

На правах рукописи

**Пантелеев Владимир Игоревич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ВНУТРИПРОТОВОКОВОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ  
ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена на базе отделения абдоминальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Кригер Андрей Германович

доктор медицинских наук Сидоров Дмитрий Владимирович

**Официальные оппоненты:**

**Тавобиллов Михаил Михайлович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; профессор кафедры хирургии РМАНПО;

**Файнштейн Игорь Александрович** – доктор медицинских наук, научный консультант онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_:\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России и на сайте [www.vishnevskogo.ru](http://www.vishnevskogo.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук Сапелкин Сергей Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В настоящее время кистозные образования поджелудочной железы (ПЖ) не являются большой редкостью. Частота их распространения в общей популяции населения составляет 50% и увеличивается с возрастом [Tanaka M., 2019]. В связи с улучшением методов лучевой диагностики, число выявленных кистозных образований ПЖ, и, в частности, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (ВПМО), являющихся случайной диагностической находкой, выросло. В настоящее время установлено, что в зависимости от возрастной группы, у 2–15% пациентов будут выявлены кистозные опухоли ПЖ, большая часть из которых окажется ВПМО [Aronsson L., 2017].

ВПМО ПЖ относится к предзлокачественным образованиям и составляет 15–30% всех кистозных образований органа [Nagtegaal N., 2019]. Эта опухоль может прогрессировать от дисплазии низкой степени до дисплазии высокой степени и, в итоге, до инвазивной карциномы [Nagtegaal N., 2019]. На злокачественную трансформацию ВПМО приходится 20–30% случаев рака ПЖ [Jabłońska B., 2021]. Риск малигнизации различен в зависимости от типа опухоли и увеличивается при поражении протока ПЖ. В связи с этим наличие у пациента ВПМО 1 и 3 типов по данным международных рекомендаций является абсолютным показанием к хирургическому лечению [Tanaka M., 2017, Del Chiaro M., 2018]. Однако, по данным Lim J. et al. в результате данного показания приблизительно 40% пациентов перенесут операцию по поводу дисплазии низкой степени. У пациентов, оперированных по поводу ВПМО 2 типа, этот показатель еще меньше – дисплазия низкой степени выявляется только в 20% случаев резецированных опухолей [Pérez-Cuadrado-Robles E., 2019]. Более того, выполнение резекции ПЖ при ВПМО 2 типа не дает гарантий, что инвазивная карцинома не разовьется в другом участке протоковой системы ПЖ.

В связи с трудностью интерпретации данных лучевых методов исследования при ВПМО, скудностью клинической симптоматики опухоли и низкой осведомленностью врачей о данном заболевании первичный диагноз

зачастую устанавливается неверно. Нередки случаи трактовки ВПМО как хронического панкреатита, других кистозных опухолей ПЖ, что откладывает радикальное хирургическое лечение. В то же время, даже при правильно установленном диагнозе, показания к операции и/или ее объем бывают избыточны. Ввиду отсутствия возможности достоверно прогнозировать риск малигнизации ВПМО хирурги сталкиваются с проблемой выбора тактики лечения с одной стороны выполнение сложных операций, обладающих высоким — риском осложнений и летальностью, пациентам, у которых может быть опухоль с дисплазией низкой степени, или, с другой стороны — динамическое наблюдение пациентов с ВПМО с возможной дисплазией высокой степени.

На данный момент в англоязычной литературе опубликовано 9 руководств по диагностике и хирургическому лечению ВПМО. При отсутствии данных проспективных исследований все они основаны на критическом обзоре ретроспективных данных и экспертных консенсусах. По данным систематического анализа Srinivasan N. et al. положительная прогностическая ценность наиболее распространенных Фукуокских критериев 2013 года не превышает 47%. В связи с чем требуется проведение дополнительных исследований в данной области с целью улучшения диагностических критериев и показаний к хирургическому лечению при ВПМО.

### **Цель исследования**

Оптимизация тактики хирургического лечения больных внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью поджелудочной железы.

### **Задачи исследования**

1. Определить оптимальный метод диагностики внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы.
2. Оценить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью, перенесших операции, а также состояние неоперированных пациентов в процессе динамического наблюдения.

3. Разработать алгоритм диагностики и лечения в зависимости от полученных результатов и определить адекватный объем операции у пациентов с внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью поджелудочной железы.

#### **Научная новизна**

Определены наиболее характерные для каждого типа ВПМО поджелудочной железы признаки, выявляемые при различных методах инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование, эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Проведен анализ чувствительности методов лучевой диагностики в определении типа внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли. Выявлены факторы малигнизации опухоли и определен адекватный объем хирургического вмешательства. Разработан алгоритм наблюдения и показаний к хирургическому лечению пациентов с 2 типом внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли.

#### **Практическая значимость**

Сформулированные в работе диагностические критерии внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли дают возможность на дооперационном этапе определить предположительный тип опухоли поджелудочной железы. На основании выявленных факторов малигнизации опухоли определены показания к хирургическому лечению пациентов. Исходя из отдаленных результатов хирургического лечения и прогноза течения заболевания установлен адекватный объем операций. Учитывая, что внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль 2 типа обладает низким риском малигнизации, определены показания к хирургическому лечению и разработан алгоритм наблюдения за пациентами не нуждающихся в операции.

#### **Внедрение полученных результатов**

Предложенные в работе диагностические критерии ВПМО, а также критерии выбора объема хирургического вмешательства внедрены в практику

отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль обладает неспецифической клинической картиной и длительное время протекает бессимптомно. На дооперационном этапе диагноз ВПМО может быть установлен только на основании инструментальных методов диагностики.

2. В связи с высоким риском малигнизации внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли показано выполнение радикальных резекционных вмешательств при 1 и 3 типах.

