

ФГБУ «ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Усякий Павел Валерьевич

Дифференциальная диагностика и тактика хирургического лечения
кистозных опухолей печени.

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Академик РАН, профессор
Кубышкин В.А.

Москва – 2016

Оглавление.

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1. Кистозные опухоли печени: нерешенные вопросы (обзор литературы)	8
Глава 2. Материалы и методы исследования	32
2.1. Дизайн исследования. Методы отбора больных и объем выборки.....	32
2.2. Протокол обследования больных.....	33
2.3. Характеристика больных.....	36
2.3.1. Общая характеристика больных.....	36
2.3.2. Осложнения основного заболевания.....	37
2.3.3. Оценка физического статуса и сопутствующих заболеваний.....	38
2.3.4. Характеристика методов диагностики.....	39
2.3.5. Методики лечения.....	41
2.4. Характеристика патологоморфологического и иммуногистохимического исследований.....	42
2.5. Статистическая обработка материала.....	42
Глава 3. Диагностика кистозных опухолей печени	44
3.1. Клиническое обследование.....	44
3.2. Лабораторные методы исследования и оценка роли онкомаркеров крови.....	45
3.3. Инструментальная диагностика.....	50
3.4. Исследование содержимого кистозных опухолей печени.....	56
3.4.1. Цитологическая и микробиологическая картина.....	56
3.4.2. Онкомаркеры.....	57
3.4.3. Клинический пример.....	59
Глава 4. Хирургическое лечение и прогноз	62
4.1. Характеристика выполненных операций.....	62
4.1.1. Срочное гистологическое исследование.....	64
4.1.2. Оценка роли интраоперационного УЗИ.....	65
4.1.3. Клинический пример.....	66
4.2. Характеристика послеоперационных осложнений.....	69
4.2.1. Ранние осложнения.....	69
4.2.2. Поздние и отсроченные осложнения.....	70
4.3. Морфологические критерии кистозных образований печени.....	72
4.4. Иммуногистохимическая диагностика.....	73
4.5. Отдаленные результаты лечения и прогноз заболевания.....	76
4.6. Клинический пример.....	79
Заключение	83
Выводы	94
Практические рекомендации	95
Список литературы	97

Список сокращений

ЦА – цистаденома

ЦАК – цистаденокарцинома

КОП – кистозная опухоль печени

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ТИАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ВПМО – внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль

СЕА – раковоэмбриональный антиген

СА 19-9 – раковый антиген

HGF/c-met - фактор роста гепатоцитов и его рецептор, тирозинкиназа

MUC - муцин

ASA – Американское общество анестезиологов.

МТС – метастаз

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

ГДС – гепатодуоденальная связка

Введение.

В течение последних нескольких лет отмечается рост числа публикаций в литературе, представляющих описание отдельных клинических наблюдений лечения доброкачественных кистозных опухолей печени.

Типичными кистозными первичными опухолями печени являются цистаденома и цистаденокарцинома. Другие, более редкие первичные опухоли печени, в структуре которых преобладает кистозный компонент, одновременно содержат более выраженную, чем у цистаденом и цистаденокарцином, солидную ткань: лимфангиома, тератома, эмбриональная саркома [84, 79, 72]. Кистозный компонент может присутствовать при первичных и вторичных опухолях печени: гемангиома, гепатоцеллюлярный рак, метастазе рака яичника или шейки матки, эхинококкозе, альвеококкозе [128], солидной псевдопапиллярной опухоли билиарного типа [93, 131], а также при мезенхимальной гамартоме [86].

В настоящее время существуют определенные проблемы дифференциальной диагностики и лечении кистозных опухолей печени в связи с трудностью отличия данных нозологий от других заболеваний печени. Ошибки в диагностике приводят к неоправданно длительному динамическому наблюдению, заканчивающемуся малигнизацией цистаденом, либо к проведению нерадикальных операций, которые приводят к рецидиву заболевания. В связи с чем актуальным представляется изучение возможностей современных методов лабораторной и лучевой диагностики кистозных очаговых образований печени.

Вызывает интерес изучение патогенетических механизмов опухолей печени с помощью морфологической и иммуногистохимической диагностики путем поиска биомолекулярных маркеров билиарных цистаденом. Выделение этих маркеров позволит улучшить диагностику билиарных цистаденом и получить новые данные, подтверждающие механизм онкогенеза злокачественных кистозных опухолей печени.

Учитывая склонность кистозных опухолей печени к малигнизации, хирургическое удаление опухоли - единственный радикальный метод лечения, как при злокачественных, так и при доброкачественных образованиях. Учитывая различные локализации, размеры и формы кистозных опухолей печени, не могут быть одинаковыми подходы к определению объема оперативного лечения. В связи с чем актуальным представляется изучение различий между атипичными и анатомическими резекциями печени при кистозных очаговых образованиях печени.

Проведение всего комплекса лечебно-диагностических мероприятий позволит улучшить периоперационную диагностику кистозных опухолей печени и выбрать оптимальную тактику хирургического лечения.

В связи с этим проблема совершенствования дифференциальной диагностики кистозных образований печени и определения тактики их лечения представляется актуальной и требующей дальнейшего изучения.

Цель работы

Оптимизация дифференциальной диагностики и лечебной тактики при кистозных опухолях печени.

Задачи:

1. Изучить дифференциально-диагностические критерии при кистозных опухолях печени.
2. Разработать алгоритм диагностики и оптимизировать тактику лечения кистозных опухолей печени.
3. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения в зависимости от объема хирургического вмешательства.
4. Изучить отдаленные результаты в зависимости от биомолекулярных факторов кистозных опухолей печени.

Научная новизна

1. Впервые дана оценка роли уровня онкомаркеров в крови и содержимого кистозных опухолей.

2. Изучена диагностическая ценность иммуногистохимического исследования и биомолекулярных маркеров кистозных опухолей печени.

Практическая значимость

Результаты диссертации внедрены в работу отделения хирургии печени и поджелудочной железы. Это касается вопросов дифференциальной диагностики кистозных опухолей печени и определения объема и способа хирургического лечения.

Благодарность.

Выражаю глубокую Благодарность руководству ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» за возможность выполнения настоящей работы в стенах этого заведения.

Отдельно искренне выражаю благодарность моему научному руководителю и учителю академику РАН, профессору Кубышкину Валерию Алексеевичу за поддержку при написании диссертации.

Выражаю благодарность заведующему отделом абдоминальной хирургии и заместителю директора по научной работе, профессору Чжао Алексею Владимировичу

Огромную благодарность выражаю коллективу отделения хирургии печени и поджелудочной железы во главе с его руководителем профессором Вишневым Владимиром Александровичем.

Выражаю признательность коллективу патологической анатомии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» во главе с его руководителем Калининым Дмитрием Валерьевичем за предоставление архивных материалов и проведение морфологического исследования по теме диссертации, коллективу отделения лучевой диагностики во главе с его руководителем профессором Кармазановским Григорием Григорьевичем и коллективу отделения лабораторной диагностики во главе с его руководителем Демидовой Валентиной Семеновной за проведение необходимых исследований по теме диссертации.

С глубоким почтением хочу выразить благодарность моим родителям, родным и друзьям, помощь которых невозможно оценить на всех этапах создания данного труда.

Глава 1. Кистозные опухоли печени: нерешенные вопросы (обзор литературы).

1.1. Историческая справка и распространенность заболевания

Первое упоминание в литературе о кистозной опухоли печени, и ее успешном лечении с помощью атипичной резекции печени, было описано нейрохирургом в США W.W. Keen и соавт. в 1892 году [82]. Затем, только через 50 лет, R.A.Willes описал случай возникновения цистаденокарциномы из доброкачественной кисты печени [153], а в 1977 году K.G. Ishak впервые установил, что цистаденомы (ЦА) и цистаденокарциномы (ЦАК) являются отдельными нозологиями. Этот автор описал 8 наблюдений цистаденом и 6 цистаденокарцином, определив основные клиничко-инструментальные и лабораторные критерии этих нозологий, которые впоследствии были более детально описаны в литературе рядом авторов [74, 152, 88, 49].

К 1998 г. в англоязычной литературе уже имелись упоминания о 112 пациентах [92]. В то же время в отечественной литературе только к 2004 году были представлены лишь отдельные клинические наблюдения 5 больных с цистаденомами и 2 больных с цистаденокарциномами печени [6].

Следует отметить, что до настоящего времени наибольшее число наблюдений кистозных опухолей печени (КОП), описанных в литературе, насчитывает около 70 больных [49].

Частота заболеваемости цистаденомами варьирует в диапазоне 1 на 10.000 - 20.000 человек, а цистаденокарциномами 1 на 10.000.000 человек [99]. Таким образом, можно утверждать, что ЦА в 1000 раз реже встречаются, чем другие доброкачественные кистозные образования печени [87].

Кистозные опухоли печени подразделяются согласно единственной морфологической классификации, установленной Всемирной Организацией Здравоохранения [130, 37] на неинвазивную муцинозную кистозную опухоль с низкой или средней степенью интраэпителиальной неоплазии,

неинвазивную муцинозную кистозную опухоль высокой степенью интраэпителиальной неоплазии и муцинозную кистозную опухоль ассоциированную с инвазивной карциномой.

В группе КОП наиболее часто встречающимися доброкачественными образованиями являются простые билиарные кисты и более редкий вариант - поликистоз печени. Заболеваемость непаразитарными кистами печени составляет 4–7% от числа всех пациентов с очаговыми заболеваниями печени [9]. Простые билиарные кисты по своему строению однокамерные, однако периодически могут встречаться и многокамерные варианты [24].

Несмотря на редкую встречаемость цистаденом печени, анализ описанных в литературе наблюдений позволяет сделать заключение, что 80-90% заболеваемости ЦА и ЦАК относятся к женщинам [41, 116]. При этом ЦАК, по мнению многих авторов, выявляются, как у мужчин, так и у женщин в равной степени в возрасте старше 60 лет [116, 87, 32, 99]. Цистаденомы могут возникать в любой возрастной группе, но наибольшее число больных кистозными опухолями печени встречается в среднем возрасте (50 лет) [74]. Цистаденома с овариоподобной стромой, согласно ряду авторов, встречается только у женщин, в то время как гиалиноз мезенхимальной стромы распределяется в равном соотношении у лиц обоего пола и наиболее часто встречается у пожилых людей в возрасте не менее 60 лет [49, 99, 139]. Оба варианта ассоциируются с опухолевым процессом и считаются предраковыми заболеваниями. Однако ЦАК, происходящие из ЦА с мезенхимальной стромой, растут менее прогрессивно и имеют более благоприятный прогноз. Цистаденокарциномы, происходящие из ЦА с гиалиновой стромой, характеризуются агрессивным ростом, быстрым метастазированием и высоким риском трансформации в холангиокарциному [149].

Ряд авторов утверждают, что более половины (около 60%) диагностируемых кистозных опухолей локализуются в правой доле печени,

1/3 - в левой, и в обеих долях – около 15% наблюдений [153, 74, 152, 88, 99], в то время как другие авторы описывают наиболее частое поражение левой доли печени [152, 116].

В 85% наблюдений, кистозные неоплазии печени, локализуются внутрипеченочно, и всего в 15% - отмечен их экстраорганный рост [100]. В литературе описаны единичные случаи наблюдения ЦА в стенке желчного пузыря [39], что представляет значительные трудности для дифференциальной диагностики с внутрипеченочной билиарной папилломой, кистозной трансформацией желчных протоков и другими доброкачественными поражениями печени [32].

Анализируя мировую литературу, можно утверждать, что в настоящее время встречаемость кистозных заболеваний печени довольно редка, и даже несмотря на опыт различных специалистов, нельзя с уверенностью сказать о распространенности и патогомоничной локализации цистаденом и цистаденокарцином. Так же остается неясным вопрос о частоте малигнизации цистаденом и простых билиарных кист.

1.2. Этиопатогенез и молекулярная биология кистозных заболеваний печени

Происхождение кистозных опухолей печени до настоящего времени окончательно неизвестно. Некоторые авторы считают эту нозологию приобретенной, которая развивается в ответ на повреждение печени [74]. В то время как другие исследователи, напротив, предполагают врожденный характер данного образования и относят его к аномалиям желчных протоков, обусловленным эктопией элементов эмбрионального желчного пузыря в печень [66, 132].

В соответствии с общепринятой теорией онкогенеза, трансформация нормальной клетки в опухолевую происходит вследствие комплекса повреждений ее генома на молекулярном уровне. Основными событиями в ходе этого процесса являются механизмы образования онкогенов (к примеру

k-ras), повреждение и угнетение функции генов-супрессоров онкогенеза (к примеру *p14*, *p16*, *p53*, *DPC4*, *ppENK*, *CDKN2A*), а также генов, отвечающих за нестабильность генетического аппарата клетки (к примеру *BRAC2*) [13]. При воздействии канцерогенов, во-первых, возникает хромосомная нестабильность [107], где при каждом последующем делении клеток может произойти потеря плеча хромосомы или целой хромосомы [146, 35], что выключает функцию по контролю за онкогенезом [70]. Во-вторых, эпигенетическая инактивация генов [136, 157], при которой нарушается процесс метилирования генов и развивается аномальное гипометилирование ДНК, приводит к инактивации генов супрессии онкогенеза [142]. В-третьих, при воздействии канцерогенных факторов частота репликаций ДНК и точечных мутаций увеличивается, что приводит к нарастанию микросателлитной нестабильности ДНК и изменениями функции генов, участвующих в онкогенезе [147].

В случае серозной цистаденомы - в клетках наиболее часто отмечается потеря гетерозиготности (аллельная потеря) в хромосомах 3p (40-60%), 10q (50%) и 7q (менее 25%) [68, 104], в связи с чем, развитию опухолевого заболевания способствует нестабильность вышеуказанных хромосом, в результате чего, ряд протоонкогенов и генов супрессии онкогенеза утрачивают свою активность или функционируют частично [103].

В случае муцинозной цистаденомы, несмотря на ее доброкачественность, в 33% случаев имеется мутации гена *k-ras* [61]. Это свидетельствует о генетической нестабильности клеток эпителиальной выстилки и их подверженности малигнизации [75, 158]. В клетках муцинозных цистаденом практически всегда обнаруживается мутация гена *k-ras*, что часто сопровождается мутациями генов-супрессоров онкогенеза, например, таких как *p16*, *p53* и *DPC4* [64].

В настоящее время существует две теории развития ЦА, объясняющие гистогенез данных нозологий: врожденный и приобретенный механизмы

развития. Согласно первой гипотезе строение мезенхимальной стромы в стенке цистаденомы аналогичной примитивной ткани желчного пузыря и желчных протоков в период эмбриогенеза, откуда следует, что эти опухоли могут возникать из эмбриональной ткани, предназначенной для развития желчного пузыря и протоковой системы печени [132]. С другой стороны, КОП могут возникать из эндодермальных стволовых клеток или внутрипеченочных желез [30]. Это подтверждается тем фактом, что около 50% всех ЦА имеют эндокринные клетки, которые расположены в пределах эпителиальной выстилки этих желез [137]. Несмотря на наличие овариоподобной мезенхимальной стромы, происхождение ЦА из ткани яичника маловероятно, т.к. гетеротопия яичников ограничивается малым тазом и никогда не наблюдалась в печени [152].

Вторая теория предполагает, что формирование опухоли, как приобретенного реактивного воспалительного процесса, вторично для некоторых типов повреждений и поддерживается единственным устаревшим экспериментальным исследованием с афлатоксином [44, 74]. Если внешние факторы не являются причиной возникновения опухоли, то они могут способствовать возникновению опухолевого процесса и роста ЦА с овариоподобной выстилкой.

Следует отметить, что цистаденокарциномы – это, вероятнее всего, злокачественно перерожденные ЦА, т.к. описаны случаи, где основные участки тяжелой дисплазии в стенке ЦАК были выявлены в некоторых еще неперерожденных цистаденомах [152, 46]. Так же имеются данные о злокачественной трансформации цистаденом с мезенхимальной стромой после нескольких лет наблюдения, что укрепляет теорию происхождения ЦАК из ЦА [101]. Некоторые авторы утверждают, что злокачественная трансформация возникает не менее, чем через 20 лет после возникновения билиарной цистаденомы [29]. Однако известны случаи возникновения первичных цистаденокарцином без наличия ранее кистозных поражений

печени, которые возникали только у мужчин и всегда были лишены мезенхимальной стромы [49, 34].

Учитывая вышеуказанные данные, вопрос возникновения кистозных опухолей печени и их злокачественной трансформации, до настоящего времени окончательно не ясен и требует дальнейшего изучения.

1.3. Клинические аспекты и дифференциальная диагностика кистозных опухолей печени

Клинические проявления кистозных опухолей печени очень многообразны. Большинство пациентов не имеют симптоматических проявлений заболевания [11]. Зачастую опухоль обнаруживается при проведении скрининговых исследований или при выполнении хирургического лечения по поводу другого заболевания брюшной полости [59, 149, 94]. Ошибки в диагностике на основе клинической картины заболевания происходят довольно часто. Поэтому необходимо тщательно остановиться на клинических проявлениях КОП и уточнить основные критерии их клинического проявления.

В большинстве случаев пациенты обращаются к врачам с жалобами на боли или дискомфорт в области правого подреберья, и это чаще всего связано с тем, что ЦА достигли больших размеров, и симптомы обусловлены сдавлением близлежащих органов [149]. Одни авторы представляют серию наблюдений, где 60% пациентов предъявляли жалобы на боли или дискомфорт в области правого подреберья и эпигастрия и 1/3 из них отмечала увеличение размеров живота и пролабирование опухолевого образования через переднюю брюшную стенку [54, 140, 52, 48, 150]. При физикальном осмотре можно пропальпировать плотное образование в правом подреберье или эпигастрии [149]. Другие авторы представляют серию наблюдений, где 74% пациентов предъявляли жалобы на боли по всему животу, не имеющие определенной локализации, 26% - на вздутие живота, склонность к задержке стула и газов, 11% - на тошноту или рвоту [140]. Ряд

авторов описывает выраженную потерю массы тела у большинства пациентов с гепатобилиарными неоплазиями [52, 48, 150].

Другие клинические проявления возникают чаще всего вследствие осложнений заболевания. Они включают желтушность кожных покровов и склер, приступы острого холангита; кровоизлияния в кисту, проявляются резким усилением болей; разрыв кистозной опухоли; сдавление нижней полой и воротной вен, с развитием асцита и периферических отеков [149]. Желтуха чаще вызвана значительным увеличением опухоли в размерах вследствие повышенной секреции муцина в просвет кистозных опухолей печени через соединения между протоковой системой печени и полостью ЦА [96]. Симптомы сдавления других органов чаще наблюдаются в случаях внепеченочных форм цистаденом, однако при достижении больших размеров (более 10см) внутripеченочных ЦА, клинические проявления так же могут сопровождаться случаями портальной гипертензии и асцитом [99]. Внепеченочные цистаденомы наиболее трудно дифференцировать с кистозной трансформацией гепатикохоледоха, т.к. ремиттирующая желтуха и эпизоды острого холангита могут быть признаками многих других заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны и зачастую, проходит много времени до тех пор, пока диагноз внепеченочной ЦА будет установлен правильно [135].

В случае простых билиарных кист в большинстве наблюдений течение заболевания бессимптомное, в то время как клинические проявления бывают только у 16% больных при прогрессировании болезни [22]. Длительное бессимптомное течение и несвоевременная диагностика непаразитарных кист печени обуславливают риск возникновения таких грозных осложнений, как кровотечение в полость кисты, перфорацию или разрыв кисты, нагноение кисты, развитие желтухи [10]. В отечественной литературе описаны единичные случаи малигнизации простой билиарной кисты печени в

плоскоклеточный рак [23] или случай злокачественной трансформации билиарной цистаденомы в саркому [150].

Лабораторные методы исследования обычно не информативны, т.к. все показатели крови остаются в пределах нормы. В то же время периодически может наблюдаться повышение уровня щелочной фосфатазы и билирубина за счет прямой фракции, что может свидетельствовать о развитии осложнений заболевания [62]. Уровень ракового антигена (СА19-9) в плазме крови может периодически превышать норму, в то время как уровень канцероэмбрионального антигена (СЕА) и альфафетопротеина (АФП), по мнению ряда авторов, всегда остается в норме [42]. Наряду с этим, в литературе существуют указания на повышение уровня СЕА и СА19-9 в плазме крови в случае билиарной цистаденомы [47]. В некоторых работах отмечено, что повышение в несколько раз уровня СЕА и СА 19-9 в плазме крови может наблюдаться и в случаях простых билиарных кист [140]. Несмотря на то, что исследования крови на онкомаркеры практически не информативно, определение СА 19-9 в плазме крови в динамике на дооперационном этапе может быть ценным прогностическим критерием после проведенного хирургического лечения [60].

В связи с редкой встречаемостью цистаденом и, тем более цистаденокарцином, существуют определенные трудности диагностики данных нозологий, несмотря на современные возможности лучевых и лабораторных методов исследования [57].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляют многокамерное кистозное образование, с преобладанием жидкостного компонента, внутренних перегородок и возможного включения ткани [88]. При проведении доплеровского сканирования определяется наличие кровотока во внутренних перегородках, что может означать либо первичную ЦА или злокачественную трансформацию в ЦАК, что безусловно, требует дальнейшего дифференциального поиска [46].

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) также выявляют многокамерное гиподенсное кистозно-солидное образование с наличием внутренних перегородок, что позволяет наиболее точно судить о локализации опухоли и оценить количество пораженных сегментов печени [105]. При подозрении на цистаденокарциному исключают наличие регионарных или отдаленных метастазов [105, 20].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно подтвердить многокамерность опухолевого образования: в T1-режиме отмечается умеренная интенсивность изображения, а в T2-режиме - выраженная интенсивность изображений, что связано с наличием обильного жидкостного компонента в содержимом ЦА, независимо от характера, т.е. наличия муцинозного или серозного компонента [94]. В то же время, МРТ не дает никакой информации о наличии овариоподобной мезенхимальной стромы, но имеет огромное значение в диагностике осложнений ЦА [52; 48], таких как кровоизлияния в полость кистозной опухоли. В этих случаях наблюдается уровень жидкости в полости кисты, а в T1-режиме - выраженная гиперинтенсивность изображения в нижней части ЦА, что характерно при присутствии крови [94].

Еще одним преимуществом МРТ-исследования является возможность одновременного выполнения магниторезонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), которая необходима для определения связи кистозной опухоли с протоковой системой печени [94]. Однако, как показывает анализ литературы, чаще всего связь с желчными протоками выявляется только при проведении хирургического лечения [60]. При МРХПГ вокруг опухоли можно выявить расширение внутripеченочных желчных протоков («масс-эффект») за счет компрессии периферических желчных протоков что, однако, не является признаком прямой связи с желчными протоками и злокачественной трансформации ЦА [95].

Еще одним признаком билиарной цистаденомы при МРТ в ряде случаев является наличие участков гиалиноза, выраженность которых варьирует от тонкой субэпителиальной полоски до обширных полей с участками кальциноза [105]. Применение внутривенных контрастных препаратов улучшает чувствительность и специфичность МСКТ и МРТ-исследований, т.к. отмечается накопление контрастного препарата в стенках кисты и внутренних перегородках практически во всех случаях ЦАК и в пределах от 15% до 100% случаев ЦА [139, 94].

Существует мнение, что при бессимптомном течении заболевания, при подозрении на цистаденому необходимо применять эндосонографию [7, 14], при которых выявляется связь опухоли с протоковой системой печени, наличие внутренних перегородок и включений ткани [81].

Современные методы лучевой диагностики позволяют выявлять прямую связь кистозных опухолей с протоковой системой печени [120], а в случае кистозных опухолей поджелудочной железы - с панкреатическим протоком. При цистаденомах поджелудочной железы были описаны 2 варианта кистозных опухолей. Первый вариант - это муцинозная цистаденома с овариоподобной выстилкой, которая возникает у женщин и не имеет прямой связи с панкреатическим протоком. Вторым вариантом – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО), которая определяется как у мужчин так и у женщин в равном количестве, но имеет прямую связь с панкреатическим протоком [58]. Основываясь на этом, ряд авторов предложили дифференциальный подход к диагнозу ЦА и ЦАК печени: кистозные опухоли печени, связанные с протоковой системой и кистозные опухоли с наличием овариоподобной выстилки. В первом случае это внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль билиарного типа, а во втором кистозная опухоль поджелудочной железы соответственно [162]. Если ЦА имеет связь с желчными протоками, то она должна трактоваться как ВПМО, как в случаях кистозных опухолей поджелудочной железы. В

соответствии с гистологическими характеристиками опухолевых клеток выделяют 4 типа ВПМО: 1 – панкреатобилиарный тип, 2 – кишечный тип, 3 – желудочный тип, и 4 – онкоклеточный тип [162]. Чтобы отличить данные типы ВПМО используют иммуногистохимическую диагностику [162], а при сравнении цитологической картины цистаденом печени, можно отметить, что таковая периодически совпадает с картиной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли поджелудочной железы [144].

