этой кистозной опухоли, что позволило классифицировать и дифференцировать ее от других муцинозных цистаденом и цистаденокарцином.

Согласно установленным ВОЗ диагностическим критериям, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль представляет собой внутрипротоковую муцинпродуцирующую опухоль, которая поражает главный панкреатический проток или его ветви. Ее эпителиальная выстилка образована высоким цилиндрическим эпителием с сосочковыми выступами или без них. В морфологической структуре внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли отсутствует овариальная строма, характерная для муцинозных кистозных опухолей. Рост опухоли происходит внутриэпителиально вдоль протоковой системы поджелудочной железы [2]. Эта опухоль характеризуется сегментарным или диффузным расширением протоковой системы поджелудочной железы, в которой отмечается пролиферация муцинпродуцирующих клеток, образующих сосочки на поверхности эпителиальной пластинки. Размеры сосочков могут колебаться от микроскопических форм до больших узловых масс. По данным литературы, при достижении сосочками или узловыми массами размеров 4 мм и более в 88% выявляется злокачественный процесс [3; 4; 5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данное заболевание встречается у больных чаще на 6–8-й декаде жизни. Частота встречаемости этой кистозной опухоли у женщин и мужчин составляет 1:1, но, по данным других публикаций, это соотношение составляет 1:2 [1; 4; 6].

Согласно данным литературы, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль составляет около 24% всех кистозных опухолей поджелудочной железы [7]. В 61,6% этот тип кистозной опухоли встречается в головке поджелудочной железы и в 28,8% ограничивается телом или хвостом. Но не исключены и варианты диффузного

поражения органа, которые выявляются в 10,1% наблюдений.

В 5,3% больные с внутрипротоковой кистозной опухолью имеют опухольное поражение других органов, чаще всего это колоректальные новообразования [1; 6; 8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

По классификации ВОЗ внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль разделяют на группы: Неинвазивная форма, к которой относят аденому, пограничную опухоль и карциному *in situ*. Инвазивная форма, к которой относят коллоидный и тубулярный тип карциномы [9].

Макроскопически в зависимости от локализации первичного поражения протоковой системы поджелудочной железы внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль делят на 3 группы [1, 4].

1. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль главного протока поджелудочной железы, которая встречается в 53,4%.

2. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль ветвей главного протока поджелудочной железы, так называемая «branch-duct type», которая встречается в 38,4%. Чаще всего «branch-duct type» внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли встречается в крючковидном отростке и хвосте поджелудочной железы.

3. Смешанный тип включает в себя сочетание 2 описанных выше типа и наблюдается в 8,2%.

В соответствии с данной классификацией в 67–100% наблюдений был выявлен злокачественный процесс в кистозной опухоли, которая возникла из эпителия собственно главного панкреатического протока, и в 0–47% — из эпителия его ветвей.

В связи с этим многие хирурги считают, что эта классификация играет важную роль в плане дифференциации доброкачественных и злокачественных внутрипротоковых папиллярно-муцинозных опухолей поджелудочной железы на дооперационном этапе. Следует учитывать и тот факт, что приведенные данные являются результатами исследований, содержащих малое число больных, и проведен лишь их унивариантный анализ, поэтому заключение о высокой склонности к озлокачествлению внутрипротоковой опухоли, которая возникает из эпителия главного протока железы, следует трактовать с осторожностью [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая симптоматика отмечается в 81% наблюдений, она скудна и неспецифична [13]. В 27%

внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль может быть выявлена случайно [12].

Основными клиническими симптомами являются абдоминальная боль (50–52%), боль в спине (10%), похудание (29%), механическая желтуха (17%), тошнота и рвота (14%). Интересно отметить, что у больных с доброкачественной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью абдоминальная боль была выявлена в 76% против 57% при злокачественных формах. Клиника острого панкреатита развивается у 13% больных, а сахарный диабет — у 12% больных [2; 14].

Появление механической желтухи, сахарного диабета или усугубление его тяжести говорит в пользу злокачественной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли, однако в 29% наблюдений пациенты со злокачественной внутрипротоковой кистозной опухолью не имеют никаких клинических симптомов [14].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли очень сложна. Обычные лабораторные исследования не несут диагностической ценности. Основная роль принадлежит инструментальным неинвазивным методам.