3. Учитывая низкий риск потенциала злокачественности внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли 2 типа поджелудочной железы, в отсутствии признаков высокого риска малигнизации рекомендовано динамическое наблюдение.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения и материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гуци, г. Рязань, Россия, 29-30 марта 2019 г.; на XXVI конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии", г. Санкт-Петербург, Россия, 18–20 сентября 2019 г.; на XXII Российском онкологическом конгрессе, г. Москва, Россия, 12-14 ноября 2019 г.; на XXVIII международный конгресс ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной», г. Москва, Россия, 23-24 сентября 2021 г.; на Первых научных чтениях, посвященных академикам А.В. Вишневскому и А.А. Вишневскому, г. Москва, Россия, 7 декабря 2021 года; на Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии», г. Москва, Россия, 26 марта 2022 г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых изданиях ВАК, 1 в зарубежной литературе.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

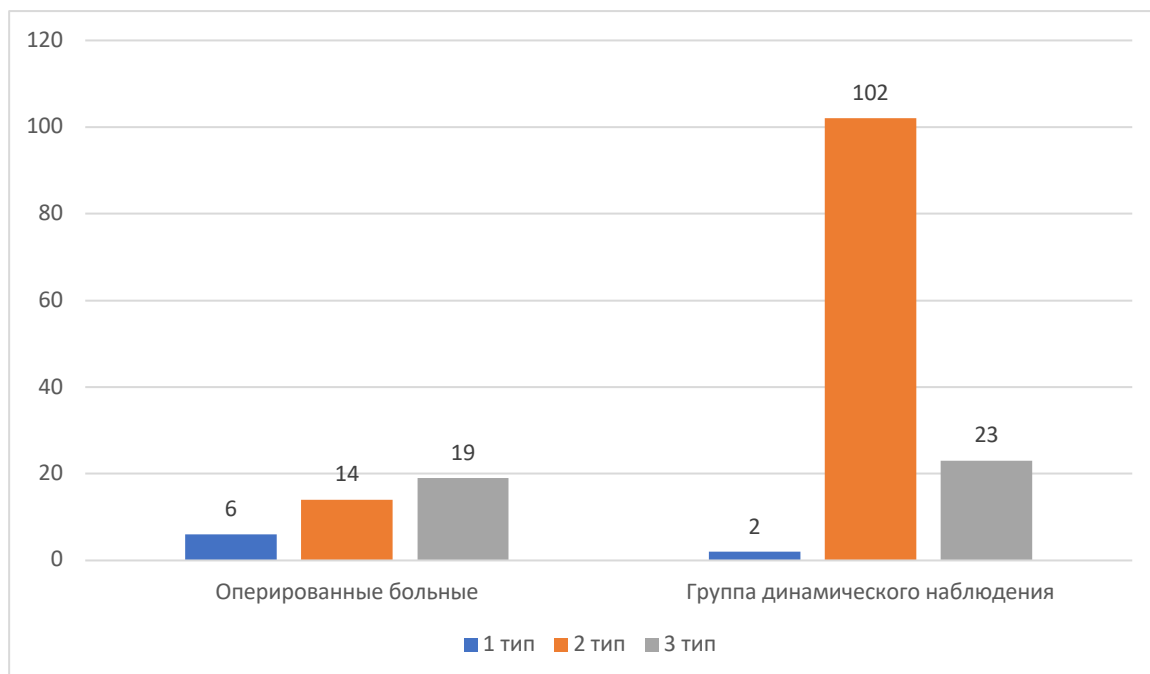
В отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с января 2012 по декабрь 2020 года проходили лечение и обследование 180 больных с установленным диагнозом «внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль» ПЖ. Пациенты были разделены на две группы: оперированные больные и группа динамического наблюдения. Учитывались возраст и пол пациента, клинические проявления заболевания, размер опухоли, диаметр ПП, динамика роста опухоли, степень малигнизации. Критериями включения в исследование являлись пациенты с диагностированной по данным лучевых методов исследования ВПМО любого типа, оперированные пациенты с морфологически подтвержденной ВПМО. Критериями исключения являлись оперированные больные с морфологически подтвержденными иными злокачественными опухолями ПЖ. Исключены из исследования 14 больных из группы динамического наблюдения, с которыми была утеряна связь. Наличие информации о данных пациентах было необходимо для осуществления достоверного контроля за динамикой роста опухоли.

В окончательное исследование включено 166 пациентов (39 пациентов в первой группе и 127 во второй). С 2012 по 2017 г. был проведен ретроспективный анализ данных. С 2018 по 2020 г. в обеих группах проводилась проспективная часть исследования.

В обеих группах преобладали женщины. В группе оперированных больных их было 24, мужчин – 1; в группе динамического наблюдения – 103 и 24 соответственно. Возраст оперированных больных на момент хирургического вмешательства, варьировал от 40 до 76 лет (медиана - 64). Возраст пациентов из группы динамического наблюдения колебался от 31 до 87 (медиана - 61).

Наиболее распространенным вариантом ВПМО являлся 2 тип, наблюдавшийся у 102 человек в группе динамического наблюдения и 14

оперированных пациентов. Второй по частоте встречаемости был 3 тип - оперировано 19 пациентов, динамическое наблюдение у 23. Поражение одного лишь протока ПЖ при ВПМО (1 тип) встречалось редко и наблюдалось у 9 больных (оперировано – 6, динамическое наблюдение - 2).



*Рис. 1. Типы ВПМО среди оперированных больных и в группе динамического наблюдения*

Среди оперированных больных наиболее частой локализацией опухоли являлась головка ПЖ – 31 случай. Еще в 2 случаях опухоль занимала головку и тело ПЖ. В 1 наблюдении опухоль располагалась в теле. Тело и хвост ПЖ были поражены у 1 пациента. У 2 больных наблюдалась ВПМО хвоста ПЖ. Тотальное поражение всех отделов ПЖ было в 2 случаях.