Абсцессы и эхинококковые кисты печени по данным клинико-инструментальных методов исследования могут напоминать ЦА и ЦАК, однако при комплексном клиническом анализе заболевания данные нозологии можно исключить. Так как кистозный компонент иногда может выявляться у более распространенных первичных злокачественных опухолей печени, например у гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака, то данные нозологии могут имитировать гепатобилиарную цистаденокарциному [86]. При оценке контрастирования вышеуказанных заболеваний по МСКТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением, эти нозологии можно будет исключить [46].

Наиболее сложной для дифференциальной диагностики является кистозная опухоль с кровоизлиянием в просвет, т.к. на УЗИ и МСКТ затруднительно отличить сгустки крови от папиллярных разрастаний и включений ткани. В этом случае МРТ в T1-режиме может установить правильный диагноз с помощью определения уровня жидкости в полости кисты, наличие хорошо контрастируемых перегородок [148].

Как показано в некоторых публикациях, высокоинформативным методом дооперационной дифференциальной диагностики кистозных образований печени является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) содержимого кист под контролем ультразвукового исследования с дальнейшим проведением цитологической диагностики содержимого кистозных опухолей [98, 97]. Японские хирурги из университетской клиники

Осака подвергают сомнению высказывания о необходимости выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии, утверждая, что дооперационное чрескожное пункционное исследование увеличивает риск диссеминации опухолевых клеток и развития имплантационных метастазов в плевральной и брюшной полости [69].

Цитологическая картина цистаденом многообразна. Отмечается скопление клеток многослойного цилиндрического эпителия, периодически с участками сосочкового слоя, макрофаги и продукты клеточного распада. В отличие от гистологического исследования овариоподобная выстилка чаще не выявляется [151, 97]. В содержимом цистаденом в 30% случаев [137] определяются эндокринные клетки, которые можно выявить с помощью проб на хромогранин и синаптофизин [133, 36]. Таким образом, предполагается, что наличие эндокринных клеток в гепатобилиарной цистаденоме и цистаденокарциноме можно использовать для дифференциальной диагностики различных кистозных опухолевых заболеваний печени [108; 49] и других органов [37, 114, 106].

Если атипичные клетки в полости кистозной опухоли не определяются, то производят количественную оценку уровня СЕА и СА19-9 в содержимом кистозных опухолей с целью дифференциальной диагностики с непаразитарными кистами печени [71]. Описаны единичные случаи повышения уровня СА19-9 в содержимом простых билиарных кист [127]. С другой стороны, ряд авторов, указывает, что в случаях цистаденом, а особенно цистаденокарцином отмечается значительное увеличение онкомаркеров СА19-9 и СЕА в содержимом опухолей на фоне нормального уровня этих же онкомаркеров в крови, практически у всех больных [49, 87, 54, 48].

Анализ отечественной литературы показал, что в содержимом кистозных опухолей печени во всех случаях с ЦА и ЦАК уровень онкомаркеров

значительно превышал нормальное значение, однако отмечались случаи повышения уровня СА19-9 и СЕА в содержимом простых кист [2].

В настоящее время надежность и достоверность биопсии стенки кистозной опухоли на дооперационном периоде ставится под сомнение, т.к. более точного диагноза, чем гистологическое исследование после полного удаления кистозной опухоли, не существует [149, 48]. Авторы утверждают, что ТИАБ должна применяться только в отдельных случаях, таких как большие бессимптомные кисты или в случае, когда осложненные простые кисты по строению и клиническому течению напоминают ЦА [148].

Учитывая такую разнообразность клинической картины и трудность дифференциальной диагностики, был создан практический алгоритм диагностики кистозных опухолей печени, который включает в себя: 1) стандартные лабораторные исследования; 2) инструментальные исследования (УЗИ и МРТ с проведением МРХПГ); 3) определение уровня онкомаркеров СА19-9 и СЕА в крови и содержимом цистаденом с проведением биопсии стенки кистозной неоплазии до операции. При невозможности взятия участка стенки кисты до операции, некоторые авторы предлагают определение уровня СА19-9 и СЕА в плазме крови и, если оба маркера не превышают норму, то ЦА исключается [47]. При повышенном значении указанных онкомаркеров, полагается выполнение лапароскопии с биопсией, стенки кистозного образования. Недостатком этого алгоритма является то, что в биоптат или аспирационную жидкость могут не попасть атипичные клетки и, соответственно, результат может оказаться ложноотрицательным даже при взятии материала из нескольких точек [149].

Актуальным является вопрос о совершенствовании алгоритма дифференциальной диагностики кистозных опухолей печени на основе лабораторных и лучевых методов диагностики. Вопрос о необходимости выполнения и определения роли цитологического исследования (в том числе и роли онкомаркеров плазмы крови и содержимого кисты) кистозных

опухолей печени в настоящее время актуален, т.к. на его основе можно совершенствовать алгоритм предоперационной диагностики.

1.4. Варианты хирургического лечения различных кистозных поражений печени и отдаленные результаты.

Ошибки в диагностике КОП приводят к неоправданно длительному динамическому наблюдению, заканчивающемуся озлокачиванием цистаденом, либо к проведению неадекватных и нерадикальных операций, которые приводят к рецидиву заболевания печени [3]. Описаны случаи ошибочной диагностики ЦА с выполнением пункционно-дренажного лечения и, в последствии, рецидивом заболевания, что потребовало отсроченного хирургического лечения [48].

Хирургическое лечение остается единственным радикальным методом лечения, как при злокачественных, так и при доброкачественных кистозных новообразованиях [31, 47]. Такая точка зрения, в первую очередь, подтверждается высокой вероятностью малигнизации цистаденом (25% случаев) [43, 31].

В прошлом, в случаях ЦА печени применялся ряд хирургических операций, таких как марсупиализация, многократные пункционно-дренажные вмешательства, склерозирующая терапия, фенестрация или частичная резекция кистозной опухоли, и ни одни из этих методов не является радикальным, которые в 60% случаев ведут к рецидиву заболевания и различным осложнениям [90, 87, 99, 139, 48].

С целью исключения возможного оставления резидуального участка опухоли по краю среза, рядом зарубежных авторов рекомендуется выполнение резекции печени в пределах здоровых тканей [48]. Другие авторы считают, что в случае кистозных опухолей печени, даже при больших размерах образования, достаточно выполнения энуклеации [45]. Данная методика подразумевает, что хирург использует псевдокапсулу как ориентир для границы разделения паренхимы. Однако такие операции

сопровождаются большой кровопотерей на фоне обилия сосудов, кровоснабжающих цистаденому [47]. Такие проблемы чаще всего возникают, когда мезенхимальная строма отсутствует, а без нее трудно определить границу разделения паренхимы [49]. Кроме того, некоторые авторы утверждают, что энуклеация не гарантирует полного удаления опухоли, т.к. по краю резекции может остаться опухолевая ткань, особенно в случае гепатобилиарной цистаденокарциномы [45]. При наличии прямой связи опухолевого образования с внутрипеченочными желчными протоками, выполнение энуклеации становится довольно трудной задачей и в таких случаях целесообразно расширить объем операции до резекции сегментов печени, которые вовлечены в опухолевый процесс [54].

Особенностью анатомии при центрально расположенных кистозных неоплазиях является близость кисты к глиссоновым воротам печени и интимное спаяние ее стенки с глиссоновыми футлярами долевых сосудисто-секреторных элементов, что повышает риск их интраоперационной травмы [54, 140] с последующими осложнениями в послеоперационном периоде (кровотечение, желчеистечение и др.), что может потребовать повторной операции [124, 126].

В настоящее время придается большое значение интраоперационному ультразвуковому исследованию [56, 17, 18]. При сомнениях в характере кистозного образования использование интраоперационного ультразвукового исследования позволяет выполнять безопасную тонкоигольную биопсию кистозного образования в бессосудистом участке с последующим цитологическим и морфологическим исследованием [65]. Также интраоперационное ультразвуковое исследование позволяет определить взаимоотношение кистозного образования с крупными желчными протоками и сосудами печени, что помогает обеспечивать безопасность резекции кистозного образования [112].

Если по различным причинам радикальное удаление опухоли не представляется возможным (например, вследствие выраженного местного распространения с вовлечением магистральных сосудов и экстраорганных распространения, а также спаяние кистозной опухоли с соседними органами) то, следует проводить резекцию кистозной опухоли с оставлением стенки кисты и ее обработкой биполярной или аргоно-плазменной электрокоагуляцией [87].

Согласно данным литературы нет единого мнения о необходимости проведения циторедуктивных операций при цистаденокарциноме и наличии метастазов. Одни авторы указывают, что злокачественные муцинозные опухоли печени отличаются менее прогрессивным ростом и практически не метастазируют, поэтому хирургическое лечение не показано [69]. Вместе с тем, другие авторы располагают опытом хирургического лечения пациентов с цистаденокарциномой с признаками инвазивного роста и метастазами в плевральную полость, а также вовлечением в процесс правого купола диафрагмы (в обоих наблюдениях больные умерли в течение года после резекций печени, от генерализации процесса) [47]. Аналогичные неудовлетворительные результаты представлены и корейскими хирургами которые считают, что такие пациенты имеют крайне неблагоприятный прогноз [40].

Тенденция внедрения в лечебную практику малоинвазивных технологий, наблюдаемая в последнее время, во многом преобразила подход к хирургическому лечению кистозных заболеваний печени, определив приоритет современных методик, в частности лапароскопических [19]. При условии, что опухоль находится в легкодоступной локализации и имеет небольшой размер - лапароскопическое лечение может быть успешным и полученные результаты, по сравнению с открытым доступом, - намного лучше [87]. Преимуществом данного доступа является минимизация интраоперационной кровопотери, уменьшение травматизации и более ранняя

активизация больного с уменьшением сроков госпитализации [33, 118]. Как показывает большинство сообщений в литературе, эффективность и количество рецидивов при лапароскопических операциях сравнимы с таковыми показателями при традиционных открытых вмешательствах [80, 121].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в настоящее время отсутствует единая точка зрения на определение показаний к оперативному лечению больных с непаразитарными кистами печени. [9, 16]. При этом повысилась роль миниинвазивных методик, к которым относятся чрескожные пункционные вмешательства под ультразвуковым контролем [9, 21], применение минидоступа [8] и лапароскопического доступа [1, 15]. Некоторые зарубежные и российские авторы полагают, что пункционная аспирация и другие подобные манипуляции, в том числе введение в полость 96% спирта, опасны, и в ряде наблюдений приводят к тяжёлым последствиям, таким как внутрибрюшное кровотечение [113, 55]. Другие авторы опровергают данное высказывание и предлагают, что при простых билиарных кистах, особенно больших (более 10см в диаметре), в том числе рецидивных, оптимальным объемом хирургического лечения является пункционно-дренажное с повторными сеансами алкоголизации эпителиальной выстилки кисты [9]. При лапароскопическом лечении простых билиарных кист методом выбора является лапароскопическая фенестрация с химической (96% этанол) и физической (электрокоагуляция) деэпителизацией внутренней стенки кисты [19].

Опыт различных специалистов указывает на необходимость проведения хирургического лечения при всех типах кистозных опухолей печени. Однако учитывая расхождения мнений ряда авторов, актуальным остается вопрос в определении рационального объема радикального оперативного вмешательства при данных нозологиях и уточнение технических особенностей выполнения этих операций. Так же остается неясным

вопрос о необходимости выполнения анатомических резекций печени у больных с злокачественными кистозными опухолями печени

1.5. Морфологическое, иммуногистохимическое исследования и отдаленные результаты хирургического лечения.

В последние годы отмечается рост числа публикаций по изучению ценности морфологического исследования в периоперационном периоде [152, 150].

Так, макроскопически опухоль имеет шаровидную форму с бугристой поверхностью, на которой четко определяются множество сосудистых структур. Большинство кистозных опухолей являются многокамерными образованиями, размерами от 2,5 до 28см (средний размер - 15см), отделенными друг от друга внутренними перегородками [49]. Внутренняя поверхность полости обычно гладкая [115]. Наличие внутренних перегородок является патогномичным для цистаденом и является ключевым отличием от простых билиарных кист, которые, как известно, практически во всех случаях имеют одну полость [140, 115]. Внутренние полости кистозной опухоли заполнены прозрачной или мутной жидкостью, которая может быть как серозной, так и муцинозной [99]. Объем жидкости в КОП может достигать до 4200 мл [116]. Гнойное содержимое выявляется значительно реже. В ряде случаев выявляют множественные полиповидные массы, включения ткани, папиллярные разрастания [49, 99, 163] и кровоизлияния в полость кистозной опухоли, что может являться косвенными признаками малигнизации [163].

Микроскопически кистозные опухоли печени являются гетерогенными по клеточному составу и строению стромы [12]. Стенка цистаденомы состоит из трех слоев [99, 160]: первый слой (внутренняя поверхность) – выстлан билиарным эпителием, находящимся на базальной мембране, второй слой – стромальный слой, который может вообще отсутствовать или в котором можно выявить овариоподобную выстилку (толщина слоя 1-3мм) и третий

слой (наружный слой) - фиброзная ткань. У мужчин лежащая в основе клеточная строма чаще всего гиалинизируется, в то время как у женщин периодически веретенообразные клетки образуют слой, который упоминается в литературе как овариоподобная строма [73].

Примерно в 20% случаев имеются явления кишечной метаплазии выстилающего эпителия кистозной опухоли [49]. Тяжелые архитектурные перестройки, гиперхромность, увеличение митозов, нарушение полярности клетки и многослойность стенки КОП свидетельствует о дисплазии билиарного эпителия и начале процессов малигнизации гепатобилиарной цистаденомы [49, 92, 83]. Малигнизированные эпителиальные клетки имеют типичные характеристики аденокарциномы и только в очень редких случаях имеют вид саркомы [145].

При световой микроскопии внутренняя поверхность цистаденомы выстлана многослойным цилиндрическим (реже - плоским) эпителием, содержащим эпителиальные клетки, продуцирующие муцин [137], который легко определяется с помощью специальных красителей [138]. Эти клетки в большинстве случаев кистозных опухолей печени содержат эозинофильную цитоплазму с центрально расположенным ядром [28].

В случаях серозной цистаденомы лишь единичные случаи заболевания подвергались малигнизации [49]. Морфологически злокачественная трансформация характеризуется папиллярным или тубуло-папиллярным типами, с инвазией в нижележащие слои, в частности в строму [83]. Необходимо тщательно проводить морфологическую оценку кистозных опухолей печени, т.к. злокачественная трансформация может проявляться очагово и, часто выявляется только после полного хирургического удаления опухоли [47]. По мнению американских морфологов, клеточная атипия или дисплазия эпителиальной выстилки цистаденом не является достаточным признаком малигнизации доброкачественных кистозных образований [49]. С другой стороны, существуют достаточно серьезные предпосылки

злокачественной трансформации цистаденом, особенно у пациентов, перенесших паллиативные операции (фенестрация, пункция кист и др.) [151].

Эпителиальные клетки, содержащие муцин выделяют кератин билиарного типа, эпителиальный мембранозный антиген, раковоэмбриональный антиген (СЕА) и муцин-продуцирующие антигены или муцины [27, 28].

За последние несколько лет были определены несколько типов муцинов (MUCs), свойственных для различных доброкачественных и злокачественных заболеваний брюшной полости: MUC1-9, MUC11-13, MUC15-17 [155, 67, 109]. Анализ литературы показывает, что наибольший интерес при кистозных заболеваниях печени представляют следующие муцины: MUC1 - связанный с мембраной белок, который обнаруживается практически во всех эпителиальных тканях [63], MUC2 - секреторный муцин кишечного типа и выделяется в основном бокаловидными клетками кишечника [85, 67], MUC3 определяется в желчном пузыре и желчных протоках печени [119], а также MUC5AC и MUC6 - секреторные муцины желудочного типа. Иммуногистохимически MUC5AC выделяется в основном на поверхности слизистых клеток кардии, дна и антрального отдела желудка, а MUC6 секретруется железами, находящимися в пилорическом отделе желудка [85]. Билиарные клетки внутрипеченочных желчных протоков постоянно секретируют MUC3 и MUC6, в то время как MUC5AC определяется значительно реже [119]. Однако как показывают многие исследования, в случаях гепатобилиарных цистаденом чаще всего определяются MUC1, MUC5AC и MUC6 и практически всегда отрицательная реакция на MUC2 и MUC3 [125]. Также имеются некоторые данные о том, что при повышенной экспрессии MUC1 или MUC2 риск злокачественной трансформации и неблагоприятного прогноза значительно выше [125].

Еще один маркер билиарных цистаденом - фактор роста гепатоцитов (HGF) и его рецептор, тирозинкиназа (c-met), которые являются

стимуляторами пролиферации клеток билиарного эпителия [50, 51], клеток гепатоцеллюлярной карциномы, а также ткани яичника [110]. Различные типы HGF и c-met могут определяться как в нормальной так и в опухолевой тканях легких, почек, щитовидной и поджелудочной железах, печени и яичниках [78, 50]. По мнению ряда авторов уровень HGF/c-met в случаях ЦА, а также ЦАК, гепатоцеллюлярного рака или других первичных злокачественных опухолях печени, значительно увеличивается, как и риск злокачественной трансформации [122, 91]. Это представляет практический интерес, т.к. HGF/c-met обычно влияют на клеточную дифференцировку и определяют формирование клеточной стромы [102], в том числе овариоподобной [110]. В связи с этим HGF/c-met в первую очередь является одним из основных активаторов гепатоканцерогенеза [76, 122]. Ряд авторов подтвердили, что в случаях гепатобилиарной цистаденомы было отмечено незначительное увеличение уровня HGF и значительное повышение c-met, а у простых билиарных кистами увеличения HGF/c-met замечено не было.

По мнению большинства морфологов мира овариоподобная строма чаще характеризуется отрицательной иммунореактивностью на эстрогеновые, прогестероновые рецепторы и к альфа-ингибину [45, 25]. Однако периодически в литературе встречаются противоположные данные, утверждающие, что наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов является патогномичными признаками гепатобилиарной цистаденомы [117, 141, 159]. Выработка эстрогена и прогестерона не всегда связана с онкогенезом, а может лишь являться вторичными признаками основного заболевания. Например, экскрецию эстрогена может осуществлять билиарный эпителий при первичном билиарном циррозе [77]. Некоторые авторы предполагают, что выделение эстрогена и прогестерона происходит в зарождающейся цистаденоме, и такая нестабильность гормонального фона у женщин способствует росту опухолей [161].

Еще одним признаком билиарной цистаденомы является положительная реакция на виментин и альфа-актин гладких мышц, которые вырабатываются в стромальном слое миофибробластами и миоэпителиальными клетками [26]. Выделение альфа-актина коррелирует с увеличением уровня прогестерона и эстрогена в крови [156, 111]. Например, в случае с применением оральных контрацептивов [134]. Все эти данные подтверждают, что роль эстрогенов и прогестеронов в росте кистозных опухолей очень важна [123, 137].

Учитывая возможности современных методов иммуногистохимической диагностики остается неясным вопрос о роли различных биомолекулярных факторов кистозных опухолей печени и их влияния на отдаленные результаты лечения.

Вследствие медленного прогрессирования кистозных опухолей печени, прогноз после адекватной резекции печени достаточно благоприятный [89, 73, 143, 129, 154, 139]. В случае инвазивной цистаденокарциномы наилучшая выживаемость может быть достигнута при условии отсутствия отдаленных метастазов на момент проведения хирургического лечения [139]. При повышенном риске рецидива заболевания, например, при неполном удалении кистозной опухоли необходимо проводить тщательное динамическое наблюдение с выполнением МСКТ и/или МРТ-исследования 1 раз в год [154].

Считается, что в случаях ЦА и ЦАК печени с овариоподобной мезенхимальной выстилкой прогноз наиболее благоприятный [99].

Вызывает интерес наблюдение японских хирургов из Нагои, которые описывают рецидив гистологически верифицированной цистаденомы через 4 года после первичного хирургического лечения, и только после выполнения повторной резекции печени морфологически был подтвержден диагноз цистаденокарциномы [90]. Так же канадскими хирургами описаны случаи хирургического лечения 4 больных с цистаденомами печени, у одного из которых диагностирован рецидив заболевания после выполненной фенестрации. Более обнадеживающие результаты в виде отсутствия рецидива

заболевания, получены у пациентов с цистаденомами и цистаденокарциномами печени, перенесшими радикальные резекции печени [54].

Аналогичной точки зрения придерживаются и греческие хирурги, которые имеют опыт лечения 3 пациентов с кистозными образованиями печени (2 цистаденомы и 1 цистаденокарцинома). Выполнение радикальных анатомичных резекций позволило этим хирургам избежать рецидива заболевания в сроки 1–8 лет после операции [143].

Как и большинство зарубежных авторов, отечественные хирурги также являются сторонниками проведения радикальных хирургических вмешательств не только при цистаденокарциномах, но и при цистаденомах печени. По их мнению, такой радикальности следует придерживаться даже при экстраорганной локализации кистозных опухолей [2].

Многочисленные клинические наблюдения показывает, что существуют определенные трудности дифференциальной диагностики и лечения кистозных опухолей печени. Ошибки в диагностике приводят к неоправданно длительному динамическому наблюдению, заканчивающемуся озлокачиванием цистаденом, либо к проведению нерадикальных операций, которые приводят к рецидиву заболевания.

В связи с этим актуальным представляется изучение возможностей современных методов лучевой, лабораторной, морфологической и иммуногистохимической дифференциальной диагностики истинных билиарных кистозных опухолей печени и непаразитарных кист печени, а также других кистозных очаговых образований печени.

Все это указывает на необходимость уточнения основных критериев диагностики кистозных опухолевых образований печени и создания единого алгоритма диагностики. Также необходимо определение рациональной тактики лечения и изучение отдаленных результатов в зависимости от

объема хирургического вмешательства, определение прогноза выживаемости после выполненного хирургического лечения.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Дизайн исследования. Методы отбора больных и объем выборки.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 46 больных, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с января 2000 года по июль 2015 года. Пациентам были выполнены как большие (удаление 3 и более сегментов - n=15), так и малые резекции печени (удаление менее 3 сегментов по классификации Couinaud - n=27). В случае невозможности проведения радикального удаления опухоли – миниинвазивное лечение - n=2).

Проведено исследование до- и интраоперационных данных, а также непосредственных результатов лечения этих больных. Пациенты были отобраны для исследования путем сплошной выборки с использованием историй болезни.

Критерии включения в исследование: больные, получавшие лечение по поводу кистозных и кистозно-солидных опухолей печени как доброкачественных (цистаденомы), так и злокачественных (цистаденокарциномы).

Критерии исключения из исследования: больные, оперированные по поводу эхинококкоза, альвеококкоза и абсцессов печени, гепато- и холангиоцеллюлярного рака, кистозной формы метастазов рака яичника. В трех случаях после удаления опухоли при проведении морфологического исследования были выявлены непаразитарные кисты печени, в 1 случае – ангиомиолипома, у 1 пациента - тератома при этом диагноз до операции указывал на принадлежность заболеваний к цистаденомам. Эти больные так же исключены из исследования.

После обследования и проведенного хирургического лечения из исследования было исключено 8 пациентов: 3 - с кистозной формой метастазов рака яичника.

Нулевые гипотезы:

- при выявлении кистозных образований печени отсутствует оптимальная схема дифференциальной диагностики;
- при проведении хирургического лечения отсутствуют методы, на основании которых определяется алгоритм хирургической тактики;
- при выполнении срочного и планового морфологического исследования отсутствуют патогномоничные бимолекулярные маркеры кистозных опухолей печени.