Наиболее информативным и чувствительным методом выявления внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли является магнитно-резонансная томография.

При проведении магнитно-резонансной холангио-панкреатикографии внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль главного протока поджелудочной железы проявляется сегментарным или диффузным расширением вирсунгова протока с дефектами наполнения, что обусловлено скоплениями муцина. «Branch-duct type» внутрипротоковой опухоли проявляется в форме «виноградной грозди», которая встречается чаще в области крючковидного отростка поджелудочной железы и имеет прямое сообщение с протоковой системой железы.

Диагностическими признаками злокачественной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли являются наличие пристеночных узлов (в 64% опухоль с этим признаком имеет инвазивный компонент) и диффузное расширение главного протока железы более 15 мм [5].

Чувствительность магнитно-резонансной холангиопанкреатикографии в диагностике внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли составляет 88%, а диагностическая точность — 80% для опухоли главного протока и 100% для кистозной опухоли «branch-duct type». Чувствительность же компьютерной томографии в диагностике этого же типа кистозной опухоли составляет всего лишь 42%, а УЗИ — 10% [15; 5].

Альтернативным методом диагностики внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли является эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография.

Этот метод ясно визуализирует сегментарное или диффузное расширение главного панкреатического протока, позволяет провести забор панкреатического сока и провести его биохимический и молекулярный анализ на предмет содержания проонкогенов семейства K-ras, а также во время исследования возможно провести прицельную биопсию эпителия протока железы с последующим его цитологическим исследованием и выявлением каких-либо признаков злокачественной трансформации внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли [6; 5; 16].

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в диагностике внутрипротоковой кистозной опухоли составляет 66,7 и 68, 100 и 72,2% соответственно [15].

Важная роль в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных форм внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли в настоящее время принадлежит эндоскопическому ультразвуковому исследованию с тонкоигольной пункцией кистозной опухоли и последующим проведением биохимического и цитологического исследования полученного материала.

Чувствительность, специфичность и точность эндоскопического ультразвукового исследования в выявлении злокачественных внутрипротоковых папиллярно-муцинозных опухолей составляет 75, 91 и 86% соответственно [17].

ЛЕЧЕНИЕ

Сложными моментами в настоящее время являются решение вопроса о возможности мониторинга и объеме хирургической операции у этой категории больных.

Согласно данным литературы, мониторинг допустимо только у селективной группы больных. Это больные с «branch-duct type» внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью размером менее 3 см без клинических проявлений и отсутствием каких-либо признаков ее злокачественной трансформации. Именно у этой селективной группы допустимо проведение активного мониторинга с помощью неинвазивных методов диагностики.

При малейшем же подозрении на малигнизацию опухоли больные должны подвергнуться хирургическому лечению.

В зависимости от локализации и характера папиллярно-муцинозной опухоли выполняются различные виды резекции поджелудочной железы вплоть до панкреатэктомии [18].

При выявлении доброкачественной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли допустимо выполнение так называемых ограниченных резекций поджелудочной железы в зависимости от локализации кистозной опухоли — резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки, дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки или срединная резекция железы. При малейшем подозрении на злокачественный процесс следует отказаться от выполнения таких операций и перейти к стандартным резекциям органа панкреатодуоденальной резекции, дистальной резекции или панкреатэктомии [1].

Во всех случаях резекции важным является вопрос срочного гистологического исследования краев резекции органа. Хирург должен всегда стремиться к получению R0 краев резекции, при необходимости объем операции может быть расширен до панкреатэктомии. Показанием к панкреатэктомии является тотальное поражение протоковой системы поджелудочной железы.

Вопрос о выборе оптимальной хирургической стратегии при выявлении микроскопических доброкачественных диспластических процессов в крае резекции остается до сих пор дискуссионным [18].

Спорными и нерешенными в настоящее время остаются вопросы лимфодиссекции и химиотерапии больных со злокачественной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с доброкачественной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью являются хорошими.

По результатам хирургического лечения этой группы больных в институте Джона Хопкинса, 1-, 2-, и 5-летняя выживаемость составила 97, 94 и 77% соответственно, а по данным других авторов, 5-летняя выживаемость в этой же группе больных составляет 77–100% [2; 11].