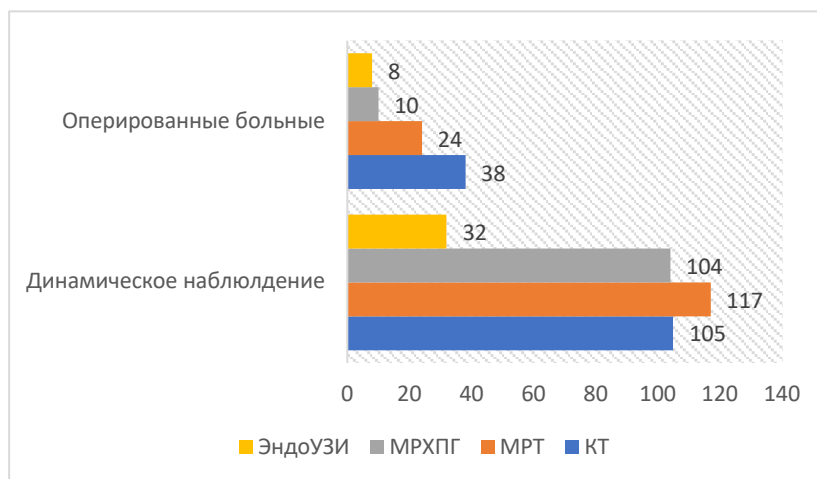
В группе динамического наблюдения ВПМО располагалась в головке у 65 больных. Изолированное поражение тела и хвоста наблюдались у 20 и 7 больных соответственно. Тотальное поражение ВПМО всех отделов ПЖ выявлено в 15 наблюдениях. В 9 случаях опухоль была в теле и хвосте ПЖ, в 5 – в головке и теле, в 6 – в головке и хвосте.

При обращении пациентов на амбулаторном этапе проводилось комплексное обследование. Оно включало оценку жалоб пациента, подробный



сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Диагноз ВПМО был установлен на основании данных лучевых методов исследований: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магниторезонансной томографии (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатикографией (МРХПГ), эндосонографии (ЭндоУЗИ). Количество исследований в двух группах больных представлены на рисунке 2.



**Рис. 2.** Количество выполненных лучевых методов исследования в обеих группах больных

Весь материал, удаленный хирургическим путем (39 пациентов), был подвергнут гистологическому исследованию, которое выполнялось как интраоперационно (срочное гистологическое исследование), так и плановом порядке. При срочном гистологическом исследовании оценивалось наличие опухолевых клеток в краях резекции и предположительный тип опухоли. При плановом исследовании уточнялся тип опухоли, ее структура, степень злокачественности, объем удаленных лимфатических узлов, край резекции. Окончательный диагноз ВПМО был установлен только после получения заключения планового гистологического исследования.

Лабораторные методы диагностики включали выполнение клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи. Исследования были выполнены по стандартной методике. Для

определения наличия онкологического процесса и в качестве динамического наблюдения в некоторых случаях применялась оценка антигена.

При динамическом наблюдении, во время осмотра и опроса пациентов учитывали изменения клинической картины заболевания, уделяли особое внимание появлению болевого синдрома и степени его интенсивности, похудания, механической желтухи. При оценке результаты контрольных лучевых исследований прицельно исследовали такие показатели как размер опухоли, диаметр ПП, изменениях данных параметров в динамике.

Для анализа информации была сформирована база данных в программе Microsoft Excel. Статистический анализ результатов проводился использованием программы IBM SPSS Statistics. Использовались непараметрические методы вариационной статистики (критерий U Манна-Уитни для независимых выборок, точный критерий Фишера). Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности наличия злокачественных форм опухоли ПЖ был использован метод анализа ROC-кривых. Для оценки степени влияния различных факторов на развитие рака на фоне ВПМО применялся логистический регрессионный анализ. Статически значимыми считались факторы при  $p < 0.05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клиническая и инструментальная диагностика**

Ввиду отсутствия специфических клинических проявлений ВПМО на ранних этапах заболевания установление точной продолжительности болезни невозможно. В группах оперированных и неоперированных больных началом заболевания считали обнаружение ВПМО при лучевых исследованиях. Среди 39 оперированных больных длительность заболевания составляла от 1 до 228 месяцев ( $m=6$ ). В группе неоперированных больных, учитывая период динамического наблюдения, продолжительность заболевания составила от 3 до 250 месяцев ( $m= 38,2$ ).

Клиническая картина при ВПМО неспецифична. У 74 пациентов (44,6%) отсутствовали какие-либо клинические проявления опухоли, а ее обнаружение

являлось диагностической находкой. Среди основных жалоб пациентов с ВПМО можно выделить боль в эпигастральной области различной степени интенсивности (73 больных – 44%), общую слабость (28–16,8%). На поздних стадиях заболевания у больных наблюдались похудание (19–11,4%), механическая желтуха (10 – 6%) (табл. 1). Болевой синдром при не малигнизированных формах опухоли, вероятно, связан с наличием сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта или был обусловлен функциональными изменениями данных органов.

**Таблица 1.** Клинические симптомы, обнаруженные у пациентов с ВПМО

Группа больных	Тип ВПМО	Боль в животе	Общая слабость	Тошнота	Похудание	Гипертермия	Механическая желтуха	Жалобы отсутствуют
Оперированные больные	1 тип	2	3	1	2	-	1	2
	2 тип	12	5	2	4	1	2	-
	3 тип	16	5	1	5	1	3	1
Группа динамического	1 тип	2	2	-	-	-	-	-
	2 тип	32	7	-	3	-	-	70
	3 тип	9	6	-	5	-	4	14
<b>Итого</b>		73	28	4	19	2	10	74

В связи с неспецифичностью клинической картины при ВПМО основную роль в диагностике занимали инструментальные методы исследования. При обследовании пациентов в нашем исследовании использовались УЗИ органов брюшной полости, КТ с внутривенным контрастным усилением, МРТ с МРПХГ, а также эндоскопические и лабораторные методы исследования, применяемые при обследовании больных хирургического профиля.

УЗИ брюшной полости являлось скрининговым методом диагностики ВПМО на амбулаторном этапе. По нашим данным верный диагноз был определен у 27 пациентов (37,5%) из 72, которым было выполнено УЗИ на амбулаторном этапе (рис. 3). Однако данное исследование позволило обнаружить кистозное образование ПЖ, определить его локализацию и размеры,



<b>Оперированные больные</b>	140	13	47,6	18	2	9,48	22
<b>Группа динамического наблюдения</b>	70	3	17,5	20	1	8	10
<b>Итого</b>							32

При КТ были выявлены особенности каждого типа ВПМО. Опухоль 1 типа обычно имела характерный вид расширенного протока ПЖ на всем его протяжении или сегментарно, что облегчало идентифицирование типа у данных больных. ВПМО 2 типа в большинстве случаев представляла собой единично расширенную кисту, что затрудняло дифференциальную диагностику с другими кистозными опухолями ПЖ. ВПМО 3 типа визуализировалась как многокамерное кистозное образование с четкими неровными контурами, сопряженное с расширением ПП (рис. 4).