2.2. Протокол обследования больных.

Оценку дифференциальной диагностики проводили по данным клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Больные были обследованы по стандартному протоколу, используемому в отделении для пациентов с заболеваниями печени, включавшему:

- 1) клиническое обследование;
- 2) лабораторные методы исследования: уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарная формула, тромбоциты, билирубин, альбумин, мочевины, креатинин, белок, трансаминазы крови; исследование свертывающей системы крови: определение уровня активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, фибринолитической активности; исследования уровня онкомаркеров крови: раково-эмбрионального антигена, ракового антигена и альфафетопротеина.
- 3) Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме в режимах цветового доплеровского картирования для оценки кровотока по магистральным сосудам печени, их вовлечения в опухолевый процесс и оценки кровотока в перегородках опухоли.
- 4) Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием;

5) Магнитно-резонансное исследование (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ)

6) Цитологическое исследование содержимого кистозных опухолей с определением уровня онкомаркеров (раково-эмбрионального антигена, ракового антигена)

7) Патоморфологическое исследование удаленной опухоли или стенки кистозного образования на интраоперационном этапе с применением иммуногистохимического анализа.

Данные УЗИ в сочетании с цветовым доплеровским картированием, МСКТ, МРТ/МРХПГ, цитологии и патоморфологии с иммуногистохимией оценивали по протоколам исследований.

При оценке анамнеза принимали во внимание пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть которых оценивали по шкале ASA; у пациентов, оперированных (как открытым, так и малоинвазивным способом) по поводу кистозных образований печени, оценивали объем ранее проведенной операции, течение послеоперационного периода, частоту и количество контрольных обследований, сроки возникновения рецидива.

Определение уровня гемоглобина, гематокрита выполняли с помощью аппарата: «гематологический счетчик «Swelab Auto Counter AC 920 EO+» (Boule Medical AB, Швеция), оценку уровня билирубина, альбумина, трансаминаз проводили с помощью аппарата: «автоматический биохимический анализатор I Lab 650» (Shimadzu Corporationon Instrumentation Laboratory, Япония), оценку коагулограммы проводили с помощью аппарата: «автоматический коагулометрический анализатор ACL 9000» (Instrumentation Laboratory Co, Япония).

Ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование до 2007года проводили на аппарате «Sonoline Elegra» (Siemens, Германия). С 2007 года исследование выполняли на аппарате «VOLUSON 730 proV» (General Electric, США).

Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование до 2008 года выполняли с помощью аппарата «Philips Secura» (Philips, Нидерланды), с 2008 года - «Philips Brilliance 64» и «Philips Brilliance CT» (Philips, Нидерланды). Все исследования проводили с болюсным внутривенным контрастированием, с последующей оценкой четырех фаз исследования: нативной, артериальной, венозной и отсроченной.

По данным МСКТ оценивали размер образования в максимальном измерении, количество пораженных сегментов и локализацию опухоли, наличие перегородок с кровотоком (сравнивали с данными ультразвукового исследования), плотность содержимого, близость к воротной вене, печеночными венами и артериям, нижней полой вене. Также исключалось наличие отдаленного метастазирования в случае злокачественного процесса.

Магнитно-резонансное исследование с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией проводили на аппарате «Philips Intera 1T» (Philips, Нидерланды) до 2010 года, с 2010 года - «Philips Achieva 3T» (Philips, Нидерланды) с применением контрастного препарата «примовист», «гадовист» или «магневист» (Bayer Schering Pharma, Германия), «омнискан» (Nycomed, Швейцария).

По данным МРТ/МРХПГ оценивали накопление контрастного препарата в стенках кистозной опухоли и перегородках, расширение желчных протоков проксимальнее кистозной опухоли («масс-эффект») и связь с протоковой системой печени. Также оценивали наличие включений ткани, в просвете опухоли (в сопоставлении с данными ультразвукового исследования), исключали присутствие геморрагического или белкового компонента.

Цитологическое исследование содержимого кистозных опухолей проводили с помощью светового микроскопа «Eclipse E400» (Nikon, Япония).

Определение уровня онкомаркеров крови и содержимого опухолей до 2010 года проводили с помощью анализатора «AxSym» (Abbott, США), после 2010 года на анализаторе «Architect 1000sr» (Abbott, США).

Патологоморфологическое исследование (как срочное, так и плановое) до 2010 года проводились помощью микроскопа «DMLB» (Leica, Германия), после 2010 года - «Axio Imager A2» (Carl Zeiss, Германия).

Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью аппарата «Lab Vision Autostainer 360» (Thermoscientific, Великобритания) с применением антител «CK7», «CK19», «PR», «CDX2», «p53» (Dako, Дания) и «ER», «MUC1», «S100p», «Ki67», «MUC2» (Cellmarque, США).

По данным иммуногистохимии оценивали наличие биомолекулярных маркеров цистаденом и цистаденокарцином, при этом определяли слой, в котором происходила экспрессия этих маркеров. В ряде случаев исключали принадлежность опухолей к цистаденомам.

Миниинвазивное хирургическое лечение осуществляли с помощью лапароскопической техники Karl Storz (Германия), или на роботическом хирургическом комплексе «da Vinci» (IntuitiveSurgical, США).

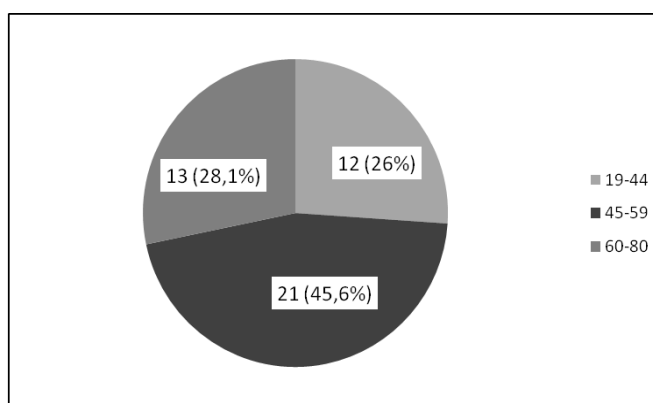
Криодеструкцию проводили с помощью аппликаторов из сплава никеля и титана «Matek-Sma Ltd» (Россия).

2.3. Характеристика больных.

2.3.1. Общая характеристика больных.

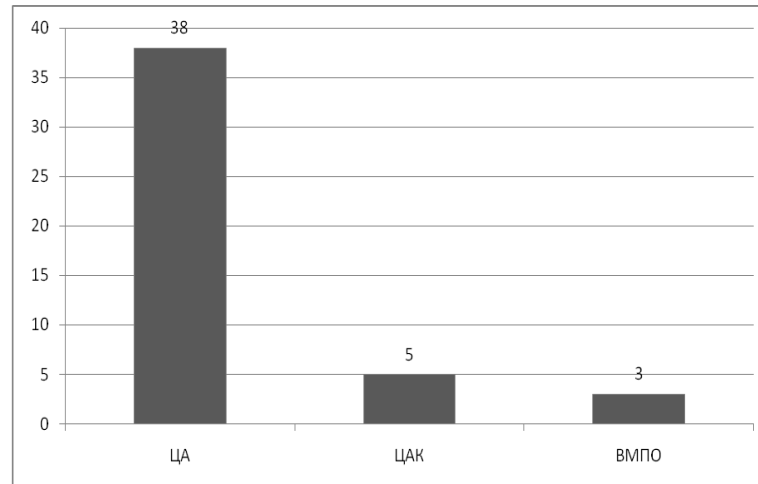
Из 46 пациентов с КОП, женщин было 45 (97,8%), мужчин - 1 (2,1%). Средний возраст больных составил $51,7 \pm 11,6$ (24 - 76) года. Распределение по возрасту, согласно классификации ВОЗ [38], представлено на рисунке 1. Почти половину больных (45,6%) составили люди зрелого возраста.

Рисунок 1. Распределение больных по возрасту.



Как представлено на рисунке 2, большая часть больных находилась на лечении по поводу цистаденом. Значительно ниже по частоте встречаемости были цистаденокарциномы и внутритротоковая папиллярно-муцинозная опухоль билиарного типа.

Рисунок 2. Распределение больных по диагнозу.



2.3.2. Осложнения основного заболевания.

Осложненное течение основного заболевания выявлено у 15 (32,6%) больных. Самыми распространенными осложнениями были билиарная гипертензия, острый холангит и механическая желтуха (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика осложнений заболевания.

Структура опухоли	Число больных с различными осложнениями (n (%))						Стриктура ОЖП	Итого	p
	Желтуха	Холангит	Билиарная гипертензия	Портальная гипертензия Асцит.	Разрыв опухоли	Нагноение содержимого			
ЦА (n=38)	1 (2,6)	1 (2,6)	3 (7,8)		1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	8 (21)	>0,05
ЦАК (n=5)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	1 (20)				4 (80)	>0,05
ВМПО(n=3)			1 (33)		2 (66)			3 (100)	>0,05
всего (n=46)	2 (4,3)	2 (4,3)	5 (10,8)	1 (2,1)	3 (6,5)	1 (2,1)	1 (2,1)	15(32)	

У 4 пациентов осложненное течение основного заболевания проявлялось симптомокомплексом (сочетания билиарной гипертензии, острого холангита и механической желтухи).

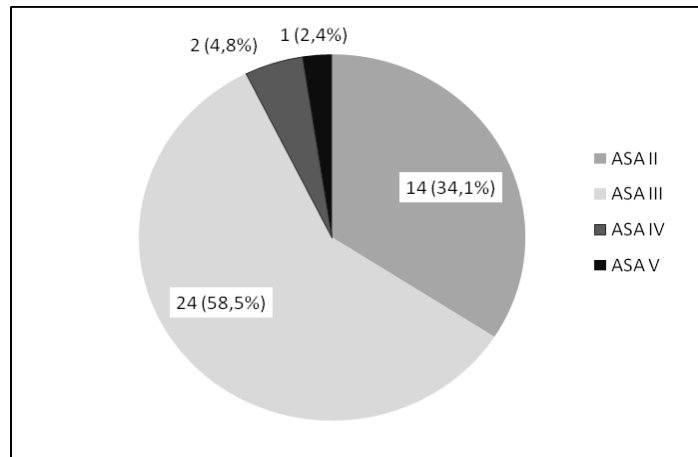
У троих больных с частичным разрывом опухоли, проведены экстренные хирургические лечения.

У 4 (80%) из 5 больных с цистаденокарциномами были выявлены осложнения заболевания, при этом в случае цистаденом этот показатель составил 8 (21%) пациентов.

2.3.3 Оценка физического статуса и сопутствующих заболеваний.

Физический статус больных оценен по шкале ASA у 41 пациента (рис. 3). Наибольшее число больных (92,6%) имели умеренный риск оперативного вмешательства (класс II, III).

Рисунок 3. Физический статус больных по шкале ASA



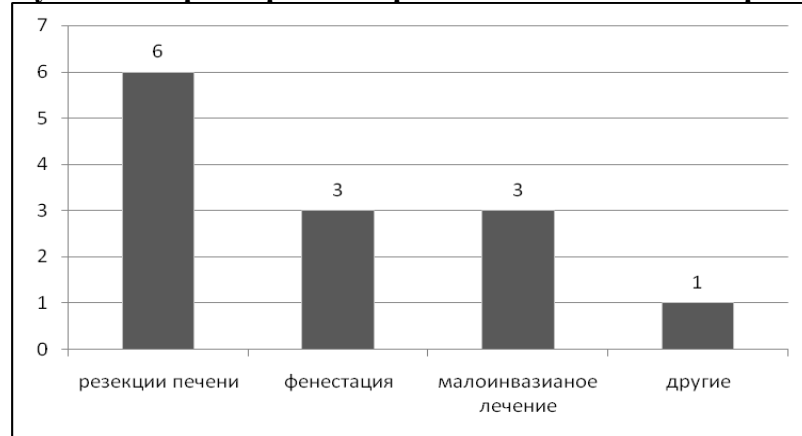
У пациентов с физическим статусом ASA II, III основной сопутствующей патологией являлась артериальная гипертония 2-3 степени, сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести и ожирение 1-2ст.

У 2 пациентов физический статус ASA IV был обусловлен хронической венозной недостаточностью и варикозным расширением вен нижних конечностей в системе малой и большой подкожной вен СЕАР 3. У 1 больного с физическим статусом ASA V была артериальная гипертония 3 степени, эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу коксартроза в анамнезе.

Из 46 пациентов, 13 (28,2%) человек было оперировано ранее по поводу кистозных образований печени. Из них резекции печени (сегментарные, субсегментарные или перицистэктомии), выполнялись у 6 (46,1%) пациентов; малоинвазивные вмешательства (пункционно-дренажное лечение с этапами химической абляции 95% спиртом или склерозированием) при кистозных заболеваниях печени были проведены в 3 (23%) случаях. У одной пациентки по поводу механической желтухи (на фоне сдавления опухолью ГДС) ранее была

выполнена холецистэктомия, холедохотомия, дренирование холедоха по-Керу и чрескожное чреспеченочное наружновнутреннее дренирование протоков правой доли печени (рис. 4).

Рисунок 4. Характеристика ранее выполненных операций.



2.3.4. Характеристика методов диагностики.

Устанавливая программу обследования больных кистозными образованиями печени мы ставили следующие задачи: 1) выявление специфических изменений в лабораторных показателях, в том числе оценка уровня онкомаркеров в крови и в содержимом опухолей, 2) определение специфической лучевой семиотики, характерной для КОП: выявление внутриполостных опухолевых изменений, локализации опухолей и количество пораженных сегментов, связи с магистральными сосудисто-секреторными структурами печени; 3) исключение метастатического поражения в случае злокачественных КОП.

Всем больным проведено исследование общего анализа, биохимического анализа крови, коагулограммы. Из 46 больных уровень СА 19-9 в крови оценен у 34 (73,9%) пациентов, уровень РЭА - у 31 (67,3%) пациентов, АФП у 28 (60,8%) пациентов.

Из 46 больных УЗИ брюшной полости с доплерографией выполнили 44 (95,6 %) пациенту: у 33 (75%) выявлены внутренние перегородки с наличием в них артериального кровотока, у 20 (45,4%) выявлены включения ткани в просвете опухоли различного характера (солидный компонент, дочерние кисты кальцинаты или осадок).

СКТ брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием выполнили 42 (91,3%) пациенту. У 37 (88%) пациентов отмечено наличие внутренних перегородок и у 15 (40,5%) из них присутствовал артериальный и венозный кровоток. Кальцинаты в опухоли выявлены у 16 (38%) пациентов. У двух пациентов с ЦАК обнаружено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (по ходу гепатодуоденальной связки и в забрюшинном пространстве). Так же по данному исследованию нами оценивалось прилежание опухоли к основным сосудисто-секреторным структурам печени и нижней полой вене.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ) выполняли у 27 (58,6%) пациента. По результатам исследования у 16 (59,2%) пациентов выявлены включения ткани в просвете опухоли различного характера (наличие солидного компонента или дочерних кист в просвете, присутствие белковых или жировых включений и продуктов распада гемоглобина). Достоверной связи кистозных опухолей с протоковой системой ни у одного пациента выявлено не было. Расширение желчных протоков проксимальнее кистозной опухоли было выявлено у 11 пациентов, что объяснялось сдавлением опухоли конfluence желчных протоков.

Цитологическое исследование содержимого кистозной опухоли проведено 41 (89,1%) пациенту, в т.ч. 12 больным - до операции (материал был получен пункционным путем под УЗИ-контролем). Оценивалось наличие атипичных и эндокринных клеток, а так же уровень онкомаркеров, который был определен у 21 (45,6%) пациентов. Микробиологическая картина содержимого КОП оценена у 30 (65,2%) пациентов.

2.3.5. Методики лечения.

Из 46 пациентов оперированы 42 (91,3%) человека. Двум пациентам операции не выполнились вследствие отказа от хирургического лечения и 2 (4,3 %) пациентам в связи с распространенностью опухолевого процесса на магистральные сосуды и замещение практически всех сегментов печени.

В 2 (4,5%) случаях операции проводились лапароскопическим доступом; у 3 (6,8%) пациентов применялась робот-ассистированная хирургическая технология.

В предоперационном периоде 12 (27,2%) пациентам выполнена пункция или дренирование кистозных опухолей под УЗИ-контролем с целью дооперационной диагностики заболевания (цитологическое исследование), снижения давления в кистозной опухоли, а также для профилактики разрыва кистозной опухоли (при больших размерах образований).

В одном случае пациентке с механической желтухой с целью дренирования желчных протоков и купирования механической желтухи была выполнена эндоскопическая ретроградная холангиография с папиллосфинктеротомией и стентированием холедоха.

Девяти (20,4%) больными выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) с целью маркирования печеночных вен и профилактики оставления резидуального участка опухоли.

У 31 (70,4%) пациентов выполнялось срочное интраоперационное морфологическое исследование стенки кистозной опухоли.

Средний уровень интраоперационной кровопотери составил $616,5 \pm 607,8$ (10 – 2500) мл.

Средний койко-день составил $25,5 \pm 11,2$ (10 - 69). Послеоперационный койко-день составил $15,4 \pm 9,4$ (7 - 56). При применении лапароскопического доступа средний послеоперационный койко-день составил $18,5 \pm 12$, а при использовании роботического хирургического комплекса «daVinci» - $9,3 \pm 1,5$ койко-дней.

2.4. Характеристика патологоморфологического и иммуногистохимического исследований.

При патоморфологическом исследовании из 42 оперированных пациентов у 36 (86,3%) подтвержден диагноз муцинозной кистозной опухоли, у 3 (11,3%) пациентов - цистаденокарцинома, у 3 (6,8%) - внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоли билиарного тракта с высокой и средней степенью

дисплазии эпителия. Эпителиальная выстилка кистозных опухолей была разнообразна (табл. 2).

Таблица 2. Эпителиальная выстилка КОП.

Структура опухоли	Количество больных (n (%))				p – критерий
	Кубический эпителий	Цилиндрический эпителий	Железистый эпителий	Смешанный эпителий	
ЦА (n=36)	18 (50)	12 (33)		6 (16)	0,2
ЦАК (n=3)			1 (33)	2 (66)	0,2
ВПМО (n=3)		2 (66)	1 (33)		0,2
Всего (n=42)	18 (42,8)	14 (33)	2 (4,7)	8 (19)	

В одном случае ВПМО билиарного типа была выявлена кишечная метаплазия, а при тератоме эпителий выстилающий полость кистозного образования был представлен многослойным ороговевающим, местами однослойным плоским и мерцательным.

Иммуногистохимическое исследование проведено у 22 (47,8%) пациентов (16 ЦА, 3– ЦАК и 3 - ВМПО).

Произведен анализ уровня экспрессии биомолекулярных маркеров СК7, СК19, ER, PR, MUC1, S100p, CDX2, p53, Ki67 эпителием, выстилающим внутреннюю поверхность кистозного образования, стромальным компонентом или непосредственно самой опухолью (табл.3).

Таблица 3. Уровень экспрессии антител*.

Маркер	Цистаденомы (n=16)		Цистаденокарциномы (n=3)			ВПМО (n=3)	
	Строма	Эпителий	Строма	Эпителий	Опухоль	Строма	Эпителий
СК7	-	+++	-	+++	+++		+++
СК19	-	+++	-	+++	+++		+++
PR	++	-	+++	-	-		-
ER	++	-	+	-	-		-
CDX2	-	+	-	++	++	-	++
p53	+	++	-	++	++	-	+
MUC1	-	++	-	++	++	-	++
MUC2	-	++	-	+++	-	-	+++
S100p	-	+	-	+	+	-	++

*+ - низкий, ++ - умеренный, +++ - высокий уровень экспрессии.

2.5. Статистическая обработка материала.

Для обработки данных применен пакет прикладных программ «Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 10» для WINDOWS.

Для анализа использовали параметрические критерии - t-критерий для зависимых и независимых выборок. Из методов непараметрической статистики использовали парный критерий Манн-Уитни. Анализ корреляционно-регрессионных взаимоотношений между группами осуществляли с помощью коэффициента Пирсона.

Глава 3. Диагностика кистозных опухолей печени.

3.1. Клиническое обследование.

У 37 (80,4%) из 46 исследуемых пациентов выявлено наличие жалоб на боли и тяжесть в правом подреберье, из них 29 (78,3%) были с цистаденомами, 5 (13,5%) с цистаденокарциномами и 3 (8,1%) с внутривнутрипротоковым папиллярным раком билиарного типа. Восемь (17,3%) пациентов жаловались на выраженную слабость, 5 (10,8%) – на пальпируемую опухоль. У 15 (32,6 %) человек клинические проявления заболевания характеризовались симптомокомплексом (механическая желтуха, сочетаемая с кожным зудом и острым холангитом или болевой синдром с потерей массой тела и выраженной слабостью). У 4 (8,6%) пациентов обнаружено проявление механической желтухи (табл. 4).

Таблица 4. Клинические проявления заболевания.

Характер проявлений	Число пациентов, n (%)			
	ЦА (n=38)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=3)	Всего
Боли и тяжесть в правом подреберье	29 (76,3)	5 (100)	3 (100)	37 (80,4)
Потеря массы тела	-	1 (20)	-	1 (2,1)
Слабость	5 (13,1)	2 (40)	1 (33)	8 (17,3)
Кожный зуд	4 (10,5)	-	-	4 (8,6)
Холангит (гипертермия с ознобом)	2 (5,2)	1 (20)	1 (33)	4 (8,6)
Пальпируемая опухоль	1 (2,6)	4 (80)	-	5 (10,8)
Желтуха	2 (5,2)	1 (20)	1 (33)	4 (8,6)
Бессимптомное течение	8 (21)	0	0	8 (17,3)

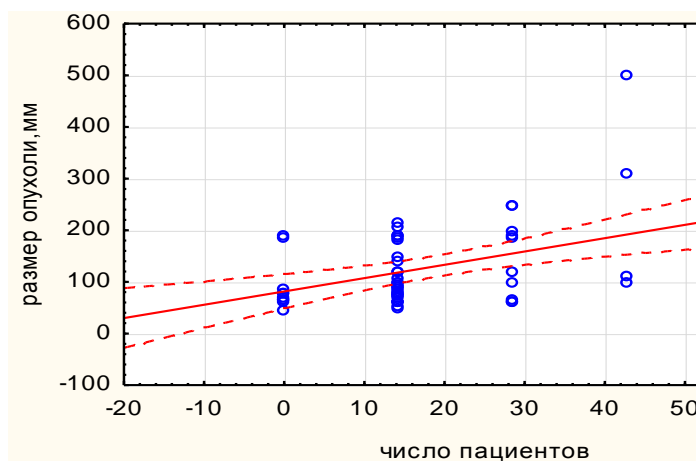
Как видно из таблицы наиболее частыми жалобами были боли и тяжесть в правом подреберье. При этом отмечено, что в 4 из 5 наблюдениях цистаденокарцином опухоль пальпировалась через брюшную стенку. Бессимптомное течение заболевания в 17,3% было обнаружено только при цистаденомах, в 1 случае эхинококкоза и метастаза рака яичника в печень. У 1 пациента потеря массы тела составила 24 кг за 6 месяцев. Достоверной разницы клинических проявлений в наблюдениях доброкачественных и злокачественных КОП не было ($p > 0,05$).

Согласно результатам оценки клинических проявлений исследуемых пациентов, выявлено, что при бессимптомном течении выявленного кистозно-

солидного образования печени в 14,5% предполагается наличие цистаденомы, а в 1,8% простой кисты ($p=0,03$).

Учитывая отсутствие выраженных клинических проявлений нами оценена зависимость размеров опухоли от прогрессирования симптомов заболевания (рис. 5).

Рисунок 5. Взаимосвязь клинических проявлений и диаметра опухоли.



Как видно на рис. 5, даже при минимальных размерах образования (до 60мм) симптомы прогрессировали. Это обусловлено локализацией опухоли в центральных сегментах печени, вблизи магистральных сосудисто-секреторных структур гепатодуоденальной связки.

Таким образом, выявлена средняя корреляцию между нарастанием клинических проявлений заболевания от размеров опухоли (коэффициент Пирсона $r = 0,45$).

Проведенный анализ клинической картины исследуемых пациентов подтвердил, что специфические проявления заболевания отсутствуют, а большинство симптомов обусловлено растяжением капсулы печени или сдавлением близлежащих органов.