В группе больных с инвазивной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью 1-, 2- и 5-летняя выживаемость составила 72, 68 и 43% соответственно [2].

Мультивариантный анализ прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных, выявил, что метастазы в лимфатических узлах значительно ухудшают отдаленные результаты хирургического лечения. Согласно данным некоторых авторов, 1-, 2- и 5-летняя выживаемость у данной категории больных составила 45, 24 и 0% соответственно, что значительно отличается от результатов хирургического лечения больных без метастазов, где 1-, 2-, и 5-летняя выживаемость была 95, 95 и 85% соответственно [2].

Следует отметить, что у этой группы больных высока вероятность рецидива опухоли в отдаленном послеоперационном периоде. По данным некоторых авторов, рецидив опухоли в группе больных с неинвазивной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной кистозной опухолью составляет 1,3–7%, а в группе больных с инвазивной формой — 30–48%.

Рецидив заболевания чаще возникает через 2–3 года после хирургического лечения, но описываются случаи и более позднего возникновения рецидива опухоли даже через 10 лет. Такой долгий период связывают с медленным ростом остающейся в поджелудочной железе опухолевой ткани [14; 11].

Учитывая факт возникновения рецидивов опухоли у больных в отдаленном послеоперационном периоде, некоторые авторы предлагают проводить активное мониторингирование пациентов после хирургического лечения с целью раннего выявления рецидивов опухоли и выполнения повторной операции удаление остаточной культи поджелудочной железы [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с доброкачественной и пограничной формами внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли являются хорошими, тогда как результаты лечения больных злокачественными формами остаются хуже. В этой связи ранняя диагностика и своевременное хирургическое лечение позволяют улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jin-Young Jang, Sun-Whie Kim, Young Joon Ahn et al.* Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? *Ann of Surg Oncol.* 2005; 12:124–132.
2. *Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L. et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788–799.
3. *Furukawa T., Kloppel G., Volkan A.N., Albores-Saavedra J. et al.* Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005; 447: 794–799.
4. *Adsay N.V.* Cystic lesions of the pancreas. *M Pathology* 2007; 20: S71-S93.
5. *Brugge W.R.* Diagnosis and management of relapsing pancreatitis associated with cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2008; 21; 14 (7): 1038–1043.
6. *Morana G., Guarise A.* Cystic tumors of the pancreas. *Cancer Imaging* 2006; 6: 60–71.
7. *Kosmahl M., Pauser U., Peters K., Sipos B., Luttgies J., Kremer B., Kloppel G.* Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004; 445: 168–178.
8. *Carboni F., Lepiane P., Santoro R., Lorusso R. et al.* Cystic pancreatic neoplasms: 12- year surgical experience. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2006; 25: 167–174.
9. *Adsay N.V.* The 'new kid on the blok': intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: current concepts and controversies. *Surgery* 2003; 133: 459–463.
10. *Adsay N.V., Merati K., Basturk O. et al.* Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms. Delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 839–848. (abstract).
11. *Snezana A.B., Kosmahl M., Sipos B. et al.* Pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms: a new and evolving entity. *Virchows Arch* 2007; 451: 863–869.
12. *Fernandez-del Castillo C., Targarona J., Thayer S.P., Rattner D.W., Brruge W.R., Warshaw A.L.* Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003; 138: 427–433 (discussion 433–434).
13. *Michael D'Angelica, Murray F. Brennan, Arief A. Suriawinata et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. An analysis of clinicopathologic features outcome. *Ann Surg* 2004; 239: 400–408.
14. *Salvia R., Fernandez-del Castillo C., Bassi C. et al.* Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678–687.
15. *Wang S.E., Shyr Y.M., Chen T.H. et al.* Comparison of resected and nonresected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Surg* 2005; 29: 1650–1657.
16. *Zhou G.X., Huang J.F., Li Z.S. et al.* Detection of K-ras point mutation and telomerase activity during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1337–1340.
17. *Pais S.A., Attasaranya S., Leblanc J.K. et al.* Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (4): 489–495. (abstract).
18. *Salvia R., Bassi C., Falconi M. et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Surgical treatment: At what point should we stop? *JOP. J Pancreas* 2005; 6 (1 Suppl.): 112–117.