*Рис. 4. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальная проекция.  
А. ВПМО 1 типа. Б. ВПМО 2 типа. В. ВПМО 3 типа*

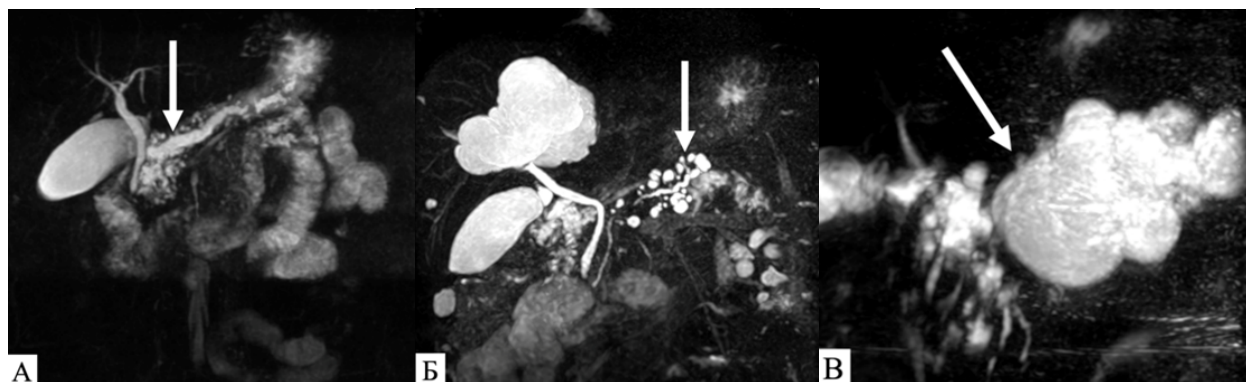
В настоящий момент с развитием МРТ и МРХПГ компьютерная томография отошла на второй план.

МРТ и МРХПГ являлись вторым по частоте методом лучевой диагностики ВПМО. МРТ брюшной полости была выполнена 143 пациентам (86,1%) в обеих группах (табл. 3). Диагностические ошибки были в 4 (2,8%) наблюдениях. МРХПГ позволила более точно оценить контур ПП и его ветвей на всем протяжении.

**Таблица 3.** Основные характеристики опухоли по данным МРТ, МРХПГ

	Размер опухоли, мм			Расширение ПП, мм			ВПМО-карцинома
	max	min	m	max	min	m	
<b>Оперированные больные</b>	91	13	43,1	18	5	10,1	6
<b>Группа динамического наблюдения</b>	73	5	16,8	21	5	7,8	8
<b>Итого</b>							14

Как и при КТ, опухоль имела вид одиночной или множественных кист с четкими неровными контурами, с однородным содержимым, или была представлена расширенным на всем протяжении или сегментарно расширенным протоком ПЖ. ВПМО 3 типа представляла собой одновременное поражение протока ПЖ и его боковых ветвей (рис. 5).

**Рис. 5.** МРХПГ. А. ВПМО 1 типа. Б. ВПМО 2 типа. В. ВПМО 3 типа

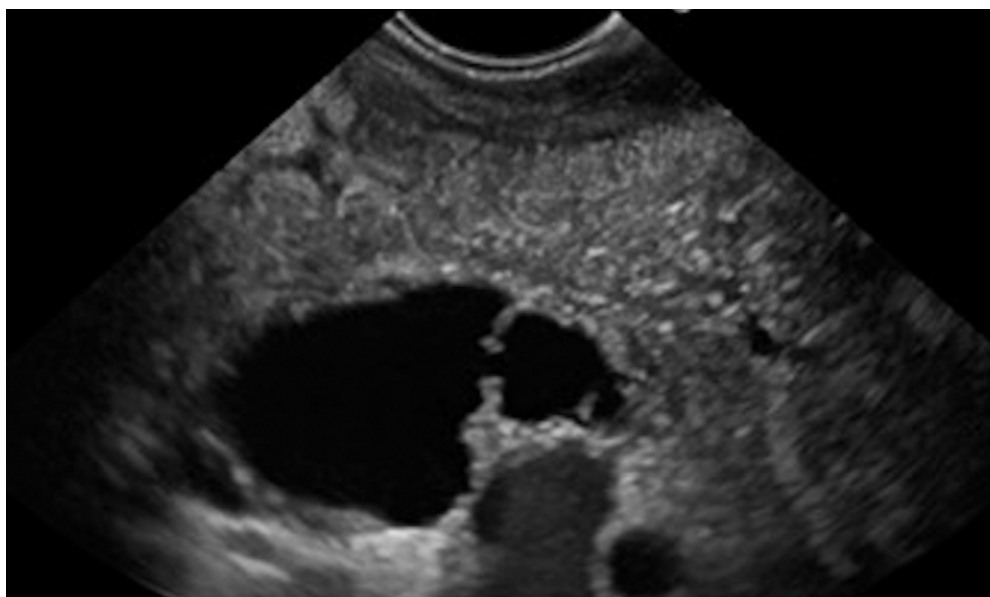
ЭндоУЗИ ПЖ использовалось как окончательный метод обследования в сложных диагностических случаях, когда неинвазивные методы диагностики (КТ и МРТ) не позволяли установить окончательный диагноз и определить дальнейшую тактику лечения, в том числе объем операции (табл. 4). Применение тонкоигольной аспирационной биопсии при ЭндоУЗИ было в нашей работе было ограничено, что обусловлено высоким риском развития панкреатита после

пункции, что в свою очередь может отсрочить или сделать невозможным выполнение радикального хирургического вмешательства. ЭндоУЗИ было выполнено 40 пациентам (24%). В группе оперированных больных в 3 случаях были допущены диагностические ошибки.

**Таблица 4.** Основные характеристики опухоли по данным ЭндоУЗИ

	Размер опухоли, мм			Расширение ПП, мм			ВПМО-карцинома
	max	min	m	max	min	m	
<b>Оперированные больные</b>	13	76	40,4	17	5	10	1
<b>Группа динамического наблюдения</b>	40	5	17,7	20	5	7,7	2
<b>Итого</b>							3

При ЭндоУЗИ ВПМО визуализировалась как одиночная или множественные кисты, неправильной формы с анэхогенным однородным содержимым. Внутри кистозной полости могут определяться тонкостенные гиперэхогенные перегородки (рис. 6).