3.2. Лабораторные методы исследования и оценка роли уровня онкомаркеров крови.

Клинический и биохимический анализы крови являются скрининговыми исследованиями и оцениваются у всех пациентов. При этом согласно данным таблицы 5, изменения показателей крови были практически незначимы.

Таблица 5. Изменения в клиническом анализе крови.

Характер изменений	Число пациентов, n		
	ЦА (n=38)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=3)
Анемия	4 (10,5)	3 (60)	1 (33)
Лейкоцитоз		1 (20)	1 (33)
↑СОЭ	15 (39,4)	4 (80)	2 (66)
↑Эозинофилов	8 (21)	2 (40)	
Тромбоцитопения	4 (10,5)	1 (20)	1 (33)

При оценке взаимосвязи изменений в клиническом анализе крови прослеживается прямая связь между ЦА и ЦАК (коэффициент Пирсона $r = 0,8$), а так же между ЦАК и простыми кистами ($r = 0,87$, $p = 0,03$). Это указывает, что у кистозных опухолей печени нет специфических изменений в общем анализе крови, указывающих на принадлежность к степени злокачественности.

В таблице 6 указаны результаты биохимического анализа крови у пациентов с КОП.

Таблица 6. Изменения в биохимическом анализе крови.

Характер изменений	Число пациентов, n		
	ЦА (n=38)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=3)
Гипербилирубинемия	4 (10,5)	2 (40)	1 (33)
Повышение азотистых оснований	1 (2,6)	-	1 (33)
Гипоальбуминемия	2 (5,2)	1 (20)	1 (33)
↑ЩФ	2 (5,2)	3 (60)	2 (66)
↓ПХЭ	1 (2,6)	1 (20)	1 (33)
↑Г-ГТ	12 (31,5)	3 (60)	2 (66)

Согласно данным таблицы можно отметить, что практически во всех наблюдениях цистаденокарцином ($p=0,01$) и внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей билиарного типа ($p=0,001$) изменения в биохимическом анализе крови соответствовали печеночно-почечной клеточной дисфункции (превышение уровня печеночных трансаминаз и азотистых оснований), особенно у пациентов с диаметром опухоли более 500 мм.

Средний уровень общего билирубина у 4 (7,2%) пациентов с механической желтухой составил $53,5 \pm 23,5$ (31,2– 79,1) мкмоль/л.

У всех больных была оценена свертывающая система крови (табл. 7)

Таблица 7. Нарушение показателей коагулограммы у больных с КОП.

Показатель	Превышение, n (%)
АЧТВ, сек	35 (76%)
Фибринолитическая активность, м/н	43 (93,4%)
МНО	16 (34,7%)

Согласно данным таблицы 7, оценка результатов коагулограммы обследуемых пациентов указывает о нарушении выработки факторов коагуляции у больных с КОП ($p=0,02$). При этом взаимосвязи структуры опухоли с нарушением показателей коагулограммы нами не выявлено (коэффициент Пирсона $r = 0,07$).

Средний уровень МНО составил $1,5 \pm 0,34$ ($1,3 - 2,7$). При этом ни один пациент не принимал препараты, влияющие на свертываемость крови.

Оценивая результаты лабораторных исследований, можно утверждать, что отклонения в клиническом и биохимическом анализах крови указывают на наличие осложнений заболевания, при этом специфических изменений для КОП в крови мы не выявили. С другой стороны у большинства больных отмечается нарушения выработки факторов коагуляции вне зависимости от степени злокачественности опухоли.

По результатам оцененного у 31 (67,3%) пациентов уровня РЭА в крови, следует отметить, что в группе больных с цистаденомой показатель практически не превышал допустимых значений. Однако в группах злокачественных опухолей у части пациентов было отмечено незначительное повышение уровня данного онкомаркера (табл.8).

Таблица 8. Уровень РЭА в крови.

Опухоль	РЭА, нг/мл	
	Превышение, n (%)	Среднее
ЦА (n=23)	2 (8,6)	$1,12 \pm 1,03$
ЦАК (n=5)	3 (60)	$5,35 \pm 3,55$
ВПМО (n=3)	2 (66)	$39,63 \pm 63,82$

Уровень РЭА в крови у пациентов с цистаденомами значимо не отличался от больных цистаденокарциномами и внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью билиарного типа ($p>0,05$). Так же не было достоверной разницы между группами пациентов с цистаденокарциномами и ВПМО ($p>0,05$).

Уровень СА 19-9 оценивался у 34 (73,9%) пациентов (табл.9).

Таблица 9. Уровень СА 19-9 в крови.

Опухоль	СА 19-9, ед/мл	
	Превышение, n (%)	Среднее
ЦА (n=25)	7 (28)	82,59±51,10
ЦАК (n=5)	4 (80)	409,22±252,25
ВПМО (n=3)	2 (66)	11062,77

Как видно из таблицы, в 28 % случаев в группе цистаденом уровень СА 19-9 превышал норму. В группах злокачественных опухолей было отмечено повышение уровня онкомаркера в 80 %: у 4 из 5 цистаденокарциномой и у 2 из 3 больных с внутрипротоковыми папиллярными муцинозными опухолями.

Уровень СА 19-9 в крови у пациентов с цистаденомами значимо не отличался от такового у больных цистаденокарциномами и внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью билиарного типа ($p>0,05$). Достоверной разницы в уровне онкомаркера между группами цистаденокарцином и ВПМО не было ($p>0,05$).

По результатам оценки уровня АФП у 28 (60,8%) пациентов обнаружено, что незначительное превышение уровня онкомаркера в крови было в 1 случае цистаденомы и одном - внутрипротокового папиллярного рака билиарного типа (табл.10).

Таблица 10. Уровень АФП в крови.

Опухоль	АФП, нг/мл	
	Превышение, n	Среднее
ЦА (n=20)	1 (5)	12,19±6,42
ЦАК (n=5)	0	3,61±2,99
ВПМО (n=3)	1 (33)	14,30±10,10

Уровень АФП в крови у пациентов с цистаденомами значимо не отличался от больных цистаденокарциномами и внутрипротоковой

папиллярно-муцинозной опухолью билиарного типа ($p>0,05$). Достоверной разницы в уровне онкомаркера между группами цистаденокарцином и ВПМО не было ($p>0,05$).

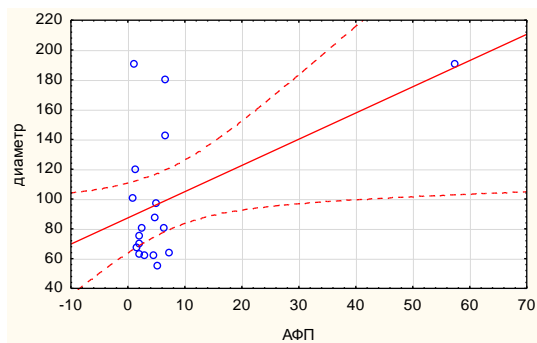
Проанализирована взаимосвязь уровня онкомаркеров в крови и размеров опухоли. Результаты исследования представлены в таблице 11.

Таблица 11. Зависимость уровня онкомаркеров от размеров опухоли.

Онкомаркер	Коэффициент корреляции Пирсона, r		
	ЦА (n=23)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=3)
РЭА	-0,27	-0,05	0,23
СА 19-9	-0,11	-0,13	0,27
АФП	0,49	-0,01	0,23

Согласно данным таблицы отмечено, что чем больше размер опухоли, тем наиболее вероятно превышение уровня АФП в крови в случаях цистаденом, что так же указано на рис. 6.

Рисунок 6. Корреляционный анализ уровня АФП и структуры опухоли.



Согласно данным графика выявлена положительная корреляция между превышением уровня АФП и размером опухоли, т.е. чем больше диаметр образования, тем выше уровень онкомаркера. Следует отметить, что у больных с ВПМО так же было превышение уровня всех онкомаркеров в равном количестве при увеличении размеров опухоли ($p=0,04$).

Таким образом, результаты наших клинических исследований указывают, что уровень РЭА и АФП практически не превышает нормальных значений как в случае цистаденом, так и при злокачественных образованиях. С другой стороны, наиболее достоверным показателем является повышение уровня СА 19-9 в крови. Так же следует отметить, что при увеличении

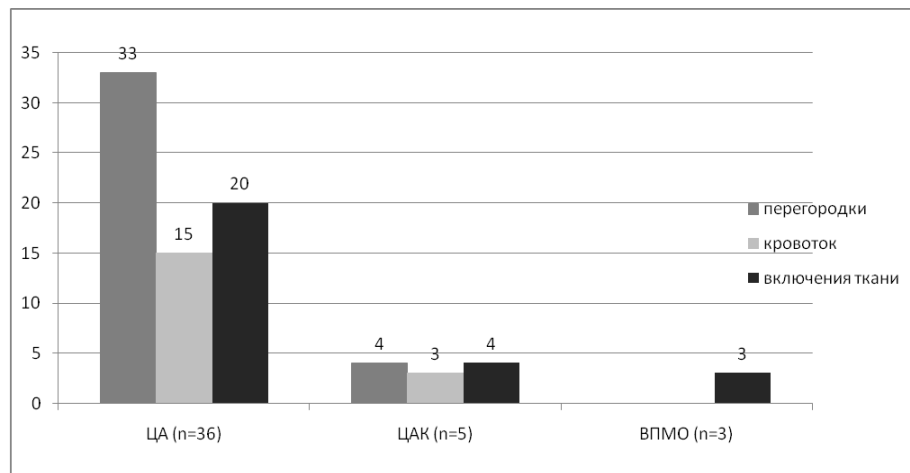
размеров опухоли в наблюдениях ЦА отмечается повышение уровня АФП ($p=0,02$).

3.3. Инструментальная диагностика.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме с применением цветового доплеровского картирования было выполнено у 44 (95,6%) пациента.

Увеличение печени выявлено у 28 (63,3 %) человек. Наиболее достоверными показателями считалось наличие перегородок в просвете опухоли с кровотоком, а так же включение тканей различного характера в просвете кистозного образования (рис. 7).

Рисунок 7. Результаты УЗИ органов брюшной полости.



Как видно на рисунке в 75 % цистаденом обнаружены перегородки в просвете опухоли, при этом в 41 % в них отмечается наличие как артериального, так и венозного кровотока ($p=0,01$). Включения ткани различного характера (солидный компонент, дочерние кисты, кальцинаты и осадок) присутствуют у 20 (55,5%) пациентов ($p=0,01$).

Следует отметить, что при внутрипротоковом папиллярном раке перегородки обнаружены не были, а включения ткани присутствовали во всех случаях, что часто затрудняет дифференциальную диагностику, в связи с чем этот параметр мы считаем недостоверным.

Характер выявленных в ходе исследования включений ткани в просвете опухолей представлен в табл.12.

Таблица 12. Характеристика опухолевых включений.

Характер включений	Число больных, n(%)		
	ЦА (n=38)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=3)
Солидный компонент	9 (25)		2 (66)
Дочерние кисты	6 (16,6)		
Осадок	3 (8,3)	1 (20)	
Смешанный компонент	1 (2,7)	3 (60)	
Кальцинаты	1 (2,7)		1 (33)
Всего	20 (55)	4 (80)	3 (100)

Согласно данным таблицы можно предполагать, что при злокачественном процессе включения в опухоли характеризуются смешанным типом (сочетания солидного компонента, наличие осадка и дочерних кист). Однако достоверной разницы характера опухолевых включений у больных с цистаденомами по сравнению с больными с цистаденокарциномами и внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью билиарного типа ($p=0,17$) не было, а так же не отмечено достоверной разницы между группами цистаденокарцином и ВПМО ($p=0,06$).

При оценке корреляционной взаимосвязи структуры опухоли с наличием внутрисполостных включений отмечена прямая взаимосвязь в группах цистаденом и ВПМО (коэффициент Пирсона $r = 0,56$), т.е. при выявлении внутрисполостных включений различного характера в просвете опухоли можно предположить злокачественную опухоль или ВПМО.

Таким образом, при анализе результатов данных УЗИ органов брюшной полости с цветовым доплеровским картированием, было выявлено, что при обнаружении кистозно-солидного образования печени с наличием включений ткани смешанного характера в просвете опухоли кровоснабжающихся перегородок, предполагается цистаденокарцинома, а при отсутствии перегородок - внутрипротоковый папиллярный рак.

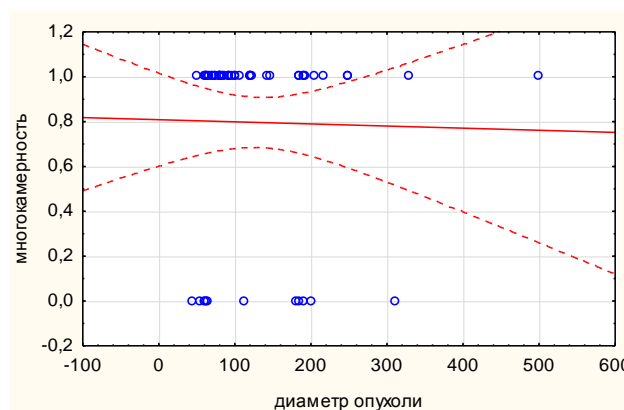
Чувствительность представленного метода диагностики составила 84,3%, специфичность –70%, общая точность 86,4%.

При выявлении многокамерного кистозного образования на скрининговых исследованиях у 42 (91,3%) пациента было выполнено СКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Целью исследования считалось определение характера содержимого кистозной опухоли (т.е. исключение пристеночных разрастаний в полости опухоли), а также поиск отдаленных метастазов при подозрении на злокачественную трансформацию.

По результатам исследования у 37 (88%) пациентов были обнаружены перегородки в опухоли с наличием кровотока у 15 (40,5%) человек. Согласно полученным данным наиболее значимыми выявляемыми структурами являлись внутрисполостные включения ткани различного характера, обнаруженные в 10 (23,8%) случаях, а так же наличие кальцинатов - у 16 (38%) пациентов.

В сочетании с данными УЗИ органов брюшной полости, проведен анализ количества полостей в просвете опухоли. У 36 (85,7 %) пациентов выявлено 2 и более полости. При этом по одной камере в просвете опухоли обнаружено у 7 пациентов с ЦА, и в 1 случае с ВПМО.

Рисунок 8. Взаимосвязь количества камер в просвете опухоли с размером КОП.



Как продемонстрировано на рисунке 8 мы не выявили взаимосвязи размеров опухоли с количеством камер в просвете, т.е. даже при большом диаметре опухоли многокамерность может отсутствовать (коэффициент Пирсона $r = -0,01$).

При МСКТ в сочетании с данным цветовым доплеровским картированием у 33 (71,7 %) пациентов выявлено прилежание магистральных сосудисто-секреторных структур к опухоли ($p=0,0002$) (табл.13).

Таблица 13. Прилежание опухолей к магистральным структурам.

Структуры	Число больных (n (%))		
	ЦА (n=35)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=2)
Чревный ствол и общая печеночная артерия	2 (3,9)	2 (40)	
Левая, средняя печеночная вены и нижняя полая вена	3 (5,8)		1 (50)
Средняя и правая печеночная вены	2 (3,9)		
Средняя печеночная и воротная вены	2 (3,9)		
Воротная вена и конfluence желчных протоков	8 (15,6)	1 (20)	
Левая, правая печеночная и воротная вены	4 (7,8)	2 (40)	1 (50)
Нижняя полая вена	4 (7,8)		
Левая воротная вена	1 (2,8)		

Из данной таблицы следует, что в 15,6% к опухоли прилежала воротная вена и ее ветви, а так же гепатикохоледох в области конfluence.

Это обусловлено локализацией опухолей в центральных сегментах печени и вблизи гепатодуоденальной связки.

У двух пациентов с кистозными злокачественными опухолями печени обнаружены отдаленные метастазы в регионарных лимфоузлах (по ходу гепатодуоденальной связки и в забрюшинном пространстве).

Чувствительность СКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием составила 88,2%, специфичность – 76,9%, общая точность - 85,9%.

С целью оценки характера содержимого кистозной опухоли (наличие солидного компонента или дочерних кист в просвете, присутствие белковых или жировых включений и продуктов распада гемоглобина), а также исключения связи с желчными протоками и билиарной гипертензии

проксимальнее опухоли у 27 (58,6%) пациента мы выполнили МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией (табл. 14).

Таблица 14. Включения тканей при МРТ-исследовании.

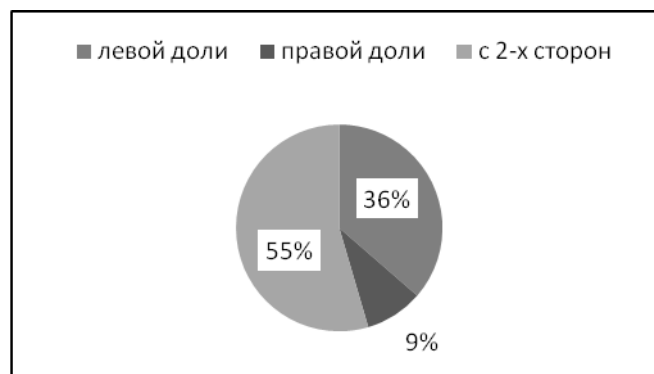
Характер включений	Число больных (n (%))		
	ЦА (n=21)	ЦАК(n=5)	ВПМО (n=1)
Солидный компонент	3 (9,6)	1 (20)	0
Белок и жир	2 (6,4)	0	0
Кровь	3 (9,6)	0	0
Дочерние кисты	1 (4,7)	0	0
Смешанные	3 (9,6)	3 (60)	0
Всего	12 (57)	4 (80)	0

Как видно из таблицы можно подтвердить, что при злокачественном процессе при МРТ брюшной полости выявляется наибольшее кол-во внутриполостных включений – 80% (коэффициент Пирсона $r = 0,79$, $p = 0,06$), а при доброкачественном в 57% наблюдений.

Следует отметить, что по данным проведенного исследования связи опухолей с внутривенными желчными протоками ни в одном случае выявлено не было.

Билиарная гипертензия проксимальнее опухоли выявлена у 11 (23,9%) пациентов (у 3 пациентов из 5 с ЦАК и у 2 пациентов из 3 с ВПМО билиарного типа).

Рисунок 9. Билиарная гипертензия.



Как отмечено на рисунке 9, в 55% наблюдений отмечено расширение протоков левой доли печени: при этом у 36% билиарная гипертензия выявлена с двух сторон.

При оценке результатов МР-диагностики чувствительность составила 87%, специфичность – 80%, общая точность - 86,1%.

Средний размер выявленных опухолей составил $130,5 \pm 88,9$ мм (50 - 500). При этом нами обнаружено, что у 54,3% больных с цистаденомами опухоль была менее 100 мм, а при цистаденокарциномах 60% опухолей была более 300 мм в диаметре ($p=0,009$).

Локализация опухолей представлена в таблице 15. Следует отметить, что у 36 (65,4%) пациентов локализация соответствовала преимущественно левой доле печени.

Таблица 15. Локализация опухолей.

Опухоли	Сегменты печени							
	I	II-III	III-V	IV	V-VI	VI-VIII	Левая доля	Правая доля
ЦА (n=38)	3	1	5	16	4	2	5	2
ЦАК (n=5)							1	4
ВПМО (n=3)		1		1				1
Всего, n (%)	3(6,5)	3(6,5)	6(13)	18(39,1)	3(6,5)	2(4,3)	9(19,5)	7(15,2)

Как видно из таблицы 39,1 % опухолей локализовались в 4 сегменте печени, а оставшаяся часть опухолей была распределена между другими сегментами. При этом во всех случаях ЦАК опухоль занимала всю долю печени.

При оценке взаимосвязи КОП с локализацией была отмечено прямое соотношение опухолей с локализацией в IV ($r = 0,99$) и в V-VI сегментах печени ($r = 0,96$), а так же с полным замещением левой доли печени ($r = 0,91$).

Анализируя результаты исследования можно утверждать, что при выявлении кистозного образования печени при скрининговых исследованиях алгоритм диагностики должен включать СКТ органов брюшной полости (а у женщин и малого таза с целью исключения опухолей репродуктивной системы) – что позволяет подтвердить диагноз в 85,9 %, а после проведения МРТ с МР-холангиографией с гепатоспецифичным контрастным препаратом в 86,1% случаев ($p=0,06$).

Признаком злокачественного процесса мы считаем выявление опухолевых включений смешанного типа (солидный компонент, взвесь и дочерние кисты, кровоизлияния, полиповидные разрастания), наличие отдаленных очагов и билиарной гипертензии, а так же при размерах опухоли более 300 мм в диаметре и замещении всей доли печени ($p=0,009$). Прилежание магистральных сосудисто-секреторных структур к опухоли достоверно не указывает на принадлежность заболевания к злокачественному процессу ($p>0,05$), т.к. локализация как доброкачественных, так и злокачественных опухолей определяется вблизи гепатодуоденальной связки.

3.4. Исследование содержимого кистозных опухолей.

Исследование содержимого кистозных опухолей проводили с целью определения уровня онкомаркеров (для исключения малигнизации и оценки прогноза), профилактики периоперационных осложнений (согласно данным микробиологического исследования).

3.4.1. Цитологическая и микробиологическая картина.

Цитологическое исследование содержимого кистозной опухоли проводилось 41 (89,1%) пациенту, из них 12 - до операции. Наличие атипичных признаков (клетки злокачественного образования с низкой степенью дифференцировки) выявлено только в 1 (2%) случае цистаденокарциномы.

У всех пациентов цитологическая картина содержимого кистозной опухоли была представлена слизью, тканевым детритом, обильным белком, немногочисленными элементами воспаления (лейкоциты, макрофаги, кристаллы холестерина), выраженной макрофагальной реакцией, единичными гепатоцитами в стадии деструкции. Наличие эндокринных клеток выявлено не было. У 1 пациента с цистаденомой обнаружены образования напоминающие скопления эхинококка.

При анализе содержимого кистозных опухолей, проведенного нами у 36 (87,8%) пациентов, были выявлены клетки, выстилающие внутреннюю поверхность кистозной опухоли: у 16 человек – клетки кубического

эпителия, у 9 - цилиндрического, у 7 - смешанного, а у 3 пациентов выявлены клетки железистого эпителия.

При проведении корреляционного анализа отмечена прямая взаимосвязь КОП с кубическим ($r = 0,97$, $p=0,23$) и цилиндрическим ($r = 0,99$, $p=0,21$) эпителием, т.е при выявлении указанных вариантов эпителиальной выстилки следует предполагать КОП. С другой стороны, выявлена регрессия при соотношении опухолей с железистым эпителием ($r = - 0,49$, $p=0,26$), т.е при выявлении указанного эпителия диагноз КОП маловероятен.

Микробиологическая картина содержимого КОП оценивалась у 30 (65,2%) пациентов. Из них положительные посевы выявлены у 3 (10%) пациентов: 1) у 2 пациентов с цистаденомами - *escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosa* *corynebacterium spp.* $1,00E+01$ КОЕ/мл; 2) у 1 пациента с ЦАК - *st. aureus* $1,00E+04$ КОЕ/мл.

Анализируя данным исследования рекомендуется проведение микробиологического исследования содержимого кистозных опухолей. Это необходимо с целью проведения адекватной антибактериальной профилактики или лечения в раннем послеоперационном периоде, что уменьшит количество осложнений.

Таким образом, проведение цитологического исследования содержимого кистозных опухолей нецелесообразно, вследствие низкой информативности (выявляемость атипичных клеток в 2% наблюдений) данного вида диагностики. С другой стороны по данным корреляционно-регрессионного анализа, при выявлении кубического и цилиндрического эпителия мы можем предположить кистозную опухоль ($p=0,21$), что хорошо определяется при проведении морфологического исследования.

3.4.2. Онкомаркеры.

Уровень онкомаркеров РЭА и СА 19-9 содержимого кистозной опухоли оценен у 21 (45,6%) пациента (табл.16).

Таблица 16. Уровень онкомаркеров содержимого КОП.

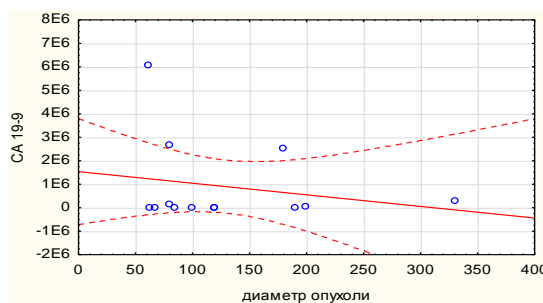
Онкомаркер		ЦА (n=18)	ЦАК (n=2)	ВПМО (n=1)
РЭА, нг/мл	превышение, n	18	2	1
	среднее	1088,89±1696,65	9134,6±8294,9	113,3
СА 19-9, ед/мл	превышение, n	18	2	1
	среднее	23199 279,5±1653655	185633,9±143263	32557,5

Как видно из таблицы повышение уровня онкомаркеров выявлено во всех случаях как доброкачественных, так и злокачественных опухолей, при этом показатели СА 19-9 при ЦА значительно больше, чем при ЦАК.

Анализ уровня РЭА содержимого кистозных опухолей указывает на значительное превышение показателя онкомаркера у пациентов с цистаденокарциномами ($p=0,0002$), при этом достоверной разницы в уровне СА 19-9 между группами ЦА и ЦАК выявлено не было ($p=0,12$).

Уровень АФП содержимого кистозной опухоли был оценен у 13 (23,6%) пациентов. Повышение показателей АФП выше нормы обнаружено только у 1 пациента с цистаденомой до 6516 нг/мл и с ВПМО билиарного типа до 26,62 ед/мл ($p=0,33$).

Рисунок 10. Взаимосвязь СА 19-9 с размером опухоли.



Как видно на рисунке 10, при оценке взаимосвязи размеров КОП с уровнем онкомаркеров содержимого опухолей печени выявлена отрицательная корреляция, т.е. даже при больших злокачественных опухолях уровень онкомаркеров содержимого КОП может быть минимальным (коэффициент Пирсона $r = -0,21$, $p = 0,007$).

Таким образом, можно утверждать, что целесообразность определения уровня АФП в опухолевой жидкости ставится под сомнение, а при

значительном превышении уровня РЭА мы можем предполагать малигнизацию ($p=0,0002$).

3.4.3. Клинический пример.

Неинвазивная муцинозная кистозная опухоль с низкой степенью интраэпителиальной неоплазии.

Больная, 64 лет предъявляла жалобы на периодические тянущие боли в области правого подреберья.

Из анамнеза известно, что киста правой доли печени, размерами до 3см впервые выявлена в 2002 году при УЗИ брюшной полости. Пациентке проводилось динамическое наблюдение в поликлинике по месту жительства (г. Калининград). С декабря 2014 года пациентка стала отмечать вышеуказанные жалобы. При УЗИ было отмечено увеличение размеров образования до 8см.

По данным лабораторных методов исследования при поступлении в общем, биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено. Превышение уровня онкомаркеров не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: печень в размерах увеличена. В 5 сегменте определяется образование размерами 84х 43 мм, с наличием перегородок, единичных кальцинатов и гиперэхогенной взвеси. В режиме ЦДК в капсуле и в перегородках определяются артериальные и венозные сосуды *Заключение:* признаки осложненной цистаденомы.

МСКТ органов брюшной полости с в/в болюсным контрастированием: в 5 сегменте печени имеется кистозно-солидное образование диаметром до 8 см, с точечным кальцинатом в структуре стенки и перегородками (рис. 11а), слабо накапливающие контрастный препарат. Образование тесно прилежит к сегментарной ветви воротной вены.. Более очаговых образований не выявлено. *Заключение:* цистаденома с кровоизлиянием в просвет.

Рисунок 11. МСКТ (а) и МРТ (б) цистаденомы.



МРТ/МРХПГ органов брюшной полости с примовистом: в 5 - 6 сегментах печени имеется образование кистозной структуры, размером 82x54x54 мм. Солидный компонент васкуляризирован, расположен по правому контуру и содержит кальцинат, тонкие перегородки ориентированы радиарно. В просвете выявляются продукты распада гемоглобина и жидкостное содержимое (рис. 11б). Образование не связано с протоковой системой. *Заключение:* картина может соответствовать цистаденоме печени с кровоизлиянием в просвет кистозного компонента.

Сформулирован клинический диагноз: «цистаденома 5,6 сегментов печени с кровоизлиянием» и больной было выполнено оперативное лечение в объеме: атипичная резекция 5,6 сегментов печени, холецистэктомия.

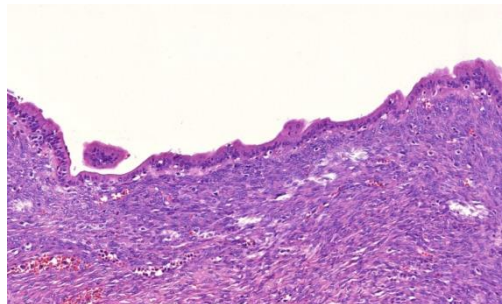
На операции в области 5,6 сегментов печени определяется бугристое кистозное образование, размером 8 x 7 см (рис. 12). При вскрытии опухоли имеются множественные полости, запаленные 50мл мутного отделяемого (РЭА – 2895,5 нг/мл, СА 19-9 – 120000 ед/л, АФП – 1,9 ,нг/мл ; цитология - слизь, тканевой и жировой детрит клетки однослойного кубического и призматического эпителия). По результатам срочного гистологического исследования – серозная цистаденома.

Рисунок 12. Интраоперационная картина цистаденомы.



Гистологическое исследование: стенка кисты представлена фиброзной тканью с нерезко выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и участками кровоизлияний. На внутренней поверхности стенки местами определяется однослойный кубический и призматический эпителий с не более чем низкой степенью дисплазии. Непосредственно под эпителием определяется овариоподобная строма (рис. 13). **Заключение:** муцинозное кистозное образование печени с низкой степенью дисплазии эпителия

Рисунок 13. Микропрепарат цистаденомы (гематоксилин и эозин, x200)



Иммуногистохимическое исследование: при оценки экспрессии антител выявлена повышенная экспрессия стромальным компонентом CK7, CK19 и средняя экспрессия ER, PR, MUC2 и p53. **Заключение:** у больной имеется умеренный риск возникновения рецидива заболевания.

Послеоперационный период протекал без осложнений и пациентка была выписана из стационара на 12-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Пациентка амбулаторно образований, жидкостных скоплений и инфильтративных изменений в брюшной полости и малом тазу не выявлено.

Глава 4. Хирургическое лечение и прогноз.

4.1. Характеристика выполненных операций.

Из 46 пациентов хирургическое лечение проведено 42 (91,3%) больным. Одной пациентке с цистаденомой 1 сегмента печени и стриктурой гепатикохоледоха была выполнена криодеструкция 1 сегмента, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоюноанастомоза на выключенной по Ру петле тощей кишки на транспеченочном дренаже.

Остальным пациентам операции не выполнились вследствие отказа от хирургического лечения (2 человека) или распространенностью опухолевого процесса на магистральные сосуды и замещение практически всех сегментов печени (2 пациента – 4,3%).

Первым этапом выполнялась мобилизация печени с опухолью, удаляемой доли или сегментов или обеих долей, выделение гепатодуоденальной связки. При предполагаемой резекции более 3 сегментов печени производили наложение на ГДС провизорного турникета. Выполняли выделение элементов портальных ворот печени и, при необходимости, элементов кавальных ворот. При этом использовали или раздельное выделение элементов портальной триады, или выделение их enblock. С 2007 г. стали использовать модифицированную в Институте хирургии методику экстракапсулярного внепеченочного выделения глиссоновых ножек [4, 5]. При невозможности выделения воротных элементов печени, резекцию выполняли фиссуральным методом.

Во время разделения паренхимы выполняли различные методики сосудистой изоляции печени (табл.17).

Таблица 17. Виды сосудистой изоляции печени.

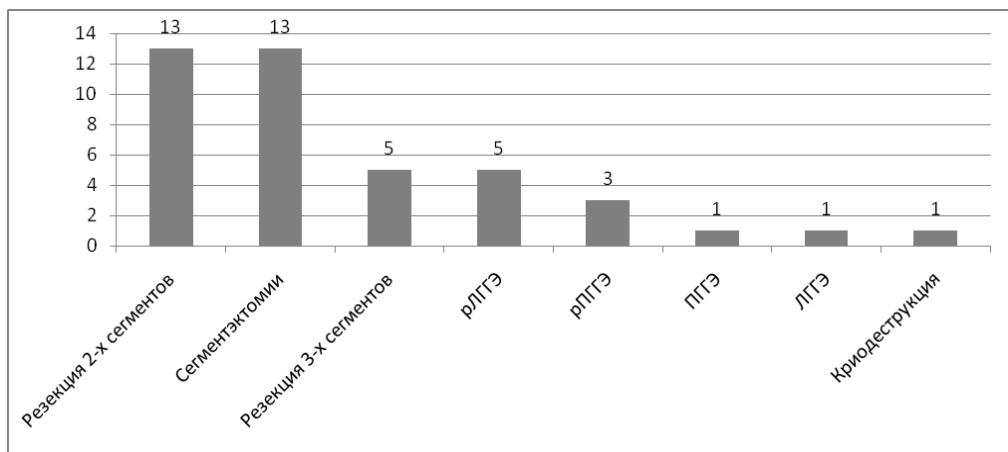
Вид сосудистой изоляции	Частота выполнения n (%)	Корреляция с размерами опухоли,г
Без сосудистой изоляции печени	20 (47,6)	-0,19
Pringle - маневр	10 (23,8)	-0,06
Сосудистая изоляция левой доли печени с пережатием средней, левой печеночных вен и Pringle (полная левая	3 (7,1)	0,3

с Pringle)		
Сосудистая изоляция левой доли печени с пережатием левой печеночной вены и Pringle (частичная левая с Pringle)	2 (4,7)	0,01
Сосудистая изоляция правой доли печени с пережатием правой печеночной вены и Pringle	2 (4,7)	0,2

Как видно из таблицы, наибольший процент операций выполнялось без сосудистой изоляции. При анализе корреляции размеров опухоли с проведением сосудистой изоляции отмечена положительная взаимосвязь с частичной или полной изоляцией левой доли печени ($p < 0,05$).

Объемы хирургического лечения представлены на рисунке 14.

Рисунок 14. Объемы выполненных операций.



Как представлено на диаграмме доля резекций 2-х сегментов и сегментэктомий составила 30,9 % ($p=0,16$), доля резекций 3-х сегментов печени и рЛГГЭ – 11,9% ($p=0,01$). Наиболее частой операцией была полное удаление или резекция 4 сегмента печени, которая проводилась у 10 (23,8 %) пациентов ($p < 0,05$).

При ЦАК были выполнены только большие резекции печени – гемигепатэктомии (удаление более 3 сегментов печени по Couinaud), при этом у 2 пациентов расширенные за счет 4 сегмента печени. При внутрипротоковом папиллярном раке у 2 пациентов были выполнены бисегментэктомии и в 1 наблюдении рЛГГЭ.

Варианты резекции печени представлены в таблице 18.

Таблица 18. Варианты резекций печени.

Опухоль	Число больных, n (%)	
	Анатомическая	Атипичная
ЦА (n=35)	15 (42,8)	20 (57,1)
ЦАК (n=3)	2 (66)	1 (33)
ВПМО (n=3)	1 (33)	2 (66)
Всего	18 (42,8)	23 (54,7)
p - критерий	0,27	0,17

Как представлено в таблице доля атипичных и анатомических резекций составили 54,7 и 42,8% соответственно. Исходя из данных исследования не было выявлено достоверной разницы в способе хирургического лечения между доброкачественными и злокачественными опухолями печени ($p > 0,05$).

Лапароскопические резекции печени выполнены у 2 (4,7%) пациентов – проводились резекция 4 сегмента и бисегментэктомия 5,6 печени.

Робот-ассистированные хирургические вмешательства были проведены у 3 (7,1%) пациентов. Доля атипичной резекции 4,7,8 сегментов печени и сегментэктомии 4б составила по 1 пациенту, у 2 человек была выполнена атипичная резекция 3,4 сегментов печени.

Средний объем содержимого составил 969,8мл (5 – 7500). При этом выявлена достоверная разница в объеме содержимого у доброкачественных и злокачественных кистозных опухолей, т.к. объем содержимого у двух ЦАК составил 7500мл, а у внутрипротокового папиллярного рака 3500 и 650 мл ($p = 0,004$). У 12 (28,5%) пациентов опухоль удалена без нарушения целостности фиброзной капсулы.

Средний уровень кровопотери составил $602,52 \pm 601,73$ мл (10 – 2500). При этом отмечается достоверная разница у ЦАК и ВПМО от цистаденом, т.к. потеря крови более 1000мл отмечена во все случаях злокачественных опухолей ($p = 0,00002$; $r = 0,32$).

4.1.1. Срочное гистологическое исследование.

Срочное интраоперационное морфологическое исследование стенки кистозного образования проведено 31 (73,8%) пациентам.

Следует отметить, что у 2 пациентов с злокачественными опухолями данные срочного исследования предполагали наличие муцинозной цистаденомы и простой кисты. Ошибки срочной интраоперационной морфологии указаны в таблице 19.

Таблица 19. Ошибки срочного морфологического исследования.

Опухоль	Число ошибок, n (%)
ЦА (n=35)	7 (22)
ЦАК (n=3)	2 (6,4)
Всего	9 (29)

Таким образом, согласно данным таблицы, при ретроспективной оценке полученных данных, в 29% наблюдений морфологический диагноз был ошибочный ($p=0,3$). Это обусловлено дефектом забора материала, т.к. наиболее информативный результат морфологии может быть достигнут при исследовании солидного компонента и месте наибольших разрастаний внутриполостных включений. Мы не получили статистической достоверности полученного материала вследствие малого объема выборки ($p>0,05$). Необходимость совершенствования срочного морфологического исследования не ставится под сомнение, т.к. правильная постановка диагноза позволяет избежать ошибочной хирургической тактики.

4.1.2. Оценка роли интраоперационного УЗИ.

Как было отмечено ранее, в 71,7 % наблюдений выявляется прилежание и/или вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудисто-секреторных структур. Интраоперационное УЗ-исследования (ИОУЗИ) с доплерографией проведено у 9 (21,4%) пациентов.

Основными показаниями к исследованию считалось маркирование печеночных вен для профилактики травматизации сосудов остающейся доли или сегментов печени, и для исключения оставления резидуального участка или стенки опухоли.

Наиболее значимыми показателями были наличие кровотока в перегородках опухоли, который выявлен у всех пациентов, при этом у 2 (4,5%) больных после проведенного трансабдоминального УЗИ органов

брюшной полости до операции таковой выявлен не был ($p=0,03$). Еще одним значимым критерием считается выявление наиболее выраженного участка разрастания солидного компонента или опухолевой ткани в просвете образования (по нашим данным – во всех наблюдениях злокачественных опухолей) с целью выполнения срочного морфологического исследования из данного участка для более точного результата исследования и исключения злокачественного процесса. При этом между проведенным интраоперационном УЗ-исследованием и выявляемостью перегородок в просвете опухоли с кровотоком и включений ткани имеется средняя степень корреляции ($r=0,36$).

4.1.3. Клинический пример.

Муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивной карциномой

Больная, 45 лет предъявляет жалобы на боли в верхних отделах живота и правом подреберье, усиливающиеся при дыхании, значительное увеличение объема живота в размерах.

Из анамнеза известно, что в марте 2000 года, августе 2013 и мае 2014 проводилось пункционно-дренажное лечение с этапами химической абляции кисты левой доли печени (г. Владимир). Вышеуказанные жалобы отметила в апреле 2014.

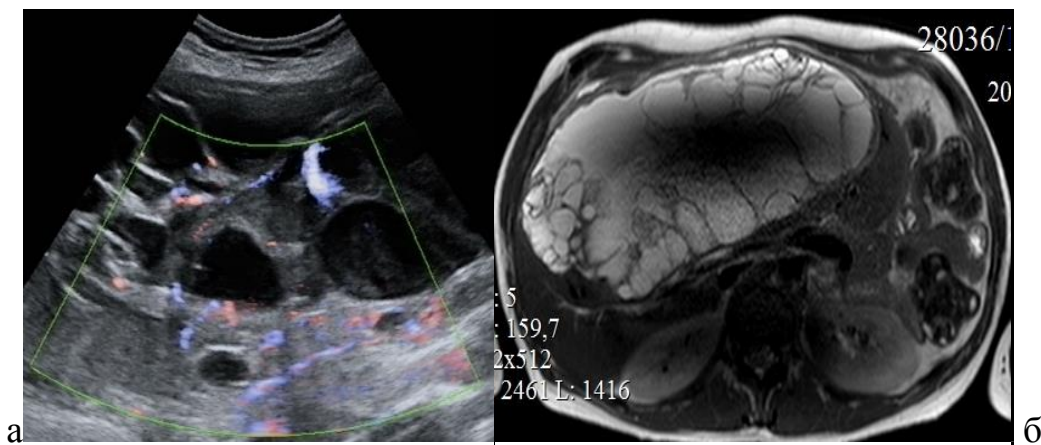
Объективно у пациентки было выявлено значительное увеличение живота в объеме за счет опухолевидного образования, практически несмещаемого, занимающего все этажи брюшной полости вплоть до малого таза. Подкожные вены на животе расширены.

По данным лабораторных методов исследования: **общий анализ крови:** Нв - 106 г/л, лейкоциты – $18,3 \times 10^9$ /л; **биохимический анализ крови:** белок общий - 41 г/л, альбумины – 24,5 г/л, АЛТ - 72 ед/л, АСТ - 110 ед/л, а-амилаза - 74 ед/л; **коагулограмма:** МНО – 1,6, фибринолитическая активность – 360 сек. РЭА – 1,87 нг/мл, СА 19-9 – 46,93 ед/л, АФП – 0,59 ,нг/мл

УЗИ органов брюшной полости: в проекции 4,5 и 6,8 сегментов печени имеется многоузлового кистозно-солидное образование с бугристой поверхностью с наличием перегородок в просвете с кровотоком, солидного компонента. *Заключение:* картина кистозного образования печени в большей степени соответствует цистаденокарциноме (рис. 15а).

МСКТ органов брюшной полости с в/в болюсным контрастированием: Печень увеличена за счет образования кистозно-солидной структуры S4,5, частично S6,8, , размерами 210x130x270мм. В просвете кистозной опухоли имеется солидный компонент накапливающий контрастный препарат, множественные кистозные полости заполненные жидкостным содержимым с перегородками и хорошо развитой артериальной сетью и кальцинатом. *Заключение:* картина гигантского кистозно-солидного образования печени, наиболее вероятно цистаденокарциномы.

Рисунок 15. УЗИ (а) и МРТ (б) цистаденокарциномы.

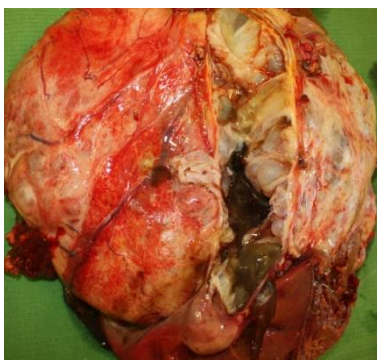


МРТ/МРХПГ органов брюшной полости с примовистом: в области S4,5, частично S6,8, определяется крупное кистозно-солидное образование, с четкими бугристыми контурами, размерами 230x112x275мм с множественными кистозными полостями, кровоизлиянием и солидным компонентом, накапливающий контрастный препарат (рис. 15б). *Заключение:* картина гигантского кистозно-солидного образования брюшной полости (цистаденокарцинома).

Сформулирован клинический диагноз: «цистаденокарцинома левой доли печени» и больной было выполнено оперативное лечение в объеме: расширенная левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией 1 сегмента печени.

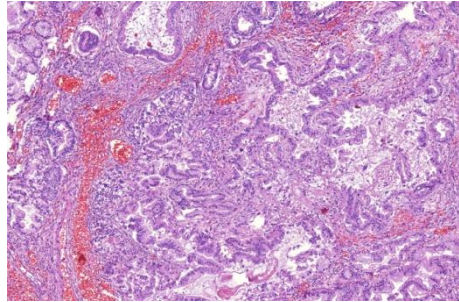
На операции практически всю брюшную полость занимает гигантское образование кистозно-солидного строения, исходящее из левой доли печени, размером 50x40x30 см. Объем содержимого составил 7,5 л мутноватого серозно-слизистого отделяемого (СЕА –15000 нг/мл, СА 19-9 – 12000ед/мл; цитология - белок, тканевой и кровяной детрит, элементы воспаления, макрофаги). **ИОУЗИ:** в перегородках и солидном компоненте опухоли регистрируется артериальный кровоток. В просвете - опухолевые разрастания, фиксированные на стенках (рис. 16).. Стенка кистозной опухоли в месте наибольших разрастаний отправлена на срочное гистологическое исследование - строение опухоли наиболее соответствует цистаденокарциноме.

Рисунок 16. Макропрепарат цистаденокарциномы.



Гистологическое исследование: (рис. 17). стенка кисты представлена фиброзной тканью с нерезко выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. На внутренней поверхности определяется выстилка, представленная однослойным железистого типа эпителием местами с дисплазией высокой степени. Непосредственно под эпителием во многих участках определяется овариоподобная строма. **Заключение:** муцинозное кистозное новообразование печени с ассоциированной инвазивной карциномой

Рисунок 17. Микропрепарат цистаденомы (гематоксилин и эозин, x200)



Иммуногистохимическое исследование: при оценки экспрессии антител выявлена повышенная экспрессия опухолевым эпителием CK7, PR и MUC2, средняя экспрессия CDX2 и MUC1, а так же низкая экспрессия антител ER, CK19, S100p. **Заключение:** у больной минимальный риск возникновения рецидива заболевания.

Послеоперационный период осложнился развитием желчеистечения по дренажу и билемой зоны резекции печени. Дважды проводились сеансы пункционно-дренажного лечения с последующим удалением дренажа.

Пациентка была выписана из стационара на 35-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии и направлена на консультацию онколога для решения вопроса о назначении химиотерапии.

Пациентка амбулаторно обследована через 3 месяца, а затем и 1 год. По данным СКТ брюшной полости образований, жидкостных скоплений и инфильтративных изменений в брюшной полости и малом тазу не выявлено.

4.2. Характеристика послеоперационных осложнений.

Частота и тяжесть послеоперационных осложнений были оценены по шкале Dindo-Clavien [53]. Проведен анализ развившихся осложнений в различные сроки послеоперационного периода.

4.2.1. Ранние осложнения.

В раннем послеоперационном периоде (от 1 до 6 суток) осложнения выявлены у 6 (14,2%) пациентов (табл. 20).

Таблица 20. Характеристика ранних послеоперационных осложнений.

Выявленные осложнения	Структура опухоли, n			Степень осложнения по Dindo-Clavien
	ЦА (n=36)	ЦАК (n=3)	ВПМО (n=3)	
Желчеистечение по дренажу	4 (11)	1 (33)		IIIa
Распространенный серозно-фибринозный перитонит, полиорганная недостаточность			1 (33)	IVb

Как видно из таблицы доля желчеистечений по дренажу составила 11,9% ($p>0,05$). Следует отметить, что все осложнения, выявленные в раннем послеоперационном периоде были III-IV степени по Dindo-Clavien, т.е. проводились дополнительные хирургические (релапаротомия – у 1 (2,2%), пункционно-дренажное лечение - у 5 (9%) пациентов) вмешательства с использованием как местной, так и общей анестезии.

Анализ послеоперационных осложнений не подтвердил статистическую достоверность между структурой опухоли и развитием ранних послеоперационных осложнений ($p=0,2$).

4.2.2. Поздние и отсроченные осложнения.

В позднем послеоперационном периоде (от 6 до 30 суток) развившиеся осложнения выявлено у 6 (14,2%) пациентов (табл. 21).

Таблица 21. Поздние послеоперационные осложнения.

Выявленные осложнения	Структура опухоли, n			Степень осложнения по Dindo-Clavien
	ЦА (n=36)	ЦАК (n=3)	ВПМО (n=3)	
Билома области резекции печени	1 (2,7)	2 (66)		IIIa
Внутрибрюшное кровотечение из зоны резекции	1 (2,7)			IIIb
Острая почечная недостаточность	1 (2,7)			IVa
Стриктура ОЖП			1 (33)	IIIa d

Как видно из таблицы доля билом области резекции составила 7,1%. При этом доля других выявленных осложнений – 2 % ($p>0,05$). Следует отметить, что осложнения во всех наблюдениях были III-IV степени по Dindo-Clavien.