*Рис. 6. ЭндоУЗИ. ВПМО 2 типа головки ПЖ*



ЭГДС не являлась специфическим методом диагностики и идентификации ВПМО. Данное исследование выполнялось в комплексе предоперационной диагностики и было направлено на выявление сопутствующих заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. ЭГДС выполнена 20 (51,2%) из 39 оперированных больных. При дуоденоскопии и прицельном осмотре большого сосочка ДПК возможно выявить специфичный для ВПМО симптом «рыбьего глаза» (выделение муцина из расширенного устья большого сосочка ДПК).

При оценке результатов информативности методов лучевой диагностики были определены основные критерии малигнизации ВПМО: расширение протока ПЖ более 10 мм, размеры опухоли  $\geq 40$  мм, увеличенные регионарные лимфатические узлы и наличие солидного компонента внутри опухоли, признаки атрофии ПЖ.

На основании анализа группы оперированных больных определена чувствительность каждого из данных методов в диагностике ВПМО, составившая для КТ – 55%, МРТ – 75%, ЭндоУЗИ – 50%. Чувствительность в определении типа опухоли при КТ была – 85%, при МРТ – 66%, при ЭндоУЗИ – 25%. Как видно из предоставленных данных, МРТ обладает наибольшей чувствительностью в диагностике ВПМО. Кроме того, в диагностике ВПМО оправдано использование минимум 2 из 3 методов диагностики (КТ/МРТ/ЭндоУЗИ). Чувствительность при совместном применении КТ и МРТ, КТ и ЭндоУЗИ и МРТ, и ЭндоУЗИ составила 77%, 75% и 83% соответственно. Чувствительность при применении всех трех методов достигла 83%.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

В нашем исследовании были оперированы 39 пациентов (ВПМО 1 типа – 6 больных, ВПМО 2 типа – 14, ВПМО 3 типа - 19). ПДР была выполнена 26 больным с локализацией опухоли в головке ПЖ; из них ПДР, дополненная резекцией тела ПЖ, была произведена 7 пациентам. Резекция головки ПЖ при ВПМО 2 типа выполнена 4 больным с выраженным болевым синдромом. ДР



выполнена 4 больным при локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ. Во всех описанных выше случаях усилия были направлены на максимальное сохранение здоровой ткани ПЖ для сохранения секреторной функции органа. Сохранение паренхимы ПЖ даже при расширенных резекциях является важным аспектом профилактики апанкреатического состояния у пациентов в послеоперационном периоде. В связи с тотальным поражением ПЖ опухолью ПЭ была выполнена 4 пациентам. Летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Радикальность операции R0 была достигнута в 30 (77%) случаях, R1 - в 5 (12,8%) больных, R2 – в 4 (10,2%).



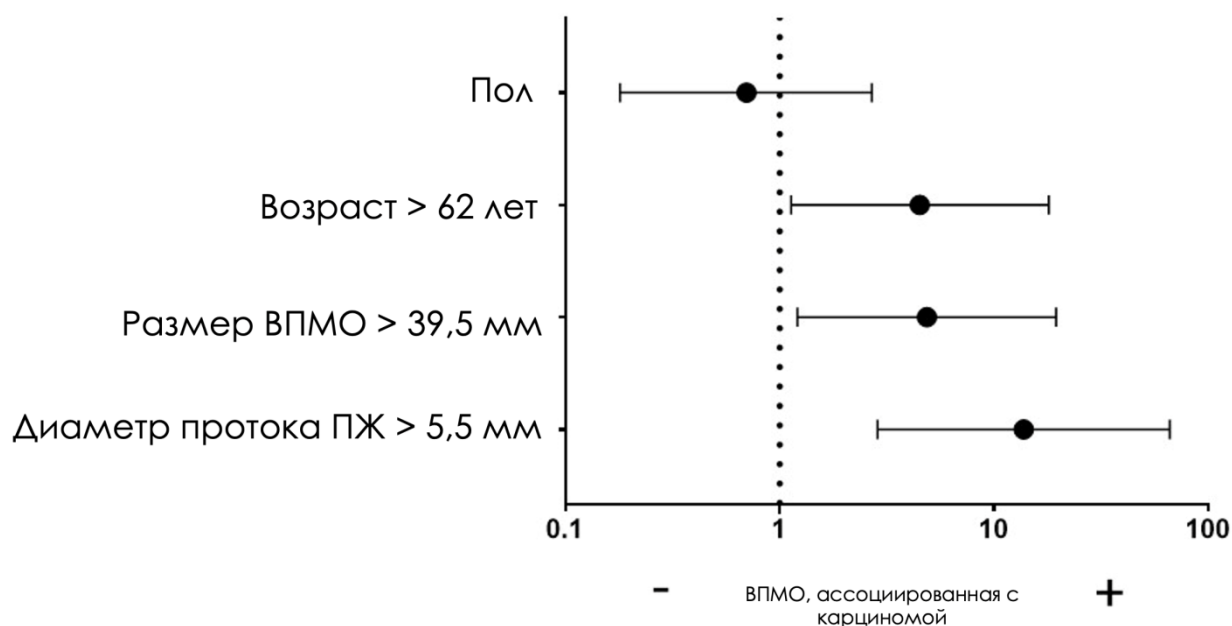
*Рис. 7. Макрофото, удаленный панкреатодуоденальный комплекс; нативный и фиксированный формалином препараты. ВПМО 1 типа головки поджелудочной железы, ассоциированная с инвазивной коллоидной карциномой, распространяющаяся на стенку двенадцатиперстной кишки*

Стоит отметить, что резекция головки ПЖ при ВПМО 2 типа выполнена 4 больным с выраженным болевым синдромом. Поскольку резекция головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки не соответствует онкологическим требованиям при ВПМО, в настоящее время от данного вида хирургического лечения мы отказались.

На момент оценки результатов были живы 20 человек. Продолжительность жизни у 3 пациентов составила от 3 до 12 месяцев после перенесенной операции, от 12 до 36 месяцев – у 5 пациентов, свыше 36 месяцев – у 12. Рецидива заболевания не отмечено ни у одного пациента. В данной группе больных у 9 из

них выявлена дисплазия высокой степени, ассоциированная коллоидная карцинома была у 1, ассоциированная протоковая аденокарцинома – у 5. Смерть в результате причин, не связанных с ВПМО, наступила у 3 пациентов, через 24, 70, 85 месяцев соответственно. Признаков прогрессирования болезни у данных пациентов отмечено не было. От прогрессирования злокачественных форм ВПМО умерло 7 больных.