Анализ результатов указанных в таблице показал, что мы не выявлена статистическая достоверность между структурой опухоли и развитием отсроченных послеоперационных осложнений ($p>0,05$).

Самые серьезные осложнения развиваются в отдаленный послеоперационный период, т.е. после 3 месяцев хирургического лечения. Такие осложнения обнаружены у 4 (9,5%) больных (табл. 22).

Таблица 22. Отсроченные послеоперационные осложнения.

Выявленные осложнения	Структура опухоли, n			Степень осложнения по Dindo-Clavien	p-критерий
	ЦА (n=36)	ЦАК (n=3)	ВПМО (n=3)		
Структура ОЖП	2 (5,5)			Ша d	0,32
Билома области резекции печени	1 (2,7)	1 (33)		Ша	0,34

Как видно в таблице выявленные поздние осложнения во всех наблюдениях соответствовали III степени тяжести. Доля выявленных в отдаленном периоде скоплений желчи в области резекции и стриктур терминального отдела холедоха составила – 4 % ($p>0,05$).

Анализируя полученные результаты, достоверной разницы между структурой опухоли и развитием поздних послеоперационных осложнений выявлено не было ($p>0,05$).

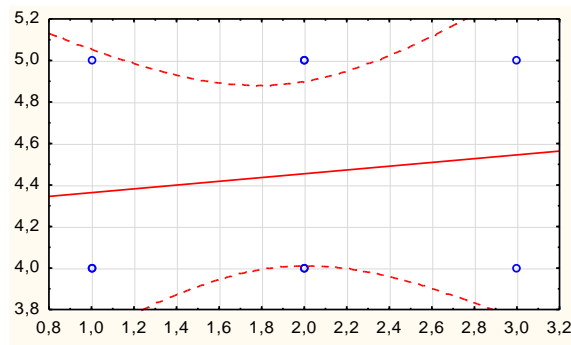
Учитывая отсутствием статистической достоверности между группами доброкачественных и злокачественных опухолей с развившимися осложнениями проведено исследование оценки корреляции выявленных осложнений с объемом выполненных резекций печени (табл. 23).

Таблица 23. Взаимосвязь послеоперационных осложнений от объема резекции.

Объем выполненных резекций(n)	Выявленные осложнения	Корреляция осложнений с объемом резекции	Уровень достоверности p
Бисегментэктомии (n=13) + Сегментэктомии (n=13)	9	0,14	$p>0,05$
рЛГГЭ (n=5)+ ПГГЭ+рПГГЭ (n=4)	7	0,13	$p=0,00002$

Из таблицы следует, что между сегментарными и бисегментарными резекциями печени и количеством развившихся послеоперационных осложнений имеется минимальная степень корреляции, так же как и в группе расширенных резекций печени, т.е. при любом объеме резекции существует риск возникновения вышеуказанных осложнений. Корреляционная связь между указанными группами показана на рисунке 18.

Рисунок 18. Взаимосвязь резекций печени с развившимися послеоперационными осложнениями.



Подводя итоги, наиболее частыми осложнениями в различные сроки послеоперационного периода являются желчеистечение и биллома в зоне резекции, наружный билиарный свищ, стриктура желчного протока и составляют 81,2% от всех выявленных осложнений. При этом послеоперационные осложнения развиваются не зависимо от количества удаляемых сегментов, т.е. даже при минимальной резекции печени могут развиваться серьезные последствия ($p=0,00002$). Это обусловлено локализацией опухоли вблизи гепатодуоденальной связки и магистральных сосудисто-секреторных структур и высоким риском травматизации сегментарных печеночных протоков по ходу резекции.

4.3. Морфологические критерии кистозных опухолей печени.

Произведен пересмотр препаратов удаленных кистозных опухолей у 30 (68,1%) оперированных пациентов. Степень дисплазии эпителия оценена согласно классификации ВОЗ [38] (табл. 24).

Таблица 24. Варианты дисплазии КОП.

Степень дисплазии	Число больных, n		
	ЦА (n=35)	ЦАК (n=3)	ВМПО (n=3)
Низкая	35		
Средняя			1
Высокая		3	2

Из данной таблицы следует, что во всех наблюдениях цистаденом была выявлена низкая степень дисплазии. При цистаденомах печени овариоподная строма была выявлена во всех случаях, при цистаденокарциномах – в 50%.

Ошибки в диагностике на до- и интраоперационном этапе выявлены у 8 (16%) больных. Из них у 3 пациентов, с диагнозом ЦАК обнаружена ВПМО билиарного типа с высокой и средней степенью дисплазии эпителия; у 4 пациентов при подозрении на ЦА - у 3 выявлены простые кисты печени, у 1 пациентки – ангиомиолипома печени. У одной пациентки выявлена зрелая кистозная тератома, при этом пациентка оперирована в экстренном порядке с подозрением на разрыв эхинококковой кисты.

Таким образом, несмотря на возможность современных методов диагностики в 16% случаев происходят ошибки в установке диагноза. Анализ полученных данных указывает, что при отсутствии овариоподобной стромы мы можем предполагать ЦАК или папиллярную опухоль.

4.4. Иммуногистохимическая диагностика.

Иммуногистохимическое исследование проведено 22 (47,8%) больным. Оценивался уровень экспрессии биомолекулярных маркеров CK7, CK19, ER, PR, MUC1, S100p, CDX2, p53, Ki67 различными участками опухоли (табл. 25).

Таблица 25. Уровень экспрессии биомолекулярных маркеров.

Опухоль	Экспрессия биомолекулярных маркеров									
	CK7	CK19	PR	ER	CDX2	p53	MUC1	MUC2	S100p	Ki67
ЦА (n=16)	3+	3+	2-3+	1-3+	Ед.кл. *	1-2+	1-2+	Ед.кл.	Ед.кл.	19%
ЦАК (n=3)	3+	3+	2-3+	Ед.кл.	1-2+	2+	1-2+	3+	1+	26%
ВМПО (n=3)	3+	3+	0	0**	1-2+	1+	2+	3+	2+	29%

Примечание: * - единичные клетки, ** - нет секреции

Из таблицы видно, при злокачественном процессе экспрессия антител CK7, CK19, MUC1, S100p, CDX2, p53 эпителием, выстилающим опухоль была крайне высокой. При доброкачественных КОП отмечена экспрессия антител ER, PR и p53 стромальным компонентом, а CK7, CK19, CDX2, MUC1, S100p – эпителиальным компонентом. Высокий индекс Ki67 (более 20%) свидетельствует о значительном инвазивном потенциале злокачественной кистозной опухоли.

На основании уровня и типа экспрессии указанных маркеров определяли корреляцию с рецидивом как доброкачественных, так и злокачественных опухолей. Результаты данного исследования представлены в таблице 26.

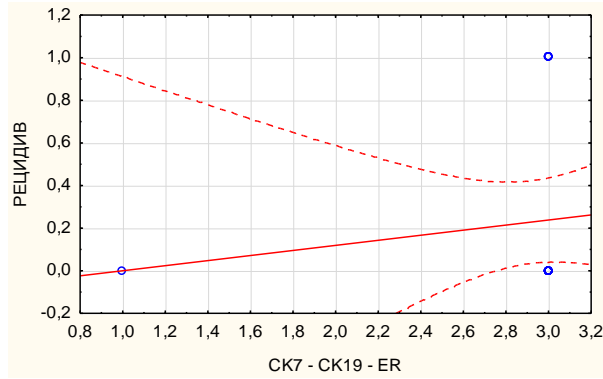
Таблица 26. Уровень экспрессии антител CK7, CK19, MUC1, MUC2, S100p, CDX2, p53, ER, PR, Ki67 у больных с КОП.

Число пациентов (n=22)	Интенсивность экспрессии	Корреляция опухоли с рецидивом	Уровень достоверности p
CK7		0,11	0,00001
Низкая (+)	1		
Умеренная (++)	0		
Высокая (+++)	21		
CK19		0,11	0,00001
Низкая (+)	1		
Умеренная (++)	0		
Высокая (+++)	21		
PR		0,005	0,000003
Низкая (+)	3		
Умеренная (++)	13		
Высокая (+++)	2		
ER		0,10	0,04
Низкая (+)	7		
Умеренная (++)	2		
Высокая (+++)	1		

CDX2		-0,28	0,1
Низкая (+)	8		
Умеренная (++)	2		
Высокая (+++)	0		
p53		-0,12	0,000006
Низкая (+)	8		
Умеренная (++)	11		
Высокая (+++)	0		
MUC1		-0,21	0,001
Низкая (+)	6		
Умеренная (++)	7		
Высокая (+++)	2		
MUC2		-0,23	0,46
Низкая (+)	1		
Умеренная (++)	1		
Высокая (+++)	2		
S100p		0,07	0,53
Низкая (+)	5		
Умеренная (++)	1		
Высокая (+++)	0		
Ki67		0,06	0,001
<20	9		
>20	3		

Из таблицы следует, что между экспрессией СК 7, СК 19, ER и рецидивом опухоли имеется средняя степень корреляции. С экспрессией PR и S100p не наблюдается корреляции. Корреляционная связь между CDX2, p53, MUC1 и MUC2 и рецидивом является отрицательной. Экспрессия СК 7, СК 19, ER показана на рисунке 19.

Рисунок 19. Взаимосвязь биомолекулярных маркеров с рецидивом опухоли.



Таким образом, анализ данных ИГХ-исследования подтверждает, что роль биомолекулярных маркеров очень важна для окончательной постановки диагноза и прогнозирования рецидива заболевания. При выявлении экспрессии маркеров СК7, СК19, MUC1, S100p, CDX2, p53 и Ki67 опухолевым эпителием можно утверждать, что в опухоль является злокачественной. При экспрессии Ki67 более 20% эпителием, выстилающим внутреннюю поверхность кистозного образования также можно предполагать малигнизацию опухолевого процесса. При отсутствии экспрессии какого-либо маркера стромальным компонентом не исключается наличие папиллярного рака.

Следует отметить, что, по данным корреляционно-регрессионного анализа, при повышенной экспрессии антигенов СК 7, СК 19 и ER повышен риск рецидива заболевания, несмотря на радикально проведенное хирургическое лечение.

4.5. Отдаленные результаты лечения и прогноз заболевания.

Учитывая, что наибольшее количество выявленных опухолей являются доброкачественными, прогноз после радикального хирургического лечения благоприятный и качество жизни пациентов после проведения реабилитации остается таковым, как до операции. Поэтому основным критерием отдаленных результатов лечения считается рецидив или проложенный рост опухоли, который был выявлен у 5 (11,9%) пациентов (у 3 с цистаденомами через 4,8 и 9 месяцев, у 1 пациентки с ЦАК через 5 месяцев и у одной

внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли билиарного типа через 2 месяца). Учитывая ранние сроки повторно выявленных кистозных образований печени ситуация может трактоваться как продолженный рост. Однако согласно ретроспективно оцененным протоколам операций, хирургические лечения выполнялись в радикальном объеме. В связи с чем, выявление повторно выявленных кистозных опухолей печени, несмотря на ранние сроки (до 1 года), мы считали рецидивом заболевания.

Проведено исследование оценки корреляции рецидива опухолей с объемом выполненных резекций печени (табл. 27).

Таблица 27. Зависимость рецидивов опухоли с объемом резекций.

Объем резекций	Выявленные рецидивы	Корреляция рецидива с объемом резекции	Уровень достоверности и р
Резекции 2-х сегментов (n=13)	0	-	-
Сегментэктомии (n=13)	0	-	-
Резекции 3-х сегментов (n=5)	0	-	-
рЛГГЭ (n=5)	3	0,9	p=0,009
рПГГЭ (n=3)	2	0,9	p=0,18

Как видно в таблице, отмечена положительная корреляция между рецидивом (или продолженным ростом) опухоли и расширенными резекциями печени. При этом не выявлено достоверных отличий анатомических и атипичных резекций печени с рецидивом кистозных опухолей печени (p=0,07).

У одной пациентки с продолженным ростом ЦА, обнаруженным через 4 месяца после первичного хирургического лечения (рЛГГЭ) повторно выполнена резекция 1,5,8 сегментов печени с криодеструкцией остаточной части стенки кистозной опухоли. Через 6 месяцев рецидива более не выявлен. Пациентам будет проводиться динамическое наблюдение в течение 5 лет.

Остальным пациентам с продолженным ростом или рецидивам цистаденом было предложено повторное хирургическое лечение, от которого больные категорически отказались. В настоящее время проводится

динамическое наблюдение на амбулаторном этапе, при этом значимого роста опухолей в динамике отмечено не было.

Проанализированы отдаленные результаты при злокачественных опухолях (табл.28).

Таблица 28. Больные, умершие от злокачественных опухолей.

Заключительный диагноз	Операция	Продолжительность жизни, мес
Цистаденокарцинома 1,4,5,8 сегментов печени. Билобарное мтс поражение печени. Лимаденопатия ГДС	Не было	4
Цистаденокарцинома печени	Не было	73
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома билиарного типа pT1N0M0 (Grade 1)	иссечение кисты с резекцией 4,5,6,7,8 сегментов печени, холецистэктомия дренирование холедоха по-Холстеду	28

Как видно из таблицы, несмотря на наличие первичных или вторичных нерезектабельных опухолей, средняя продолжительность жизни при цистаденокарциномах и ВМПО билиарного типа составила $35,2 \pm 34,3$ (4 – 73) месяцев ($p=0,02$). Остальные больные, которым были выполнены различные объемы резекций печени по поводу ЦА, ЦАК и ВПМО живы по настоящее время.

Следует отметить, что у одной пациентки с цистаденокарциномой через 22 месяца после расширенной левосторонней гемигепатэктомии с резекцией 1 сегмента печени были выявлены множественные метастазы в легких. В настоящее время пациентка направлена на системную химиотерапию.

У пациентов с наличием злокачественной кистозной опухоли качество жизни, после радикально проведенного хирургического лечения, остается нормальным.

На основании уровня онкомаркеров в крови и содержимого кистозных опухолей определена корреляция с рецидивом опухоли и

продолжительностью жизни. Результаты данного исследования представлены в таблице 29.

Таблица 29. Взаимосвязь уровня онкомаркеров и продолжительностью жизни.

Число пациентов	Превышение уровня онкомаркера, n	Корреляция онкомаркера с рецидивом	Корреляция онкомаркера с продолжительностью жизни	Уровень достоверности p
РЭА, нг/мл				
Кровь (n=38)	8	0,004	0,07	0,37
Содержимое (n=21)	21	0,14	- 0,06	0,5
СА 19-9 ед/мл				
Кровь (n=40)	14	0,2	- 0,003	0,01
Содержимое (n=21)	21	0,09	- 0,04	0,5
АФП, нг/мл				
Кровь (n=35)	2	- 0,08	- 0,04	0,2
Содержимое (n=13)	2	- 0,14	0,06	0,4

Из таблицы следует, что между превышением уровня СА 19-9 и рецидивом опухоли имеется средняя степень корреляции. Корреляционная связь рецидива опухоли с продолжительностью жизни и всеми онкомаркерами является отрицательной.

Таким образом, анализ продолжительности жизни при злокачественных кистозных опухолях печени подтвердил, что при отсутствии отдаленных метастазов и превышения в крови онкомаркера СА 19-9 на момент предшествующей операции, прогноз, после рационально выбранного объема и способа операции, благоприятный.

4.6. Клинический пример.

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль билиарного типа.

Больная, 55 лет предъявляет жалобы на периодические боли в правом подреберье, тошноту, изжогу.

Из анамнеза известно, что в августе 2010 года при обследовании по месту жительства (г. Петропавловск-Камчатский) выявлено очаговое образование левой доли печени, размером 34x25 мм.

По данным лабораторных методов исследования при поступлении в общем, биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено. Превышение уровня онкомаркеров не выявлено.

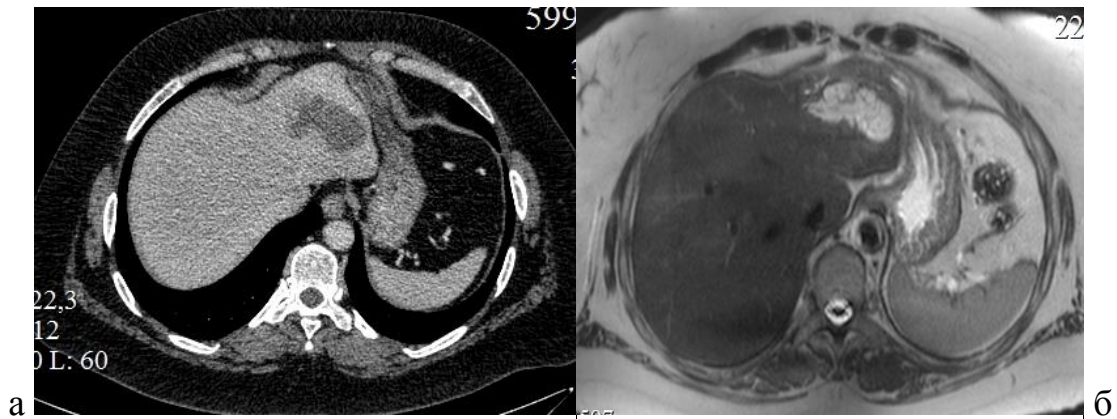
УЗИ органов брюшной полости: в паренхиме 2,3 сегментов печени определяется объемное образование, размерами 61x52x41 мм, с наличием кальцинатов и солидного компонента в центре, размером 12 мм. При ЦДК сосудов в структуре не зарегистрировано. *Заключение:* картина в большей степени соответствует опухолевому процессу (цистаденокарцинома?).

МСКТ органов брюшной полости с в/в болюсным контрастированием: в области 2,3 сегментов печени определяется образование, размерами 6,3x4,9см, накапливающее контрастный препарат по периферии. В левой доле печени и общий печеночный проток несколько расширен. Образование тесно прилежит к малой кривизне желудка. *Заключение:* цистаденокарцинома? левой доли печени, нельзя полностью исключить абсцесс (рис. 20а).

МРТ/МРХПГ органов брюшной полости с примовистом: в 3 сегменте выявляется жидкостное образование размерами 6,0x3,5x3,0 см с множественными перегородками, накапливающее контрастный (рис. 20б). По правой боковой поверхности образования прослеживаются умеренно расширенные (до 0.2 см) сегментарные протоки, которые сообщаются с полостью образования. Сегментарные ветви левой воротной вены прослеживаются по передней (3 сегмента) и задней (2 сегмента)

поверхностям образования, левая печеночная вена – по нижней поверхности образования. *Заключение:* кистозное образование 2-3 сегментов печени, соответствует кистозному опухолевому поражению.

Рисунок 20. МСКТ (а) и МРТ (б) цистаденокарциномы.



Сформулирован клинический диагноз: «цистаденокарцинома 2,3 печени» и больной было выполнено оперативное лечение в объеме: бисегментэктомия 2,3 печени

На операции: во 2,3 сегментах печени определяется образование плотно-эластической консистенции, белесоватого цвета с гладкой поверхностью, размерами 5x4 см. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Образование удалено без вскрытия просвета.

Гистологическое исследование: стенка кисты представлена фиброзной тканью, местами с пучками гладкомышечных волокон. Эпителиальная выстилка кисты на многих участках отсутствует. Лишь местами определяется однослойный цилиндрический эпителий с низкой степенью дисплазии, образующий сосочковые структуры. Признаков инвазии в стенку кисты не наблюдается. *Заключение:* кистозный вариант внутрипротоковой папиллярной опухоли с высокой степенью дисплазии эпителия.

Иммуногистохимическое исследование: при оценки экспрессии антител выявлена повышенная экспрессия опухолевым эпителием CK19 и

MUC2, средняя экспрессия CDX2, а так же низкая экспрессия антител CK7 и p53. При этом доля экспрессии Ki67 составила 29%. *Заключение:* у больной минимальный риск возникновения рецидива заболевания.

Послеоперационный период протекал без осложнений и пациентка была выписана из стационара на 12-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Пациентка амбулаторно обследована через 3 месяца, а затем и 1 год. По данным УЗИ брюшной полости образований, жидкостных скоплений и инфильтративных изменений в брюшной полости и малом тазу не выявлено.

Заключение.

Первичные кистозные опухоли печени (КОП) относятся к редким заболеваниям и составляют менее 5% всех кистозных новообразований органов брюшной полости. В настоящее время встречаемость цистаденомами варьирует в диапазоне 1 на 20.000-10.000 человек, а цистаденокарциномами 1 на 10.000.000 человек [99]. При этом патогенез данной патологии остается не ясен и основывается на множественных теориях. Причиной развития ЦА является либо аномалия развития плода в эмбриогенезе [132], либо ответ на приобретенный воспалительный процесс, который приводит к комплексному повреждению генома клетки на молекулярном уровне, что в свою очередь ведёт к нарушению механизмов образования онкогенов (к примеру k-ras), к повреждению и угнетению функции генов-супрессоров онкогенеза (к примеру p14, p16, p53, DPC4, pрENK, CDKN2A), а также генов, отвечающих за нестабильность генетического аппарата клетки (к примеру BRAC2) [13].

Нельзя с уверенностью утверждать о точном происхождении цистаденом из простых билиарных кист печени или их малигнизации. Однако, некоторые авторы отмечают, что злокачественная трансформация возникает не менее, чем через 20 лет после возникновения билиарной цистаденомы [29], а также известны случаи возникновения первичных цистаденокарцином без наличия ранее кистозных поражений печени [34]. Анализ проведенного исследования показал, что существуют достаточно серьезные предпосылки злокачественной трансформации цистаденом у пациентов, перенесших паллиативные операции (нерадикальная резекция печени, фенестрации, пункция кист и др.).

В основу работы положен анализ результатов лечения 46 больных с первичными доброкачественными и злокачественными кистозными

опухолями печени, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с января 2000 года по июль 2015 года.

Группы больных представлены тремя подгруппами: больные с цистаденомами – 38 (82,6%), цистаденокарциномами – 5 (10,8%) и внутрипротоковыми папиллярными муцинозными опухолями билиарного типа – 3 (6,5%). Восемь больных с КОП были исключены из исследования, т.к. после удаления опухоли при проведении морфологического исследования были выявлены: непаразитарные кисты печени и кистозная форма метастазов рака яичника по 3 пациента, ангиомиолипома - в 1 случае и тератома у 1 пациента, при этом диагноз до операции указывал на принадлежность заболеваний к цистаденомам.

На дооперационном этапе всем больным проводилось комплексное обследование, включающее сбор анамнеза (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, наличие ранее проведенных хирургических вмешательств по поводу кистозных образований печени); клиническое обследование, лабораторные (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма, определение уровня онкомаркеров) и инструментальные (УЗИ брюшной полости с доплерографией, СКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией) методы исследования, а так же было оценено содержимое кистозных опухолей печени (цитологическое исследование с определением уровня онкомаркеров) и морфологические характеристики КОП с применением иммуногистохимического анализа.

Учитывая редкую встречаемость КОП, анализ описанных в литературе наблюдений показывает, что 80-90% заболеваемости ЦА и ЦАК относятся к женщинам [41, 116]. Достоверных различий по возрасту, физическому статусу по шкале ASA, сопутствующим заболеваниям, характеру

образований в подгруппах не отмечено. Следует отметить, что из 46 пациентов, женщин было 45 (97,8%), мужчин - 1 (2,1%).

Осложненное течение основного заболевания наблюдалось у 15 (32,6%) больных. В группе ЦА осложненное течение было у 8 (21%) больных, в группе ЦАК – у 4 (80%) пациентов и группе ВПМО во всех наблюдениях ($p>0,05$). В основном была билиарная гипертензия, механическая желтуха и острый холангит в 5 (15,2%) наблюдений. Средний уровень общего билирубина у 4 (7,2%) пациентов с механической желтухой составил $53,5\pm 23,5$ мкмоль/л. У троих больных (1 с ЦА и 2 с ВПМО) был выявлен частичный разрыв опухоли и проведены экстренные хирургические лечения. В сравниваемых параметрах также достоверных отличий не отмечено.

У 13 (28,2%) человек были выполнены предшествующие операции по поводу кистозных образований печени. В группе ЦА у 7 (46,1%) пациентов ранее выполнены резекции печени, в 3 (23%) случаях - малоинвазивные вмешательства (пункционно-дренажное лечение с этапами химической абляции 95% спиртом или склерозированием) и в 1 случае - холецистэктомия, холедохотомия, дренирование холедоха по-Керу ($p>0,05$). В группе ЦАК у 1 (46,1%) пациента ранее выполнена резекции печени и у 1 (23%) - малоинвазивное лечение. Достоверных различий по количеству и виду ранее перенесенных операций в подгруппах не получено.

В настоящее время в литературе описана серия наблюдений, где 60% пациентов предъявляли жалобы на боли или дискомфорт в области правого подреберья и эпигастрия и 1/3 из них отмечала увеличение размеров живота и пролабирование опухолевого образования через переднюю брюшную стенку [150]. Другие авторы представляют серию наблюдений, где 74% пациентов предъявляли жалобы на боли по всему животу, не имеющей определенной локализации [140]. Ряд авторов описывают выраженную

потерю массы тела у большинства пациентов с гепатобилиарными неоплазиями [52, 48].

Клиническая симптоматика была отмечена у 38 (82,6%) больных. В основном это были боли и тяжесть в правом подреберье – 37 (80,4%), нарастающая общая слабость - 8 (17,3%), пальпируемая опухоль – 5 (10,8%), механическая желтуха - у 4 (8,6%) больных. При оценке зависимости размеров опухоли от прогрессирования симптомов заболевания выявлено, что при минимальных размерах образования (до 60мм) симптомы заболевания были выражены ($r = 0,45$; $p=0,03$).

В лабораторных показателях крови во всех подгруппах отклонения в клиническом и биохимическом анализах крови указывали на наличие осложнений заболевания и у 43 (93,4%) больных отмечается нарушения выработки факторов коагуляции ($p=0,02$).

Как описано в литературе, уровень онкомаркера СА19-9 в крови может периодически превышать референсные значения, в то время как уровень канцероэмбрионального антигена (СЕА) и альфафетопротеина (АФП), по мнению ряда авторов, всегда остается в норме [42].

В рамках проведенного исследования производилась оценка онкомаркеров крови. В группе ЦА отмечено превышение уровня РЭА – у 2 (8,6%) пациентов, СА 19-9 – у 7 (28 %) и АФП у 1 (5%) больного. В группе ЦАК отмечено превышение уровня РЭА – у 3 (60%) пациентов и СА 19-9 у 4 (80%) больных, а в группе ВПМО – РЭА и СА 19-9 – по 2 (66%) больных и АФП у 1 (33%) пациента. Достоверных различий уровня онкомаркеров и структурой КОП в подгруппах не получено ($p>0,05$).

В настоящее время существует множество ошибок в диагностике и лечении кистозных опухолей печени, несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению критериев данной патологии [94, 149]. Это обусловлено отсутствием специфических клинических проявлений кистозных опухолей печени. При ошибочном диагнозе пациенты

направляются на миниинвазивное лечение (фенестрация или пункционная химическая абляция) или проводится динамическое наблюдение до появления осложнений. Впоследствии неадекватное и нерадикальное хирургическое лечение заканчивается малигнизацией цистаденом либо рецидивом заболевания.

Принимая во внимание низкую роль клинических проявлений в дифференциальной диагностике кистозных образований печени, приоритетное значение имеет применение УЗИ брюшной полости с доплерографией, СКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией. Больным было выполнено комплексное обследование для уточнения характера образований печени (выявление внутрисполостных опухолевых изменений, локализации опухолей и количество пораженных сегментов, связи с магистральными сосудисто-секреторными структурами печени) и исключение метастатического поражения в случае злокачественных КОП.

При УЗИ брюшной полости с доплерографией в группе ЦА у 33 (75%) больных были внутренние перегородки и у 15 (41%) пациентов артериальный и венозный кровоток, у 20 (55%) пациентов – включения ткани; в группе ЦАК у 4 (80%) больных были внутренние перегородки и у 3 пациентов артериальный и венозный кровоток, у 4 (80%) пациентов – включения ткани, а в группе ВПМО у всех больных были выявлены только включения ткани ($p=0,01$).

При СКТ брюшной полости в группе ЦА у 32 (91,4%) больных были внутренние перегородки и у 12 (37,5%) пациентов артериальный и венозный кровоток, у 12 (34,2%) - кальцинаты в опухоли и у 3 (8,5%) пациентов – включения ткани; в группе ЦАК у всех больных были внутренние перегородки и у 3 (60%) пациентов артериальный и венозный кровоток, у 4 (80%) пациентов – включения ткани, а у 3 (54%) – кальцинаты в опухоли; в

группе ВПМО у 1 больного были выявлены только включения ткани. Достоверных различий выявленных изменений и структурой КОП в подгруппах не получено ($p > 0,05$).

При МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией в группе ЦА у 19 (90,4%) больных были внутренние перегородки, у 12 (57,1%) - включения ткани (солидный, геморрагический компонент и смешанный тип по 3 (9,6%) наблюдения, в 2 (6,4%) - белковые и жировые включения и в 1 (4,7%) наблюдении – дочерние кисты); в группе ЦАК у всех больных были внутренние перегородки и у 4 (80%) - включения ткани (в 3 (60%) наблюдениях – смешанный тип и у 1 (20%) пациента – солидный компонент). Достоверное различие отмечено в количестве внутривисцеральных скоплений и злокачественным процессом ($r = 0,79$; $p = 0,06$). Следует отметить, что связи опухолей с внутривисцеральными желчными протоками выявлено не было.

Исходя из полученных данных, выявляемость злокачественной кистозной опухоли наиболее высока при использовании гепатотропных контрастных препаратов. Оценка результатов выполненных исследований показала, что чувствительность указанных методов диагностики может достигать до 88%, а специфичность - до 80%.

При анализе данных по локализации было отмечено прямое соотношение с локализацией в IV ($r = 0,99$) и в V-VI сегментах печени ($r = 0,96$), а так же с полным замещением левой доли печени ($r = 0,91$) в группе ЦАК.

В литературе встречаются мнения, что более половины (около 60%) диагностируемых кистозных опухолей локализуются в правой доле печени, 1/3 - в левой, и в обеих долях – около 15% наблюдений [116, 99].

Достоверное различие отмечено в размере кистозных образований печени в подгруппах ЦА и ЦАК. Средний размер образований в группе ЦА составил $105,2 \pm 47,5$ мм (50 - 216), а в группе ЦАК - $298,6 \pm 144,1$ мм (101 - 500), т.е. у 54,3% больных с доброкачественными опухолями диаметр был

менее 100 мм, а при злокачественном процессе в 60% - более 300 мм в диаметре ($p=0,009$).

Наиболее трудные для дифференциальной диагностики КОП представляют непаразитарные кисты, абсцессы и эхинококковые кисты печени, а так же кистозная форма метастаза рака яичника в печень, т.к. указанные патологии по данным клинико-инструментальных методов исследования могут напоминать ЦА и ЦАК, однако при комплексном клиническом анализе заболевания данные нозологии можно исключить. Так как кистозный компонент иногда может выявляться у более распространенных первичных злокачественных опухолей печени, например у гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака, то данные нозологии могут имитировать гепатобилиарную цистаденокарциному [86]. При оценке контрастирования вышеуказанных заболеваний по МСКТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением, эти нозологии можно будет исключить [46].

Как показано в некоторых публикациях, высокоинформативным методом дифференциальной диагностики кистозных образований печени является тонкоигольная аспирационная биопсия содержимого кист с дальнейшим проведением цитологической диагностики содержимого кистозных опухолей [97]. Другие авторы подвергают сомнению данный метод диагностики, т.к. имеется риск диссеминации опухолевых клеток [69].

При анализе данных цитологического исследования содержимого кистозных было отмечено прямое соотношение выявляемых клеток кубического и цилиндрического эпителия с КОП ($p=0,21$). С другой стороны достоверных различий выявления атипичных клеток в группах ЦА, ЦАК и ВПМО не получено ($p>0,05$).

В группах ЦА и ЦАК отмечено превышение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9 в содержимом кистозной опухоли во всех наблюдениях. Однако

достоверных различий уровня онкомаркеров в группах ЦА, ЦАК и ВПМО не получено ($p>0,05$).

При выявлении кистозно-солидного образования печени - хирургическое лечение единственный радикальный метод лечения. С целью профилактики возможного оставления резидуального участка опухоли по краю среза, рядом зарубежных авторов рекомендуется выполнение резекции печени в пределах здоровых тканей [48]. Другие авторы считают, что в случае кистозных опухолей печени, даже при больших размерах образования, достаточно выполнения энуклеации [45]. Оптимальным вариантом операций в проведенном исследовании являлись атипичные и анатомические резекции печени.

Хирургическое лечение в группе ЦА выполнено 36 (94,7%) больным, а в группах ЦАК и ВПМО по 3 (60%) пациента. Среди выполненных оперативных вмешательств преобладали доля сегментэктомии и бисегментэктомии - 30,9 % ($p=0,16$), а так же трисегментэктомии – 11,9% ($p=0,01$). Наиболее частой операцией была полное удаление или резекция 4 сегмента печени, которая проводилась у 10 (23,8 %) пациентов ($p<0,05$).

В группе ЦАК во всех наблюдениях были выполнены только большие резекции печени, а при ВПМО в 33% наблюдений ($p<0,05$). Среди выполненных операций доля атипичных и анатомических резекций составили 54,7 и 42,8% соответственно. При этом достоверных различий в способе хирургического лечения между доброкачественными и злокачественными опухолями печени ($p>0,05$).

Если радикальное удаление опухоли невозможно по причине распространения опухолевого процесса на магистральные сосуды и другие органы, рекомендуется иссечение максимально возможной части кистозной неоплазии, обработав остаточную полость 96% этанолом, биполярной и/или аргоно-плазменной электрокоагуляцией [87]. При выявлении нерезектабельных опухолей у пациентов определялась аналогичная тактика

хирургического лечения, однако в одном наблюдении была выполнена криодеструкция опухоли.

Достоверное различие отмечено в объеме содержимого кистозных образований печени в подгруппах ЦА, ЦАК и ВПМО. Средний объем содержимого в группе ЦА составил 308 мл, в группе ЦАК – 7500 мл и ВПМО – 2075 мл, т.е. у всех больных с злокачественными опухолями объеме составлял более 650 мл ($p=0,004$).

Основным преимуществом интраоперационного УЗИ является исключение оставление резидуального участка или стенки опухоли, а так же минимизация травмы магистральных сосудисто-секреторных структур и возможность выполнения срочного морфологического исследования в наиболее выступающей части кистозной опухоли позволяет исключить злокачественный процесс и выбрать оптимальный объем хирургического лечения. Однако в сравниваемых параметрах срочного морфологического исследования (проведенное 21 (58,3%) больному в группе ЦА и 3 (60%) при ЦАК) а так же интраоперационного УЗ-исследования (проведенное 7 (19,4%) больному в группе ЦА и 2 (40%) при ЦАК) достоверных отличий не отмечено ($p>0,05$).

Как известно, после каждого хирургического лечения существует риск развития послеоперационных осложнений. Послеоперационные осложнения отмечены у 16 (38%) больных. В группе ЦА преобладали жидкостные скопления брюшной полости – у 7 (19,4%) больных: из них у 4 (57%) пациентов - желчеистечение по дренажу, у 2 (28%) – биллома в области резекции и у одного (14%) внутрибрюшное кровотечение, а так же были у 2 (28%) больных диагностирована стриктура терминального отдела холедоха и у 1 (14%) - острая почечная недостаточность. В группе ЦАК у 3 больных была выявлена биллома в области резекции и у 1 (33%) больного желчеистечение по дренажу. В группе ВПМО у 1 (33%) пациента выявлена стриктура терминального отдела холедоха и у 1 (33%) больного

распространенный серозно-фибринозный перитонит вследствие разрыва опухоли. При анализе послеоперационных осложнений в обеих группах достоверных различий ни по одному из исследуемых критериев не получено ($p > 0,05$).

Для устранения послеоперационных осложнений у 6 (37,5%) пациентов проводились пункции или дренирования жидкостных скоплений брюшной полости под контролем УЗИ (по 3 пациента в группах ЦА и ЦАК), в 2 (12,5%) случаях выполнены повторные оперативные вмешательства (по 1 пациенту в группах ЦА и ВПМО), а так же в 1 (6,25%) наблюдении (в группе ЦА) выполнено ЭРХПГ со стентированием желчных протоков и чрескожная чреспеченочная холангиостомия так же в 1 (6,25%) наблюдении (в группе ЦА). Остальным больным - 5 (31,2%), никаких дополнительных лечебных мероприятий не потребовалось. Между сравниваемыми группами не выявлено достоверных отличий по таким показателям, как количество, характер, тяжесть и распределение послеоперационных осложнений ($p > 0,05$).

Учитывая возможности современных методов морфологической и иммуногистохимической диагностики доказана роль биомолекулярных маркеров для окончательной постановки диагноза и прогнозирования рецидива заболевания. Считается, что при кистозно-солидных образования печени определяется ряд биомолекулярных маркеров, таких как эпителиальный мембранозный антиген (ЕМА), раковоэмбриональный антиген (СЕА) и муцин-продуцирующие антигены, что позволит окончательно подтвердить диагноз и спрогнозировать отдаленные результаты [109, 27].

В рамках проведенного исследования использовались следующие биомолекулярные маркеры КОП: СК7, СК19, ER, PR, MUC1, S100p, CDX2, p53, Ki67 (у 16 больных в группе ЦА, по 3 больных в группах ЦАК и ВПМО). Выявлено достоверное различие и положительная взаимосвязь отмечена в экспрессии антител СК 7 ($r = 0,11$; $p = 0,00001$), СК 19 ($r = 0,10$; p

= 0,00001), ER ($r = 0,10$; $p = 0,04$), и рецидивом опухоли. С другой стороны не выявлено достоверных отличий с экспрессией антител PR, S100p, CDX2, p53, MUC1 и MUC2 и рецидивом опухоли ($p = 0,00001$).

Вследствие медленного прогрессирующего роста кистозных опухолей печени, прогноз, после радикального хирургического лечения, благоприятный. В случае цистаденокарциномы и внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли билиарного типа, наилучшая выживаемость была достигнута при условии, что на момент выявления опухоли и проведения хирургического лечения не было отдаленных метастазов и произведено полное удаление всех стенок образования.

Анализируя отдаленные результаты лечения у 5 (11,9%) пациентов (у 3 в группе цистаденом через 4,8 и 9 месяцев, у 1 пациентки в группе ЦАК через 5 месяцев и у одной внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли билиарного типа через 2 месяца) был выявлен рецидив или проложенный рост опухоли. При этом достоверных отличий анатомических и атипичных резекций печени с рецидивом кистозных опухолей печени не выявлено ($p=0,07$).

Таким образом, следует отметить, что несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существуют значительные трудности дифференциальной диагностики кистозных опухолей печени, даже в специализированных хирургических центрах. Поэтому с целью наиболее точного подтверждения диагноза на периоперационном этапе необходимо применять весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, а своевременный выбор оптимального объема хирургического лечения позволит достичь благоприятного прогноза и безрецидивного течения отдаленного послеоперационного периода.

Выводы.

1. Наиболее достоверными критериями кистозных опухолей печени являются: превышение уровня СА 19-9 в крови, наличие перегородок с кровотоком в просвете опухоли, внутрисполостные включения смешанного характера, билиарная гипертензия, локализация опухоли в левой доли печени и наличие овариоподобной стромы.

2. Алгоритм диагностики должен включать: анализ крови на СА 19-9, УЗИ брюшной полости с доплерографией, СКТ органов брюшной полости, МРТ с МР-холангиографией, морфологическое и иммуногистохимическое исследования с определением экспрессии антител СК 7, СК 19, ER, CDX2, p53, MUC1 и MUC2, а так же цитологическое исследование содержимого опухолей с определением уровня СА 19-9.

3. Рецидив заболевания или развитие послеоперационных осложнений не зависит от объема резекций печени. При злокачественных опухолях без отдаленного метастатического поражения, полное удаление опухоли сопровождается благоприятным прогнозом.

4. Рациональная тактика хирургического лечения кистозных опухолей печени должна включать резекцию печени в пределах здоровых тканей (как анатомическую, так и атипичную) с использованием интраоперационного УЗИ и срочного гистологического исследования.

5. При повышенной экспрессии антител СК 7, СК 19, ER отмечается высокий риск рецидива опухоли, а превышение экспрессии антител CDX2, p53, MUC1 и MUC2 позволяет исключить возникновение рецидива заболевания. При превышении уровня СА 19-9 в крови существует риск рецидива опухоли.

Практические рекомендации.

1. При выявлении солитарного кистозного образования печени необходима оценка клинико-инструментальной и лучевой семиотики заболевания. Особое значение в подтверждении диагноза имеют: оценка уровня онкомаркеров крови и нарушение выработки факторов коагуляции, определение размера образования, его локализацию с количеством пораженных сегментов печени, наличие перегородок в просвете опухоли с кровотоком, внутрисполостные включения различного характера, билиарная гипертензия проксимальнее опухоли. Дополнительными факторами риска являются пациенты, оперированные ранее по поводу кистозных образований печени.

2. Выявление вышеперечисленных критериев дает основание для подтверждения диагноза кистозной опухоли печени и рекомендовано выполнение хирургического лечения. Доступ может быть как традиционный, так и с применением лапароскопической или робот-ассистированной техники.

3. Перед определением объема хирургического лечения необходимо применять интраоперационное УЗИ с маркированием печеночных вен остающейся доли печени и оценки пораженных сегментов, что позволит снизить риск травматизации сосудистых структур, снизить объем кровопотери и уменьшить риск оставления части кистозной опухоли.

4. Интраоперационно необходимо выполнять срочное морфологическое исследование стенок кистозной опухоли, при этом наиболее информативный результат может быть достигнут при исследовании солидного компонента и месте наибольших разрастаний внутрисполостных включений.

5. После вскрытия кистозной опухоли необходимо исключить наличие атипичных клеток в содержимом и определить уровень онкомаркеров РЭА и СА 19-9, а также оценить наличие клеток кубического и цилиндрического эпителия, которые указывают на кистозную опухоль.

6. Проведение микробиологического исследования содержимого кистозной опухоли и профилактика антибактериальной терапии на его основе, позволит уменьшить количество инфекционных осложнений.

7. Оптимальным вариантом операций являются резекции печени в пределах здоровых тканей (как анатомической, так и атипичной). Если радикальное удаление опухоли невозможно, проводится удаление максимально возможной части образования, обработка остаточной полости 96% этанолом, биполярной и/или аргоно-плазменной электрокоагуляцией (с криодеструкцией).

8. После полного удаления опухоли необходимо проводить иммуногистохимическое исследование с определением биомолекулярных маркеров СК 7, СК 19, ER, MUC1, S100p, CDX2, p53 и Ki67, что позволит окончательно подтвердить диагноз, оценить риск возникновения рецидива кистозных опухолей печени и продолжительность жизни при злокачественном процессе.

Список литературы.

1. Алабераин С.В., Чикотеев С.П., Шапочкин М.Б. Лапароскопическое лечение кист печени. Эндоскопическая хирургия. 1998. №1. С.60-60.
2. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Усякий П.В., Ветшева Н.Н., Чжао А.В. Кистозные опухоли печени: структура заболевания, диагностика и лечение // Материалы XX Международного конгресса ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», Донецк, 18-20 сентября 2013 года; С.17
3. Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Корняк Б.С., Азимов Р.Х. Хирургическое лечение кистозных опухолей печени // Анналы хирургической гепатологии. 2005. №2 С.184
4. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. – М.: Миклош; 2003: 156 с.
5. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., Икрамов Р.З. Обширные резекции печени при высоком риске массивной кровопотери. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2008; 3: 18-22.
6. Вишневский В.А., Щеголев А.И., Корняк Б.С., Кармазановский Г.Г., Колганова И.П., Тинькова И.О., Яковлева О.В., Калиниченко А.Ю. Кистозные опухоли печени. Медицинская визуализация, 2004. №4 С.35-42
7. Гаврилин А.В., Кунцевич Г.И., Жаворонкова О.И. и др. Роль высокотехнологичных ультразвуковых методов исследования в диагностике крупных и гигантских непаразитарных кист. Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. 2006; 1: 35-37.
8. Ершов К.Г., Усов С.А. Минилапаротомия-способ хирургического лечения непаразитарных кист печени. Патент.1999.

9. Жаворонкова О.И. Чрескожное склерозирующее лечение крупных и гигантских непаразитарных кист печени под ультразвуковым контролем: автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2007. 26 с.
10. Матевосян В.Р. Топическая дифференциальная диагностика непаразитарных кист печени и выбор метода хирургического лечения: автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2006. 18 с.
11. Махов В.М., Мусаев Г.Х., Турко Т.В., Матевосян В.Г. Болевой синдром у больных с непаразитарными кистами печени // Рос. Журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2003. № 5. Приложение № 21. С. 91
12. Мишнев О.Д., Тинькова И.О., Щеголев А.И. Стандартизация патоморфологического изучения операционного материала печени // Актуальные вопросы организации патологоанатомической службы, патологоанатомической диагностики и экспертизы. Магнитогорск, 2004. С. 324–325
13. Ничитайло М.Е., Снопко Ю.В., Булик И.И. Кисты и кистозные опухоли поджелудочной железы. – Киев: ЧАО «Издательство «Полиграфкнига», 2012. – 544с.: 173-179.
14. Новомлинский В.В. Опыт лечения абсцессов печени с применением ультрасонографических технологий. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2008; 1: 1: 22-25
15. Пиазов И.Н. Возможности малоинвазивных методик в лечении паразитарных и непаразитарных кист печени: дис. канд. мед. наук. С-Пб. 2003. 104 с.
16. Смолькина А.В., Манучаров А.А., Баринев Д.В. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с непаразитарными кистами печени. Медицинский Альманах. 2012. № 1 (4). С.43-45.
17. Старков Ю.Г., Шишин К.В. Интраоперационное ультразвуковое исследование в эндоскопической хирургии. – М.: Русский путь, 2006. – 120с

18. Старков Ю.Г., Шишин К.В. Ультразвуковое исследование при лапароскопических операциях на печени. // Медицинская визуализация. – 2006. - № 4. – С. 30 – 45.
19. Страков Ю.Г., Шишин К.В., Вишневский В.А., Вуколов А.В., Щеголев А.И. Лапароскопические операции при непаразитарных кистах печени // Анналы хирургической гепатологии. 2007. №1 С.36-42
20. Тинькова О.И., Щеголев А.И., Паклина О.В., Кармазановский Г.Г. Билиарная цистаденома // Архив патологии 20046 №3 С. 45-46.
21. Толстикова А.П., Захарова А.В. Минимально инвазивная хирургия в лечении больных с непаразитарными кистами печени. Медицинский Альманах. 2010. №1 (10). С. 151-152.
22. Шишин К.В., Старков Ю.Г., Вишневский В.А. и соавт. Хирургическое лечение непаразитарных кист печени. Хирургия. Журнал Н.И. Пирогова. 2006. № 5. С. 17-21.
23. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Паклина О.В., Тинькова И.О. Первичный плоскоклеточный рак печени. // Архив патологии. 2006. № 3. С. 28-30
24. Щеголев А.И., Тинькова И.О. Морфологическая характеристика кистозных поражений печени // Рос. Журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2003. № 5. С. 100
25. Abdul-Al H.M., Lam M.M., Swanson P.E. et al. Ovarian type stroma in hepatobiliary cystadenomas and pancreatic mucinous cystic neoplasms: An immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 2008;129, 211–218.
26. Abdul-Al H.M., Maklouf H.R., Goodman Z.D. Expression of estrogen and progesterone receptors and inhibin-alfa in hepatobiliary cystadenoma: An immunohistochemical study. Virchows Arch 2007;450, 691–697.
27. Abraham S.C., Klimstra D.S., Wilentz R.E., Yeo C.J., Conlon K., Brennan M. et al. (2002). Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are

genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. *Am J. Pathol* 160: 1361-1369.

28. Abraham S.C., Wu T.T., Hruban R.H., Lee J.H., Yeo C.J., Conlon K. et al. (2002). Genetic and immunohistochemical analysis of pancreatic acinar cell carcinoma: frequent allelic loss on chromosome 11p and alterations in the APC/beta-catenin pathway. *Am J. Pathol* 160: 953-962.