На основании полученных результатов хирургического лечения нами проведен монофакторный анализ факторов риска малигнизации ВПМО. Достоверное влияние на высокую частоту наличия карциномы ПЖ при ВПМО в группе оперированных больных оказали возраст пациентов выше 62 лет (ОШ=4,50 [95% ДИ=1,13-17,99],  $p=0,033$ ); размер опухоли более 39,5мм (ОШ=2,86 [95% ДИ=1,21-19,47],  $p=0,026$ ) и диаметр протока ПЖ более 5,5мм (ОШ=13,75 [95% ДИ=2,86-66,01],  $p=0,001$ ) (рис. 8).



**Рис. 8** Факторы риска, оказавшие влияние на наличие ассоциированной карциномы на фоне ВПМО.

При проведении мультифакторного анализа посредством логистической регрессии единственным фактором, оказавшим свое независимое влияние на

наличие карциномы при плановом морфологическом исследовании в группе хирургического лечения, был диаметр протока ПЖ > 5,5 мм (табл. 5).

**Таблица 5.** Клинико-морфологические факторы, оказавшие влияние на наличие карциномы, ассоциированной с ВПМО в группе хирургического лечения (многофакторный анализ).

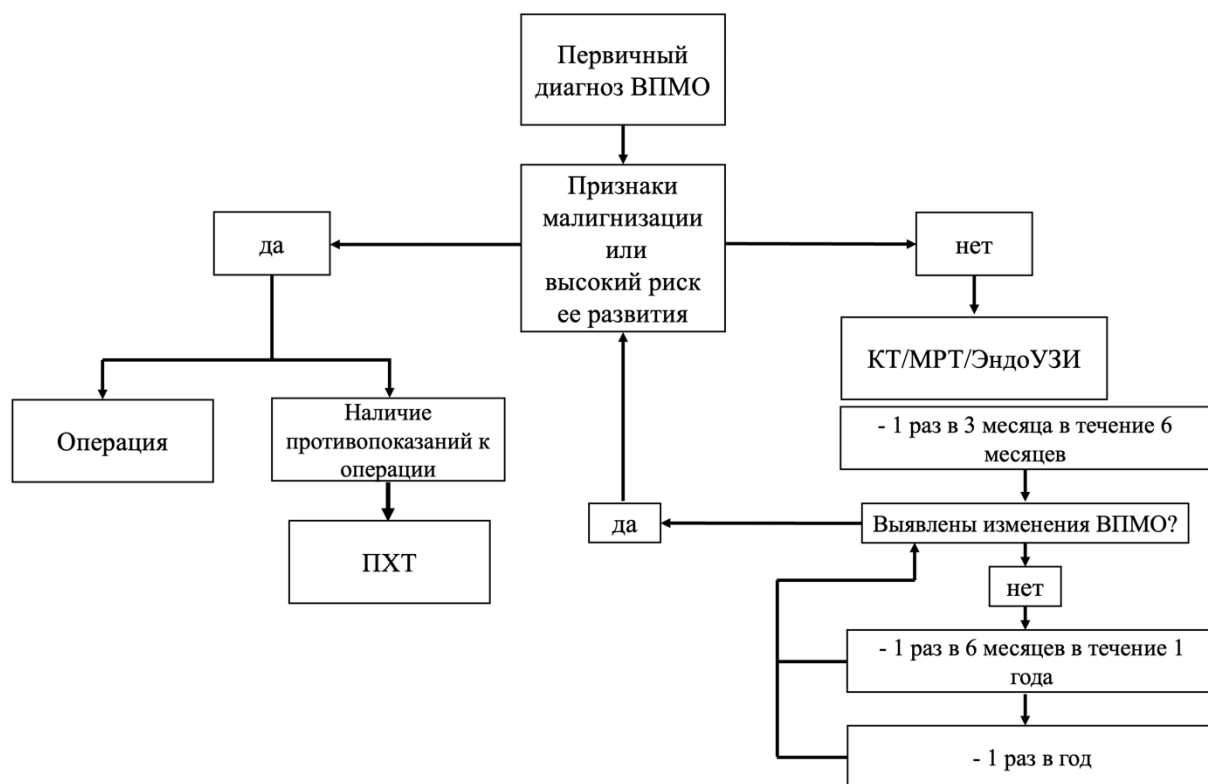
<b>Переменная</b>	<b>Коэффициент В</b>	<b>Стандартная ошибка</b>	<b>р</b>	<b>Exp (В) и 95% доверительный интервал</b>
<b>Диаметр ГПП</b>				
≤ 5,5 мм	2,621	0,801	0,001	13,75 (2,8-
> 5,5 мм				66,03)

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

В нашем исследовании динамическому наблюдению подвергнуты 127 пациентов. ВПМО 2 типа была диагностирована у 102, ВПМО 1 и 3 типа – у 2 и 23 соответственно. Признаки малигнизации по данным лучевых методов исследования были отмечены у 11 больных ВПМО 3 типа. Пациенты 1 и 3 типа не были оперированы и проходили вынужденное наблюдение по следующим причинам: отказались от предложенного хирургического лечения (9), поздняя стадия заболевания на момент обращения (5), тяжелые сопутствующие заболевания (7), крайне высокий риск специфических послеоперационных осложнений (4).