29. Akiyoshi T., Yamaguchi K., Chijiwa K., Tanaka M. Cystadenocarcinoma of the liver without mesenchymal stroma: possible progression from a benign cystic lesion suspected by follow-up imagings // *J. Gastroenterol.* 2003. V. 38. P. 588-592

30. Akwari O.E., Tucker A., Seigler H.F., Itani K.M. Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. *Ann Surg* 1990;211, 18–27.

31. Anderson S.W., Kruskal J.B., Kane R.A. Benign hepatic tumors and iatrogenic pseudotumors. *Radiographics* 2009 ; 29 : 211 – 29.

32. Aoki S., Okayama Y., Kitajima Y. et al. Intrahepatic biliary papilloma morphologically similar to biliary cystadenoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20,321–324.

33. Ardito F., Tayar C., Laurent A. et al. Laparoscopic liver resection for benign disease. *Arch Surg* 2007;142, 1188–1193.

34. Asahara T.I., Katayama K., Nakahara H. A case of biliary cystadenocarcinoma of the liver. *Hiroshima J Med Sci* 1999;48, 45–48.

35. Baird D.M., Variations at the TERT locus and predisposition for cancer. // *Exprt. Rev. Mol. Med.* – 2010. № 12. – P. 16.

36. Bardin R., Trupiano J., Howerton R., Geisinger K. Oncocytic biliary cystadenocarcinoma. A case report and review of the literature. *Arch Pathol LabMed* 2004;128, 25–28.

37. Bosman F.T. (1989) Endocrine cells in non-endocrine tumours. *J Pathol (Lond)* 159:181-182

38. Bosman, F. (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010: 236-238
39. Buetow P.C., Buck J.L., Pantongrang-Brown L. et al. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: Clinical-imaging-pathologic correlation with emphasis on the importance of ovarian stroma. *Radiology* 1995;196, 805–810.
40. Cheung Y.K., Chan F.L., Leong L.L. et al. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: some unusual features // *Clin. Radiol.* 1991. V. 43. P. 183–185.
41. Choi B.J., Lim J.H., Han M.C. et al. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *Radiology* 1989;171, 57–61.
42. Coumbari R., Tsui W.M. Biliary tumors of the liver. *Semin Liver Dis* 1995;15,402–413.
43. Craig J., Peters R., Edmondson H.A. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts // *Atlas of Tumor Pathology* / Ed. by Rosai J., Sobin L.H. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1989.
44. Cruickshank A.H., Sparshott S.M. Malignancy in natural and experimental hepatic cysts: Experiments with aflatoxin and the malignant transformation of cysts in human livers. *J Pathol* 1971;104, 185–190.
45. Daniels J.A., Coad J.E., Payne W.D. et al. Biliary cystadenoma: Hormone receptor expression and clinical management. *Dig Dis Sci* 2006;51, 623–628.
46. Del Poggio P, Jamoletti C, Forloni B et al. Malignant transformation of biliary cystadenocarcinoma: A difficult diagnosis. *Dig Liver Dis* 2000;32,733–736.
47. Del Poggio P., Ezio P., Daniela C. Biliary Cystadenoma and Cystadenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology: Fibrocystic Diseases of the Liver*. 2010. 17, 3-7

48. Delis S.G., Touloumis Z., Bakoyiannis A. et al. Intrahepatic biliary cystadenoma: A need for radical resection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20, 10–14.
49. Devaney K., Goodman Z.D., Ishak K.G.(1994). Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J. Surg Pathol* 18: 1078-1091
50. Di Renzo M.F., Olivero M., Katsaros D., et al. Overexpression of the Met/HGF receptor in ovarian cancer. *Int J Cancer*.1994;58:658-662.
51. Di Renzo M.F., Poulson R., Olivero M., et al. Expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor in human pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1995;55:1129-1138.
52. Diaz de Liano A., Olivera E., Artieda C., et al. Intrahepatic mucinous biliary cystadenoma . *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 678 – 80
53. Dindo, D., Demartines, N. and Clavien, P. (2004). Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 240(2), pp.205-213.
54. Dixon E., Sutherland F.R., Mitchell P. et al. Cystadenoma of the liver: A spectrum of disease Canadian. *J Surg* 2001;44, 371–376.
55. Edwards J.D., Eckhauser F.E., Knol J.A. et al. Optimizing surgical management of symptomatic solitary hepatic cysts. *Am Surg*.1987. 53/9. S.510-514.
56. Emmermann A., Zornig C., Lloyd D.M. et al. Laparoscopic treatment of nonparasitic cysts of the liver with omental transposition flap // *Surg. Endosc.* – 1997. – Vol. 11, N. 7. – P. 734 – 736.
57. Emre A., Serin K.R., Ozden I., Tekant Y., Bilge O., Alper A., Güllüoğlu M., Güven K. Intrahepatic biliary cystic neoplasms: Surgical results of 9 patients and literature review. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 361-365
58. Erdogan D., Lamers W.H., Offerhaus G.J.A. et al. Cystadenomas with ovarian stroma in liver and pancreas: An evolving concept. *Dig Surg* 2006;23, 186–191.

59. Flamingo P., Veroux M., Cillo U. et al. Incidental cystadenoma after laparoscopic treatment of hepatic cysts: Which strategy? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;14, 282–284.
60. Florman S.S., Stakey D.P. Giant biliary cystadenoma: Case report and literature review. *Am Surg* 2001;67, 727–732.
61. Fukushima N., Fukayama M. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics . // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2007 - № 14(3). – P. 238-242.
62. Gadzijev E., Dragan S., Verica F.M., Jana G. Hepatobiliary cystadenoma protruding into the common bile duct, mimicking complicated hydatid cyst of the liver, Report of a case. *Hepatogastroenterology* 1995;42, 1008–1010.
63. Gendler S.J., Lancaster C.A., Taylor P.J., et al.: Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem* 265:15286–15293, 1990
64. Gerdes B., Wild A., Wittenberg J., Barth P., et al. Tumor-suppression pathway in cystic pancreatic tumors. // *Pancreas.* – 2003 - № 26. – P. 42-48.
65. Gloor D., Ly Q., Candinas D. Role of laparoscopy in hepatic cyst surgery // *Dig. Surg.* – 2002. – Vol. 19. – P. 494 – 499.
66. Gourley W. K., Kumar D., Bouton M. S. et al.//*Arch. Pathol. Lab. Med.* -1993. -Vol. 117. -P. 1036-1042.
67. Gum J.J., Crawley S.C., Hicks J.W., et al.: MUC17, a novel membranetethered mucin. *Biochem Biophys Res Commun* 291:466–475, 2002
68. Haas C.J., Diebold J., Hirschmann A., Rohroach H., et al. Microsatellite analysis in serous tumors of ovary. // *J. Gynecol. Pathol.* – 1999. - № 18. – P. 158-162.
69. Hai S., Hirohashi K., Uenishi T. et al. Surgical management of cystic hepatic neoplasms. *J Gastroenterol* 2003;38, 759–764.

70. Hashimoto Y., Murakami Y., Uemura K., Hayashidani Y., et al. Telomere shortening and telomerase expression during multistage carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. - № 12(1). – P. 17-28.
71. Horsmans Y., Laka A., Gigot J.F., Geubel A.P. Serum and cystic fluid CA19-9 determinations as a diagnostic help in liver cysts of uncertain nature. *Liver* 1996;16,255–257.
72. Huang L., Li J., Zhou F., et al. Giant cystic lymphangioma of the liver // *Hepatol Int.* – 2010. - № 4. – P. 784–787
73. Ishak K.G., Goodman Z D., Stocker J.T. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Washington, 1994
74. Ishak K.G., Willis G.W., Cummins S.D., Bullock A.A. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: Report of 14 cases and review of the literature. *Cancer* 1977;39, 322–338.
75. Jimenez R.E., Warshaw A.L., Z'graggen K., Hartwig W., et al. Sequential accumulation of K-ras mutation and p53 overexpressions in the progressions of pancreatic mucinous cystic neoplasms to malignancy. // *Ann. Surg.* – 1999 - № 230. – P. 501-509.
76. Joplin R., Hishida T., Tsubouchi H., et al. Human intrahepatic biliary epithelial cells proliferate in vitro in response to human hepatocyte growth factor. *J Clin Invest.* 1992;90:1284-1289.
77. Jorge A.D., Stati A.O., Roig L.V., et al. Steroid receptors and heatshock proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1993;18:1108-1114.
78. Kan M., Zhang G.H., Zarnegar R., et al. Hepatocyte growth factor/hepatopietin A stimulates the growth of rat kidney proximal tubule epithelial cells (RPTE), rat nonparenchymal liver cells, human melanoma cells, mouse keratinocytes and stimulates anchorage-independent growth of SV-40 transformed RPTE. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174:331-337.

79. Karlo C., Leschka S., Dettmer M. Hepatic teratoma and peritoneal gliomatosis: a case report // *Cases Journal*. - 2009. - № 2. – P. 9302
80. Katkhouda N., Mavor E., Gugenheim J., Mouiel J. Laparoscopic management of benign cystic lesions of the liver // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2000. – Vol. 7, N. 2. – P. 212 – 217.
81. Kazama S., Hiramatsu T., Kuriyama S., Kuriki K., Kobayashi R., Takabayashi N., Furukawa K., Kosukegawa M., Nakajima H., Hara K. Giant Intrahepatic Biliary Cystadenoma in a Male: A Case Report, Immunohistopathological Analysis, and Review of the Literature // *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 50, No. 7(2005), pp. 1384–1389.
82. Keen W.W. On resection of the liver, especially for hepatic tumours. *Boston Med Surg J.* 1892;126:405–9
83. Kim H.G. Biliary cystic neoplasm: Biliary cystadenoma and biliary cystadenocarcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2006;47, 5–14
84. Kim H.S., Kim G.Y., Lim S.J., et al. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the liver presenting as a unilocular cyst // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2009. - Vol 8. - № 5. – P. 541-543
85. Kim Y.S., Gum J.J.: Diversity of mucin genes, structure, function, and expression. *Gastroenterology* 109:999-1001, 1995
86. Klaassen Z., Paragi P.R., Chamberlain R.S. Adult Mesenchymal Hamartoma of the Liver: Case Report and Literature Review // *Case Rep Gastroenterol.* – 2010. - № 4. – P. 84–92
87. Koffron A., Rao S., Ferrario M., Abecassis M. Intrahepatic biliary cystadenoma: Role of cyst fluid analysis and surgical management in the laparoscopic era. *Surgery* 2004;136, 926–936.
88. Korobkin M., Stephens D., Lee J. et al. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *AJR* 1989;153, 507–511.
89. Kosuge T., Andersen R., Yamazaki S. Surgical management of biliary cystadenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1992;39, 417–419.

90. Kubota E., Katsumi K., Iida A. et al. Biliary cystadenocarcinoma followed up as benign cystadenoma for 10 years // *J. Gastroenterol.* 2003. V. 38. P. 278–282.
91. Lam M.M., Swanson P. E., Upton M. P., Matthew M. Y. Ovarian-Type Stroma in Hepatobiliary Cystadenomas and Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms. // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2008; P.129: 211-218.
92. Lauffer J.M., Maurer C.A., Stoupis C. et al. Biliary cystadenocarcinoma of the liver: the need for complete resection // *Eur. J. Cancer.* 1998. V. 34. P. 1845–1851.
93. Lee J.H., Kim K.S., Chung C.W., et al. Hepatic Resection of Metastatic Tumor from Serous Cystadenocarcinoma of the Ovary // *J Korean Med Sc.* – 2002. – Vol. 17. – P. 415-418.
94. Lewin M., Mourra N., Honigman I. et al. Assessment of MRI and MRCP in diagnosis of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Eur Radiol* 2006;16,407–413.
95. Lim J.H., Jang K.T., Rhim H., et al. Biliary cystic intraductal papillary mucinous tumor and cystadenoma/cystadenocarcinoma: differentiation by CT. *Abdom Imaging* 2007 ; 32 : 644 – 51
96. Lind D.S., Adolph V. Parker G.A. Mucinous cystadenoma: A case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1992;51, 207–210.
97. Logrono R., Rampy B.A., Adegboega P.A.(2002). Fine needle aspiration cytology of hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. *Cancer* 96: 37-42.
98. Maj P.C.B., Comdr J.L.B., Pantongrag_Brown L. et al. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: clinico_imaging pathologic correlation with emphasis on the importance of ovarian stroma // *Radiology.* 1995. V. 196. P. 805–810.

99. Manouras A., Margogiannakis H., Lagoudianakis E., Katergiannakis V. Biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: Report of a case and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006;12, 6062–6069.
100. Marcial M.A., Hauser S.C., Cibas E.S., Braver L. Intrahepatic biliary cystadenoma. Clinical, radiological and pathological findings. *Dig Dis Sci* 1986;31, 884–888.
101. Matsuoka Y., Hayashi K., Yano M. Case report: Malignant transformation of biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: Documentation by CT. *Clin Radiol* 1997;52, 318–321.
102. Montesano R., Schaller G., Orci L. Induction of epithelial tubular morphogenesis in vitro by fibroblast-derived soluble factors. *Cell*. 1991;66:697-711.
103. Moore P.S., Orlandini S., Zamboni G., Capelli P., et al. Pancreatic tumors: molecular pathways implicated in ductal cancer are involved in ampullary but not in exocrine nonductal or endocrine tumorigenesis. // *Cancer*. – 2001 - № 84(2). – P. 253-262.
104. Moore P.S., Zamboni G., Brighenti A., Lissandrini D., et al. Molecular characterization of pancreatic serous microcystic adenoma: evidence for a tumor suppressor on chromosome 10q. // *Am. J. Pathol.* – 2001. - № 158. – P. 317-321.
105. Mortelet K.J., Ros P.R. Cystic focal liver lesions in the adult: Differential CT and MR imaging features. *Radiographics* 2001;21, 895–910.
106. Nagai E., Ueki T., Chijiwa K., Tanaka M., Tsuneyoshi M. (1995) Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas associated with so-called "mucinous ductal ectasia": histochemical and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 19:576-589
107. Nobukawa B. Genetic alterations in pancreatic cancer. // *Pancreas: pathological practice and research*. – 2007. - № 1. – P. 282-288.

108. O'Hara B.J., McCue P.A., Miettinen M. (1992) Bile duct adenomas with endocrine component: immunohistochemical study and comparison with conventional bile duct adenoma. *Am J Surg Pathol* 16:21-25
109. Pallesen L.T., Berglund L., Rasmussen L.K., et al.: Isolation and characterization of MUC15, a novel cell membrane-associated mucin. *Eur J Biochem* 269:2755–2763, 2002
110. Parrott J.A., Skinner M.K. Expression and action of hepatocyte growth factor in human and bovine normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Biol Reprod.* 2000;62:491-500.
111. Pedram-Canihac M., Bail B.L., Rivel J., Blanc J., Saric J., Bioulac-Sage P.: Cystad'énome h'epatobiliare `a stroma m'eschymateux une tumeur hormonod'ependante? `A propos de cinq cas avec ´etude immunohistochimique des r'eccepteurs hormonaux. *Ann Pathol* 20:14– 18, 2000
112. Petri A., Hohn J., Makula E. et al. Experience with different methods of treatment of nonparasitic liver cysts // *Langenbecks. Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 387, N. 5-6. – P. 229 – 233.
113. Pichlmayr R., Gubernatis G. Preventive surgical indications in liver and bile duct surgery. *Chirurg.* 1987. 58.5. S. 316-321.
114. Pour P.M., Permert J., Mogaki M., Fujii H., Kazakoff K. (1993) Endocrine aspects of exocrine cancer of the pancreas: their patterns and suggested biological significance. *Am J Clin Pathol* 100:223-230
115. Ramaciato G., Nigri G., D'Angelo F. et al. Emergency laparotomy for misdiagnosed biliary cystadenoma originating from caudate lobe. *World J Surg Oncol* 2006;4, 76–82.
116. Regev A., Reddy K.R., Berho M. et al. Large cystic lesions of the liver in adults: A 15 year experience in a tertiary center. *J Am Coll Surg* 2001;193, 36–45.

117. Ridder G.J., Maschek H., Flemming P., et al. Ovarian-like stroma in an invasive mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas positive for inhibin: a hint concerning its possible histogenesis. *Virchows Arch.* 1998;432:451-454.
118. Santambrogio R., Opocher E., Ceretti A.P. et al. Impact of intraoperative ultrasonography in laparoscopic liver surgery. *Surg Endosc* 2007;21, 181–188.
119. Sasaki M., Nakamura Y., Terada T., et al.: Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation. An immunohistochemical study. *Am J Pathol* 147:574–579, 1995
120. Sato M., Watanabe Y., Tokui K. et al. Hepatobiliary cystadenocarcinoma connected to the hepatic duct. *Hepatogastroenterology* 2003;50, 1621–1624.
121. Schachter P., Sorin V., Avni Y. et al. The role of laparoscopic ultrasound in the minimally invasive management of symptomatic hepatic cysts // *Surg. Endosc.* – 2001. – Vol. 15, N. 4. – P. 364 – 367.
122. Schoedel K.E, Tyner V.Z., Kim T.H., et al. HGF, MET, and matrix-related proteases in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant, cirrhotic and normal liver. *Mod Pathol.* 2003;16:14-21.
123. Scott F., More L., Dhillon A.: Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma expression of oestrogen receptors in formalin-fixed tissue. *Histopathology* 26:555–558, 1995
124. Scott-Lind D., Adolph V., Parker G.A. Mucinous biliary cystadenoma: a case report and review of the literature // *J. Surg. Oncol.* 1992. V. 51. P. 207–210.
125. Shibata H., Tamada S., Goto M., et al.: Pathologic features of mucin-producing bile duct tumors. *Am J Surg Pathol* 28:327–338, 2004
126. Shima Y., Horimi T., Shibuya Y. et al. Resected cystadenoma of the common bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11, 438–440.

127. Shimada M., Takenaka K., Gion T. et al. Treatment strategy for patients with cystic lesions mimicking a liver tumor: A recent 10-year surgical experience in Japan. *Arch Surg* 1998;133, 643–646.
128. Singla V., Virmani V., Dey P., Khandelwal N. Solitary giant cystic liver metastasis mimicking an abscess - A word of caution. // *Indian J Cancer*. - 2011. – Vol. 48. – P. 127-129.
129. Siren J., Karkkainen P., Luukkonen P. et al. A case report of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45, 83–89.
130. Sobin L.H., Anthony P.P., Ishak K.G. *Histological Typing of Tumours in the Liver*. Springer 1994, 125 pages
131. Sperti C., Berselli M., Pasquali C., et al. Aggressive behaviour of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas in adults: a case report and review of the literature // *World J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. – 14. – № 6. – P. 960-965.
132. Subramony C, Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Hepatobiliary cystadenoma. A study of five cases with reference to histogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117, 1036–1042.
133. Sudo Y., Harada K., Tsuneyama K. et al. Oncocytic Biliary cystadenocarcinoma is a form of intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. *Mod Pathol* 2001;14, 1304–1309.
134. Suyama Y., Horie Y., Suou T. et al. Oral contraceptives and intrahepatic biliary cystadenoma having an increased level of estrogen receptor. *Hepatogastroenterology* 1988;35, 171–174.
135. Taketomi A., Tamada R., Takenak K. et al. A case of biliary cystadenoma with obstructive jaundice. *Oncol Rep* 1998;5, 833–835.
136. Tan A.C., Jimeno A., Lin S.H,m Wheelhouse J., Chan F., et al. Characterizing DNA methylation in pancreatic cancer genome. // *Mol. Oncol*. – 2009 - № 3(5-6). – P. 425-438.

137. Terada T., Kitamura Y., Ohta T., Nakanuma Y. Endocrine cells in hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas. *Virchows Arch* 1997;430, 37–40.
138. Terada T., Nakanuma Y., Ohta T. et al. Mucin-histochemical and immunohistochemical profiles of epithelial cells of several types of hepatic cysts. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1991;419, 499–504.
139. Theo A.Y., Ng S., Lee K.F., Lai P. Biliary cystadenoma and other complicated cystic lesions of the liver: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Surgery* 2006;30, 1560–1566.
140. Thomas K.T., Welch D., Trueblood A., et al. Effective treatment of biliary cystadenoma. *Ann Surg* 2005 ; 241 : 769 – 73 ; discussion 773 – 5 .
141. Thompson L.D., Becker R.C., Przygodzki R.M., et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathological study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1-16.
142. Toyota M., Suzuki H. Epigenetic drivers of genetic alterations. // *Adv. Genet.* – 2010 - № 70. – P. 309-323.
143. Tsiftsis D., Christodoulakis M., de Bree .E, Sanidas E. Primary intrahepatic biliary cystadenoma tumors. *J Surg Oncol* 1997;64, 341–346.
144. Tsui W.M., Lam P.W., Mak C.K., Pay K.H. (2000). Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of intrahepatic biliary papillomatosis (intraductal papillary tumor): report of three cases and comparative study with cholangiocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 22: 293-298.
145. Unger P.D., Thung S.N., Kaneko M. Pseudosarcomatous cystadenocarcinoma of the liver. *Hum Pathol* 1987;18, 521–523.
146. Van Heek N.T., Meeker A.K., Kern S.E., Yeo C.J., et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. // *Am. J. Pathol.* – 2002. - № 161. – P. 1541-1547.

147. Velho S., Corso G., Oliveira C., Seruca R. KRAS signaling pathway alterations in microsatellite unstable gastrointestinal cancers. // *Adv. Genet.* – 2010 - № 109. – P. 123-143.
148. Vilgrain V., Silbermann O., Benhamou J.P., Nahum H. MR imaging in intracystic hemorrhage of simple hepatic cysts. *Abdom Imaging* 1993;18, 164–167.
149. Vogt D.P., Henderson J.M., Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: A single center experience. *J Am Coll Surg* 2005;200, 727–733.
150. Voltaggio L., Szeto O.J., Tabbara S.O. Cytologic diagnosis of hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma during intraoperative consultation: a case report. *Acta Cytol* 2010 ; 54 (5 Suppl): 928 – 32 .
151. Wee A., Nilsson B., Kang J.Y., Tan L.K.A., Rauff A. (1993). Biliary cystadenocarcinoma arising in a cystadenoma. Report of a case diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 37: 966-970.
152. Wheeler D.A., Edmondson H.A. Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathologic study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer* 1985;56, 1434–1445.
153. Willes R.A. Carcinoma arising in congenital cysts of the liver. *J Pathol* 1943;4,492–495.
154. Williams D.M., Vitellas K.M., Sheafor D. Biliary cystadenocarcinoma: Seven year follow-up and the role of MRI and MRCP. *Magn Reson Imaging* 2001;19, 1203–1208.
155. Williams S.J., MCGuckin M.A., Gotely D.C., et al.: Two novel mucin genes down-regulated in colorectal cancer identified by differential display. *Cancer Res* 59:4083–4089, 1999
156. Wouters K., Ectors N., Steenberg W.V., Aerts R., Driessen A., Hoe L.V., Geboes K.: A pancreatic mucinous cystadenoma in a man with mesenchymal

stroma expressing oestrogen and progesterone receptors. *Virchows Arch* 432:187–189, 1998

157. Yamada N., Nishida Y., Yokoyama S., Tsutsumida H., et al. Expression of MUC5AC, an early marker of pancreatobiliary cancer, is regulated by DNA methylation in the distal promoter region in cancer cells. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010 - № 17(6). – P. 844-854.

158. Yamaguchi K., Chijiwa K., Noshiro H., Torata N., et al. Ki-ras codon 12 point mutation and p53 mutation in pancreatic diseases. // *Hepatogastroenterology.* – 1999 - № 46. – P. 2575-2581.

159. Yeh M.M., Tang L.H., Wang S., et al. Inhibin expression in ovarian-type stroma in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004;12:148- 152.

160. Yu F.C., Chen J.H., Yang K.C. et al. Hepatobiliary cystadenoma: A report of two cases. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17, 203–206.

161. Zamboni G., Scarpa A., Bogina G., et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J SurgPathol.* 1999;23:410-422.

162. Zen Y., Fujii T., Itatsu K. et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: A cystic variant of intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Mod Pathol* 2006;19, 1243–1254.

163. Zhou J.P., Dong M., Zhang Y. et al. Giant mucinous biliary cystadenoma: A case report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6, 101–103.