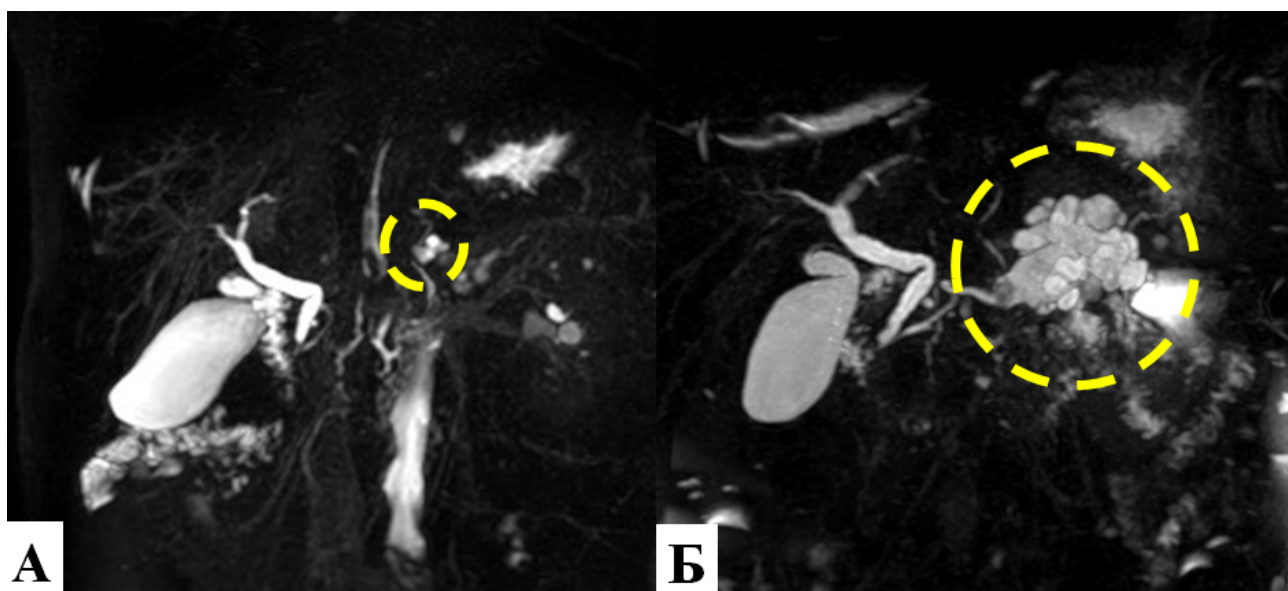
На основании полученных данных в группе динамического наблюдения и группе оперированных больных нами был разработан алгоритм динамического наблюдения за пациентами с ВПМО 2 типа (рис. 9). Методом выбора в наблюдении была МРТ/МРХПГ. Выполнение контрольного исследования через 3 месяца после впервые диагностированной ВПМО позволило выявить первичные изменения опухоли у 8 (27,6%) из 29 пациентов с ВПМО 2 типа, у которых были отмечены признаки роста опухоли и расширения ПП. У 6 (20,7%)

больных выявлены изменения через 6 месяцев от первичного обращения к нам в Центр.



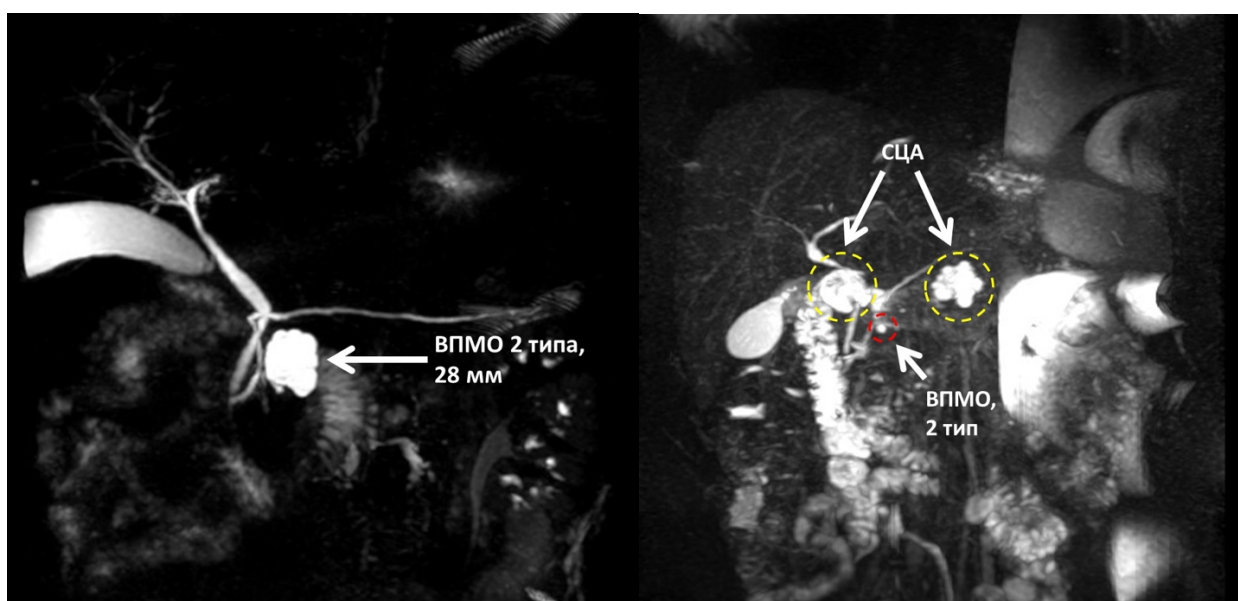
**Рис. 9** Алгоритм динамического наблюдения больных ВПМО

При наблюдении в двух случаях у нас возникло подозрение на малигнизацию опухоли. У одного больного период наблюдения составил 29 месяцев, за это время был отмечен переход 2 типа опухоли в 3 тип (рис. 10). В другом случае за 12 месяцев наблюдения отмечено расширение ПП на 5 мм, увеличение ВПМО в размерах на 6 мм.



**Рис. 10** МРХПГ. **А.** ВПМО хвоста ПЖ, 2 тип. Исследование, выполненное при обращении. **Б.** ВПМО хвоста ПЖ, 3 тип. Исследование, выполненное через 29 месяцев после наблюдения

При ВПМО 2 типа 8 пациентам до обращения к нам в Центр в других учреждениях было предложено хирургическое лечение — ПДР 5 больным, ПЭ — 3. При этом признаков злокачественного роста не было выявлено ни в одном из этих случаев (рис. 11). Данные больные были подвергнуты динамическому наблюдению, за время которого малигнизации опухоли не выявлено. Подобные наблюдения демонстрируют отсутствие достаточной информированности врачей о ВПМО и вариантах лечения данной опухоли.



*Рис. 11 А. МРХПГ женщины, 56 лет. ВПМО 2 типа. Пациентке была предложена операция в объеме ПДР. Б. МРХПГ женщины, 51 год. СЦА головки и тела ПЖ, ВПМО 2 типа головки ПЖ. Пациентке была предложена операция в объеме ПЭ*

При проведении динамического наблюдения особое внимание было уделено клиническим проявлениям заболевания. У большинства пациентов (80 человек) субъективные проявления заболевания отсутствовали. Клиническая симптоматика при первичном обращении была отмечена у 47 пациентов (ВПМО 1 типа – 2, 2 типа – 32, 3 типа – 13). Болевой синдром, наблюдавшийся как у пациентов без признаков малигнизации ВПМО, так и с малигнизированными формами, был зафиксирован у 43 человек, похудание – у 8, механическая желтуха – у 4.

Для статистической обработки факторов малигнизации ВПМО был использован мультифакторный анализ посредством логистической регрессии, в результате которого два фактора оказали свое независимое влияние на наличие признаков злокачественной трансформации поджелудочной железы - первичный статус ВПМО (1 и 3 тип) ( $p=0,025$ ) и динамика размера опухоли (степень увеличения ВПМО) ( $p=0,0001$ ) (таблица 6).

**Таблица 6.** Клинико-морфологические факторы, оказавшие влияние на злокачественную трансформацию поджелудочной железы.

Переменная	Коэффициент В	Стандартная ошибка	р	Exp (В) и 95% доверительный интервал
ВПМО (1 и 3 тип)	2,144	0,959	0,025	8,53 (1,3-55,4)
Увеличение размера опухоли	3,278	0,732	0,0001	26,5 (6,3-111,3)
Константа	- 3,322	0,613	0,003	

В международных рекомендациях [Tanaka M., 2017; Del Chiaro M., 2018] расширение ПП > 10 мм и > 5 мм при ВПМО является абсолютным показанием и относительным показанием к хирургическому лечению. На основании полученных нами данных хирургическое лечение показано при диаметре ПП > 5,5 мм ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании мы выделили фактор – динамика роста ВПМО. Он также свидетельствует о злокачественном перерождении ВМПО ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Сочетание методов КТ/МРТ, КТ/ЭндоУЗИ и МРТ/ЭндоУЗИ для диагностики ВПМО ПЖ позволяет достичь высокой диагностической чувствительности - 77%, 75% и 83% соответственно. Максимальная чувствительность 100% была выявлена при сочетании МРТ/МРХПГ.

2. Размер ВПМО более 39,5 мм ( $p=0,026$ ), диаметр протока ПЖ более 5,5 мм ( $p=0,001$ ), возраст пациентов более 62 лет ( $p=0,033$ ) связаны с высоким риском наличия карциномы на фоне ВПМО в группе оперированных больных. При мультифакторном анализе независимым фактором прогноза является только диаметр протока ПЖ ( $p<0,001$ ). Наличие ВПМО 1 и 3 типов ( $p=0,025$ ), а также увеличение размера опухоли в динамике ( $p<0,001$ ) являются независимыми факторами прогноза, связанными с высоким риском малигнизации в группе динамического наблюдения.

3. Неинвазивные методы диагностики определили ВПМО 2 типа, отсутствие признаков увеличения ВПМО и диаметр протока ПЖ менее 5,5 мм оптимальной группой для динамического наблюдения с минимальными рисками малигнизации ( $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установки диагноза ВПМО рекомендовано использовать анамнестические данные, клиническую картину заболевания и данные минимум 2 из 3 лучевых методов исследования (КТ/МРТ/ЭндоУЗИ).

2. При определении показаний к хирургическому лечению необходимо ориентироваться на данные инструментальных методов исследования, а не на клиническую картину заболевания.

3. Пациенты с ВПМО 2 типа подлежат динамическому наблюдению с выполнением контрольного исследования через 3 месяца после установки диагноза и дальнейшим увеличением интервала при отсутствии признаков малигнизации.



4. При появлении роста ВПМО 2 типа, но отсутствии признаков злокачественной трансформации, рекомендовано выполнение контрольного исследования через 3 месяца.

5. При наличии признаков малигнизации ВПМО 2 типа показано хирургическое лечение, объем которого должен соответствовать онкологическим принципам.

6. При хирургическом лечении ВПМО в соответствии с онкологическими требованиями рекомендовано выполнение стандартных резекционных вмешательств: при локализации ВПМО в головке поджелудочной железы – панкреатодуоденальная резекция, при локализации опухоли в теле и хвосте – дистальная резекция со спленэктомией, лимфодиссекцией D2.

7. При получении по данным срочного гистологического исследования в срезе поджелудочной железы клеток с дисплазией низкой степени рекомендовано воздержаться от выполнения расширенной резекции или панкреатэктомии.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Пантелеев В.И., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Кригер А.Г. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;11:81-87.
2. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Пантелеев В.И., Двухжилов М.В., Калинин Д.В., Глотов А.В., Зекцер В.Ю. Дуоденопанкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы — PRO ET CONTRA. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;12:28-36.
3. 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.
4. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., Пантелеев В.И., Калдаров А.Р., Понежев К.Э., Глотов А.В. Внутрипротоковая папиллярная

- муцинозная опухоль поджелудочной железы, ассоциированная с протоковой аденокарциномой. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (3): 131–135.
5. A.G. Kriger, D.S. Gorin, S.V. Berelavichus, V.I. Panteleev, A.R. Kaldarov. Successful Surgical Treatment of a Patient with Synchronic Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma and Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas. // *Gastrointestinal Tumors* 2020 (7): 1-5.
6. Пантелеев В.И., Калдаров А.Р., Горин Д.С., Кригер А.Г. Сочетание внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли с другими кистозными опухолями поджелудочной железы. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;2:80-83.
7. Пантелеев В.И., Маринова Л.А., Калдаров А.Р., Горин Д.С., Кригер А.Г. Эндоскопическое лечение дубликационной кисты двенадцатиперстной кишки. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;3:66-69.
8. Кригер А.Г., Горин Д.С., Павлов А.В., Пронин Н.А., Сидоров Д.В., Калдаров А.Р., Понежев К.Э., Пантелеев В.И. Дистальная резекция при опухолях поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(3):55-62.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПМО – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль

ДР – дистальная резекция

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПП – панкреатический проток

ПЭ – панкреатэктомия

СЦА – серозная цистаденома

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование