

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В.ВИШНЕВСКОГО МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пантелеев Владимир Игоревич

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

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Кригер Андрей Германович,

доктор медицинских наук

Сидоров Дмитрий Владимирович

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>ОГЛАВЛЕНИЕ</i>	2
<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	4
<i>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИПРОТОВОКОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</i>	9
1.1 Введение	9
1.2 Факторы риска, генетическая предрасположенность возникновения ВПМО ..	10
1.3 Классификация	11
1.4 Патогенез и морфологическая характеристика	13
1.5 Связь ВПМО с протоковой аденокарциномой	16
1.6 Клиническая картина	17
1.7 Диагностика	18
1.8 Дифференциальная диагностика	20
1.9 Клинические рекомендации и тактика лечения	21
<i>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	33
2.1 Характеристика клинических наблюдений	33
2.2. Методы исследования	38
<i>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИПРОТОВОКОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	43
3.1. Клиническая диагностика	43
3.2 Инструментальная диагностика ВПМО	46
3.2.1 УЗИ брюшной полости	46
3.2.2 Компьютерная томография	47
3.2.3 Магнитно-резонансная томография	53
3.2.4 Эндосонография	57
3.2.5 Прочие методы диагностики	60

3.2.6 Характеристика лучевых методов диагностики ВПМО у оперированных пациентов	61
3.2.6 Дифференциальная диагностика ВПМО	63
<i>ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВНУТРИПРОТОВОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	70
4.1 Хирургическое лечение	70
4.2. Послеоперационные осложнения	78
4.3 Отдаленные результаты хирургического лечения.....	80
4.4 Оценка клинических проявлений при ВПМО среди оперированных больных	87
4.4 Оценка результатов хирургического лечения больных ВПМО	88
<i>ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНУТРИПРОТОВОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	96
5.1 Динамическое наблюдение	96
5.2 Клинические проявления ВПМО в группе динамического наблюдения.....	103
5.3 Результаты динамического наблюдения.....	105
5.4 Оценка результатов динамического наблюдения.....	108
5.5 Сравнение с международными клиническими рекомендациями	113
<i>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</i>	115
<i>ВЫВОДЫ</i>	122
<i>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</i>	123
<i>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</i>	124
<i>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</i>	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время кистозные образования поджелудочной железы (ПЖ) встречаются довольно часто. Частота их распространения в общей популяции населения составляет 50% и увеличивается с возрастом [29]. В связи с улучшением в последние несколько лет методов лучевой диагностики число выявленных кистозных образований ПЖ и, в частности, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (ВПМО), являющихся случайной диагностической находкой, выросло. В настоящее время установлено, что в зависимости от возрастной группы, у 2–15% пациентов будут выявлены кистозные опухоли ПЖ, большая часть из которых окажется ВПМО [14].

ВПМО ПЖ относится к предзлокачественным образованиям и составляет 15–30% всех кистозных образований органа [67]. Эта опухоль может прогрессировать от дисплазии низкой степени до дисплазии высокой степени и, в итоге, до инвазивной карциномы [67]. На злокачественную трансформацию ВПМО приходится 20–30% случаев рака ПЖ [110]. Риск малигнизации различен в зависимости от типа опухоли и увеличивается при поражении протока ПЖ. В связи с этим наличие у пациента ВПМО 1 и 3 типов по данным международных рекомендаций является абсолютным показанием к хирургическому лечению [29, 110]. Однако, по данным Lim J. et al., в результате данного показания приблизительно 40% пациентов перенесут операцию по поводу дисплазии низкой степени [66]. У пациентов, оперированных по поводу ВПМО 2 типа, этот показатель еще меньше – дисплазия низкой степени выявляется только в 20% случаев резецированных опухолей [88]. Более того, выполнение резекции ПЖ при ВПМО 2 типа не дает гарантий, что инвазивная карцинома не разовьется в другом участке протоковой системы ПЖ.

В связи с трудностью интерпретации данных лучевых методов исследования при ВПМО, скудностью клинической симптоматики опухоли и низкой осведомленностью врачей о данном заболевании первичный диагноз зачастую устанавливается неверно. Нередки случаи трактовки ВПМО как

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

На данный момент в англоязычной литературе опубликовано 9 руководств по диагностике и хирургическому лечению ВПМО. При отсутствии данных проспективных исследований все они основаны на критическом обзоре ретроспективных данных и экспертных консенсусах. Существует несколько исследований, в которых отражена низкая положительная прогностическая ценность наиболее распространенных рекомендаций [35, 40, 90, 102, 123]. В связи с чем, требуется проведение дополнительных исследований в данной области с целью улучшения диагностических критериев и показаний к хирургическому лечению при ВПМО.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

Научная новизна

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

Практическая значимость

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

Внедрение полученных результатов

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Апробация результатов исследования

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых изданиях ВАК, 1 в зарубежной литературе, главы в 2 монографиях, 1 методическое руководство.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в обследовании, лечении и динамическом наблюдении пациентов с внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью поджелудочной железы в течение всего периода обучения в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Автором были лично подготовлены обзор и анализ отечественных и зарубежных публикаций, проведены про- и ретроспективный анализ медицинской документации, статистическая обработка и оценка полученных результатов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИПРОТОВОКОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Введение

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) поджелудочной железы (ПЖ) – макроскопически видимая внутрипротоковая эпителиальная опухоль из муцин-продуцирующих клеток, возникающая в протоке ПЖ и/или его ветвях [81]. Впервые опухоль была описана в 1980 году, когда Ohashi K. et al. представили данные об инвазивной опухоли ПЖ с секрецией муцина, которая дренировалась через свищ в общий желчный проток [85]. Этим же коллективом авторов в 1982 году было описано четыре муцин-продуцирующие карциномы, которые были успешно резецированы и по данным авторов обладали лучшим прогнозом по сравнению с протоковой аденокарциномой ПЖ [86]. Несмотря на отсутствие публикаций с описанием опухоли, сама по себе ВПМО не являлась принципиально новым образованием и была позже диагностирована при пересмотре гистологических препаратов, сделанных и до 80-х годов [115]. Согласно обзору Werner J. et al., первое упоминание о ВПМО относится к 1936 году, когда Haban G. описал это образование под наименованием ворсинчатой опухоли панкреатического протока [36, 120]. Sessa F. et al. в 1994 году предложили термин «внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль», чтобы объединить образования, ранее описанные в литературе под множеством определений - кистозная аденокарцинома, муцин-продуцирующая опухоль, внутрипротоковая аденокарцинома, виллезная аденома, муцинозно-протоковая эктазия, внутрипротоковая цистаденокарцинома, внутрисапсиллярная аденома, внутрипротоковая муцинпродуцирующая опухоль, муцингиперсекретирующая опухоль, виллезная карцинома, внутрипротоковая сосочковая аденокарцинома [55, 100]. В 1996 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) совместно с Институтом Патологии Вооруженных Сил США разделили кистозные опухоли ПЖ на две отдельные формы: внутрипротоковую папиллярную муцинозную

опухоль (intraductal papillary mucinous tumor - IPMT) и муцинозную кистозную опухоль [56]. В пересмотренной классификации опухолей ПЖ ВОЗ 2000 года термин IPMT был заменен на IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) [67].

Изначально упоминания ВПМО в литературе были редки - в англоязычных источниках литературы в 1982–1996 годах описано около 100 случаев [14]. Однако, в течение следующих нескольких лет число описанных случаев утроилось – 350 упоминаний за 1997–2000 годы [14, 127]. Частота выявлений ВПМО растет в связи с улучшением методов лучевой диагностики и увеличением продолжительности [69, 89].

Истинная заболеваемость ВПМО остается неизвестной. Machado N. et al. дают следующие цифры: 0,5% всех опухолей ПЖ при аутопсии и 7,5% клинически диагностированных опухолей ПЖ, 16,3–25% хирургически удаленных опухолей ПЖ [69]. Kimura W. et al. при исследовании 300 случаев аутопсии в 24,3% случаев диагностировали кисты, исходящие из панкреатических протоков. Для больных в возрасте 80–89 лет частота составляла 30% [55]. Изучение кистозных образований ПЖ, удаленных во время операций с 1971 по 2003 год, выявило наличие ВПМО в 18% [59]. В другом исследовании участвовали 30 университетских клиник в Южной Корее, у ходе которого анализу подвергнуты 1064 образца резецированных кист ПЖ с 1993 по 2005 год, 436 (41%) из них были классифицированы как ВПМО [129]. Таким образом, на основании вышеуказанных данных можно сделать вывод, что ВПМО является наиболее распространенной кистозной опухолью ПЖ.

Существуют географические отличия в распределении ВПМО у разных полов. Так, в странах Азии соотношение мужчин к женщинам при ВПМО 1 типа составляет 3:1, а для ВПМО 2 типа 1,8:1. В то время как для США эти показатели 1,1:1 и 0,76:1, соответственно [14].

1.2 Факторы риска, генетическая предрасположенность возникновения ВПМО

В обзоре 2013 года Capurso G. et al. представили данные, что риск развития ВПМО повышается с наличием в анамнезе таких факторов, как

инсулинозависимый сахарный диабет, хронический панкреатит и наличие протоковой аденокарциномы ПЖ [21, 22]. Несмотря на то, что курение не является значимым фактором риска возникновения ВПМО, оно может ускорять малигнизацию опухоли [14]. Генетические заболевания, связанные с мутациями в гене *GNAS*, такие как синдром Пейтца-Егерса, семейный аденоматозный полипоз, синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, являются предрасполагающим фактором развития ВПМО [34]. Мутации в *GNAS* и *KRAS* часто наблюдаются при гистологическом исследовании ВПМО, резецированных даже на ранних этапах канцерогенеза, еще до развития инвазивных форм [122].

1.3 Классификация

Выделяют 3 типа ВПМО в зависимости от поражения протока ПЖ и его ветвей (Рис. 1.1):

- 1-й тип – ВПМО протока ПЖ или протока Санторини
- 2-й тип – ВПМО боковых ветвей протока ПЖ
- 3-й тип – смешанный

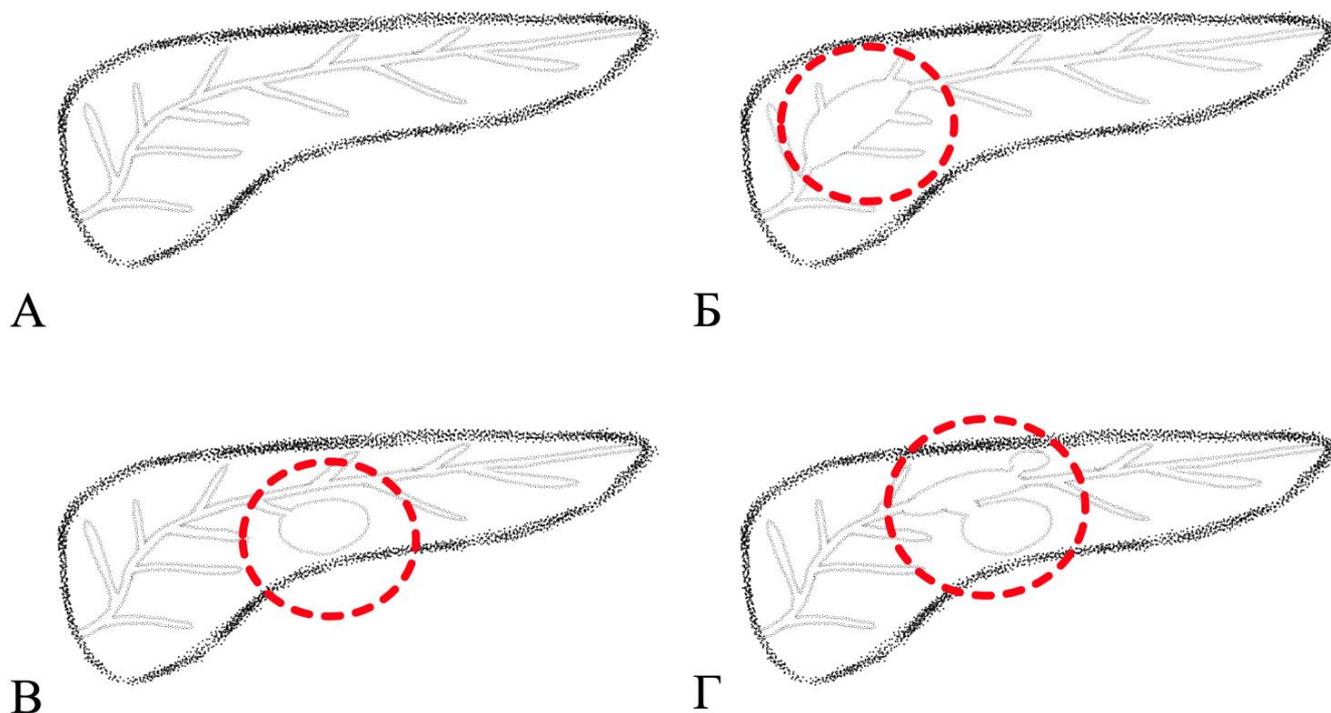


Рис. 1.1 Типы ВПМО. А- нормальная протоковая система ПЖ, Б – ВПМО 1 типа, В – ВПМО 2 типа, Г – ВПМО 3 типа.

При ВПМО 1 типа наблюдается частичное и диффузное расширение протока ПЖ. Диффузное расширение протока ПЖ может быть связано как с обструкцией самим образованием, так и с закупоркой слизи, вырабатываемой опухолью в головке железы [69, 72]. Наиболее частым местом локализации ВПМО 1 типа является головка ПЖ, реже опухоль наблюдается в дистальной части ПЖ [14, 99]. Частичное расширение ПП обычно наблюдается в теле и хвосте ПЖ. Длительная окклюзия протока ПЖ приводит к развитию хронического панкреатита и, соответственно, к атрофии ткани ПЖ [49].

ВПМО 2 типа, которая представляет собой кистозное расширение одной или нескольких боковых ветвей протока ПЖ и, обычно наблюдается в головке ПЖ [2, 112]. В связи с тем, что ВПМО 2 типа в большинстве случаев протекает бессимптомно, данный тип опухоли представляет наибольшие диагностические трудности и зачастую является диагностической находкой [41, 57, 61].

ВПМО 3 типа является комбинацией двух вышеупомянутых типов. Данный тип может быть результатом прогрессии опухоли 1 типа с распространением на боковые ветви или увеличением ВПМО 2 типа с вовлечением протока ПЖ [113].

ВПМО 1 типа обладает наибольшим риском малигнизации [29, 72, 94, 98, 110]. По данным Crippa S. et al. карцинома была выявлена в 11% случаев ВПМО 2 типа, 42% - ВПМО смешанного типа, 48% - ВПМО 1 типа [27]. Сходные данные отмечены и других исследованиях – инвазивный формы опухоли наблюдались у 39–55% с 1 типом ВПМО и 7.7–19.1% - со 2ым типом [14, 26, 94].

При ВПМО возможно и множественное поражение ПЖ, в том числе и в разных отделах. Поражение нескольких боковых ветвей протока ПЖ диагностируется в 20–41% случаев ВПМО [29, 74, 80, 95]. При этом, как и в случае с одиночной ВПМО 2 типа, клиническая симптоматика в большинстве случаев отсутствует. Schimdt C. et al. исследовали частоту малигнизации ВПМО 2 типа при одиночном и множественном поражении ПЖ. Инвазия при одиночной опухоли была в 18% наблюдений, при множественном поражении она наблюдалась лишь в 7% [98]. При нескольких ВПМО 2 типа наблюдается

медленный рост опухолей и низкий риск малигнизации, при этом каждая опухоль должна рассматриваться отдельно [29, 54, 80, 106, 113, 114, 116]. Множественное поражение бывает и при 1 типе ВПМО, при этом частота малигнизации выше (90% по сравнению с 56% при одиночном образовании) [121].

Злокачественные формы ВПМО подлежат стадированию в соответствии со стандартными принципами при опухолях ПЖ, которые изложены в 8-ом издании Руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (AJCC) [25].

1.4 Патогенез и морфологическая характеристика

Патогенез ВПМО остается неизвестным. Есть предположение, что ВПМО развивается на фоне микроскопического перерождения протокового эпителия, известного как панкреатические интраэпителиальные неоплазии (ПанИН). Так, ВПМО желудочного типа малых размеров практически неотличимы от ПанИН больших размеров с дисплазией низкой степени [39, 82]. Однако геномные изменения, приводящие к прогрессии ПанИН к ВПМО, требуют дальнейшего изучения.

ВПМО часто содержат соматические мутации в генах KRAS и GNAS [64]. Мутации KRAS являются более распространенными и встречаются в 60–80% ВПМО [75]. Мутации GNAS в кодоне 201 можно обнаружить в 50–70% ВПМО, преимущественно в кишечном подтипе. Мутации KRAS обнаруживаются практически при всех новообразованиях протоковой системы ПЖ, включая протоковую аденокарциному, а также при хроническом панкреатите. Таким образом они не являются точным методом дифференциальной диагностики. В отличие от KRAS мутации GNAS наблюдаются крайне редко при протоковой аденокарциноме, что свидетельствует о том, что они являются более специфическим молекулярным маркером ВПМО [74, 75, 107].

RNF43, который кодирует E3 убиквитин лигазу, также изменен примерно в 50% ВПМО. Сверхэкспрессия p53, которая предположительно указывает на миссенс-мутацию TP53, может быть обнаружена в 10–40% ВПМО с дисплазией высокой степени и 40–60% инвазивных карцином, связанных с ВПМО. Потеря

SMAD4 является признаком инвазивного роста [12]. Мутации гена BRAF также возможны в процессе онкогенеза ВПМО, но с более низкой частотой, чем мутации KRAS [64].

Недавно при секвенировании экзома выявили соматические мутации в генах KCNF1, DYNC1H1, PGCP, STAB1, PTPRM, PRPF8, RNASE3, SPHKAP, MLXIPL, VPS13C, PRCC, GNAS, KRAS, RBM10, RNF43, DOCK2 и CENPF в ВПМО [122]. В том же исследовании было установлено, что 48 ВПМО (40,7%) из 118 содержат мутации GNAS, не наблюдающиеся ни в одной из исследованных 32 аденокарцином поджелудочной железы [121]. Amato E. et al. провели секвенирование нового поколения и сообщили о еще большей частоте мутации GNAS в ВПМО (79%) [13]. На втором месте по частоте встречаемости был KRAS, который наблюдался в 50% ВПМО, а на третьем месте - ген RNF43 (14%). В 92% ВПМО были выявлены гены GNAS и/или KRAS. Мутации TP53 и BRAF наблюдались только в ВПМО с высокой степенью дисплазии (10% и 6%, соответственно) [13].

Макроспически ВПМО выглядит как киста или множественные кисты, содержащие вязкий муцин. Стенки кист тонкие, изнутри могут быть гладкими или покрыты сосочковыми разрастаниями. Кисты связаны с протоковой системой ПЖ. При размере опухоли более 3 см и наличии сосочковых разрастаний риск малигнизации возрастает [29, 87, 93, 128]. Карциномы определяются как заполненные муцином или солидные, твердые опухоли, обычно прилегающие к кистозно расширенным протокам ПЖ.

Микроскопически ВПМО характеризуется внутрипротоковой пролиферацией столбчатого муцин-продуцирующего эпителия, который может быть плоским или формировать сосочковые разрастания разных размеров. Согласно пересмотренной системе классификации 2015 года, на основании самой высокой степени цитоархитектурной атипии эпителия ВПМО подразделяются на опухоли с низкой и высокой степенью дисплазии и опухоли, ассоциированные с инвазивной карциномой [15]. Ранее выделяемая категория, дисплазия средней степени, теперь включена в дисплазию низкой степени [15, 81]. Для нее

характерна легкая или умеренная атипия, папиллярные разрастания и митозы могут не определяться [8]. ВПМО с дисплазией высокой степени характеризуются тяжелой атипией, сосочками с нерегулярным ветвлением, нарушением ядерной структуры, многочисленными митозами.

Основываясь на данных цитоморфологии и иммуногистохимии, выделяют 3 гистологических подтипа опухоли: желудочный, кишечный, панкреатобилиарный. Наилучшим прогнозом обладает желудочный тип, наихудшим – панкреатобилиарный. Ранее выделявшийся онкоцитарный тип, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 года, рассматривается как отдельное образование. Исследования показали, что морфологические подтипы являются независимыми предикторами прогноза пациента и даже могут иметь различные механизмы развития [43, 58, 77, 91]. В 1993 году Osako M. et al. сообщили, что экспрессия ВПМО белка муцина (MUC) коррелирует с риском малигнизации и прогнозом опухоли и, что экспрессия MUC2 связана с худшими клиническими исходами [87]. В 2005 году Furukawa T. et al. предложили классифицировать ВПМО на четыре гистологических подтипа (желудочный, инфекционный, панкреатобилиарный и онкоцитарный (в настоящий момент не относится к ВПМО)) на основе гистоморфологических особенностей папиллярной пролиферации и иммуногистохимических характеристик муцинов [33].

Желудочный тип ВПМО является наиболее распространенным (70% случаев) и чаще всего встречается в боковых ветвях. Он ближе к фовеолярному эпителию и экспрессируют преимущественно MUC5AC. В большинстве опухолей данного типа наблюдается дисплазия низкой степени [14, 58]. Кишечный тип ВПМО встречается в 20% случаев. Для него характерно поражение ПП и экспрессия MUC2 и MUC5AC. Обычно при этом типе наблюдается дисплазия высокой степени [77]. Панкреатобилиарный тип наиболее редкий. Он чаще поражает ПП и обладает наихудшим прогнозом. Этот тип имеет сложную тонкую разветвленную папиллярную структуру с MUC5AC и частично MUC1. При иммуногистохимическом исследовании во всех подтипах экспрессируются общие

протоковые маркеры, такие как цитокератины 7, 8, 18 и 9, а также СА19-9 и СЕА [58].

Выделяют 2 типа инвазивный формы карциномы при ВПМО: коллоидная (муцинозная) карцинома и протоковая (тубулярная) аденокарцинома ПЖ [84, 118]. Коллоидная карцинома произрастает из кишечного подтипа ВПМО. Тубулярная карцинома, которая морфологически схожа с классической протоковой аденокарциномой, произрастает из эпителия панкреатобилиарного и желудочного типов [77, 81].

Уровень 5-летней выживаемости при неинвазивной форме ВПМО довольно высок - 72–100% [63, 91, 92]. Средняя выживаемость в этой группе составляет 92–118 месяцев в зависимости от степени дисплазии. Показатель средней выживаемости при инвазивной карциноме составляет 29 месяцев, в 53% наблюдаются метастазы, рецидив заболевания наблюдается в 58% случаев [63, 70, 76, 119]. Прогноз заболевания во многом зависит от наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы. При их наличии показатели 1-, 2-, 5-летней выживаемости составляют – 45%, 24%, 0% соответственно [50]. Средняя выживаемость при вовлечении лимфатических узлов составляет 20 месяцев [51, 70, 71, 119].

ВПМО с дисплазией высокой степени характеризуется как Tis (carcinoma in situ). В 2011 году Furukawa T. et al. предложили разделить категорию T1 для ВПМО на 3 подгруппы в связи с различным прогнозом: T1a для опухолей менее 0,5 см, T1b – от 0,5 до 1,0 см, T1c – от 1,0 до 2,0 см [32].

1.5 Связь ВПМО с протоковой аденокарциномой

В последнее время повышенный интерес вызывает возникновение сопутствующей, но развивающейся в отдельной части ПЖ протоковой аденокарциномы у пациентов с ВПМО [47, 130]. Первое сообщение о неинвазивном раке ПЖ, который сопутствовал ВПМО 2 типа, было опубликовано Yamaguchi K. et al. в 1997 году [125]. В данной публикации авторами было сделано предположение о том, что ВПМО 2 типа является предиктором протоковой аденокарциномы. В 2002 году тем же коллективом авторов было

описано 76 пациентов с ВПМО 2 типа, которые были оперированы. По результатам гистологического заключения протоковая аденокарцинома наблюдалась у 7 (9,2%) из них [126]. Несколько авторов в последующим подтвердили эти данные, согласно которым у 2–10% больных ВПМО встречается сопутствующий рак ПЖ [14, 114, 116]. Uehara H. et al. приводят данные, что даже небольшая ВПМО 2 типа (диаметр ≤ 1 см) увеличивает риск развития протоковой аденокарциномы на 8% [116]. Согласно ряду исследований годовая заболеваемость раком ПЖ у пациентов с ВПМО 2 типа составляет 0,41–1,10% [14, 69].

Было опубликовано несколько исследований, посвящённых изучению признаков ВПМО, которые сопутствовали протоковой аденокарциноме [42, 60, 78]. Так, Ideno N. et al. при исследовании гистологического подтипа ВПМО у больных сопутствующей протоковой аденокарциноме установили, что желудочный подтип встречается значительно чаще [42]. Сопутствующий рак ПЖ может наблюдаться как у пациентов с ВПМО 1 типа, так и у больных ВПМО 2 типа [105]. Даже после резекции ПЖ, выполненной по поводу ВПМО, в оставшейся части ПЖ может развиваться протоковая аденокарцинома. По данным Miyasaka Y. et al. у 17 (9,9%) из 172 больных, перенесших операцию по поводу ВПМО, в процессе наблюдения впоследствии диагностирован рак ПЖ [78]. Неинвазивный сопутствующий рак ПЖ может быть обнаружен на ранней стадии у пациентов с ВПМО путем цитологического исследования панкреатического секрета, взятого при ЭРХПГ или при резекции ПЖ [75, 81].

1.6 Клиническая картина

Боль в эпигастральной области наблюдается у 70–80% пациентов и является самой распространённой жалобой [23, 69, 74]. Второе место занимает похудание (20–40% больных), третья - тошнота и рвота (11–21%). Диарея (6–23%) и диабет наблюдаются редко [41, 69]. При физикальном осмотре треть пациентов отмечают болезненность при пальпации живота [69]. В 10–17% случаев наблюдается механическая желтуха, вызванная опухолью [29, 74].

Похудание при ВПМО в разные периоды течения болезни может быть вызвано разными факторами. Боль, связанная с приёмом пищи, на ранних стадиях заболевания может быть обусловлена гиперпродукции муцина, который препятствует нормальному оттоку секрета ПЖ [1]. В связи с чем пациенты могут ограничивать себя в еде, избегая приступов боли. Потеря массы тела на более поздних стадиях потеря аппетита вероятно обусловлена неопластическими факторами, провоцирующими кахексию. Механическая желтуха наблюдается при достижении ВПМО головки ПЖ больших размеров и сдавленно ею общего желчного протока. Изредка механическая желтуха обусловлена обструкцией общего желчного протока муцином. Длительная обтурация панкреатического протока вязким муцином приводит к появлению панкреатической гипертензии, и как следует к развитию экзокринной и/или эндокринной недостаточности ПЖ. У некоторых больных может наблюдаться стойкая гиперамилаземия в течение многих лет [14]. Около 20% больных ВПМО в анамнезе отписывают приступы острого панкреатита различной степени тяжести [6, 14]. При ВПМО 2 типа может отсутствовать клиническая симптоматика, как и при локализации ВПМО 1 и 3 типов в теле и хвосте до достижения опухолью больших размеров.

Развитие внутреннего свища ввиду прорастания ВПМО в соседние органы, (желудок, двенадцатиперстная кишка, общий желчный проток, толстая и тонкая кишка) наблюдается крайне редко и наиболее часто связано с малигнизацией опухоли [23]. ВПМО не обладает специфической клинической картиной и растет довольно медленно, в связи с чем период от начала заболевания до постановки диагноза составляет от 17 до 35 месяцев [111].

1.7 Диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости в настоящее время является скрининговым методом [1, 7, 14]. Признаками ВПМО, наблюдающиеся при УЗИ, является наличие одной или множественных кист в проекции ПЖ с ровными четкими контурами и неоднородным жидкостным содержимым, расширение протока ПЖ, носящее локальный или диффузный характер, атрофия ткани ПЖ [5, 6, 11].

Обнаружение кистозных образований ПЖ при УЗИ для дифференциальной диагностики с другими кистозными образованиями требует дополнительного обследования с привлечением компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографий [5, 6, 10, 48]. В прошлом КТ рассматривалось как первичный способ верификации при обнаружении и оценке ВПМО. В настоящий момент магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) считается более надежным методом, и, когда это возможно, должна являться первым методом диагностики ВПМО [24, 73, 110]. Тем не менее, КТ позволяет выявить одно или несколько кистозных расширений в ПЖ или диффузное или сегментарное расширение протока ПЖ [24, 62, 68, 104]. Значительное расширение протока и наличие внутрипросветных пристеночных сосочковых разрастаний, повышающих плотность при контрастном усилении, могут указывать на малигнизацию опухоли [10, 11, 110]. Следующие КТ-признаки могут быть полезны в дифференциальной диагностике доброкачественной ВПМО от злокачественного: 1) наличие или отсутствие интрамуральных узлов; 2) размер опухоли (≥ 30 мм указывают на злокачественный процесс); 3) увеличение регионарных лимфатических узлов; 4) расширение протока ПЖ > 10 мм [1, 3, 29, 79, 110].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) является еще одним методом диагностики ВПМО [68]. Недавний обзор Serafini S. et al. показал, что ПЭТ оказалась более чувствительной и специфичной, чем критерии Международной Панкреатологической Ассоциации (IAP2017) в выявлении злокачественных форм ВПМО (80% и 95% против 67% и 58%, соответственно) [97]. Таким образом, можно сделать вывод, что данное исследование может являться дополнительным методом в сложных диагностических случаях.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяет лучше оценить связь опухоли с протоковой системой ПЖ [14]. При ЭРХПГ хорошо заметны расширение ПП и его ветвей, наличие дефектов наполнения за счет интрамуральных узлов или муцина, сообщение протока с опухолью [14, 44, 45]. Также этот метод позволяет увидеть характерный для

ВПМО симптом «рыбьего глаза» - выделение муцина из устья большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

МРТ с МРХПГ является более чувствительным методом диагностики, чем ЭРХПГ [9, 14, 24, 68]. Преимуществом МРХПГ является неинвазивность и отсутствие операторозависимости. МРХПГ позволяет оценить контур протока ПЖ и его ветвей на всем протяжении, что при ЭРХПГ может оказаться невозможным из-за наличия обструкций в виде муцина или интрамуральных узлов. Кроме того, МРХПГ рекомендован как метод динамического наблюдения за пациентами [29, 88, 109].

При эндосонографии (ЭндоУЗИ) появляется возможность более точно оценить состояние ткани ПЖ. Признаки ВПМО при ЭндоУЗИ: расширение протока ПЖ, гипоехогенное утолщение стенки протока, интрамуральные узлы или пристеночные сосочковые разрастания, а также наличие атрофии ПЖ [44, 68]. ЭндоУЗИ более полезна в определении возможности резекции опухоли, нежели в оценке типа кистозной опухоли [6, 29, 75].

В некоторых центрах для определения ВПМО используется панкреатикоскопия [14]. Этот метод позволяет подтвердить секрецию муцина, наличие интрамуральных узлов (с взятием биопсии) и визуализировать саму опухоль. Однако, она может быть использована только в нескольких центрах, является операторозависимым методом, не обеспечивает оценку опухоли, расположенной в боковом протоке. Роль этого метода в диагностике ВПМО пока окончательно не установлена.

1.8 Дифференциальная диагностика

Дифференцировать ВПМО следует с поражениями ПЖ, такими как серозная цистаденома (СЦА), муцинозная цистаденома (МЦА), истинные и ложные кисты ПЖ, хронический панкреатит. Наибольшую диагностическую сложность может вызывать наличие расширения боковых ветвей протока в головке или крючковидном отростке ПЖ, не вызывающих клинической симптоматики. Данная клиническая картина может наблюдаться при СЦА, а также псевдокистах и ретенционных кистах ПЖ. ЭндоУЗИ позволяет

визуализировать наличие интрамуральных узлов и провести забор и цитологический анализ кистозной жидкости, что может помочь в дифференциальной диагностике [28, 68, 75]. При расширении протока ПЖ, наличии кальцинатов и атрофии ткани ПЖ требуется дифференциальная диагностика с хроническим панкреатитом. Демографические данные (пол и возраст), а также образ жизни (злоупотребление алкоголем) могут указать на хронический панкреатит, в то время как наличие желтухи и диабета, скорее всего, свидетельствует об опухоли [1, 4]. Муцинозная цистаденома (МЦА) обычно бывает у женщин молодого возраста, не имеющих каких-либо жалоб [29]. Характерной локализацией МЦА является тело и хвост ПЖ [29]. ВПМО, которая обычно локализуется в головке ПЖ, может иметь множественный характер поражения и чаще определяется у мужчин [29, 41].

1.9 Клинические рекомендации и тактика лечения

На данный момент в англоязычной литературе опубликовано 9 международных руководств по диагностике и хирургическому лечению ВПМО, а также МЦА [16, 18, 29, 30, 45, 46, 52, 96, 108, 109, 110, 117]. При отсутствии данных проспективных исследований все они основаны на критическом обзоре ретроспективных данных и экспертных консенсусах.

В 2005 году было выпущено руководство American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) [44]. В нем основная роль отведена ЭндоУЗИ с тонкоигольной пункцией и с дальнейшим цитологическим исследованием и анализом опухолевых маркеров. Уровень СЕА в кистозной жидкости полезен для дифференциальной диагностики муцинозных опухолей от других кистозных опухолей ПЖ. Так, уровень СЕА ниже 5 нг/мл при СЦА, в то время как при ВПМО и МЦА он обычно выше 192 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 84%). Наличие злокачественных клеток внутри кисты может быть идентифицировано цитологическим методом со специфичностью 83–100%, в то время как чувствительность довольно изменчива (25–88%). Дуоденоскопия во время ЭРХПГ может выявить расширение большого сосочка двенадцатиперстной кишки, что характерно для ВПМО. Остальная часть руководства посвящена

морфологии, цитологии, химическим и опухолевым маркерам жидкости кисты, сравнительным особенностям других кистозных опухолей поджелудочной железы и роли эндоскопии в тонкоигольной пункции ПЖ.

American College of Gastroenterology (ACG) в 2007 году выпустил руководство по диагностике и лечению кист ПЖ [52]. В нем рассматриваются не только кистозные опухоли ПЖ, но и неопухолевые кисты и сделан акцент на анализе кистозной жидкости, концентрации в ней опухолевых маркеров и ее молекулярной оценкой. ACG предоставляют следующую информацию о ВПМО - риск озлокачествления растет с возрастом, появлением клинических симптомов, расширением ПП более 10 мм, наличием интрамуральных узелков, и размером >3 см для ВПМО 2 типа. Хирургическое лечение может быть рекомендовано пациентам с ВПМО 1 типа, у которых хирургический риск оправдан.

В 2008 году Jang J et al. опубликовали корейское руководство по лечению пациентов с ВПМО 2 типа [46]. Они заявили, что при выборе между хирургическим лечением и наблюдением необходимо учитывать множество факторов, включая хирургический риск, основанный на соматическом состоянии больного, ожидаемой продолжительностью жизни, риске злокачественного перерождения и объёма предполагаемой операции. Было предложено, что ВПМО 2 типа больше 2 см должны быть оперированы. Данный вывод был сделан на основании того, что в их исследовании выявлено резкое увеличение малигнизации при размере опухоли больше 2 см независимо от наличия интрамуральных узлов. По этому руководству рекомендовано наблюдение только для ВПМО 2 типа менее 2 см без интрамуральных узлов. Корейское руководство также описало 9 (6,5%) случаев сопутствующей протоковой аденокарциномы (6,5%) у 138 пациентов с ВПМО 2 типа.

В 2010 году The American College of Radiology (ACR) опубликовали рекомендации, касающиеся ведения пациентов со случайными находками по данным КТ, включая кистозные опухоли ПЖ [16]. Рекомендации заключались в том, что бессимптомные небольшие кисты (<2 см) не нуждаются в детальном описании. В то же время особое внимание следует уделить всем кистам больших

размеров (≥ 2 см) на момент обнаружения. МРТ является предпочтительным методом диагностики. Кисты без утолщений стенки и интрамуральных узлов и меньше 3 см можно наблюдать в динамике. Кисты размером ≤ 2 см могут наблюдаться реже, с интервалом в 1 год, чем кисты размером от 2 до 3 см. Если роста нет, наблюдение прекращается, при отсутствии клинической симптоматики у пациента. Операция должна быть рассмотрена для пациентов с кистами ≥ 3 см. Наличие клинических симптомов, согласно данным рекомендациям, является решающим фактором при принятии решения о соответствующей терапии. Частота малигнизации при небольших кистах значительно выше у пациентов с наличием клинической симптоматики. Исследование Brook O. et al. 2016 года подвергает критике рекомендации ACR по прекращению наблюдения после 1 года при отсутствии роста кисты [17]. В их исследовании бессимптомные небольшие (5–20 мм) кисты ПЖ оставались без динамики роста большинства пациентов в течение среднего периода наблюдения в 2,2 года. Однако 11% кист увеличились в размерах после первоначального отсутствия изменений в течение 1 года.

В рекомендации American Roentgen Ray Society в 2013 году Sahani D. et al. представили тактику диагностики и лечения кист ПЖ [96]. Согласно данным рекомендациям, бессимптомные тонкостенные одиночные кисты, размером < 3 см, или ВПМО 2 типа должны быть подвергнуты динамическому наблюдению с помощью КТ или МРТ с интервалом 6 и 12 месяцев после обнаружения, а затем ежегодно в течение 3 лет. Кистозные опухоли с более сложным строением или со скоростью роста >1 см/год подлежат тщательному наблюдению или могут быть рекомендованы для хирургического удаления при удовлетворительном соматическом состоянии пациента. Кисты, вызывающие клиническую симптоматику, или с высоким злокачественным потенциалом или размером более 3 см должны быть рассмотрены с решением вопроса о хирургическом лечении. Признаками, указывающими на малигнизацию, являются наличие интрамуральных узлов, расширение ПП, наличие солидного компонента в полости кисты и утолщение ее стенки. Тонкоигольная аспирационная биопсия

может быть использована до операции для оценки потенциала злокачественности опухоли. В данном руководстве также описывается сроки динамического наблюдения оперированных пациентов.

В 2014 году были опубликованы Italian Consensus Guidelines по диагностике и наблюдению кистозных образований ПЖ [18]. Они изначально подчеркивают, что никаких дополнительных обследований не требуется в случаях, когда пациент не подходит для лечения и остается бессимптомным. Ими были предложены наиболее подходящие методы визуализации и сроки их проведения, а также использование онкомаркеров крови и кистозной жидкости и ее патологическую оценку для диагностики и наблюдения за ВПМО, МЦА, СЦА. Особо внимания из данных рекомендаций заслуживает комментарий, касающийся ЭндоУЗИ с тонкоигольной пункцией. Приведены данные о более высокой частоте осложнений при пункции кистозных опухолей ПЖ, чем при пункции солидных образований (14% против 0,5%, $P < 0,001$). Осложнениями являются панкреатический свищ, острый панкреатит, кровотечение и абсцесс ПЖ. Тем не менее, они утверждают, что цитологическое исследование полезно для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными кистозными опухолями только при наличии достаточного опыта центра (в котором проводится исследование), гарантирующего адекватность и точность.

В настоящий момент рекомендации Американской Ассоциации Гастроэнтерологов, пересмотренные Фукуокские рекомендации Международной Панкреатологической Ассоциации 2017 года и Европейские консенсусные рекомендации 2018 года являются наиболее актуальными, рассматривающими вопросы диагностики, тактики хирургического лечения, наблюдения в послеоперационном периоде и наблюдения неоперированных больных [29, 37, 110, 117]. Пересмотренные Фукуокские рекомендации (IAP2017) являются результатом экспертного консенсуса. Рекомендации Американской Ассоциации Гастроэнтерологов (AGA2015) и Европейские рекомендации (EURO2018) написаны с позиций доказательной медицины с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Основными вопросами в лечении ВПМО остаются показания к операции и стратегии наблюдения за не оперированными больными. Так как ВПМО может проходить трансформацию от дисплазии низкой степени до инвазивной карциномы, важно установить точные показания к операции, чтобы предотвратить малигнизацию. В рекомендациях IAP2017 признаками высокого риска малигнизации являются: механическая желтуха, обусловленная опухолью; наличие в пределах кисты солидного компонента ≥ 5 мм, накапливающего контраст; расширение протока ПЖ ≥ 10 мм. Они являются абсолютными показаниями к операции. «Тревожными признаками», особенно при ВПМО 2 типа, являются: размер кисты ≥ 3 см; наличие солидного компонента ≤ 5 мм, накапливающего контраст; утолщение стенки или стенка, накапливающая контраст; диаметр протока ПЖ 5-9 мм; резкое изменение диаметра протока ПЖ с атрофией дистально расположенной паренхимы ПЖ; лимфаденопатия; повышение уровня сывороточного СА 19-9; увеличение кисты в диаметре ≥ 5 мм за 2 года; панкреатит (является показанием к операции для устранения болевого синдрома). При наличии данных признаков рекомендовано ЭндоУЗИ. При наличии данных за наличие интрамурального узла ≥ 5 мм, вовлеченности протока ПЖ или цитологическом исследовании, подтверждающим или подозревающим малигнизацию, показано хирургическое лечение [110] (Рис. 1.2).

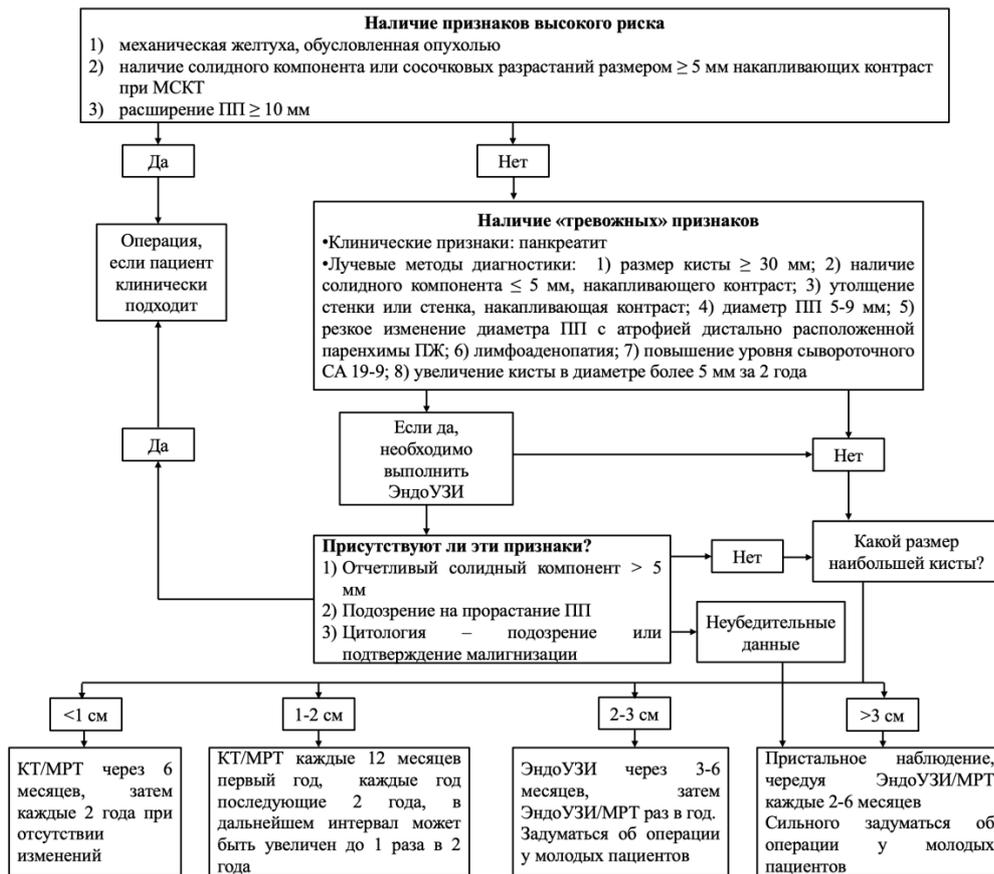


Рис. 1.2 Алгоритм по диагностике и лечению ВПМО 2 типа. Приведено в соответствии с рекомендациями Международной Панкреатологической Ассоциации 2017 года [110].

Рекомендации EURO2018 схожи, но имеют ряд отличий. Абсолютными показаниями к операции являются: наличие атипических клеток, полученных при цитологическом исследовании аспирата содержимого опухоли или биоптата солидного компонента при ЭндоУЗИ; механическая желтуха, обусловленная опухолью; наличие в пределах кисты солидного компонента ≥ 5 мм, накапливающего контраст; расширение протока ПЖ ≥ 10 мм (Рис. 1.3). Относительные показания: увеличение опухоли в диаметре более 5мм/год, повышение уровня сывороточного СА 19-9 более 37 ед/мл; диаметр протока ПЖ 5-9.9 мм; диаметр кистозного компонента ≥ 40 мм; впервые возникший сахарный диабет или острый панкреатит, обусловленный опухолью; контрастируемые интрамуральные образования менее 5 мм. При отсутствии отягощенного соматического статуса и наличии 1 и более относительных показаний необходимо

хирургическое вмешательство. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, но с 2 и более относительными показаниями также подлежат хирургическому вмешательству. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или с коротким ожидаемым периодом продолжительности жизни и лишь с 1 относительным показанием к хирургическому вмешательству подлежат динамическому наблюдению [29].

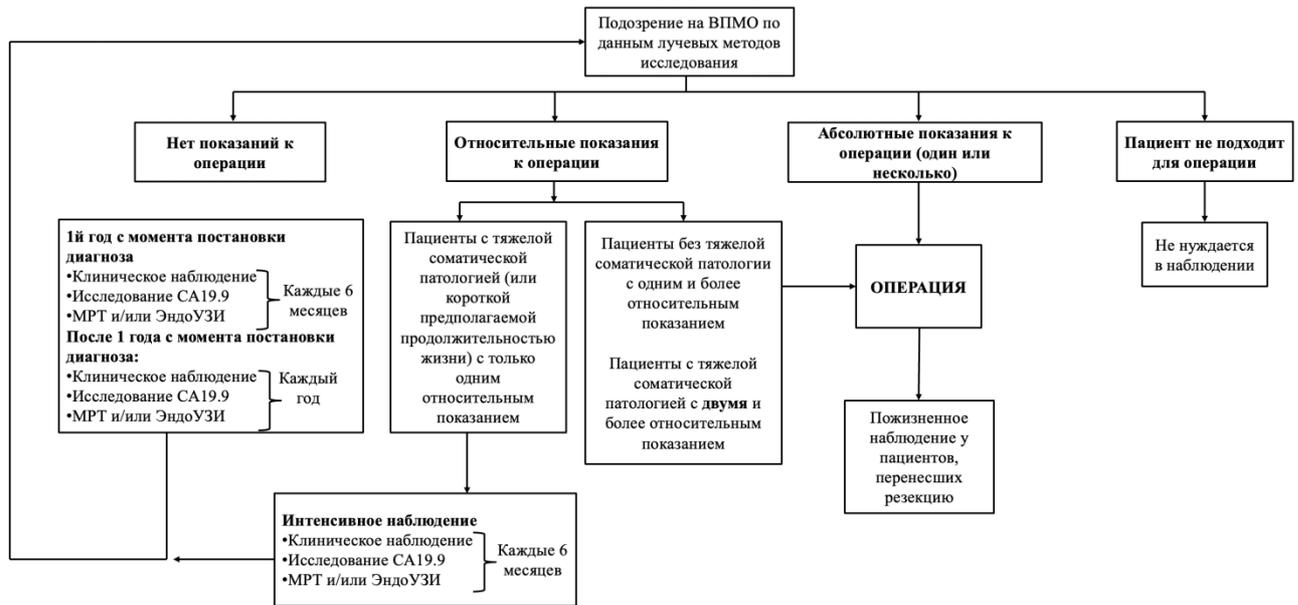


Рис. 1.3 Показания к операции при ВПМО. Приведено в соответствии с Европейскими рекомендациями 2018 года [29].

В рекомендациях AGA2015 показанием к операции является полученные злокачественные клетки при цитологии, полученной при пункционной биопсии при ЭндоУЗИ и расширение ПП ≥ 5 мм с наличием солидного компонента. Согласно AGA2015 ЭндоУЗИ следует выполнять при наличии двух из трех признаков высокого риска (размер кисты ≥ 3 см, расширенный ПП, наличие солидного компонента).

В исследовании Lekkerkerker S. et al. приведен сравнительный анализ данных трех клинических рекомендаций, на основе 75 случаев ВПМО [65]. Согласно данному исследованию 12% злокачественных опухолей было бы пропущено, если бы использовались AGA2015, чего удалось избежать, используя рекомендации IAP2012 и EURO2013. Singhi A. et al. проанализировали данные

225 пациентов, которым было выполнено ЭндоУЗИ с пункционной биопсией по поводу кистозных образований поджелудочной железы и выяснили, что 45% злокачественных ВПМО было бы пропущено при использовании AGA2015 [101].

Как IAP2017, так и EURO2018 рекомендуют выполнение резекционных операции в строгом соответствии с онкологическими принципами. Хотя на дооперационном этапе установить степень дисплазии довольно сложно, лучевые методы диагностики позволяют в большинстве случаев установить наличие инвазивного компонента. В таких случаях показано выполнение панкреатодуоденальной резекции, дистальной резекции ПЖ или панкреатэктомии с лимфодиссекцией в зависимости от локализации и распространённости процесса [29, 110]. Органосберегающие операции могут применяться при ВПМО 2 типа лишь при отсутствии клинических, лучевых, цитопатологических или серологических признаков злокачественности опухоли [29, 83].

Согласно IAP2017 и EURO2018 наличие в крае резекции инвазивного рака или дисплазии высокой степени является показанием к увеличению объема резекции. При наличии дисплазии низкой степени необходимости у дальнейшей резекции нет [29]. Панкреатэктомия может быть рассмотрена в случае молодых пациентов, которые могут перенести тяжелые формы диабета и экзокринную недостаточность. Показания к панкреатэктомии должна быть подробно разобраны и применяться только при наличии окончательном диагноза и основаны на степени расширения ПП, наличия клинических симптомов и интрамуральных узлов [29]. В исследовании Crippa S. et al. показано, что данный тип резекции избыточен в 19% случаев [27]. Wu Y. et al. провели анализ 20 ретроспективных исследований, в которых описаны 3982 оперированных по поводу ВПМО больных [124]. Согласно полученным данным расширение протока ПЖ > 5 мм при ВПМО с большей вероятностью связано со злокачественной трансформацией опухоли нежели расширение протока поджелудочной железы >10 мм. В связи с чем при расширении протока >5 мм авторы рекомендуют рассмотреть вопрос о панкреатэктомии в ограниченных случаях.

В случае с множественными ВПМО 2 типа показания к операции остаются теми же. При их расположении в одном участке должно быть выполнено резекция этого участка. Даже в случаях множественного поражения всех отделов ПЖ, по возможности следует воздержаться от панкреатэктомии и удалить опухоли с наибольшей вероятностью малигнизации [29, 66]. Однако, панкреатэктомия может быть рассмотрена в случае с молодыми пациентами с семейным анамнезом рака ПЖ [19, 29]. Методы лечения при помощи абляции кисты этанолом или паклитакселем под контролем ЭндоУЗИ не могут быть рекомендованы к применению [29].

Адьювантная химиотерапия рекомендована всем пациентам с инвазивной ВПМО вне зависимости от вовлечения лимфатических узлов [20, 29, 109]. В отчете Caroni S. et al. показано, что пациенты с ВПМО инвазивного типа, получавшие адьювантную терапию, основанную на гемцитабине, имели более высокую продолжительность жизни [20]. Aronsson L. et al. в своем систематическом обзоре провели ретроспективных анализ 8 опубликованных исследований адьювантной химиотерапии и радиотерапии у пациентов с инвазивной ВПМО (размер исследованных групп варьировался от 44 до 1220 пациентов) [14]. Адьювантная терапия была связана с большей продолжительностью жизни в 7 из 8 исследований, особенно у пациентов с поражением лимфатических узлов, более высокой стадией TNM, положительными краями резекции и низкой степенью дифференцировки [31]. Однако, по данным Kaiser J. et al., проанализировавших 424 пациента с инвазивной ВПМО с 2002 по 2018 гг., общая выживаемость была сравнима как у больных, получавших адьювантную терапию, так и у пациентов без химиотерапевтического лечения [50]. В связи с чем можно сделать вывод, что необходимо проведение дальнейших исследований по данной тематике.

Наблюдение в послеоперационном периоде зависит от наличия инвазии [38]. При ее наличии IAP2017 и EURO 2018 рекомендуют стратегию наблюдения, как и при раке ПЖ, заключающуюся в выполнении клинического наблюдения и КТ исследования каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем ежегодно

[29]. AGA2015 рекомендуют выполнение МРТ каждые 2 года при наличии дисплазии высокой степени и инвазивной карциномы при плановом гистологическом исследовании; в остальных случаях наблюдение не показано. Согласно IAP2017 лучевые методы исследования хотя бы два раза в год показаны в случаях высокой степени дисплазии, наличия семейного анамнеза рака ПЖ или для всех подтипов опухоли кроме интестинального. Каждые 6–12 месяцев в остальных случаях [117]. EURO2018 рекомендует выполнение МРТ или ЭндоУЗИ каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет в послеоперационном периоде всем пациентам с ВПМО 1 типа или при наличии дисплазии высокой степени, затем ежегодно. В случае с дисплазией низкой степени наблюдение такое же, как и для не резецированных ВПМО [29].

Сроки и методы наблюдения неоперированных больных с ВПМО в указанных рекомендациях также различны. Согласно IAP2017 наблюдение зависит от размеров опухоли: < 1 см - КТ/МРТ через 6 месяцев, затем при отсутствии изменений каждые 2 года; 1-2 см - КТ/МРТ каждые 12 месяцев первый год, каждые год последующие 2 года, в дальнейшем интервал может быть увеличен до 1 раза в 2 года; 2-3 см – ЭндоУЗИ через 3-6 месяцев, затем ЭндоУЗИ/МРТ раз в год; > 3 см – пристальное наблюдение, чередуя ЭндоУЗИ/МРТ каждые 3-6 месяцев). В данных рекомендациях не указан период окончания наблюдения, хотя в них и указано, что нет убедительных данных, что наблюдение может быть прекращено после длительного периода отсутствия изменений [110]. Согласно EURO2018, наблюдение за неоперированными больными должно осуществляться каждые 6 месяцев в течение первого года при помощи МРТ или ЭндоУЗИ, клинической оценки пациента, уровня СА19.9 в крови. В дальнейшем выполнение этих же методов рекомендовано ежегодно. В EURO2018 указано, что наблюдение должно продолжаться до тех пор, пока пациент может быть оперирован [29]. AGA2015 рекомендует наблюдение при помощи МРТ в 1, 3, 5 года. Затем наблюдение может быть прекращено, если отсутствуют значительные изменения [117].

По данным систематического анализа Srinivasan N. et al. положительная прогностическая ценность наиболее распространенных Фукуокских критериев, на которых основаны IAP2017, не превышает 47% [102]. Среди 2544 оперированных больных при наличии абсолютных показаний к хирургическому лечению малигнизация опухоли была обнаружена у 47% больных, а при наличии относительных показаний у 46%. В то же время при полном отсутствии неблагоприятных признаков злокачественный рост был обнаружен у 14% больных. Мультицентровое исследование, включающее 3 крупных хирургических стационара США, Pulvirenti A. et al. показало схожий результат касательно IAP2017 [90]. Кроме того, было установлено, что использование Фукуокских критериев увеличивает количество резекций у пациентов с ВПМО 2 типа без малигнизированных форм опухоли [35, 40]. В мета-анализе Wu J. et al. проведен анализ 21 исследования, включающих 3723 пациента, из которых в 15 работах проведена оценка Фукуокских критериев, в 4 рекомендаций AGA2015 и в 2 и тех, и других [123]. Согласно полученным данным, чувствительность и специфичность в определении риска малигнизации ВПМО Фукуокских критериев составила 0,67 и 0,64, соответственно, а AGA2015 – 0,59 и 0,77, соответственно. Это говорит о том, что в зависимости от применяемых рекомендаций злокачественный процесс может не быть установлен в 33% и 41%, что является неудовлетворительным показателем.

После проведенного анализа литературных данных по вопросам диагностики и выбора тактики хирургического лечения больных ВПМО следует обратить внимание на то, что в настоящее время отсутствует точная проработка связи клинических проявлений ВПМО и данных лучевого обследования (не прослежены изменения клинической симптоматики и динамики размера опухоли, расширения протока ПЖ). Несмотря на наличие большого количества клинических рекомендаций, тактика лечения пациентов данной группы далека от оптимальной. Остаются нерешенными такие вопросы, как объем резекции при ВПМО 1 и 3 типа, период динамического наблюдения для больных ВПМО, целесообразность выполнения превентивных операций у пациентов с высоким

риском развития малигнизации. До конца не определены факторы риска, влияющие на прогрессию заболевания. Эти факты подтверждают необходимость и актуальность проводимых в этом направлении исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

В отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с января 2012 по декабрь 2020 года проходили лечение и обследование 180 больных с установленным диагнозом «внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль» ПЖ. Пациенты были разделены на две группы: оперированные пациенты и группа динамического наблюдения. Учитывались возраст и пол пациента, клинические проявления заболевания, размер опухоли, диаметр ПП, динамика роста опухоли, степень малигнизации.

Критериями включения в исследование являлись пациенты с диагностированной по данным лучевых методов исследования ВПМО любого типа и оперированные пациенты с морфологически подтвержденной ВПМО.

Критериями исключения являлись оперированные пациенты с морфологически подтвержденными иными злокачественными опухолями ПЖ. Исключены из исследования 14 больных из группы динамического наблюдения, с которыми была утрачена связь. Наличие информации о данных пациентах было необходимо для осуществления достоверного контроля за динамикой роста опухоли.

В окончательное исследование включено 166 пациентов (39 пациентов в группе оперированных больных и 127 в группу динамического наблюдения). С 2012 по 2017 гг. был проведен ретроспективный анализ данных. С 2018 по 2020 в обеих группах проводилась проспективная часть исследования.

Распределение по полу в двух группах представлено на рисунке 2.1.

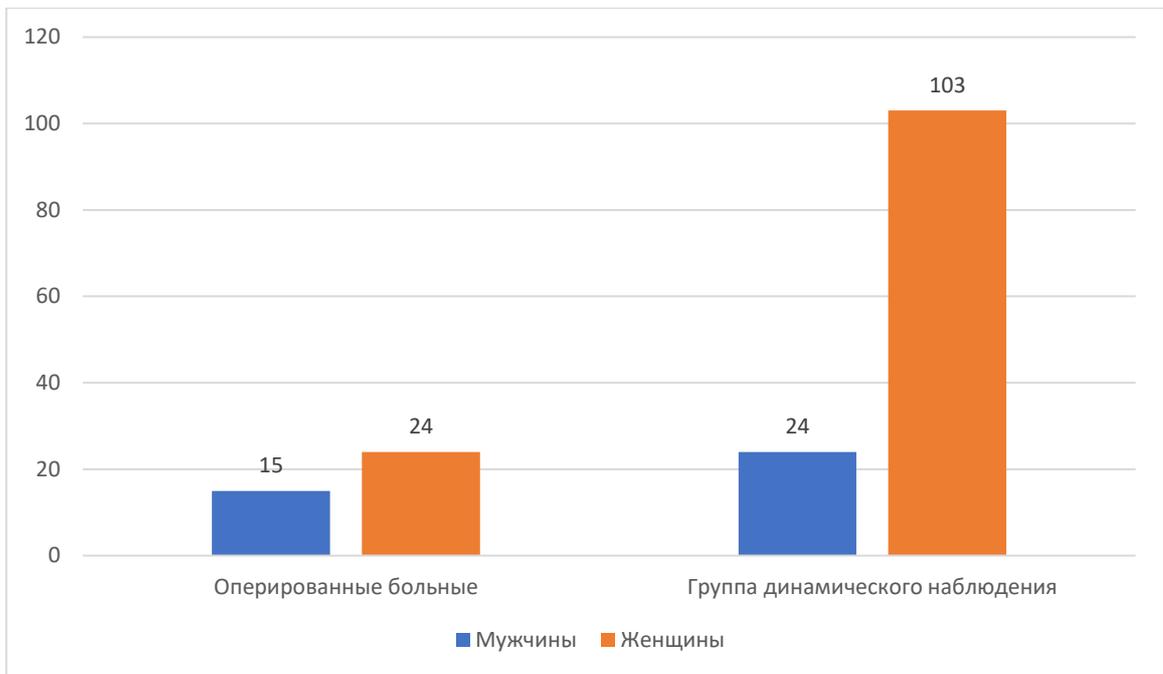


Рис. 2.1 Распределение больных по полу.

В обеих группах преобладали женщины. В группе оперированных больных их было 24, мужчин – 15; в группе динамического наблюдения 103 и 24 соответственно. Возраст оперированных больных на момент хирургического вмешательства, варьировал от 40 до 76 лет (медиана - 64). Возраст пациентов из группы динамического наблюдения колебался от 31 до 87 (медиана - 61).

В группе оперированных больных диагноз ВПМО, установленный на амбулаторном этапе, соответствовал окончательному диагнозу в 27 наблюдениях. Ошибочные диагнозы, сформулированные до обращения в Центр были: рак ПЖ (6), муцинозная цистаденома ПЖ (2), хронический панкреатит с постнекротической кистой (1), гастроинтестинальная стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки (1), нейроэндокринная опухоль головки ПЖ (1), солидная псевдо-папиллярная опухоль (СППО) головки ПЖ (1).

В группе динамического наблюдения диагноз ВПМО установлен на основании как минимум двух из трех методов лучевой диагностики - КТ брюшной полости, МРТ брюшной полости и ЭндоУЗИ.

Сопутствующие заболевания выявлены у 34 больных в группе пациентов, перенесших операцию. Ими являлись: гипертоническая болезнь (19), сахарный

диабет (13), ишемическая болезнь сердца (5), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (4), хроническая венозная недостаточность (2), желчнокаменная болезнь (1), дисциркуляторная энцефалопатия (1). У 2 пациентов в анамнезе выполнены операции по поводу онкологических заболеваний – тиреоидэктомия (рак щитовидной железы) и простатэктомия (рак предстательной железы). Одна пациентка обратилась к нам в Центр с одновременным наличием двух опухолей поджелудочной железы – ВПМО в головке ПЖ и СППО в хвосте. Все пациенты на предоперационном этапе были обследованы для выявления факторов риска в связи с сопутствующей патологией. Операции были выполнены при достижении сопутствующих заболеваний стадии компенсации и отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем.

В группе динамического наблюдения сопутствующие болезни были у 78 пациентов. Они включали гипертоническую болезнь (27), ишемическую болезнь сердца (12), язвенную болезнь желудка и/или ДПК (10), сахарный диабет (10), многоузловой зоб щитовидной железы (10), ревматоидный артрит, мочекаменную болезнь (4), инсульт в анамнезе (3), бронхиальная астма (3), аутоиммунный гепатит (2), вирусный гепатит (2), тромбофилия (1), миастения (1). Онкологические заболевания в анамнезе выявлены у 14 больных: рак щитовидной железы (3), рак молочной железы (3), рак общего желчного протока (3), рак предстательной железы (1), рак полости рта (1), рак почки (1), рак шейки матки (1), рак толстой кишки (1). У пациентки с ВПМО 3 типа наблюдался первично-множественный метакронный рак - рак общего желчного протока, рак ректосигмоидного отдела толстой кишки. Одновременное поражение ПЖ другими опухолями было отмечено у 6 пациентов (СЦА – 4, гормонально-активная нейроэндокринная опухоль ПЖ - 2).

Типы ВПМО в 2 группах и распределение по полу представлен на рисунке 2.2 и 2.3.

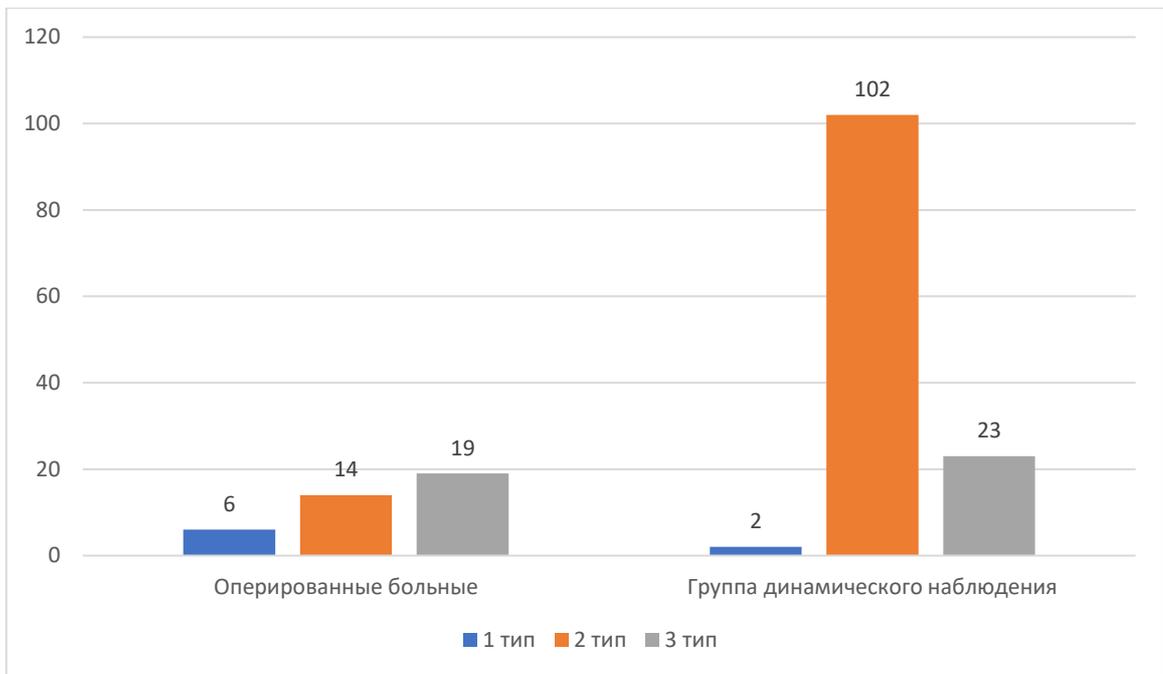


Рис. 2.2 Типы ВПМО среди оперированных больных и в группе динамического наблюдения.

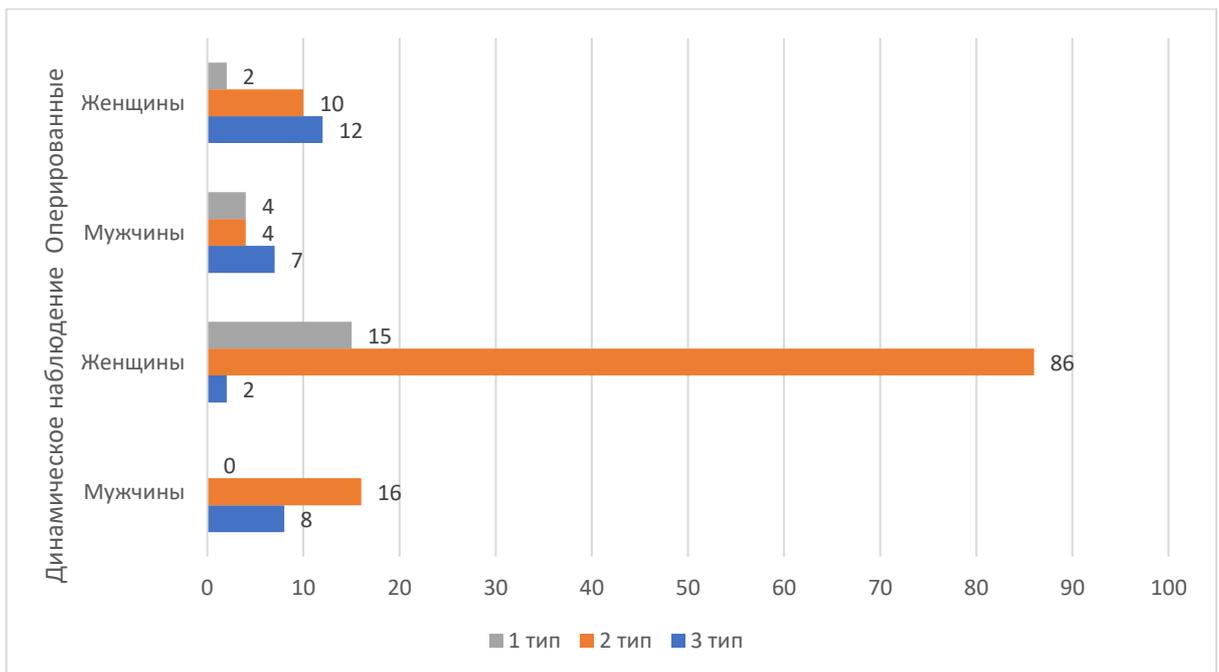


Рис. 2.3 Типы ВПМО среди оперированных больных и в группе динамического наблюдения, распределение по полу.

Наиболее распространенным вариантом ВПМО являлся 2 тип, наблюдавшийся у 102 пациентов группе динамического наблюдения и 14 оперированных пациентов. Второй по частоте встречаемости был 3 тип -

оперировано 19 пациентов, динамическое наблюдение у 23. Поражение одного лишь протока ПЖ при ВПМО (1 тип) встречалось наиболее редко и наблюдалось у 9 больных (оперировано – 6, динамическое наблюдение - 2).

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

В группе динамического наблюдения ВПМО располагалась в головке у 65 больных. Изолированное поражение тела и хвоста наблюдались у 20 и 7 больных соответственно. Тотальное поражение ВПМО всех отделов ПЖ выявлено в 15 наблюдениях. В 9 случаях опухоль была в теле и хвосте ПЖ, в 5 – в головке и теле, в 6 – в головке и хвосте (табл. 2.1).

Табл. 2.1 Локализация опухоли

	Тип ВПМО	Головка	Тело	Хвост	Тотальное поражение	Головка, тело	Тело, хвост	Головка, хвост
Оперированные больные	1 тип	4	1	-	-	1	-	-
	2 тип	13	-	1	-	-	-	-
	3 тип	14	-	1	2	1	1	-
Группа динамического наблюдения	1 тип	1	1	-	-	-	-	-
	2 тип	54	17	7	9	3	6	6
	3 тип	10	2	-	6	2	3	-
Итого		96	21	9	17	7	10	6

В зависимости от локализации опухоли и ее распространенности на отделы ПЖ выполнялись различные хирургические вмешательства – гастропанкреатодуоденальная резекция (гПДР), панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника (пПДР), дистальная резекция ПЖ, резекция головки ПЖ, тотальная дуоденумпанкреатэктомия (ПЭ). Одна операция носила

эксплоративный характер ввиду наличия вторичного поражения печени, выявленного интраоперационно. Оперативные вмешательства выполнялись как открытым способом (33), так и в лапароскопическом (2) и в робот-ассистированном (4) вариантах.

Во время операции оценивались размер и структура опухоли, ее локализация, наличие отдалённых метастазов, инвазии в магистральные сосуды, такие как чревный ствол, общая печеночная артерия, верхняя брыжеечная артерия и вена, конfluence верхней брыжеечной и селезеночной вен. В зависимости от данных показателей определялась возможность выполнения радикального хирургического лечения.

Радикальность выполненного оперативного вмешательства определялась по данным срочного и планового гистологического исследований среза ПЖ. При наличии второго положительного среза по данным срочной гистологии выполнялась ПЭ.

Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 31 больных. Срок послеоперационного наблюдения составил от 3 до 60 месяцев. Отдаленные результаты оценены посредством повторных амбулаторных осмотров пациентов в центре, телефонных разговоров. Признаки прогрессирования заболевания или его отсутствия оценены посредством выполнения контрольных КТ и МРТ.

2.2. Методы исследования

При обращении пациентов на амбулаторном этапе проводилось комплексное обследование. Оно включало оценку жалоб пациента, подробный сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования.

При осмотре пациентов были оценены жалобы, длительность заболевания, наличие болевого синдрома и его интенсивность, наличие диспепсических явлений. Отдельно уделено внимание истории заболевания пациента – момент начала болезни, просмотру предыдущих результатов инструментальных методов исследования (при их наличии), оценка их в динамике, наличие операций, в частности дренирующих вмешательств. При физикальном осмотре было

обращено внимание на соматическое состояние больного, наличие или отсутствие снижения массы тела, желтушность кожного покрова и склер, внешний вид и симметричность передней брюшной стенки. Оценка тяжести сопутствующих заболеваний, при ее наличии, проводилась в соответствии с консультациями врачей-специалистами – кардиологами, эндокринологами, неврологами, пульмонологами, урологами.

Диагноз ВПМО был установлен на основании данных лучевых методов исследований, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатикографией (МРХПГ), эндосонографией (ЭндоУЗИ). Количество исследований в двух группах больных представлены на рисунке 2.4.

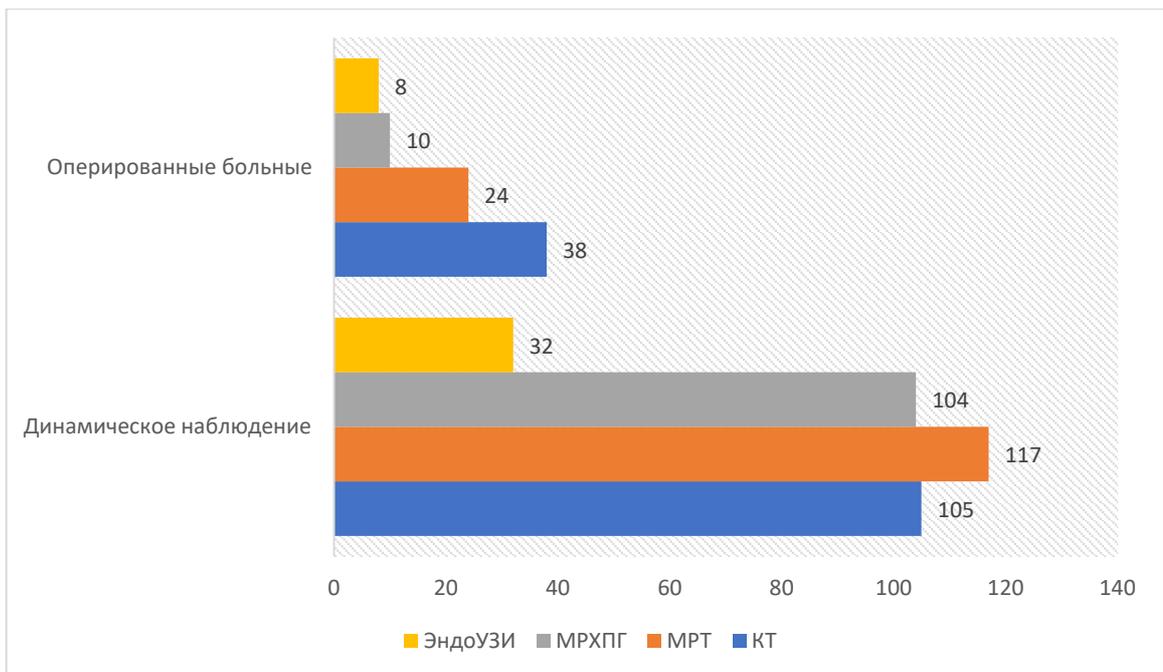


Рис. 2.4 Количество выполненных лучевых методов исследования в обеих группах больных.

УЗИ брюшной полости было выполнено 72 (43,4 %) пациентам. Исследование включало стандартные режимы УЗИ - В-режим, режим цветового и энергетического доплеровского картирования. Исследования, выполненные в НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского, проводились на аппаратах УЗИ

«Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna» фирмы Siemens (Германия) с мультимодальными датчиками на частоте 3,5 МГц. При выявлении опухоли по данным УЗИ оценивалась ее локализация, размеры, контур, эхогенность, структура. Отдельно обращали внимание на протоковую систему ПЖ, наличие расширения панкреатического протока и его степень, связь опухоли с протоками. Определялось связь опухоли с окружающими органами и сосудами, наличие билиарной гипертензии, регионарной лимфаденопатии, вторичного метастазирования.

ЭндоУЗИ является наиболее сложным в техническом плане методом диагностики, при этом он обладает инвазивностью и операторозависимостью. ЭндоУЗИ выполнено 40 (24%) больным. Исследование проводилось эхоэндоскопами Olympus GF UE 160, Olympus GF UC 160 и Fujinon EG 530 UR с радиальным и линейным методом сканирования в В-режиме и режиме цветного энергетического картирования. ЭндоУЗИ проводили для оценки протоковой системы ПЖ, проведения дифференциальной диагностики ВПМО с другими кистозными опухолями ПЖ и псевдокистами, определения наличия инвазии в окружающие структуры и оценки резектабельности опухоли. При возникновении диагностических трудностей проводилась пункция опухоли с дальнейшим цитологическим и гистологическим исследованием.

143 (86%) больным была выполнена мультиспиральная КТ брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Все исследования произведены с использованием 4 фаз исследования: нативная, артериальная (регистрация контрастного препарата на 10-й секунде), венозная (на 42-й секунде), отсроченная (на 340–360-й секунде). Исследование проводилось на аппарате Philips Brilliance, позволяющим получать срезы толщиной 1 мм в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Для болюсного введения контрастного йодсодержащего препарата был использован иньектор Mallincrodt TycoMedtadSpectris с функцией «bolus-tracking». В качестве контрастного усиления вводили неионные рентгеноконтрастные водорастворимые препараты в объеме 1,2–1,4 мл/кг при концентрации йода 350–300 мг/мл со скоростью 3,5–4

мл/секунду. Запись артериальной фазы контрастирования осуществлялась с 10 секунды от момента достижения целевой плотности в просвете аорты, венозной – с 40 секунды, отсроченной - через 6 минут после введения контрастного вещества.

КТ позволило точно выявить и дифференцировать ВПМО, определить состояние паренхимы ПЖ, наличие панкреатической гипертензии. В описании опухоли учитывались ее размер, локализация, отношение к протоковой системе ПЖ, наличие утолщенной стенки ВПМО и ее васкуляризация, наличие солидного компонента внутри кистозной полости, накапливающего контрастный препарат. Также КТ позволило определить наличие или отсутствие инвазии опухоли в магистральные сосуды, регионарной лимфаденопатии, метастатического поражения других органов.

МРТ брюшной полости выполнена 141 (85%) больному. Исследование выполнялась на аппаратах Philips Achieva 3t и Philips Prodiva CX 1.5t. Сканирование включало выполнение T1- и T2-взвешенных последовательностей без подавления и с подавлением сигнала от жира, DWI с последующим построением карт ADC. Для оценки протоковой системы ПЖ и желчевыводящих протоков проводили МРХПГ с использованием 3D жестко взвешенных по времени релаксации T2 сканов (TR – 1800 мс, TE – 470 мс). При этом параметры сканов T2, полученных с помощью импульсной последовательности TSE были следующими: TR – 1600 мс, TE – 100 мс, а с помощью импульсной последовательности STIR: TR – 1600 мс, TE – 20 мс. Сканы T1 получали при помощи импульсной последовательности FFE (TR – 181,7 мс, TE – 3,5 мс). Все программы выполнялись с триггерной синхронизацией с дыханием, за исключением T1 с подавлением сигнала от жира (TRIVE), которая делалась на задержке дыхания.

МРТ с МРХПГ позволило получить наиболее точную информация о локализации ВПМО и о связи опухоли с протоками ПЖ. Исследование являлось основным методом в группе динамического наблюдения пациентов ввиду его точности, неинвазивности и отсутствии лучевой нагрузки.

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

Лабораторные методы диагностики включали выполнение клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи. Исследования были выполнены по стандартной методике. Для определения наличия онкологического процесса и в качестве динамического наблюдения в некоторых случаях применялась оценка антигена.

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

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

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИПРОТОВОКОВОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на увеличившееся за последние годы количество больных ВПМО, диагностика данной опухоли может вызывать затруднения. ВПМО долгое время может оставаться бессимптомной и проявить себя только на этапах малигнизации. В большинстве случаев ВПМО, особенно 2 тип, является клинической находкой при исследованиях, выполненных по другим причинам. В данной главе рассмотрены наиболее характерные для ВПМО клинические проявления, а также признаки опухоли при инструментальных методах диагностики, знание которых может помочь врачу-клиницисту установить правильный диагноз.

3.1. Клиническая диагностика

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

Основные жалобы, наблюдавшиеся у пациентов с ВПМО, представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Клинические симптомы, обнаруженные у пациентов с ВПМО.

Группа больных	Тип ВПМО	Боль в животе	Общая слабость	Тошнота	Похудание	Гипертермия	Механическая желтуха	Жалобы отсутствуют
Оперированные больные	1 тип	2	3	1	2	-	1	2
	2 тип	12	5	2	4	1	2	-
	3 тип	16	5	1	5	1	3	1
Динамическое наблюдение	1 тип	2	2	-	-	-	-	-
	2 тип	32	7	-	3	-	-	70

	3 тип	9	6	-	5	-	4	14
Итого		73	28	4	19	2	10	74

Наиболее частым симптомом заболевания, вне зависимости от типа опухоли, являлась боль в животе различной степени интенсивности (от дискомфорта в эпигастральной области (37 пациентов) до выраженного болевого синдрома (36), требующего постоянного приема анальгетических препаратов). Данный симптом наблюдался у 73 (44%) пациентов (30 у оперированных больных; 43 в группе динамического наблюдения). Боль чаще носила ноющий характер и не была связана с приемом пищи. У 37 пациентов отмечалась умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной области. Среди оперированных больных болевой синдром имелся у 2 и 16 человек, у которых имелась с ВПМО 1 и 3 типа соответственно. У большинства больных ВПМО 2 типа (23 больных) данный симптом был единственной жалобой, побудивших пациентов к обследованию. Показаний к хирургическому лечению по данным лучевых методов исследования в этой группе пациентов не было выявлено. Болевой синдром при 1 и 3 типе ВПМО может быть связан со злокачественной трансформацией опухоли. Боль различной степени интенсивности при 2 типе вероятно связана с иными причинами, отличными от ВПМО, например, с наличием сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта или была обусловлена функциональными изменениями данных органов. 21 пациент из 32 (65,6%) в группе динамического наблюдения с ВПМО 2 типа отметили улучшение данного синдрома после терапии, назначенной гастроэнтерологом.

Второй по частоте встречаемости жалобой у пациентов была общая слабость, наблюдавшаяся у 13 (7,8%) оперированных больных и у 15 (9%) в группе динамического наблюдения. Слабость носила постоянный характер и не была связана с временем суток или приемом пищи. У больных со злокачественными формами опухоли проявления общей слабости были наиболее вероятно обусловлены синдромом кахексии. Слабость у пациентов с ВПМО 2 типа в группе динамического наблюдения могла быть связана с причинами

отличными от опухоли, так как при обследовании данных за злокачественный процесс получено не было.

Похудание являлось еще одним частым симптомом, наблюдающимся у больных ВПМО. Среди оперированных пациентов похудание было отмечено у 11 (6,6%), в группе динамического наблюдения - у 7 (4,2%). Потеря массы тела у 6 пациентов была особенно велика и составила 8–10 кг за период от 2 до 14 месяцев. Потеря массы тела в основном наблюдалась у больных с малигнизированными формами ВПМО и являлась проявлением раковой кахексии.

Механическая желтуха была выявлена у 10 (6%) пациентов (6 оперированных и 4 в группе динамического наблюдения). Она была связана со сдавлением ВПМО головки ПЖ желчевыводящих протоков и развитием их непроходимости. 8 пациентам были выполнены дренирующие вмешательства на желчных протоках: ЭРХГ со стентированием общего желчного протока у 4 пациентов, чрескожная чреспеченочная холангиография, наружно-внутренне дренирование правых протоков печени в 2 наблюдениях, холецистостомия у 2 (под УЗ-контролем - 1 больного, лапароскопически-ассистировано - 1). 1 пациентке была выполнена радикальная операция в объеме робот-ассистированная ПДР без предшествующего дренирующего вмешательства на желчных протоках. 1 пациентка в группе динамического наблюдения с признаками ВПМО-карциномы и механической желтухой отказалась от выполнения предложенной операции для разрешения желтухи и дальнейшего лечения.

В группе динамического наблюдения у 3 пациентов за время наблюдения также была механическая желтуха, вызванная другими опухолями: в 2 случаях опухоль терминального отдела общего желчного протока, в 1 – опухолью Клацкина IV типа по классификации Bismuth-Corlette.

Неспецифическими проявлениями ВПМО являлись тошнота и гипертермия, наблюдавшиеся в группе оперированных больных у 4 (2,4%) и 2 (1,2%) пациентов соответственно. Гипертермия, вероятно, была обусловлена опухолевым распадом.

Пальпируемое образование брюшной полости была отмечено у 5 (3%) пациентов: 4 оперированных больных и 1 в группе динамического наблюдения. Размеры опухоли в данных случаях варьировали от 70 до 140 мм.

В 74 (44,5%) наблюдениях опухоль протекала бессимптомно и являлась клинической находкой при инструментальных методах исследования.

3.2 Инструментальная диагностика ВПМО

Ввиду отсутствия специфических клинических проявлений, характерных для ВПМО, инструментальные методы диагностики являлись основным способом постановки диагноза как у оперированных больных, так и в группе динамического наблюдения. Наиболее информативными исследованиями являлись КТ с внутривенным контрастным усилением, МРТ с МРХПГ, ЭндоУЗИ. УЗИ брюшной полости являлось скрининговым методом диагностики, выполненным пациентам на амбулаторном этапе. Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась всем оперированным пациентам в качестве предоперационного обследования.

3.2.1 УЗИ брюшной полости

УЗИ брюшной полости являлось скрининговым методом диагностики ВПМО на амбулаторном этапе. Это исследование было выполнено 18 оперированным больным и 54 пациентам в группе динамического наблюдения. Данное исследование позволило диагностировать кистозное образование ПЖ, что послужило поводом к дальнейшему обследованию пациентов. Из 72 пациентов, выполнившим УЗИ, диагноз ВПМО был установлен в 27 (37,5%) случае. При УЗИ особенностью ВПМО 1 типа являлось расширение протока ПЖ более 10 мм, в 6 случаях в просвете были визуализированы пристеночные папиллярные разрастания (рис 3.1). ВМПО 2 типа имела вид мелких кист с анэхогенным содержимым, которые сливаются в зону сниженной эхогенности без четких контуров, аваскулярную в режиме ЦДК. К признакам малигнизации ВМПО относили массивный мягкотканый гипоэхогенный компонент, который распространялся за пределы протока на паренхиму ПЖ у 4 больных.

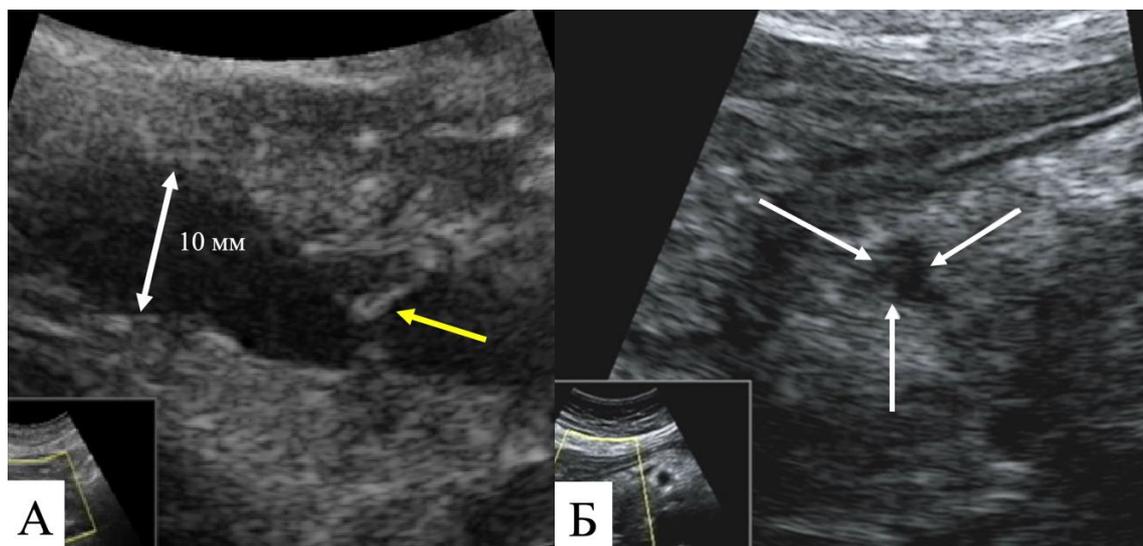


Рис. 3.1 УЗИ ПЖ. **А.** ВПМО 1 типа тела ПЖ. Расширение протока ПЖ до 10 мм. Желтой стрелкой указаны единичные сосочковые разрастания. **Б.** ВПМО 2 типа головки ПЖ.

Как показывает наш опыт, результаты УЗИ, особенно выполненного амбулаторно, требуют критической оценки, что обусловлено операторозависимостью метода. Поэтому УЗИ следует расценивать как первый диагностический шаг, который позволяет определить оптимальный путь дальнейшего диагностического поиска.

3.2.2 Компьютерная томография

В группе оперированных больных КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением была выполнена 38 (97,4%) пациентам из 39. Во всех случаях было выявлено опухолевое поражение поджелудочной железы. Точный диагноз ВПМО был установлен в 21 наблюдении. При этом ошибки в типе ВПМО были в 3 наблюдениях. Еще в 8 случаев постановка окончательного диагноза была затруднена и требовалось дифференцировать ВПМО с другими опухолями ПЖ (рис. 3.2). Диагноз в этих случаях звучал как кистозная опухоль поджелудочной железы (5), кистозно-солидная опухоль поджелудочной железы (2). У 1 пациентки по КТ нельзя было исключить хронический панкреатит.

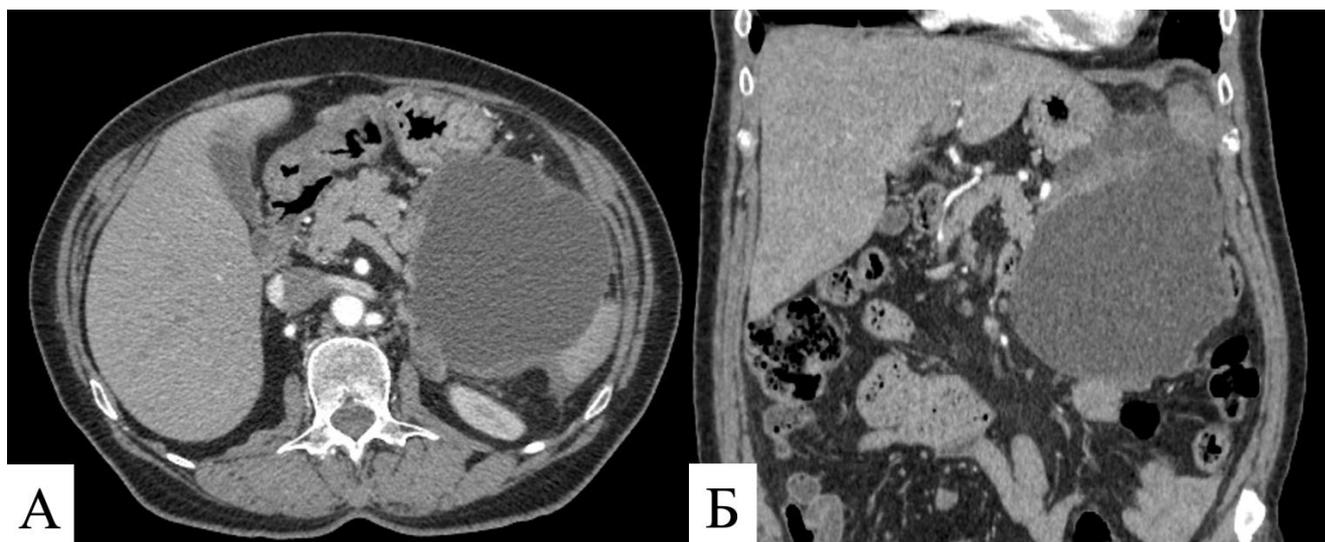


Рис. 3.2 КТ брюшной полости, артериальная фаза. **А.** Аксиальная проекция. **Б.** Фронтальная проекция. ВПМО хвоста ПЖ, ассоциированная с протоковой аденокарциномой. По данным КТ требовалась дифференциальная диагностика между ВПМО и муцинозной цистаденомой хвоста ПЖ.

У 9 пациентов были допущены диагностические ошибки по данным КТ. В данных наблюдениях были установлены следующие диагнозы: рак головки поджелудочной железы (3) (рис. 3.3), рак терминального отдела общего желчного протока (1), киста общего желчного протока (1) (рис. 3.4), хронический панкреатит (1) (рис. 3.5), нейроэндокринная опухоль (1), гастроинтестинальная стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки (1), солидная псевдопапиллярная муцинозная опухоль головки поджелудочной железы (1).

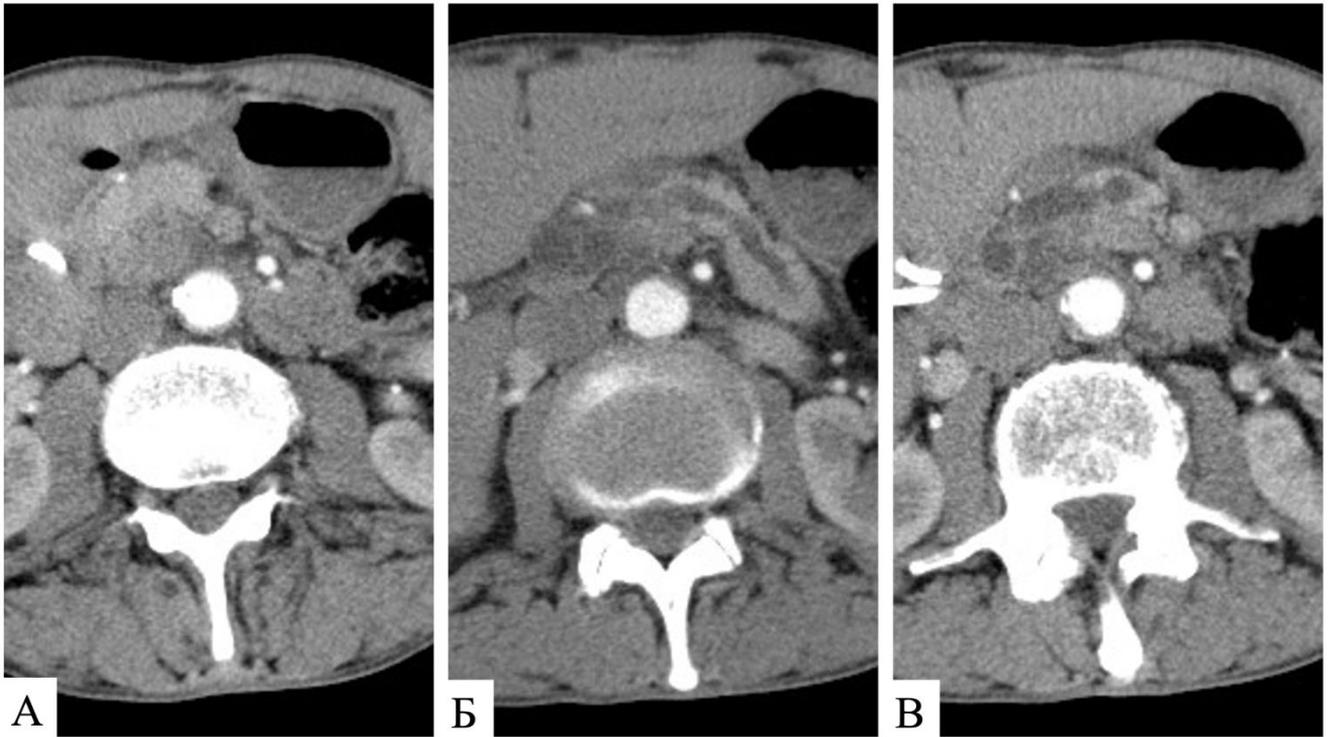


Рис. 3.3 КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальная проекция. ВПМО головки ПЖ, ассоциированная с протоковой аденокарциномой. По данным КТ на дооперационном этапе установлен диагноз рак головки ПЖ. А. Опухоль головки ПЖ. Б. Расширенный проток на уровне тела ПЖ. В. Расширенный проток в перешейке ПЖ.

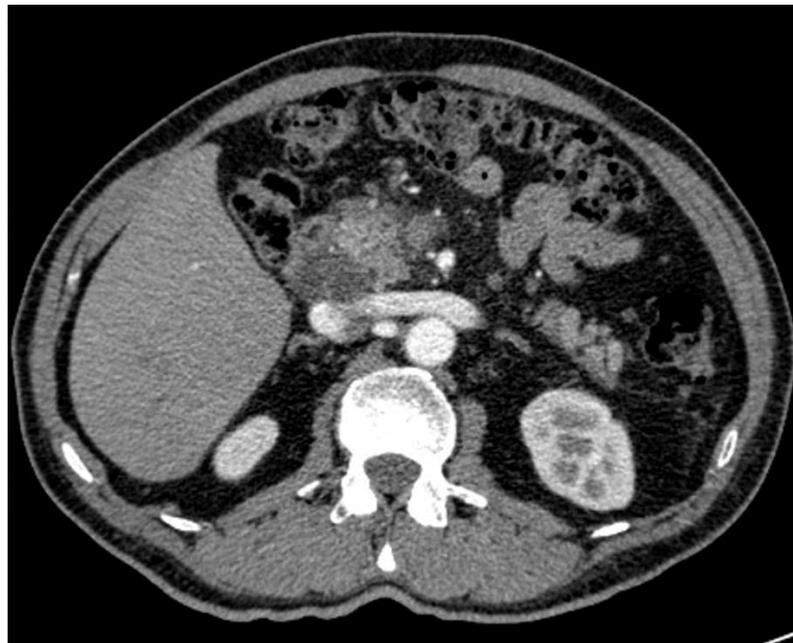


Рис.3.4 КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальная проекция. ВПМО 3 типа головки ПЖ. На дооперационном этапе по данным КТ установлен диагноз кисты общего желчного протока.

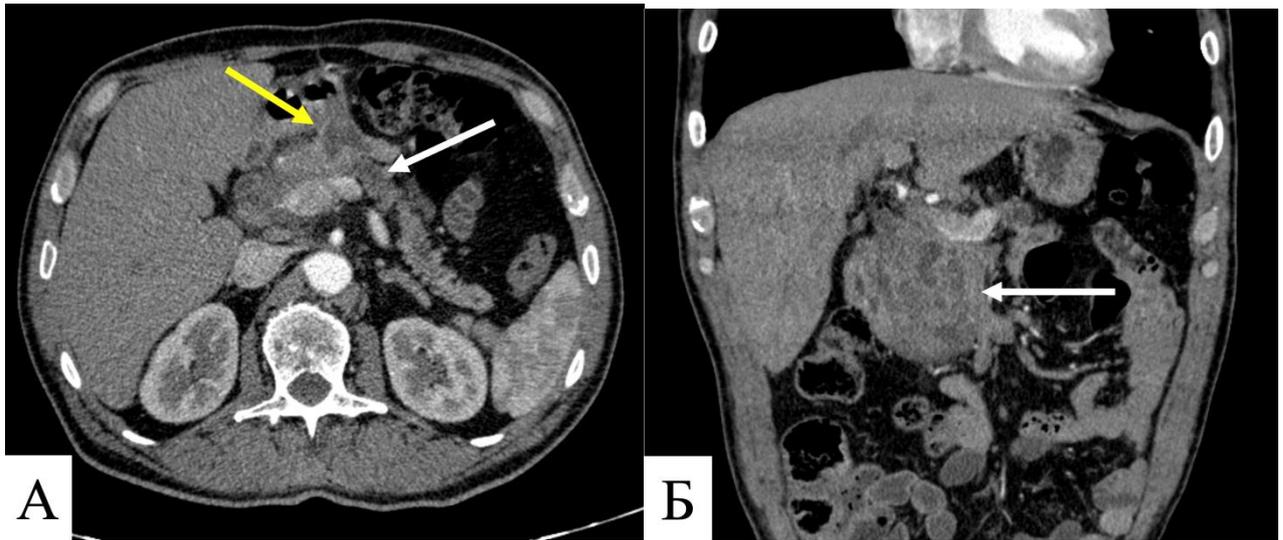


Рис. 3.5 КТ брюшной полости, артериальная фаза. ВПМО головки ПЖ, ассоциированная с коллоидной карциномой. У пациента ранее до обращения в наш Центр был установлен диагноз – хронический панкреатит. Выполнена операция – формирование продольного панкреатоеюноанастомоза. **А.** Аксиальная проекция. Белой стрелкой указан расширенный проток ПЖ. Желтой стрелкой указана анастомозированная петля тонкой кишки. **Б.** Фронтальная проекция.

По данным КТ опухоль локализовалась в головке у 33 больных, при этом у 2 пациентов ВПМО распространялась на тело ПЖ. Поражение дистальных отделов ПЖ отмечено в 3 случаях (1 – тело-хвост, 2 – хвост). В 2 наблюдениях было установлено тотальное поражение ПЖ. Размеры опухоли по КТ варьировали от 13 до 140 мм ($m=47,6$). Расширение панкреатического протока было выявлено в 27 наблюдениях и составляло от 5 до 18 мм ($m=9,48$).

Признаки злокачественности ВПМО на основании данных КТ были диагностированы у 22 оперированных больных. Ими являлись расширение протока ПЖ более 10 мм, размеры опухоли ≥ 40 мм, регионарной лимфаденопатии и наличии солидного компонента внутри полости кисты, накапливающего контрастный препарат. Появление гиподенсной зоны в артериальную и в венозную фазы исследования также свидетельствовало о злокачественном характере опухоли. Злокачественные формы ВПМО были

представлены в двух видах - опухоли с внутрипросветным пристеночными разрастаниями, накапливающие контрастный препарат и карциномы с преобладанием инвазивного роста за пределы протоковой системы ПЖ.

КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением позволило точно оценить отношение ВПМО к близлежащим магистральным сосудам. По данным КТ их поражение было у 3 пациентов. В 1 наблюдении был отмечен контакт с верхней брыжеечной веной, интраоперационно не подтвердившийся. Опухоль проросла конfluence воротной вены у 2 пациентов. У 1 больного были затронуты общая печеночная артерия и верхняя брыжеечная вена.

В группе динамического наблюдения КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением выполнена 105 (82,7%) из 127 больных. Диагноз ВПМО 2 типа был наиболее частым, он установлен 81 больному. ВПМО 1 типа установлена 2 больным, при этом ни одного из них нет признаков малигнизации опухоли. Размеры опухоли составили 4 и 5 мм соответственно. ВПМО 3 типа диагностирована у 22 пациентов. Озлокачествление опухоли было отмечено у 10 из них. При этом у 5 больных присутствовали признаки вторичного поражения печени (3), легких (2), канцероматоз (1).

Основным местом локализации ВПМО в группе динамического наблюдения являлась головка ПЖ (58 пациентов). Опухоль располагалась исключительно в теле или хвосте в 19 и 5 наблюдениях соответственно. Поражение головки с поражением тела ПЖ было диагностировано в 4 случаях. Локализация опухоли и в теле и хвосте ПЖ была в 5 случаях. Опухоль затрагивала и головку, и хвост ПЖ у 5 пациентов. Тотальное поражение всех отделов ПЖ было представлено в 13 наблюдениях.

Максимальный размер ВПМО по данным КТ в группе неоперированных больных на момент окончания периода динамического наблюдения составил 70 мм, минимальный – 3 мм ($m=17,5$). Расширение протока ПЖ больше 5 мм было выявлено у 19 больных и варьировалась от 5 до 20 мм ($m=8$).

Основные характеристики ВПМО по данным КТ представлены в таблицах 3.2 и 3.3.

Табл. 3.2 Локализация опухоли по данным КТ

	Локализация ВПМО						
	Головка	Тело	Хвост	Тотальное поражение	Головка, тело	Тело, хвост	Головка, хвост
Оперированные больные	31	-	2	2	2	1	-
Группа динамического наблюдения	58	19	5	13	4	5	5
Итого	89	19	7	15	6	6	5

Табл. 3.3 Основные характеристики опухоли по данным КТ

	Размер опухоли, мм			Расширение ПП, мм			ВПМО-карцинома
	max	min	m	max	min	m	
Оперированные больные	140	13	47,6	18	2	9,48	22
Группа динамического наблюдения	70	3	17,5	20	1	8	10
Итого							32

При КТ были выявлены особенности каждого типа ВПМО. Опухоль 1 типа обычно имела характерный вид расширенного протока ПЖ на всем его протяжении или сегментарно, что облегчало идентифицирование типа у данных больных. ВПМО 2 типа в большинстве случаев представляла собой единично расширенную кисту, что затрудняло дифференциальную диагностику с другими кистозными опухолями ПЖ. ВПМО 3 типа визуализировалась как многокамерное кистозное образование с четкими неровными контурами, сопряженное с расширением ПП (рис. 3.6).

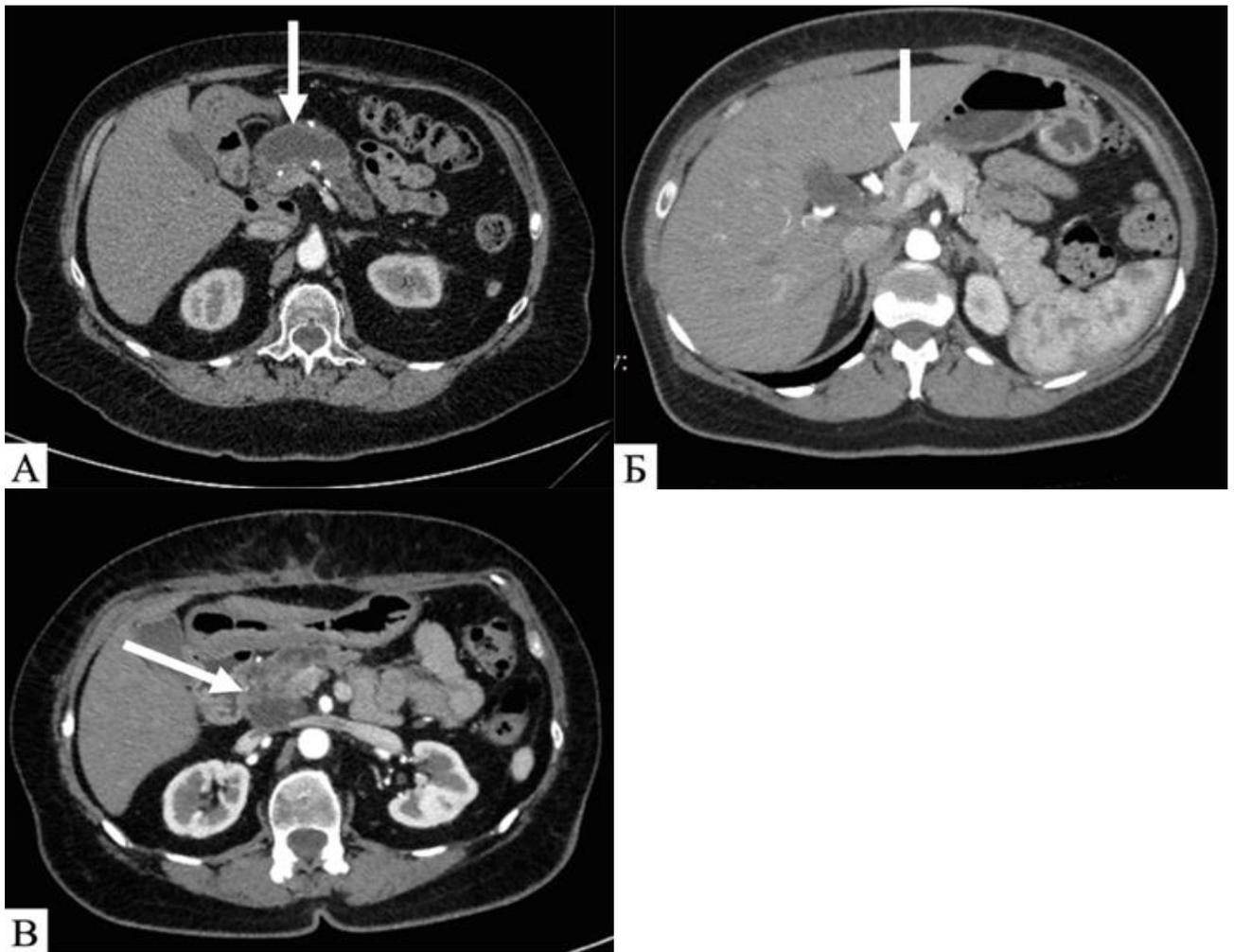


Рис. 3.6 КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальная проекция. А. ВПМО 1 типа. Б. ВПМО 2 типа. В. ВПМО 3 типа.

3.2.3 Магнитно-резонансная томография

МРТ брюшной полости выполнена 24 (61,5%) из 39 оперированных больных. Из них в 10 случаях МРТ была дополнена МРХПГ. В 18 наблюдениях был установлен диагноз ВПМО (рис. 3.7). У 2 больных постановка окончательного диагноза вызвала затруднения, что потребовало проведение дифференцирования ВПМО с кистой общего желчного протока (1), опухолью, исходящей из стенки двенадцатиперстной кишки (1). В 4 случаях по данным МРТ был установлен неверный диагноз. ВПМО ошибочно описывали как конгломерат в панкреатодуоденальной области (1), псевдотуморозный панкреатит (1), солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы (1), рак

терминального отдела общего желчного протока (1). Во всех исследованиях (10), дополненных МРХПГ, был установлен верный диагноз.

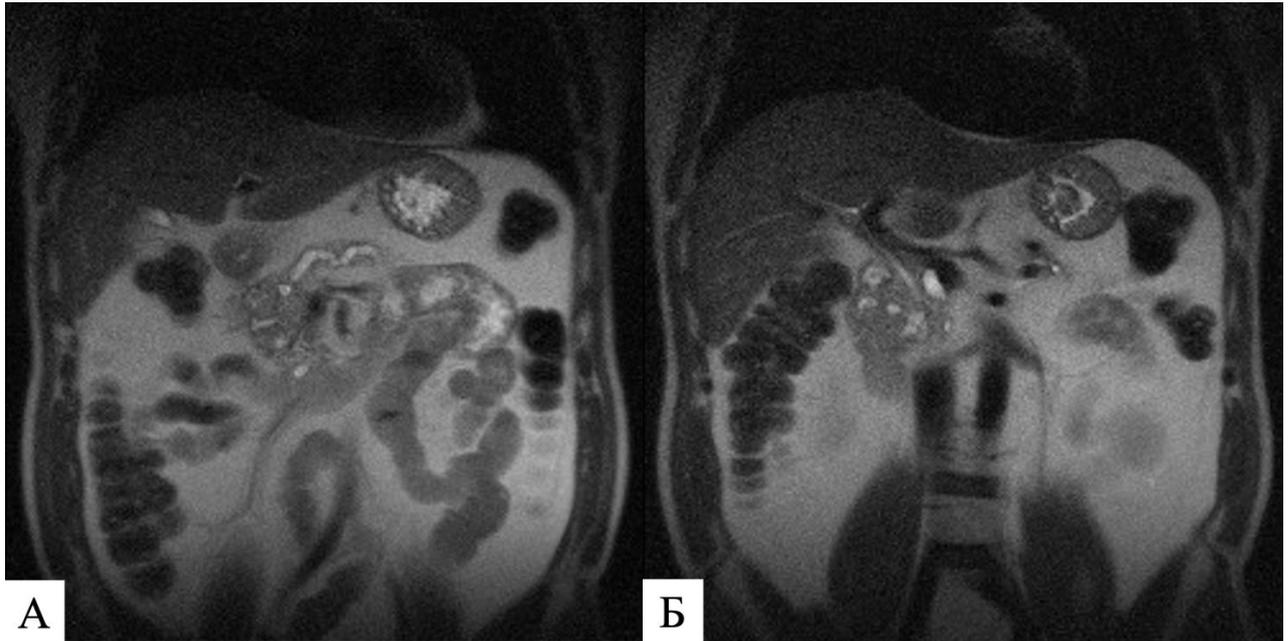


Рис. 3.7 МРТ брюшной полости, фронтальная проекция. ВПМО головки ПЖ, ассоциированная с протоковой аденокарциномой. На дооперационном этапе по данным МРТ установлен диагноз псевдотуморозный панкреатит. **А.** Расширенный проток ПЖ. **Б.** Кисты в области головки ПЖ.

В группе оперированных пациентов по МРТ наиболее частой локализацией ВПМО являлась головка ПЖ – 19 наблюдений. Распространение опухоли головки ПЖ на тело было в 2 случаях. Тотальное поражение ПЖ отмечено в 3 наблюдениях. Изолированное поражение тела или хвоста ПЖ не встречалось.

По данным МРТ размер ВПМО варьировался от 13 до 91 мм ($m=43,1$). Расширение протока ПЖ ≥ 5 мм было отмечено у 17 пациентов. Максимальная ширина протока была 18 мм ($m=10,1$).

В группе динамического наблюдения МРТ брюшной полости было выполнено 119 (93,7%) больным из 127. Опухоль располагалась в головке ПЖ у 58 пациентов. Изолированное дистальное поражение тела и хвоста ПЖ наблюдалось в 20 и 7 случаях соответственно. Расположение ВПМО в головке и теле ПЖ было в 5 наблюдениях, в теле и хвосте – в 8, в головке и хвосте в 6, Поражение всех отделов ПЖ было диагностировано у 15 пациентов.

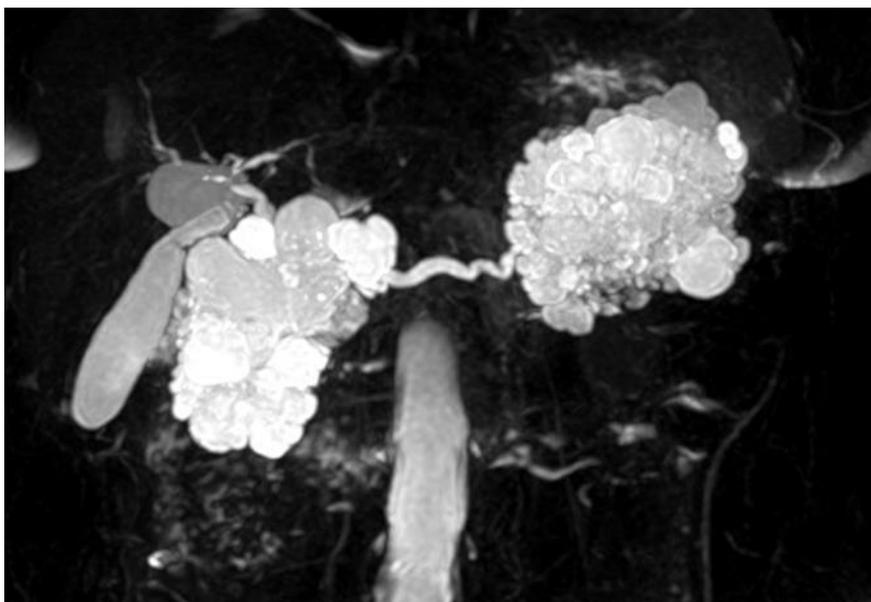


Рис. 3.8 МРХПГ. ВПМО 3 типа головки и хвоста ПЖ.

Максимальный размер ВПМО в данной группе на конец периода наблюдения больных составил 73 мм, минимальный – 5 мм ($m=16,8$). Расширенный более 5 мм проток ПЖ наблюдался у 21 пациента, максимальный диаметр – 21 мм ($m=7,8$).

Из них 104 пациентам МРТ было дополнено МРХПГ. Диагноз ВПМО 1 типа был установлен 2 пациентам. ВПМО 2 типа наблюдалась у 97 больных. 3 тип опухоли был диагностирован в 20 случаях, при этом в 8 из них ВПМО обладали признаками малигнизации.

Критерии озлокачествления опухоли были те же, что и для КТ: расширение протока ПЖ более 10 мм, размеры опухоли ≥ 40 мм, увеличенные регионарные лимфатические узлы и наличие солидного компонента внутри опухоли. Малигнизированные формы ВПМО были отмечены у 6 пациентов в группе оперированных больных и у 8 в группе динамического наблюдения.

Основные признаки ВПМО, выявленные при МРТ и МРХПГ отмечены в таблицах 3.4 и 3.5.

Табл. 3.4 Локализация опухоли по данным МРТ, МРХПГ

	Локализация ВПМО
--	---------------------

	Головка	Тело	Хвост	Тотальное поражение	Головка, тело	Тело, хвост	Головка, хвост
Оперированные больные	19	-	-	3	2	-	-
Группа динамического наблюдения	58	20	7	15	5	8	6
Итого	77	20	7	18	7	8	6

Табл. 3.5 Основные характеристики опухоли по данным МРТ, МРХПГ

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

Как и при КТ, опухоль имела вид одиночной или множественных кист с четкими неровными контурами, с однородным содержимым, или была представлена расширенным на всем протяжении или сегментарно расширенным протоком ПЖ. ВПМО 3 типа представляла собой одновременное поражение протока ПЖ и его боковых ветвей (рис. 3.9).

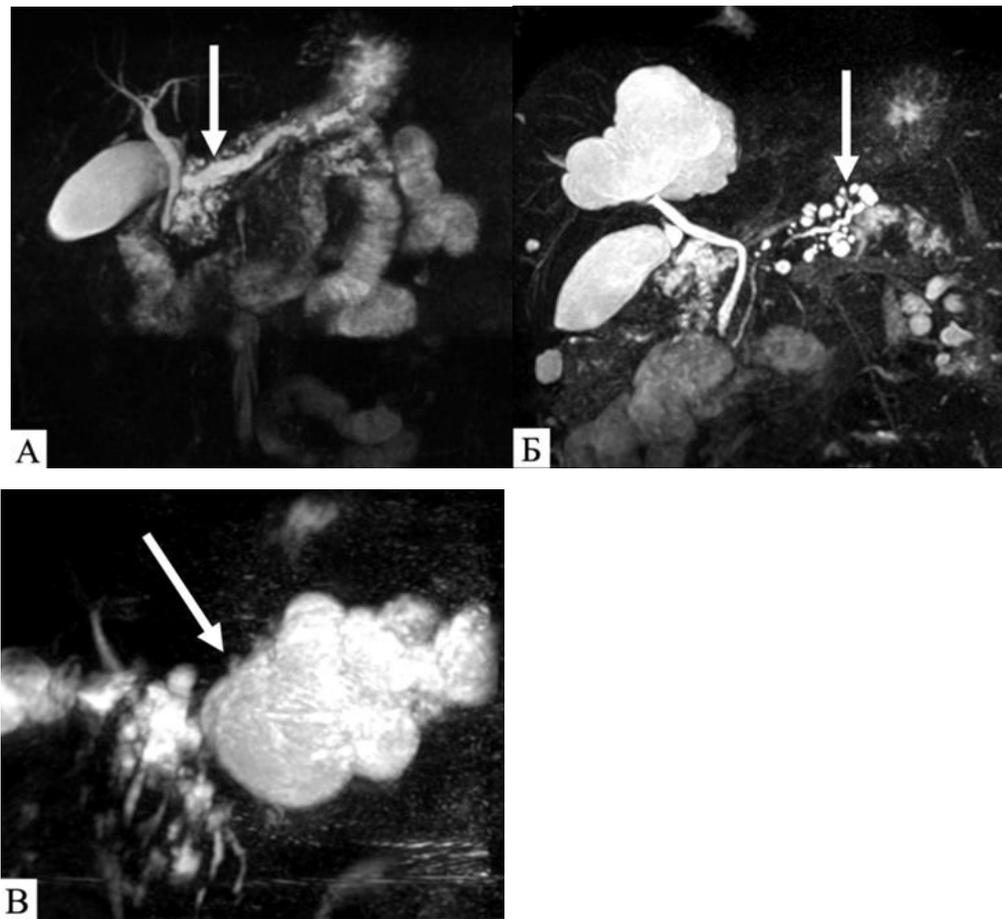


Рис. 3.9 Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. А. ВПМО 1 типа. Б. ВПМО 2 типа. В. ВПМО 3 типа.

3.2.4 Эндосонография

ЭндоУЗИ ПЖ использовалось как окончательный метод обследования в сложных диагностических случаях, когда неинвазивные методы диагностики (КТ и МРТ) не позволяли установить окончательный диагноз и определить дальнейшую тактику лечения, в том числе объем операции.

ЭндоУЗИ выполнено 8 (20,5%) пациентам в группе оперированных больных. Окончательный диагноз ВПМО был установлен в 4 наблюдениях. Неверно установленный тип ВПМО среди данных пациентов, впоследствии не подтвердившийся при гистологическом исследовании, был в 3 наблюдениях. В 4 случаях требовалась дифференциальная диагностика с такими заболеваниями как псевдокиста поджелудочной железы (2), хронический панкреатит (1), муцинозная кистозная опухоль (1). В последнем случае с целью морфологической

верификации опухоли была выполнена тонкоигольная биопсия, при которой было получено 3 мл густой прозрачной жидкости. При цитологическом исследовании пунктата – клеток нет, реакция на муцин положительная, амилаза – 190 ЕД; СЕА – 2105 нг/мл; СА 19-9 – 109855 нг/мл.

ЭндоУЗИ диагностировало локализацию ВПМО в головке ПЖ в 6 наблюдениях, в хвосте ПЖ – в 1. У 1 пациента выявлено тотальное поражение ПЖ. Размер опухоли варьировал от 13 до 76 мм ($m=40,4$), Расширение панкреатического протока диагностировано у 5 больных, диаметр протока был увеличен от 5 до 17 мм ($m=10$). Диагноз карциномы звучал в 1 случае.

В группе динамического наблюдения ЭндоУЗИ выполнено 32 пациентам (25,2%) из 127. На основании данного исследования ВПМО 2 типа являлась наиболее частым диагнозом и была установлена 27 больным. ВПМО 1 типа не была выявлена ни у одного обследованного пациента. ВПМО 3 типа наблюдалась у 5 пациентов, при этом у 2 из них была карцинома.

Локализация опухоли в головке в головке ПЖ наблюдалась в 17 случаях, в теле – в 7, в хвосте – 2. Расположение опухоли в головке-теле ПЖ было выявлено у 2 больных, в теле-хвосте – у 1, в головке и в хвосте – у 1. Тотальное поражение всех отделов ПЖ было у 2 пациентов. Средний размер опухоли в данной группе больных составил – 17,7 мм (максимальный – 40 мм, минимальный 5 мм). Расширение протока ПЖ более 5 наблюдалось в 4 случаях, при этом максимальный размер протока ПЖ был 20 мм ($m=7,7$).

Признаками злокачественности опухоли являлись расширение протока ПЖ ≥ 10 мм, размер кисты ≥ 40 мм, гипоехогенное утолщения ее стенок, интрамуральные узлы или пристеночные сосочковые разрастания, а также наличие атрофии ПЖ.

Характеристики ВПМО по данным ЭндоУЗИ отмечены в таблицах 3.6 и 3.7.

Табл. 3.6 Локализация опухоли по данным ЭндоУЗИ

	Локализация ВПМО
--	-----------------------------

	Головка	Тело	Хвост	Тотальное поражение	Головка а, тело	Тело, хвост	Головка а, хвост
Оперированные больные	6	-	1	1	-	-	-
Группа динамического наблюдения	17	7	2	2	2	1	1
Итого	23	7	3	3	2	1	1

Табл. 3.7 Основные характеристики опухоли по данным ЭндоУЗИ

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

При ЭндоУЗИ ВПМО визуализировалась как одиночная или множественные кисты, неправильной формы с анэхогенным однородным содержимым. Внутри кистозной полости могут определяться тонкостенные гиперэхогенные перегородки (рис.3.10).

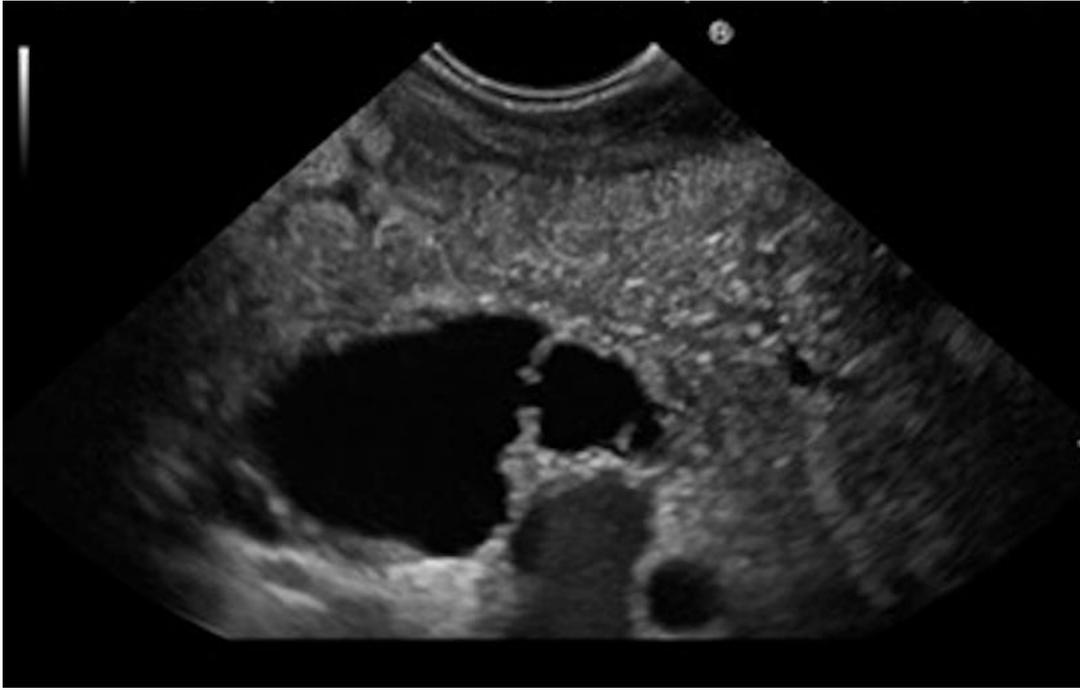


Рис. 3.10 ЭндоУЗИ. ВПМО 2 типа головки ПЖ.

3.2.5 Прочие методы диагностики

ЭГДС не являлась специфическим методом диагностики и идентификации ВПМО. Данное исследование выполнялось в комплексе предоперационной диагностики и было направлено на выявление сопутствующих заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. ЭГДС выполнена 20 (51,2%) из 39 оперированных больных. У 5 пациентов было диагностировано прорастание ВПМО головки ПЖ в стенку двенадцатиперстной кишки. Всем 5 пациентам была взята биопсия, выявившая аденокарциному в 4 из 5 случаев. При дуоденоскопии и прицельном осмотре большого сосочка ДПК возможно выявить специфичный для ВПМО симптом «рыбьего глаза» (выделение муцина из расширенного устья большого сосочка ДПК). Из 20 больных данный симптом был диагностирован у 1 больного (рис. 3.11). У 1 пациента при ЭГДС было выявлено свищевое отверстие, расположенное на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, из которого поступало слизеподобное содержимое с примесью гноя.

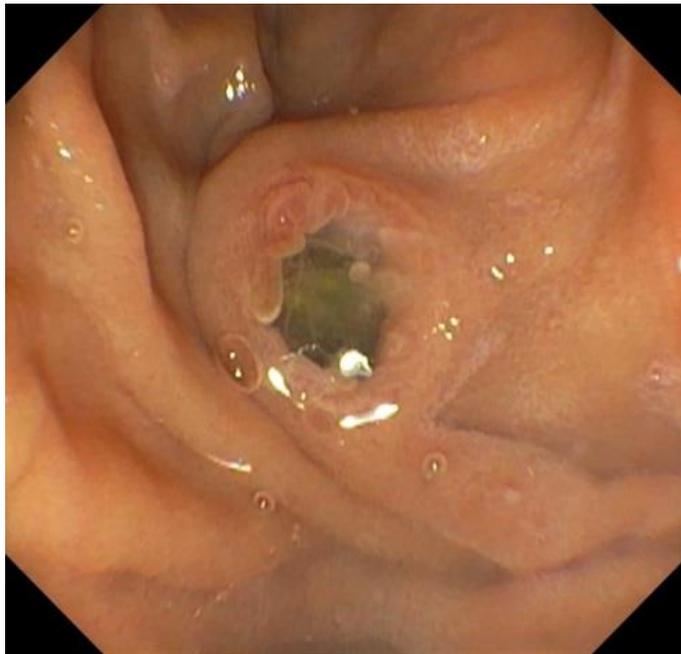


Рис. 3.11 Симптом «рыбьего глаза» при дуоденоскопии.

Всем больным в обеих группах были проведены стандартные методы лабораторной диагностики, заключающиеся в выполнении клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы. Изменения показателей в данных анализах не были специфичны для ВПМО, но позволили выявить сопутствующую патологию и скорректировать ее. У 19 пациентам в группе оперированных больных и у 36 в группе динамического наблюдения был исследован уровень сывороточного ракового антигена СА 19-9. В 17 наблюдениях было отмечено его увеличение. У данных пациентов были вывалены малигнизированные формы ВПМО, подтвержденные по данным лучевых методов диагностики и послеоперационного гистологического исследования.

3.2.6 Характеристика лучевых методов диагностики ВПМО у оперированных пациентов

В данном разделе представлены характеристики лучевых методов исследования в группе оперированных больных. Критерии лучевых методов исследований и сформированный на их основании протокол динамического наблюдения отражены в главе 5.

Всем больным в группе оперированных больных было выполнено одно из основных лучевых методов диагностики – КТ, МРТ или ЭндоУЗИ. КТ являлось

наиболее распространённым методом диагностики и было выполнено 38 больным (97,4%). Из них КТ как единственный метод выполнено 13 пациентам.

Чувствительность КТ в выявлении верного морфологического типа опухоли составила 55%. При этом чувствительность КТ в точном выявлении типа ВПМО составила 85%.

МРТ являлось вторым по частоте методом лучевой диагностики. МРТ брюшной полости выполнено 24 (61,5%) пациентам. Чувствительность МРТ при этом составила 75%, чувствительность в выявлении типа – 66%. В 10 наблюдениях исследование было дополнено МРХПГ. В данных случаях МРХПГ позволило достигнуть 100% чувствительности.

ЭндоУЗИ было выполнено 8 (20,5%) пациентам в группе оперированных больных. Чувствительность ЭндоУЗИ в диагностировании ВПМО составила 50%, в выявлении типа опухоли – 25%.

Ограниченное применение тонкоигольной аспирационной биопсии при ЭндоУЗИ, даже несмотря на то, что это может увеличить чувствительность метода, было связано с высоким риском развития панкреатита после пункции, что может отсрочить или сделать невозможным выполнение радикального хирургического вмешательства. Помимо этого, недостатком метода является малый объем клеточного материала в полученной жидкости, а также присутствие в пунктате клеток стенки желудочно-кишечного тракта на пути иглы, что может затруднять диагностику.

Совместное применение нескольких методов диагностики позволило увеличить чувствительность диагностики. Так, при применении как КТ, так и МРТ чувствительность диагностирования ВПМО возросла до 77%. Чувствительность в выявлении типа при этом составила 70%. Совместное применение КТ и ЭндоУЗИ также увеличивает чувствительность определения верного морфологического типа опухоли до 75%. Чувствительность выявления типа самой ВПМО в данном случае – 33%.

Использование в качестве способов диагностики МРТ с ЭндоУЗИ позволило получить наибольшую чувствительность при применении 2 методов

диагностики. Полученная чувствительность составила 83%, чувствительность в выявлении типа ВПМО – 20%.

Применение всех трех методов диагностики также показало большую чувствительность, чем использование данных методов по одиночке. Показатель чувствительность равен 83%. Однако, чувствительность выявления типа ВПМО составила 20%.

Чувствительность всех методов диагностики оперированных больных представлена в таблице 3.8.

Табл. 3.8 Чувствительность различных методов диагностики в группе оперированных больных

Методы диагностики	Чувствительность в выявлении ВПМО	Чувствительность в выявлении типа ВПМО
КТ (n=38)	55%	85%
МРТ (n=24)	75%	66%
ЭндоУЗИ (n=8)	50%	25%
КТ + МРТ (n=22)	77%	70%
КТ + ЭндоУЗИ (n=8)	75%	33%
МРТ + ЭндоУЗИ (n=6)	83%	20%
КТ + МРТ + ЭндоУЗИ (n=6)	83%	20%

3.2.6 Дифференциальная диагностика ВПМО

Из 39 оперированных больных у 8 из них на дооперационном этапе диагноз был установлен неверно. Еще у 2 диагноз ВПМО требовал уточнения. В группе динамического наблюдения из 127 пациентов у 38 пациентов был ошибочно установлен диагноз до обращения в Центр. Основными заболеваниями, с которыми требовалось проведение дифференциальной диагностики, являлись постнекротическая киста ПЖ (7), хронический панкреатит (6), серозная

цистаденома (4), муцинозная цистаденома (3), нейроэндокринная опухоль ПЖ (2), рак поджелудочной железы (2), солидная псевдопапиллярная муцинозная опухоль (1), гастроинтестинальная стромальная опухоль ДПК (1), рак терминального отдела общего желчного протока (1). В остальных случаях диагноз звучал как кистозное образование ПЖ (21).

Применение всех возможных методов инструментальной диагностики является крайне важным в сложных диагностических случаях. От установленного диагноза зависит дальнейшая тактика лечения. К сожалению, нам известны случаи, когда неверно установленный диагноз и, соответственно, избранная тактика лечения привела к развитию злокачественной формы ВПМО. Приведем один такой пример.

Пациентка, 73 года, обратилась в отделение абдоминальной хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на постоянную боль в эпигастральной области. Из анамнеза известно, что в 2011 году пациентке был установлен диагноз рака головки поджелудочной железы и была выполнена операция – лапаротомия, биопсия поджелудочной железы. Интраоперационно был обнаружен инфильтрат больших размеров, который был расценен как нерезектабельная опухоль. Гистологическое исследование показало отсутствие атипичных клеток поджелудочной железы. Несмотря на это, ей в дальнейшем было проведено 7 курсов химиотерапии. Пациентка на протяжении 7 лет неоднократно испытывала приступы боли в эпигастральной области. Ей был установлен диагноз хронический панкреатит, назначенная консервативная терапия – без эффекта. При обращении к нам в Центр пациентке были выполнены КТ и МРТ брюшной полости, по данным которых диагностирована ВПМО 1 типа с поражением всех отделов ПЖ (рис. 3.12). Больной потребовалось выполнение тотальной дуоденопанкреатэктомии со спленэктомией (при выполнении ПДР и резекции тела ПЖ при срочном гистологическом исследовании в срезе ПЖ была получена карцинома). Гистологическое исследование диагностировало ВПМО протока ПЖ и его ветвей с множественными очагами коллоидной карциномы, инвазивный

компонент обнаружен во всех отделах ПЖ. Послеоперационный период осложнился наружным желчным свищом, обусловленным несостоятельностью гепатикоюноанастомоза, который разрешился на фоне проводимой консервативной терапии. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии и направлена на прохождение ПХТ.

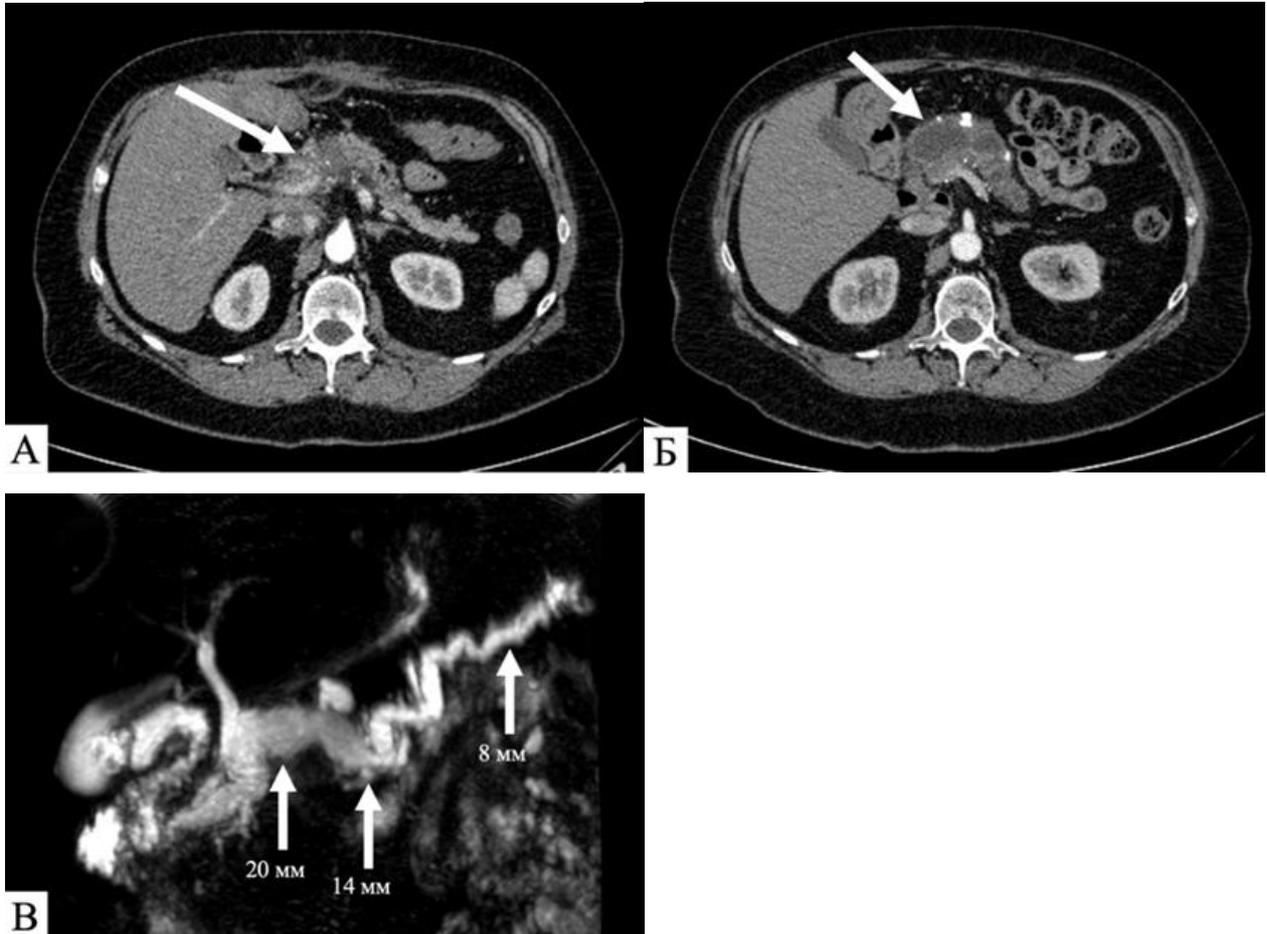


Рис. 3.12 Внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома ПЖ. **А.** КТ брюшной полости за 7 лет до операции. **Б.** КТ брюшной полости на момент обращения в отделение. **В.** МРХПГ перед радикальной операцией. Стрелками указан проток ПЖ.

В представленном клиническом наблюдении изначально неверно установленный по данным одного лишь КТ диагноз направил хирургов по неверному пути. В дальнейшем интраоперационно, наиболее вероятно, воспалительный инфильтрат был ошибочно трактован как опухолевый. Даже несмотря на отсутствие опухолевых клеток в полученном биоптате, пациентке

была проведена химиотерапия, а верный диагноз ВПМО не был установлен на протяжении 7 лет.

Тем не менее даже при полном обследовании больных возможны ошибки в постановке диагноза. В нашем отделении оперированы 15 пациентов, у которых на дооперационном этапе по данным лучевых методов исследований был установлен диагноз ВПМО. Однако послеоперационное гистологическое исследование выявило иную морфологическую структуру опухоли: протоковая аденокарцинома ПЖ – 5, серозная цистаденома ПЖ – 4, муцинозная цистаденома ПЖ – 3, хронический панкреатит – 1, нейроэндокринная опухоль – 1, ацинарноклеточная цистаденома - 1.

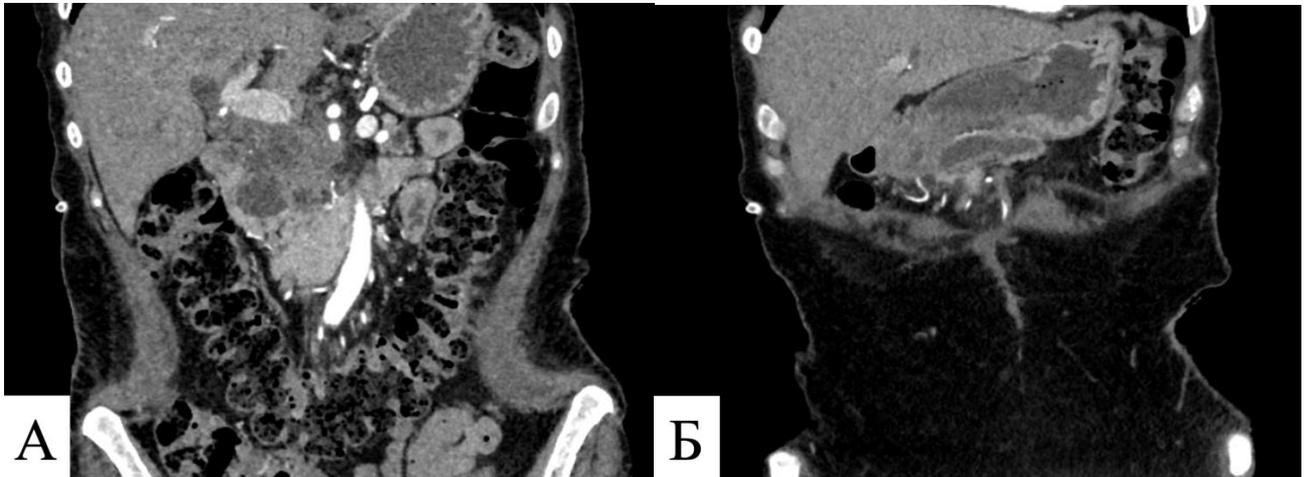


Рис. 3.13 А, Б КТ брюшной полости, артериальная фаза, фронтальная проекция. Рак головки ПЖ. На дооперационном этапе установлен диагноз ВПМО 3 типа головки ПЖ.

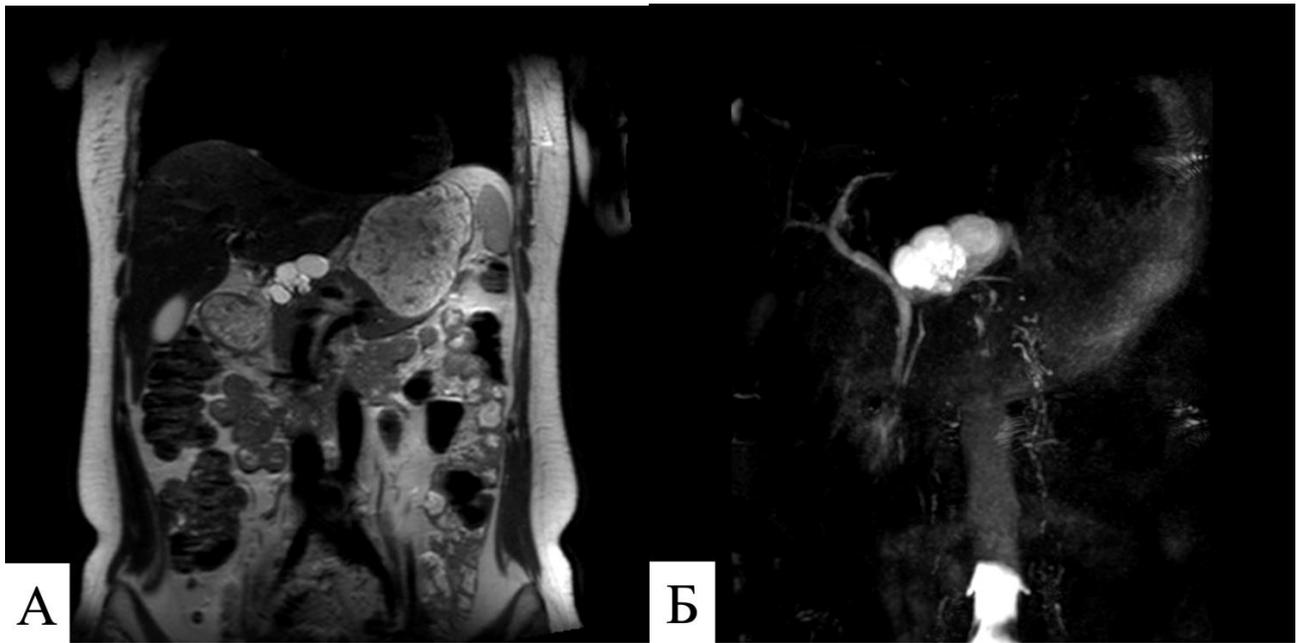


Рис. 3.14 А. МРТ брюшной полости, аксиальная проекция. Б. МРХПГ. Серозная цистаденома перешейка ПЖ. На дооперационном этапе установлен диагноз ВПМО перешейка ПЖ.

Дифференциальную диагностику затрудняет и то, что помимо ВПМО могут присутствовать и другие опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны. Из 127 пациентов группы динамического наблюдения 2 оперированы по поводу рака терминального отдела общего желчного протока. Также проводится наблюдение за 2 пациентами, оперированными по поводу нейроэндокринной опухоли ПЖ (инсулиномы), у которых при предоперационном обследовании выявлены ВПМО 2 типа. Синхронное поражение ВПМО с другими кистозными опухолями наблюдается крайне редко. Проводится наблюдение за 2 пациентами с ВПМО 2 типа и серозной цистаденомой. Оперировано 2 больных. В 1 наблюдении было одновременное поражение хвоста ПЖ солидной псевдопапиллярной опухолью и головки ПЖ ВПМО. Во 2 случае было поражение хвоста ПЖ муцинозной цистаденомой совместно с ВПМО 2 типа. Рассмотрим данное наблюдение более подробно.

Женщина 60 лет обратилась в Центр хирургии имени А.В. Вишневского в 2014 году с жалобами на наличие наружного панкреатического свища. Из анамнеза установлено, что за 19 месяцев до обращения в центр при УЗИ органов

брюшной полости было выявлено кистозное образование хвоста ПЖ, размером 62x52 мм. Выполнено его дренирование под ультразвуковым контролем. По дренажной трубке выделялось 50–100 мл мутной вязкой жидкости. Спустя год после наружного дренирования выполнена эндоскопическая цистогастротомия, дренаж из полости кисты удален. Однако, у пациентки сформировался наружный панкреатический свищ, по которому выделялось небольшое количество мутного слизистого отделяемого. Пациентка обратилась в наш Центр. В левом подреберье имелось свищевое отверстие диаметром 4 мм, через которое поступала мутная жидкость. Кожа вокруг свища не изменена. При КТ и МРТ выявлено кистозно-солидное образование хвоста поджелудочной железы, размером 57x43 мм, имеющее свищевой ход до кожи. Выявленное образование соответствовало муцинозной цистаденоме ПЖ. (Рис. 3.15).

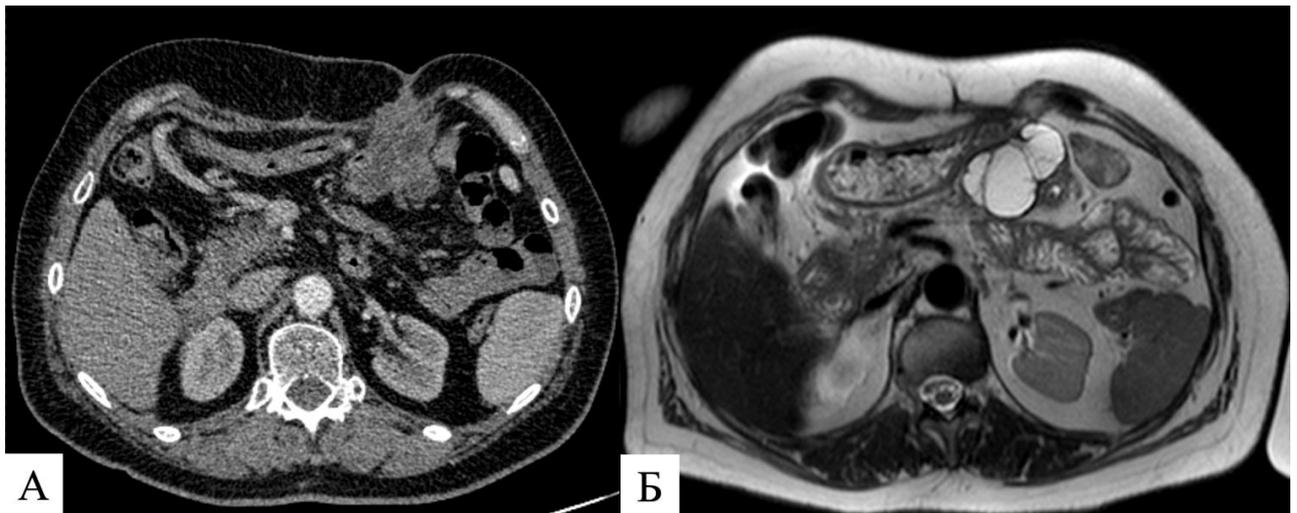


Рис. 3.15 Муцинозная цистаденома хвоста ПЖ. А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальная проекция. Свищевой ход (указан стрелкой). Б. МРТ брюшной полости, аксиальная проекция.

Сформирован предоперационный диагноз: муцинозная цистаденома хвоста ПЖ, состояние после наружного и внутреннего дренирования полости опухоли. Выполнена операция - дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки. Интраоперационно в проекции хвоста ПЖ выявлено кистозное образование до 7 см в диаметре, эластичной консистенции, фиксированное к телу желудка. Желудок отделен от опухоли, при этом ранее сформированного

эндолюминального соустья не обнаружено. Тело ПЖ пересечено на расстоянии 1,0 см от опухоли. При срочном гистологическом исследовании в срезе железы опухолевых клеток не обнаружено. Плановое патологоанатомическое исследование показало, что опухоль являлась муцинозной цистаденомой с низкой степенью дисплазией эпителия. В прилежащих к опухоли панкреатических протоках выявлена ВПМО 2 типа, размерами до 2-3 мм, не связанная с муцинозной цистаденомой, с очаговой дисплазией слабой степени. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 8 сутки после операции.

Таким образом на основании данных инструментальных методов исследования следует выделить следующие моменты:

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

2. Методом лучевой диагностики, обладающим наибольшей чувствительностью (75%), является МРТ брюшной полости. Использование МРХПГ позволяет увеличить чувствительность метода до 100%.

3. В диагностике ВПМО оправдано использование минимум 2 из 3 методов диагностики (КТ/МРТ/ЭндоУЗИ). Чувствительность при совместном применении КТ и МРТ, КТ и ЭндоУЗИ и МРТ и ЭндоУЗИ составила 77%, 75% и 83% соответственно. Чувствительность при применении всех трех методов – 83%.

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВНУТРИПРОТОВОКОВОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1 Хирургическое лечение

Основным методом лечения ВПМО является хирургическое удаление пораженной части железы. Показания к хирургическому лечению больных ВПМО были основаны на данных лучевых методов исследования и включали тип опухоли (1 и 3), размер опухоли, степень расширения протока ПЖ, наличие солидного компонента внутри полости кисты и регионарной лимфаденопатии, быстрое увеличение размеров кисты или расширение протока ПЖ, а также клинические проявления (боль, похудание, механическая желтуха).

При отсутствии данных за малигнизированные формы ВПМО, но при наличии клинических проявлений, предпочтение отдавалось органосберегающим операциям. Признаки злокачественной опухоли требовали выполнения радикального хирургического вмешательства с адекватным объемом лимфодиссекции.

Оперировано 39 пациентов с различными типами ВПМО. Выбор хирургического доступа зависел от типа опухоли, ее локализации, размеров, наличия или отсутствия инвазии в окружающие структуры. Открытый доступ был использован у 33 больных. Лапароскопически-ассистированные и робот-ассистированные вмешательства выполнены 2 и 4 пациентам соответственно.

При открытых операциях доступ осуществлялся посредством поперечной (двухподреберной) или верхнесрединной лапаротомии. При выполнении лапароскопических и робот-ассистированных вмешательств, после диагностического этапа, при котором исключали наличие милиарных метастазов брюшины и печени устанавливали рабочие порты.

Дальнейшим шагом независимо от доступа производилась ревизия органов брюшной полости на предмет вторичного опухолевого поражения. У 1 пациентки, которой планировалось выполнение ПДР, в ходе ревизии на диафрагмальной поверхности печени во 2, 3, 6, 7 сегментах выявлены мелкие образования

диаметром до 3–4 мм. Выполнена атипичная резекция 3-го сегмента печени с целью эксцизионной биопсии. При срочном гистологическом исследовании выявлен метастаз слизеобразующей аденокарциномы. Объем операции был ограничен диагностической лапаротомией.

Следующим этапом операции была ревизия ПЖ. Оценивалась локализация опухоли, ее подвижность, отношение к прилежащим органам и сосудам, структура самой ПЖ.

ВПМО наиболее часто определялась как округлая кистозная или кистозно-солидная опухоль, плотной или эластичной консистенции. Размеры ВПМО варьировали от 13 до 140 мм (средний размер – 48.9 мм). Инвазия в магистральные сосуды выявлена у 4 больных. В 2 случаях было вовлечение в опухоль конfluence селеночной и верхней брыжеечной вен. Инвазия в общую печеночную артерию и верхнюю брыжеечную вену наблюдалась у 1 пациента. Прорастание опухоли в магистральные сосуды было выявлено при дооперационной КТ. В связи с крайне высоким риском кровотечения из опухоли, прораставшей двенадцатиперстную кишку и риском развития механической желтухи, была выполнена ПДР по жизненным показаниям. В 1 наблюдении интраоперационно было выявлено прорастание в верхнюю брыжеечную артерию. Данные изменения не были обнаружены на дооперационном этапе, а опухоль изначально расценивалась как ГИСО двенадцатиперстной кишки.

Локализация ВПМО в головке ПЖ была у 33 пациентов, при этом 1 тип опухоли наблюдался у 5 пациентов, 2 тип – у 13, 3 тип – у 15. Панкреатодуоденальная резекция выполнена 26 больным (пПДР – 24, гПДР – 2). Из них ПДР, дополненная резекцией тела ПЖ, была произведена 7 пациентам (1 операция была осуществлена робот-ассистированным доступом). В 4 наблюдениях объем операции был расширен после получения данных срочного гистологического исследования, выявивших наличие клеток с дисплазией высокой степени или аденокарциномы в срезе ПЖ. У 3 пациентов по данным лучевых методов исследования изначальный объем операции подразумевал выполнение резекции тела в связи с распространенностью ВПМО головки на тело

ПЖ. Во всех описанных случаях усилия были направлены на максимальное сохранение здоровой ткани ПЖ для исключения ПЭ и возникновения апанкреатического состояния.

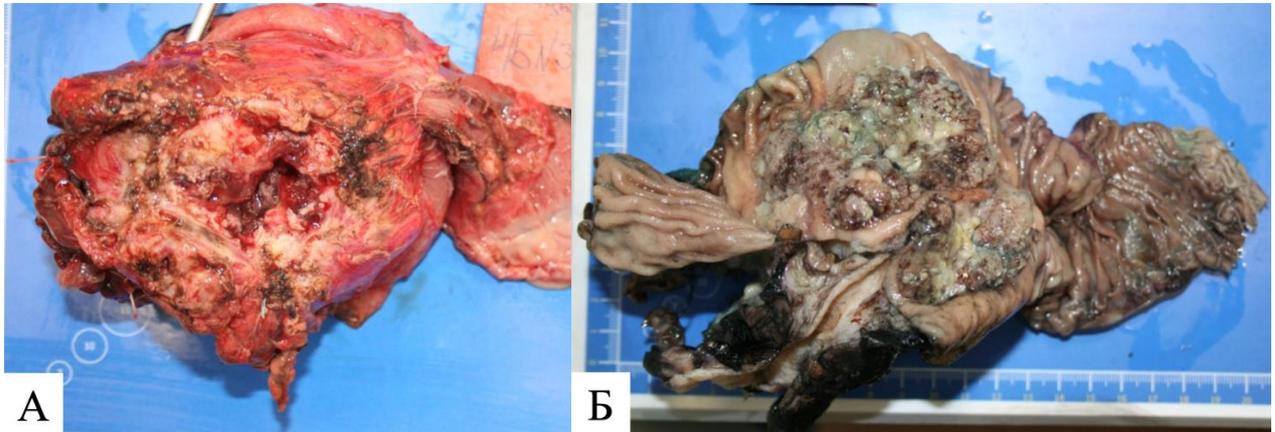


Рис. 4.1 Макрофото, удаленный панкреатодуоденальный комплекс; нативный (А) и фиксированный формалином (Б) препараты. ВПМО 1 типа головки поджелудочной железы, ассоциированная с инвазивной коллоидной карциномой, распространяющаяся на стенку двенадцатиперстной кишки.

Инвазия в магистральные сосуды также требовала расширения объема операции. Как уже было сказано выше у 1 пациентки при окончательной мобилизации панкреатодуоденального комплекса установлено, что имеется инвазия опухоли в адвентициальный слой верхней брыжеечной артерии. Опухоль удалена с оставлением тонкой пластинки ткани на артерии. Произведена криоабляция оставленной на стенке артерии части опухоли из 2 точек по 3 минуты аппликатором диаметром 15 мм. Стоит отметить, что предоперационный диагноз у данной пациентки звучал как гастроинтестинальная стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки (рис. 4.2).



Рис. 4.2 КТ, артериальная фаза, аксиальный срез. ВПМО головки ПЖ (установлен неверный диагноз ГИСО).

Проращение конfluence селезеночной и верхней брыжеечной вен наблюдалось у пациентки с синхронным поражением головки ПЖ ВПМО и хвоста ПЖ – СППО. Выполненный объем операции заключался в ПДР с резекцией проксимальной части тела ПЖ, с резекцией и протезированием мезентерикопортального сегмента вен и дистальной резекцией ПЖ со спленэктомией. Подобный объем операции позволил сохранить ткань ПЖ и избежать возникновения апанкреатического состояния у пациентки. Представляем данное клиническое наблюдение.

Пациентка 44 лет обратилась в Центр с жалобами на боль в эпигастральной области. Из анамнеза известно, что в возрасте 14 лет у нее была диагностирована и гистологически верифицирована солидная псевдопапиллярная опухоль (СППО) хвоста ПЖ. Опухоль клинически себя не проявляла, хирургическое лечение больной не предлагалось. Больная повторно не обследовалась. За 1 месяц до обращения у больной появилась боль в животе, в связи с чем была выполнена МРТ, по данным которой диагностированы 2 опухоли - в шейке и хвосте ПЖ. При КТ органов брюшной полости выявлена гиповаскулярная опухоль головки ПЖ, сдавливающая конfluence воротной вены и

вызывающая панкреатическую гипертензию и атрофию тела железы; в хвосте ПЖ располагалась бугристая кистозно-солидная опухоль, прилежащая к воротам селезенки. Пациентка была оперирована. Интраоперационно в шейке ПЖ располагалась бугристая опухоль каменистой плотности, распространявшаяся на головку органа. Пальпаторно и визуально опухоль соответствовала раку ПЖ, при ее мобилизации обнаружено вовлечение в опухоль верхней брыжеечной вены в области ее слияния с селезеночной. Опухоль в хвосте представляла собой округлое образование эластичной консистенции с гладкой поверхностью и была фиксирована к воротам селезенки. Выполнена панкреатодуоденальная резекция с резекцией проксимальной части тела железы, резекцией и протезированием воротной и верхней брыжеечной вен; дистальная резекция ПЖ, спленэктомия. Фрагмент тела и хвоста железы протяженностью около 4 см был сохранен и анастомозирован с Ру-петлей тощей кишки. Гистологическое исследование показало наличие СППО хвоста ПЖ и ВПМО головки ПЖ, ассоциированной с инвазивной высокодифференцированной протоковой аденокарциномой прорастающей в конфлюэнс верхней брыжеечной и селезеночной вен. Послеоперационный период протекал без осложнений.

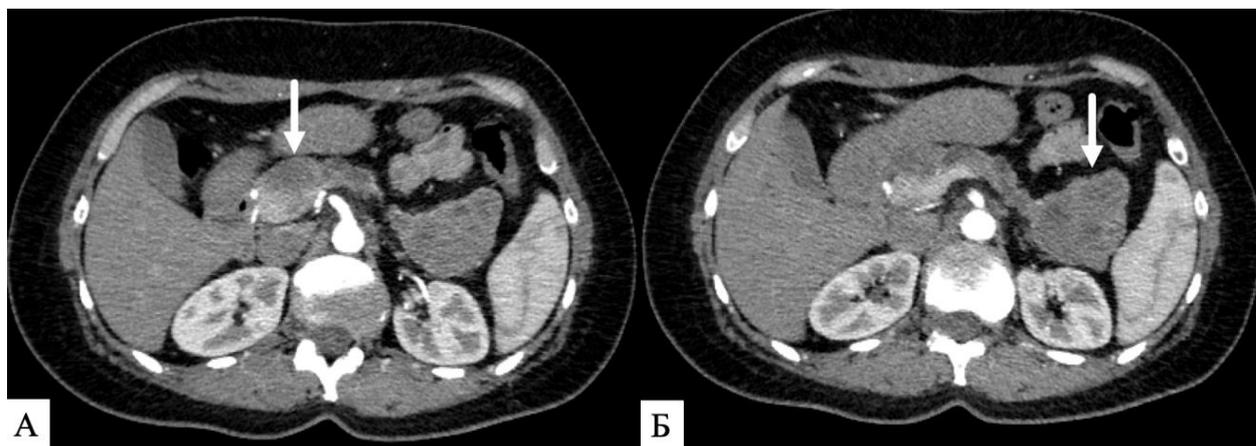


Рис. 4.3 КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальная проекция. Опухоли головки (А) и хвоста (Б) поджелудочной железы. Панкреатическая гипертензия с блоком на уровне головки.

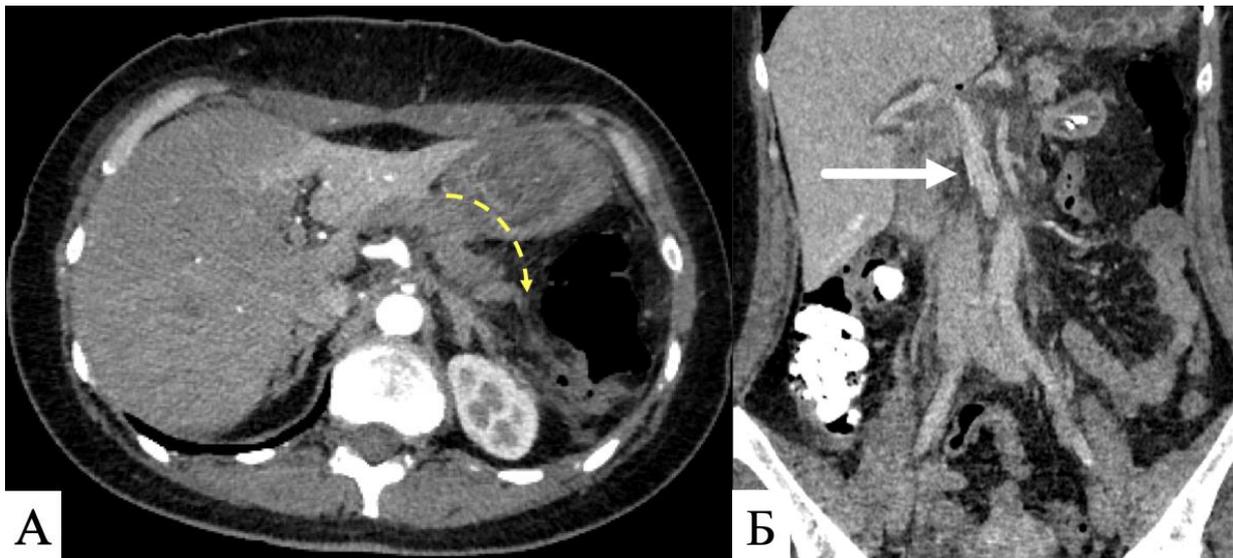


Рис. 4.4 КТ брюшной полости. **А.** Артериальная фаза, аксиальная проекция. Сохранившийся участок тела ПЖ. **Б.** Венозная фаза, фронтальная проекция. Стрелкой указан протез воротной вены.

Резекция головки ПЖ при ВПМО 2 типа выполнена 4 больным с выраженным болевым синдромом. Лапароскопическая тотальная резекция головки ПЖ с формированием панкреатоеюноанастомоза на Ру-петле тонкой кишки выполнена 2. Субтотальная резекция головки поджелудочной железы с формированием панкреатикоеюноанастомоза и гепатикоеюноанастомоза на Ру-петле была выполнена у 1 больного. В 1 наблюдении был сформирован панкреатогастроанастомоз. У данной пациентки операция не принесла облегчения, болевой синдром прогрессировал, в связи с чем через 6 месяцев после первичной операции было выполнено повторное хирургическое вмешательство в объеме разобщения панкреатогастроанастомоза, экстирпация дистальной культы поджелудочной железы с сохранением селезенки. Поскольку резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки не соответствует онкологическим требованиям при ВПМО. В настоящее время от данного вида хирургического лечения мы отказались.

При локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ 4 больным (1 тип - 1, 2 тип - 1, 3 тип - 2) выполнена дистальная резекция поджелудочной железы. 3 операции проведены робот-ассистированным способом, из них 2 со спленэктомией, 1 с

сохранением селезенки по Warsaw (с резекцией селезеночных сосудов). В 1 наблюдении интраоперационно была выявлена инвазии в окружающие органы, что потребовало выполнения резекции большого сальника и резекции селезеночного изгиба ободочной кишки. 1 операция была выполнена традиционным доступом с сохранением селезенки.

Тотальная дуоденумпанкреатэктомия была выполнена 4 пациентам. Спленэктомия выполнена 3 больным. Во всех случаях изначальный объем операции предполагал выполнение ПДР, однако, в связи с полученными по данным срочной гистологии 2 положительных (на клетки аденокарциномы/дисплазию высокой степени) среза ПЖ пациентам был выполнен расширенный объем операции. В 1 наблюдении после пересечения тела ПЖ ее дистальная культя имела сотообразное строение за счет опухолевой ткани, в связи с чем не дожидаясь ответа срочного гистологического исследования, выполнена ПЭ. У другого пациента в ходе операции выявлена инвазия в желудок и конfluence селезеночной и верхней брыжеечной вен, выполнена их резекция.

При плановом гистологическом исследовании у всех 39 оперированных больных подтвержден диагноз ВПМО. Морфологическая структура удаленных ВПМО представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 Результат гистологического исследования.

Операция	Гистология				
	Тип ВПМО	д.н.с.	д.в.с.	асс. к.к.	асс. п.а.
ПДР	1 тип	-	5	2	2
	2 тип	3	5	-	5
	3 тип	3	10	4	4
Резекция головки ПЖ	1 тип	-	-	-	-
	2 тип	4	-	-	-
	3 тип	-	-	-	-

ДР	1 тип	-	1	-	1
	2 тип	-	1	-	1
	3 тип	2	-	-	-
ПЭ	1 тип	-	-	-	-
	2 тип	-	-	-	-
	3 тип	-	4	1	3
Диагностическая лапаротомия	1 тип	-	-	-	-
	2 тип	-	1	1	-
	3 тип	-	-	-	-
Итого		12	27	8	16

Примечание. Д.н.с. - дисплазия низкой степени, д.в.с. – дисплазия высокой степени, асс.к.к. – ассоциированная коллоидная карцинома. асс.п.а. – ассоциированная протоковая аденокарцинома.

По результатам гистологического исследования дисплазия низкой степени была выявлена у 12 больных. Ассоциации с коллоидной карциномой или протоковой аденокарциномой при данном типе дисплазии не было. Наиболее часто дисплазия низкой степени была сопряжена с ВПМО 2 типа (7 пациентов), чуть реже с ВПМО 3 типа (5 пациентов). При ВПМО 1 типа дисплазия низкой степени не наблюдалась.

Дисплазия высокой степени наблюдалась у 27 больных. ВПМО, ассоциированная с протоковой аденокарциномой была у 16 из них, ассоциированная с коллоидной карциномой у 8. Дисплазия высокой степени в основном наблюдалась при 3 типе ВПМО (14 пациентов), реже при ВПМО 1 и 2 типов – 6 и 7 больных соответственно.

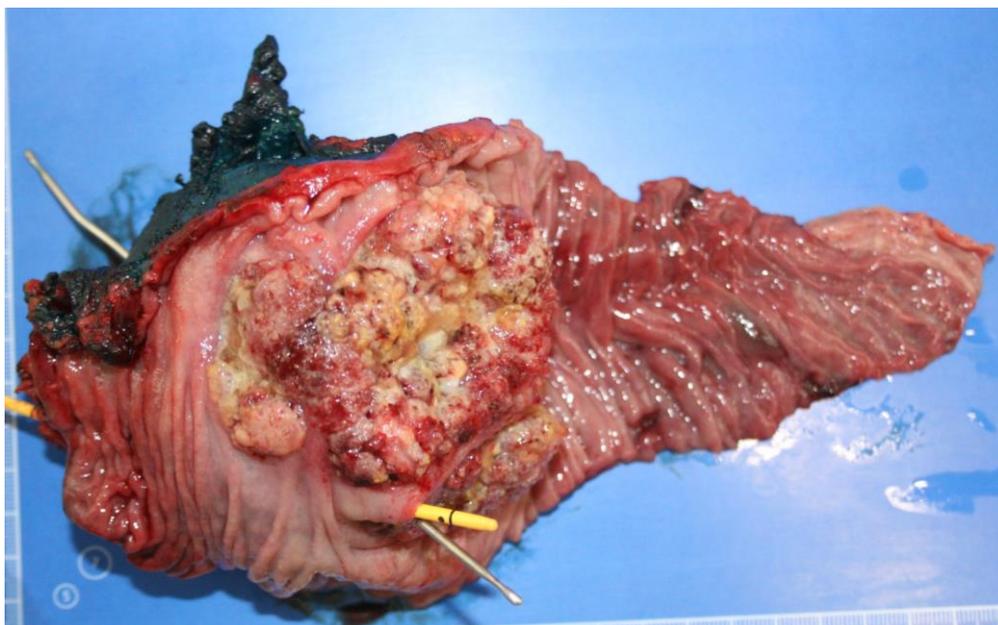


Рис. 4.5 Макрофото. Удаленный панкреатодуоденальный комплекс, нативный препарат. ВПМО 1 типа головки поджелудочной железы, ассоциированная с протоковой аденокарциномой.

Резекции R0 удалось достичь у 30 (77%) из 39 пациентов. Радикальность операции R1 была у 5 (12,8%) больных, R2 – у 4 (10,2%). Количество удаленных лимфатических узлов при выполнении ПДР составило от 6 до 60 (m=29). Метастатические лимфатические узлы были выявлены у 8 пациентов, перенесших ПДР. Их количество варьировало от 1 до 18 (m=5). Количество удаленных лимфатических узлов, после выполненных резекций головки ПЖ не оценивалось. При дистальных резекциях количество удалённых метастатических узлов составило от 0 до 13 (m=6). У 1 больного было обнаружено 2 метастатических лимфатических узла. При ПЭ было удалено от 18 до 65 лимфатических узлов (m=39). Метастатические лимфатические узлы (10) были выявлены у 1 пациентки.

4.2. Послеоперационные осложнения

Ранние осложнения

Ранние специфические послеоперационные осложнения возникли у 21 больного (53,8%) (таблица 4.2).

Аррозионное кровотечение наблюдалось у 5 больных, из них у 3 типа В по ISGPS (остановлены рентгенэндоваскулярным способом, в 1 случае потребовалась санационная релапаротомия). У 2 пациентов было кровотечение типа С по ISGPS, которое было остановлено рентгенэндоваскулярно с последующей санационной релапаротомией.

Послеоперационный инфильтрат наблюдался у 7 пациентов, из которых 5 была выполнена пункция под УЗ-контролем. Послеоперационный гастростаз, разрешившийся на фоне консервативной терапии, был выявлен у 3 пациентов. Клинически незначимый наружный панкреатический свищ в послеоперационном периоде возник у 5 пациентов, клинически значимый (тип В по ISGPS) – у 1. Несостоятельность гепатикоюноанастомоза была у 5 пациентов, в 1 наблюдении потребовалось выполнение санационной релапаротомии. Несостоятельность дуоденоюноанастомоза была у 2 пациентов, по поводу чего были выполнены в одном случае - релапаротомия, ушивание дефекта дуоденоюноанастомоза и в другом - релапаротомия, резекция дуоденоюноанастомоза, резекция 2/3 желудка, формирование гастроеюноанастомоза.

Неспецифические осложнения наблюдались у 6 (15,3%) пациентов и включали нагноение послеоперационной раны (2), бактериемию (1), гипопроотеинемия (1), абсцесс селезенки (1), абсцесс брюшной полости (1). Пациенту с абсцессом брюшной полости была выполнена санационная релапаротомия. Больной с абсцессом селезенки перенес вмешательство в объеме дренирования абсцесса селезенки через плевральный синус, с предварительным дренированием левой плевральной полости и созданием гидроторакса под УЗ-контролем. У 1 пациента возникло послеоперационное кровотечение в переднюю брюшную стенку, выполнена ревизия послеоперационной лапаротомной раны, эвакуация и санация гематомы лапаротомной раны передней брюшной стенки. Остальные неспецифические осложнения были вылечены на фоне проводимой консервативной терапии.

Таблица 4.2 Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo.

Класс	Количество
I	4
II	16
IIIА	6
IIIВ	10
IVА	0
IVВ	0
V	0
Всего	36

Поздние осложнения

Поздние послеоперационные осложнения выявлены у 4 (10,2%) больных. Стриктура гепатикоюноанастомоза возникла у 2 больного (устранена за счет чрескожной чреспеченочной холангиостомии, наружновнутреннего дренирования правых протоков печени). Стриктура большого сосочка двенадцатиперстной кишки после выполненной резекции головки ПЖ, выявлена у 1 пациентки (стриктура разрешена выполнением ЭРХГ, стентированием общего желчного протока) Рубцовая стриктура панкреатикоюноанастомоза, изначально по данным лучевых методов обследования ошибочно принятая за рецидив ВПМО, через 5 лет после ПДР сформировалась у 1 больного. Пациенту выполнена резекция культи ПЖ с реанастомозированием.

Летальных исходов после операций при ВПМО не было. Количество койко-дней колебалось от 9 до 61 (m=22).

4.3 Отдаленные результаты хирургического лечения

Отдаленные результаты хирургического лечения больных удалось оценить у 30 (76,9%) больных из 39. Период наблюдения составил от 3 до 108 месяцев. На момент оценки результатов были живы 20 больных. Продолжительность жизни у 3 пациентов составила от 3 до 12 месяцев после перенесенной операции, от 12 до 36 месяцев – у 5 пациентов, свыше 36 месяцев – у 12. Рецидива заболевания не

отмечено ни у одного пациента. В данной группе больных у 9 из них выявлена дисплазия высокой степени, ассоциированная коллоидная карцинома была у 1, ассоциированная протоковая аденокарцинома – у 5. Полихимиотерапия (ПХТ) проводилась лишь пациенту с ВПМО 1 типа, дисплазией высокой степени и ассоциированной протоковой аденокарциномой (выполнена ПДР) было проведено 4 курса ПХТ (схема неизвестна); 6 курсов ПХТ по схеме гемцитабин с соединениями платины перенесла пациентка с ВПМО 3 типа и дисплазией высокой степени, которой была выполнена ПДР.

Жалобы имеются у 6 пациентов. Нарушение гликемического профиля с развитием сахарного диабета специфического типа отмечено у 2 пациентов (после дистальной резекции – 1, после резекции головки с последующей экстирпация культи ПЖ в виду выраженного болевого синдрома – 1). Нарушение стула отмечают 4 пациента, при этом заместительную ферментную терапию они не принимают.

Смерть в результате причин, не связанных с ВПМО, наступила у 3 пациентов, через 24, 70, 85 месяцев соответственно. Признаков прогрессирования болезни у данных пациентов отмечено не было.

От прогрессирования злокачественных форм ВПМО умерло 7 больных. Одна пациентка с ВПМО 2 типа, ассоциированной с коллоидной карциномой, умерла через 3 месяца после диагностической лапаротомии и обнаружения вторичных очагов в печень. Известно, что больная успела пройти 1 курс ПХТ, схема неизвестна.

Пациентка, перенесшая робот-ассистированную ПДР с резекцией тела ПЖ, прожила после операции 5 месяцев. Гистологическое исследование выявило ВПМО 3 типа с дисплазией эпителия высокой степени и ассоциированную коллоидную карциному. Радикальность резекция была R0, количество удаленных лимфатических узлов составило 32, из них метастатических – 2. Пациентка также прошла 1 курс ПХТ, схема неизвестна.

Больная, которой длительное время не могли поставить диагноз и которой проводилось консервативное лечение по поводу ошибочно установленного

хронического панкреатита (клинический пример приведен в 3 главе), прожила после операции 23 месяца. Объем операции был представлен ПЭ со спленэктомией. При гистологическом исследовании опухоль была представлена ВПМО 3 типа с дисплазией высокой степени и ассоциированная с коллоидной карциномой, по задней поверхности тела поджелудочной железы структуры опухоли были в крае резекции (R1). В 18 удаленных лимфатических узлах элементов опухоли не наблюдалось. ПХТ пациентке не проводилась.

Срок жизни после операции пациентки 44 лет с длительным анамнезом СППО хвоста ПЖ и выявленной ВПМО-карциномой головки ПЖ (клинический пример рассмотрен выше) составил 12 месяцев. Больной была выполнена ПДР с резекций проксимальной части тела ПЖ и с резекцией и протезированием мезентерикопортального сегмента вен, ДР ПЖ со спленэктомией. При гистологическом исследовании диагностирована ВПМО 3 типа с дисплазией высокой степени и ассоциированной протоковой аденокарциномой. Также были выявлены структуры опухоли в краях клетчатки, с подрастанием к стенке воротной вены в области конfluence (R1). Опухоль вращалась в 1 лимфатический узел околопанкреатической клетчатки, в остальных удаленных 39 регионарных лимфатических узлах без метастазов. Сохранение части тела ПЖ позволило избежать возникновения у больной сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности. Пациентке было проведено 3 курса ПХТ по схеме - гемцитабин с соединениями платины.

Через 7 месяцев после операции умер больной, которому была выполнена пПДР. Гистологическое исследование подтвердило наличие ВПМО 3 типа с дисплазией высокой степени и ассоциированной коллоидной карциномой. Радикальность резекции составила R0, количество удаленных лимфатических узлов - 32 (метастатических из них - 0). Пациент перенес 1 курс ПХТ, схема неизвестна.

Пациент с ВПМО 2 типа с дисплазией высокой степени с ассоциированной протоковой аденокарциномой прожил после выполненной пПДР 7 месяцев. Радикальность резекции была R2. И была связана с интимным прилежанием

опухоли в верхней брыжеечной вене. Количество удаленных лимфатических узлов составило 11, метастатических из 5. Больному было проведено 4 курса ПХТ, схема неизвестна.

Больная, перенесшая ПЭ по поводу ВПМО 3 типа с дисплазией высокой степени и ассоциированной протоковой аденокарциномой, прожила после операции 4 месяца. Операция была радикальна (R0). Пациентке было удалено 29 лимфатических узлов, метастазов среди них не было. Больная получила 4 курса ПХТ по схеме - гемцитабин с соединениями платины.

Отдаленные результаты суммированы в таблице 4.2.

Таблица 4.2 Отдаленные результаты хирургического лечения.

	Дисплазия низкой степени	Дисплазия высокой степени		
		д.в.с.	асс. к.к.	асс. п.а.
ВПМО 1 типа				
Живы (n)	-	1	1	2
Время после операции (мес)	-	27	70	62
Смерть (n)	-	-	1	
Время после операции (мес)	-	-	62*	
Итого (n)	-	1	2	2
ВПМО 2 типа				
Живы (n)	6	-	-	2
Время после операции (мес)	67,5	-	-	92
Смерть (n)	-	-	1	2
Время после операции (мес)	-	-	3	7; 24*
Итого (n)	6	-	1	4

ВПМО 3 типа				
Живы (n)	5	2	-	1
Время после операции (мес)	54,6	30,5	-	43
Смерть (n)	-	-	4	2
Время после операции (мес)	-	-	11,6; 85*	16
Итого (n)	5	2	4	3

Примечание. Д.в.с. – дисплазия высокой степени, асс.к.к. – ассоциированная коллоидная карцинома. асс.п.а. – ассоциированная протоковая аденокарцинома. Время после операции – указано среднее значение (m). * - смерть не связана с прогрессированием ВПМО.

Среди больных ВПМО с дисплазией низкой степени живы 11 больных, средний срок после операции составил – 56,2 месяца. ВПМО только с дисплазией высокой степени была выявлена у 3 больных. Они живы, признаков прогрессирования заболевания не отмечено, средний период после операции составил – 29,3 мес. ВПМО с дисплазией высокой степени и ассоциированной коллоидной карциномой отмечена у 7 пациентов, среди них жив 1 (62 месяцев). Кривая выживания представлена на рис. 4.7.

Умерло от прогрессирования заболевания 4 больных (средний период жизни – 9,5 месяцев). Смерть у 2 пациентов через 70 и 85 месяцев наступила по иным причинам. Протоковая аденокарцинома в данной группе пациентов была ассоциирована с ВПМО у 9 больных. Живы 5 из них (среднее время после операции – 51,8 месяцев). Умерло 3 пациента через 4, 7 и 12 месяцев после перенесенных хирургических вмешательств (средний период – 7,6 месяцев). Смерть 1 больного возникла по причинам, не связанным с ВПМО, через 24 месяца.

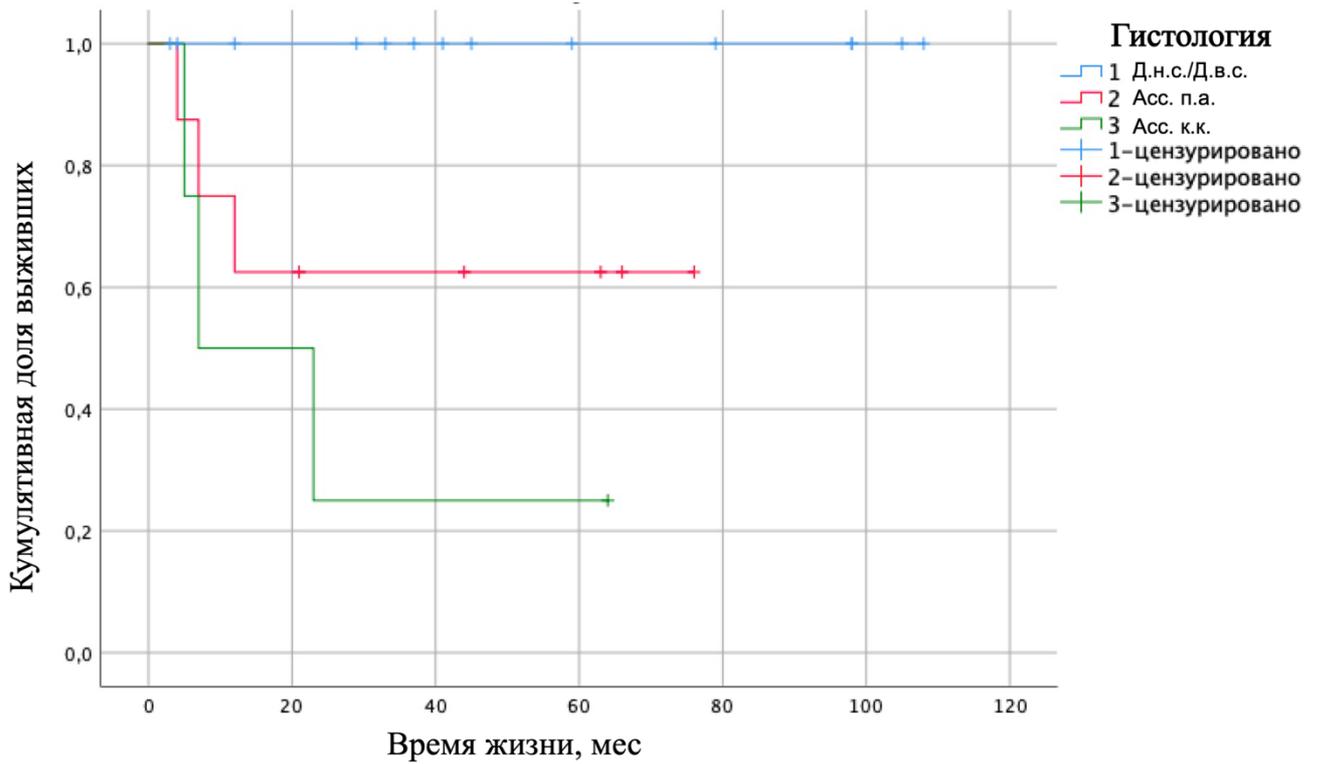


Рис. 4.6 Кривая выживания в зависимости от дисплазии и ассоциации с протоковой или коллоидной карциномой

Соотношение наличия опухолевых клеток в крае резекции при операциях по поводу ВПМО представлено в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Зависимость продолжительности жизни от радикальности в крае резекции

	Радикальность операции		
	R0	R1	R2
Живы (n)	19	0	1
Время после операции (мес)	48,5	0	62
Смерть (n)	6*	2	2
Время после операции (мес)	4,75	17,5	7**
Итого	25	2	3

*2 смерти в результате иных причин через 24 и 85 мес.; **1 смерть в результате иных причин через 70 мес.

Резекция в объеме R0 была выполнена 25 пациентам. Из них 19 человек живы, среднее время после операции составило 48,5 месяцев. От прогрессирования заболевания умерло 4 больных, средняя продолжительность жизни составила 4,75 месяца. Микроскопически остаточная опухоль в крае резекции (R1) была выявлена у 2 пациентов. Оба умерли, средняя продолжительность жизни составила 17,5 месяцев. У 3 пациентов по данным гистологического исследования была диагностирована макроскопически остаточная опухоль. Жив 1 пациент, время после операции составило 62 месяца. От прогрессирования заболевания умер 1 больной через 7 месяцев после операции (рис. 4.7).

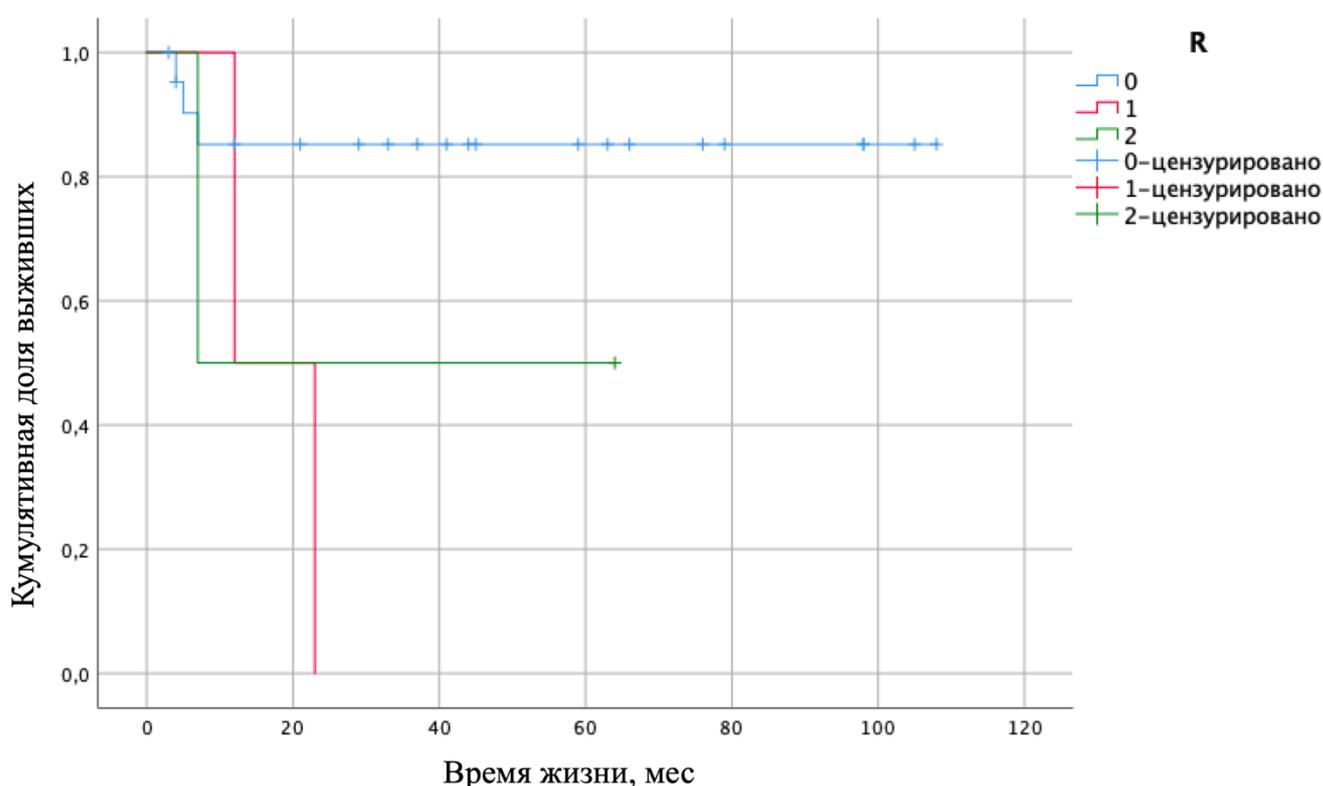


Рис. 4.7 Кривая выживания в зависимости от края резекции

Как видно из предоставленных данных, прогрессирование заболевания отмечено как при радикальности операции R0, так и R1, R2. При этом местного рецидива не было ни у одного больного. Вероятней всего, продолжительность

жизни в первую очередь зависит от морфологического типа опухоли, нежели от наличия опухолевых клеток в крае резекции.

4.4 Оценка клинических проявлений при ВПМО среди оперированных больных

В нашем исследовании была проведена оценка клинических проявления ВПМО в зависимости от послеоперационного гистологического исследования.

Таблица 4.4 Связь клинических проявлений при ВПМО с результатом послеоперационного гистологического исследования.

Тип ВПМО	Клинические проявления								
	Боль			Похудание			Механическая желтуха		
	д.н.с.	д.в.с.	асс.к.	д.н.с.	д.в.с.	асс.к.	д.н.с.	д.в.с.	асс.к.
ВПМО 1 типа	-	-	2	-	-	2	-	-	1
ВПМО 2 типа	7	-	5	1	-	3	-	-	2
ВПМО 3 типа	5	2	9	-	1	4	-	-	3
Итого	12	2	16	1	1	9	-	-	6

Клиническая симптоматика при ВПМО 1 типа была при опухолях, ассоциированных с коллоидной карциномой или протоковой аденокарциномой. Боль наблюдалась у 2 пациентов, похудание у 2, механическая желтуха у 1.

При ВПМО 2 типа болевой синдром был как у больных злокачественными формами ВПМО (5), так и при ВПМО с дисплазией низкой степени (7 больных). Похудание у пациентов также отмечено в этих двух группах (3 и 1 больной соответственно). Механическая желтуха была у 2 пациентов с карциномами.

Боль при опухоли 3 типа была у пациентов во всех трех группах: дисплазия низкой степени – 5, дисплазия высокой степени – 2, ВПМО, ассоциированная с карциномами – 9. Похудание отмечено у 5 больных злокачественными формами ВПМО. Механическая желтуха наблюдалась у 3 больных при ВПМО-карциноме.

Ввиду ретроспективного характера исследования степень и выраженность болевого синдрома не могут быть определены с использованием измерительных

шкал, а следовательно, и статистически обработаны. Однако, как видно из выше представленных данных, болевой синдром при ВПМО может наблюдаться как при ее злокачественных формах, так и при дисплазии низкой степени, в связи с чем не является признаком малигнизации. Похудание и механическая желтуха характерны для злокачественного роста ВПМО.

4.4 Оценка результатов хирургического лечения больных ВПМО

Среди пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, по результатам планового морфологического исследования дисплазия низкой и высокой степени была диагностирована в 15 (38,5%) наблюдениях, ассоциированная протоковая или коллоидная карцинома в – 24(61,5%), соответственно.

Клинические факторы в зависимости от морфологического строения опухоли поджелудочной железы представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 Клинические факторы оперированных больных в зависимости от морфологического строения опухоли

Клинические признаки	Морфология опухоли*		P **
	ВПМО	Карцинома	
Пол			
муж	5(33,3%)	10(66,7%)	0,740
жен	10(41,7%)	14(58,3%)	
Возраст	62(40-75)	67(44-76)	0,026
Размер ВПМО Me(Q1,Q3)	35(15-73)	50 (17-140)	0,044
Диаметр протока ПЖ Me(Q1,Q3)	4 (1-18)	8,5 (1-17)	0,003

*среднее значение, 95% ДИ; *Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок

В результате проведенного анализа распределение пациентов по возрасту ($p=0,026$), размер ВПМО ($p=0,044$) и диаметр протока ПЖ ($p=0,003$) статистически значимо различались в зависимости от морфологического строения опухоли (рис. 4.8).

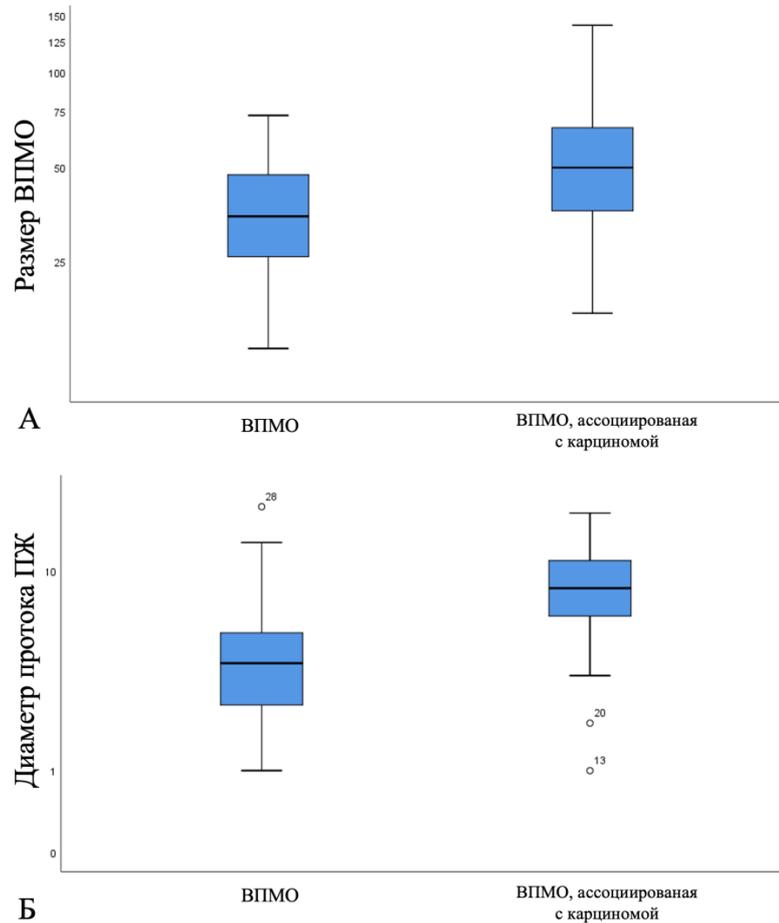


Рис. 4.8 Распределение факторов риска при ВПМО с дисплазией низкой и высокой степени и ВПМО, ассоциированной с карциномой. А. Размер опухоли. Б. Диаметр протока ПЖ

Показатели экспрессии предикторов имеют характер непрерывных величин. Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности наличия рака ПЖ при плановом морфологическом исследовании был использован метод анализа ROC-кривых, с помощью которого было определено оптимальное разделяющее значение количественного признака, обладающего наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности – точка отсечения (cut-off point).

Для возраста пациентов была определена точка отсечения, соответствующая 62 годам. При данном значении чувствительность составила – 75%, специфичность – 60%. Площадь под кривой AUC составила – 0,714 (рис 4.9).

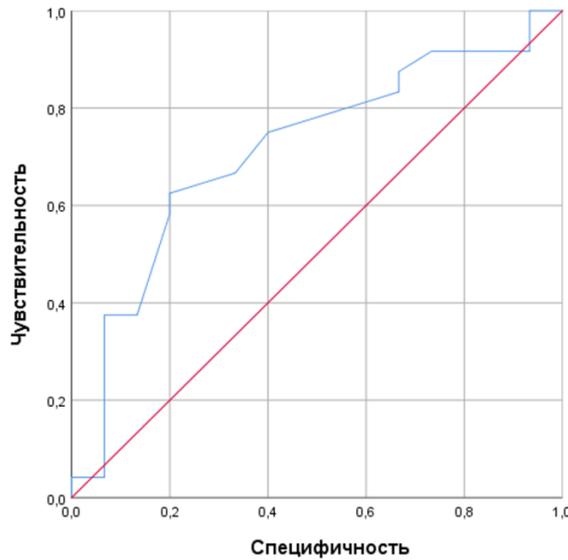


Рис. 4.9 ROC-кривая, определяющая точку отсечения для возраста пациентов в группе оперированных больных.

Для размера ВПМО точкой отсечения была выбран диаметр равный - 39,5. При данном значении чувствительность составила – 71%, чувствительность – 67%. Площадь под кривой AUC составила – 0,693 (рис. 4.10).

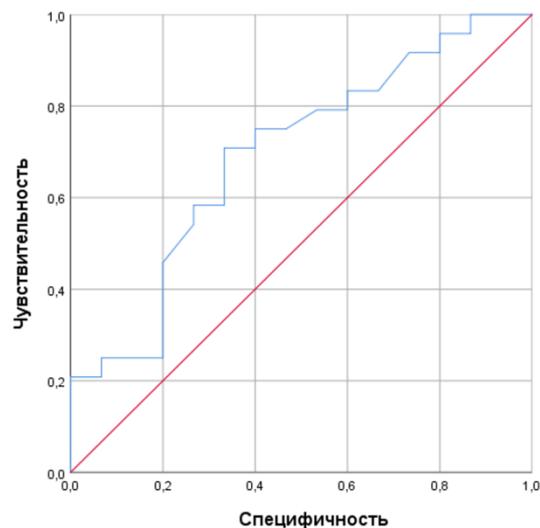


Рис. 4.10 ROC-кривая, определяющая точку отсечения для размера опухоли в группе оперированных больных.

Для диаметра протока ПЖ точкой отсечения явился диаметр равный - 5,5мм. Чувствительность составила – 83%, специфичность – 74%. Площадь под кривой AUC – 0,776 (рис. 4.11)

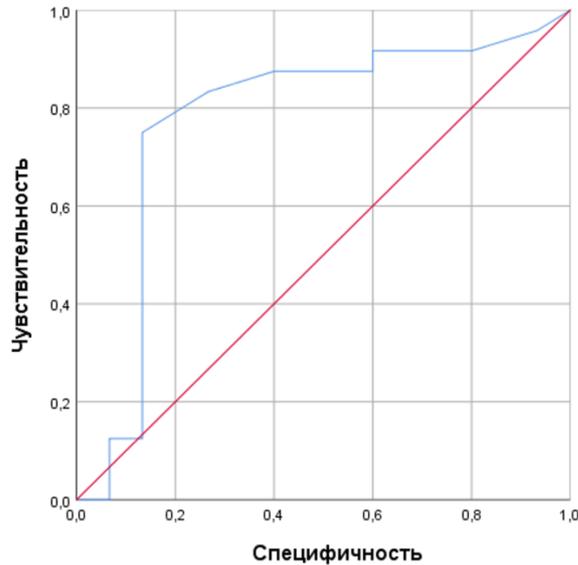


Рис. 4.11 ROC-кривая, определяющая точку отсечения для диаметра протока ПЖ в группе оперированных больных.

После разделения предикторов на группы в зависимости от точки отсечения было произведено сравнение между группами. Данные представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 Характеристика факторов риска в зависимости от морфологического строения опухоли по результатам планового морфологического исследования.

Клинико-морфологические предикторы	Ассоциированная карцинома	Р
Возраст		
≤ 62	6 (25%)	0,044
> 62	18 (75%)	
Размер ВПМО		
≤ 39,5 мм	7 (29,2%)	

> 39,5 мм	17 (70,8%)	0,045
Диаметр протока ПЖ		
≤ 5,5 мм	4 (16,7%)	
> 5,5 мм	20 (83,3%)	0,001

В результате проведенного анализа возраст пациентов более 62 лет ($p=0,044$), диаметр опухоли более 39,5 мм ($p=0,045$) и диаметр главного панкреатического протока более 5,5 мм статистически значимо связано с более высокой частотой наличия малигнизированных форм опухоли ПЖ при плановом морфологическом исследовании.

Для оценки степени влияния различных клинико-морфологических факторов на развитие карциномы ПЖ на фоне ВПМО был проведен логистический регрессионный анализ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 Клинико-морфологические факторы, оказавшие влияние на развитие малигнизированных форм ВПМО в группе оперированных больных (однофакторный анализ).

Клинико-морфологические факторы	ОШ (95% ДИ)	P-значение
Пол		
муж	1,0	
жен	0,70 (0,18-2,69)	0,603
Возраст		
≤ 62	1,0	
> 62	4,50 (1,13-17,99)	0,033
Диаметр опухоли		
≤ 39,5 мм	1,0	
> 39,5 мм	4,86 (1,21-19,47)	0,026
Диаметр ГПП		

$\leq 5,5$ мм	1,0	
$> 5,5$ мм	13,75 (2,86-66,01)	0,001

В результате унивариантного анализа следующие клинико-морфологические факторы оказали достоверное влияние на высокую частоту наличия ассоциированной карциномы на фоне ВПМО в группе хирургического лечения: возраст пациентов выше 62 лет (ОШ=4,50 [95% ДИ=1,13-17,99], $p=0,033$); размер опухоли более 39,5мм (ОШ=2,86 [95% ДИ=1,21-19,47], $p=0,026$) и диаметр протока ПЖ более 5,5мм (ОШ=13,75 [95% ДИ=2,86-66,01], $p=0,001$) (рис.4.12).

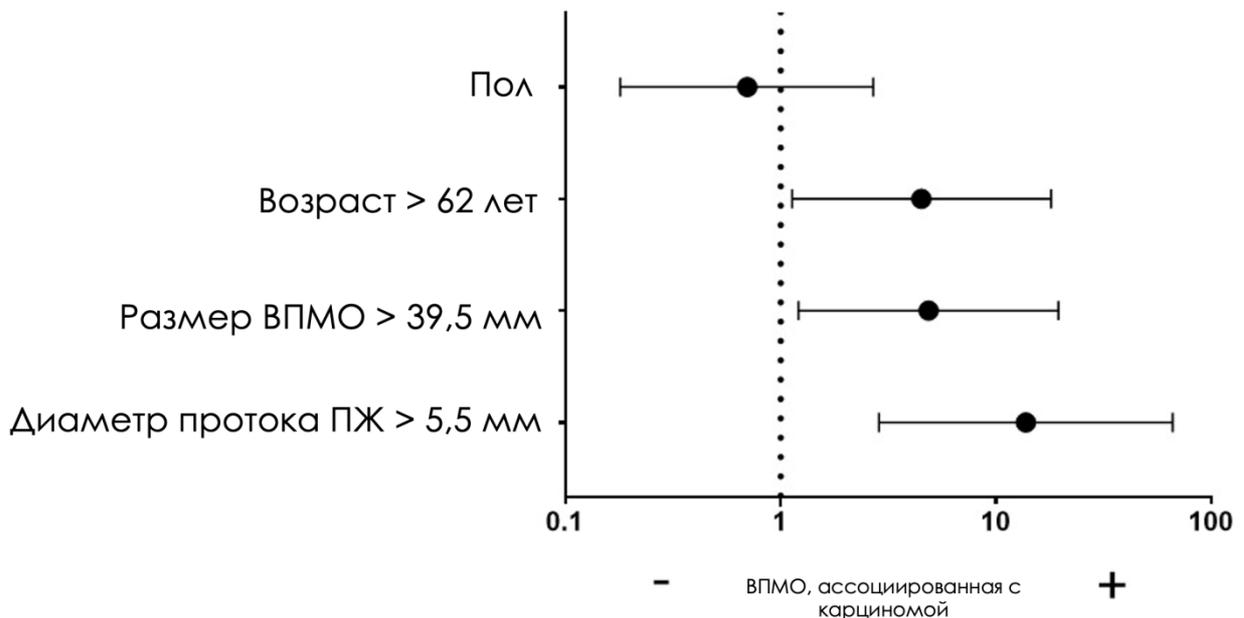


Рис. 4.12 Факторы риска, оказавшие влияние на наличие ассоциированной карциномы на фоне ВПМО.

При проведении мультифакторного анализа посредством логистической регрессии единственным фактором оказавшим свое независимое влияние на наличие карциномы при плановом морфологическом исследовании в группе хирургического лечения был диаметр протока ПЖ $> 5,5$ мм.

Таблица 4.8 Клинико-морфологические факторы, оказавшие влияние на наличие карциномы, ассоциированной с ВПМО в группе хирургического лечения (многофакторный анализ).

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

Положительный коэффициент при диаметре протока ПЖ >5,5 мм и его значение в экспоненциальной форме больше 1 говорит о том, что вероятность наличия протоковой или коллоидной карциномы, ассоциированной с ВПМО, возрастает в 13,75 раз.

Исходя из полученных данных на основании группы оперированных больных, можно сделать следующие выводы. В нашем исследовании на основании многофакторного анализа единственным статистически значимым фактором малигнизации ВПМО был определен диаметр протока ПЖ >5,5 мм. Продолжительность жизни пациентов после операции зависит от морфологического типа опухоли. Сохранение паренхимы ПЖ даже при расширенных резекциях является важным аспектом профилактики внешнесекреторной недостаточности и сахарного диабета у пациентов в послеоперационном периоде.

Вместе с тем в нашем исследовании была выделена большая группа пациентов, у которых по данным предоперационного обследования на фоне ВПМО не было признаков малигнизации опухолевого процесса или у которых были выявлены противопоказания к хирургическому лечению. Таким пациентам проводилось динамическое наблюдение. В процессе наблюдения, были выявлены различные изменения со стороны первичной опухоли и диаметра главного

панкреатического протока. Учитывая результаты, полученные при анализе хирургической группы, особенно интересным представлялся анализ целесообразности экстраполяции полученных данных на группу динамического наблюдения и определения факторов, на основании которых мы могли бы говорить о высоком риске малигнизации ВПМО.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНУТРИПРОТОВОКОВОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МУЦИНОЗНОЙ ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1 Динамическое наблюдение

ВПМО обладает различным потенциалом биологической агрессивности, что необходимо учитывать при определении тактики лечения пациентов с этой опухолью. Показатели перерождения в злокачественные формы для каждого типа ВПМО различны. Как представлено выше, и по данным мировой литературы, и по нашим результатам хирургического лечения ВПМО 2 типа обладает наименьшим риском малигнизации. В отличие от 1 и 3 типов ВПМО (которые по данным международных рекомендаций подлежат хирургическому удалению), показания к хирургическому лечению при ВПМО 2 типа ограничены и представлены относительными и абсолютными критериями.

При первичном обращении пациентов с учетом клинических проявлений и информации, полученной при лучевых методах исследования, определялись признаки злокачественности ВПМО. При выявлении злокачественных форм опухоли пациентам предлагали хирургическое лечение, при наличии противопоказаний к операции - направляли на химиотерапию. При отсутствии признаков состоявшейся малигнизации ВПМО и минимальной возможности ее возникновения пациентам рекомендовали динамическое наблюдение. Основная часть этих пациентов была представлена ВПМО 2 типа размером менее 30 мм. Кроме того, вынужденное динамическое наблюдение осуществляли на больными ВПМО 1 и 3 типов, которых не было возможности оперировать из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или категорического отказа от хирургического лечения. Количество больных, типы ВПМО и доля карцином среди них представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Количество больных ВПМО различных типов в группе динамического наблюдения

Тип ВПМО	Кол-во больных, n	Кол-во карцином
1 тип	2	0
2 тип	102	0
3 тип	23	11
Итого	127	11

В число больных, за которыми проводилось динамическое наблюдение, помимо пациентов с ВМПО 2 типа, включены 2 пациента с ВПМО 1 типа и 23 человека с ВПМО 3 типа. Они не были оперированы, поскольку от предложенного хирургического лечения отказались 9 пациентов, у 5 больных при первичном обращении выявлены признаки поздней стадии заболевания, когда выполнение радикальной операции не представлялось возможным ввиду наличия метастазов опухоли в печень (3 пациентов), легкие (3) и инвазии в верхнюю брыжеечную артерию (1). Тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсированный сахарный диабет, наличие микро и макроангиопатии (2); ишемическая болезнь сердца (4), атеросклеротический стеноз коронарных артерий; хроническая сердечная недостаточность, IV функциональный класс по NYHA (3), поздняя тяжелая генерализованная форма миастении не позволили выполнить радикальное хирургическое лечение у 7 пациентов с ВПМО 3 типа. Выполнение ПДР, показанной 4 больным в соответствии с онкологическими принципами, было сопряжено у них с крайне высоким риском развития послеоперационных осложнений, в связи с чем пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение.

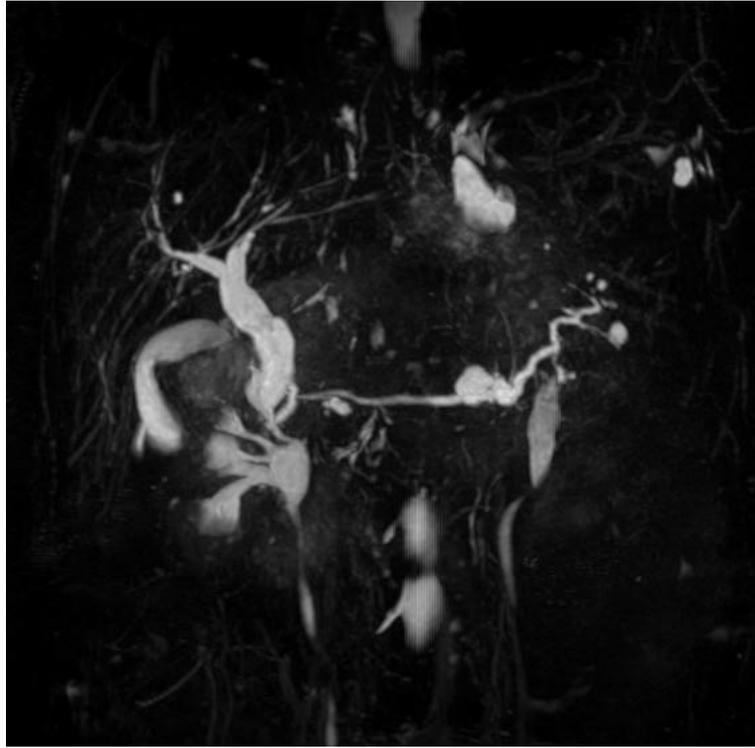


Рис. 5.1 МРХПГ. Пациентка 62 лет с ВПМО 3 типа хвоста ПЖ. Расширение ПП до 5 мм. От предложенного хирургического лечения в объеме дистальной резекции ПЖ больная отказалась

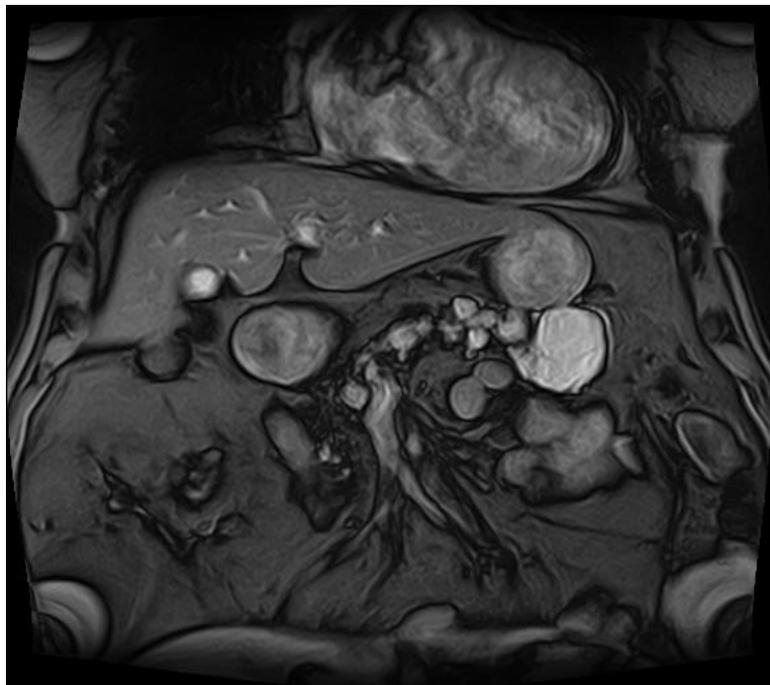


Рис. 5.2 МРТ брюшной полости, фронтальная проекция. Пациент 71 год с ВПМО 3 типа тела и хвоста ПЖ. В связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями выполнение операции не представлялось возможным

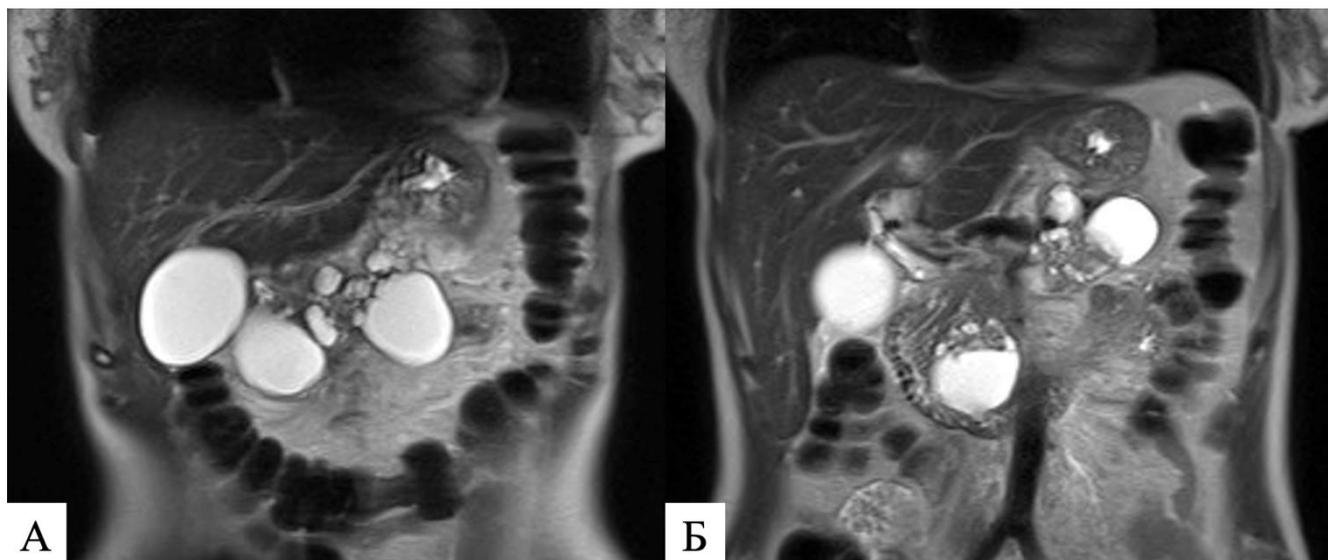


Рис. 5.3 МРТ брюшной полости, фронтальная проекция. Пациентка 46 лет с тотальным поражением ПЖ малигнизированной ВПМО 3 типа. При обращении диагностировано вторичное поражение печени. Пациентка умерла через 6 месяцев после обнаружения заболевания. **А.** Расширенный проток ПЖ и расширенные боковые протоки. **Б.** Кисты в области головки и хвоста ПЖ.

Динамическое наблюдение заключалось в оценке клинических проявлений заболевания, выполнении КТ, МРТ/МРХПГ, эндоУЗИ. Оптимальным методом считали МРТ/МРХПГ, что и предлагали пациентам. Протокол наблюдения заключался в выполнении контрольного исследования через 3 месяца после первичной установки диагноза. Далее при отсутствии динамики и, следовательно, отсутствии показаний к операции, исследование было рекомендовано выполнить повторно через 3 месяца. Отсутствие значимых изменений позволяло в дальнейшем перейти на 6-месячный период контроля. При отсутствии динамики роста ВПМО и увеличения диаметра протока ПЖ через 2 полугодичных периода наблюдения исследование проводилось 1 раз в год. При появлении по данным лучевых методов исследования признаков, свидетельствующих о динамике роста ВПМО, было рекомендовано выполнение контрольного исследования через 3 месяца.

Алгоритм наблюдения представлен на рисунке 5.4.

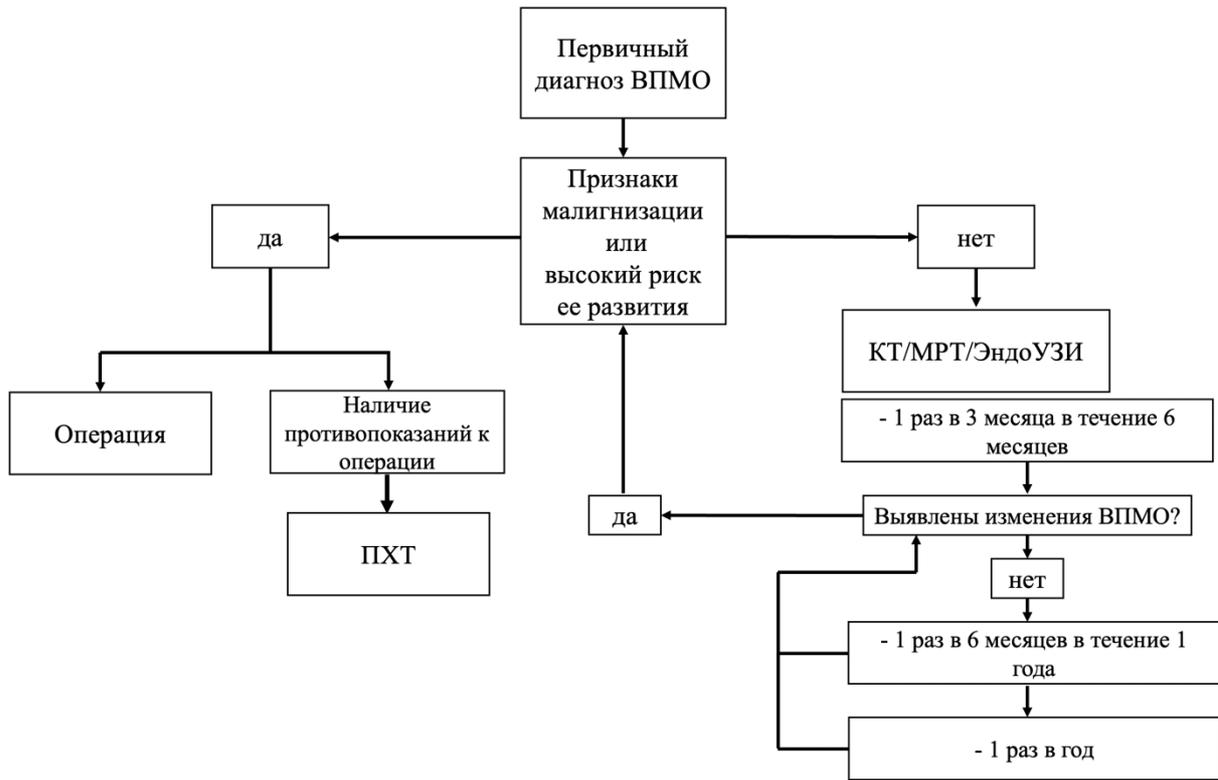


Рис 5.4 Алгоритм динамического наблюдения больных ВПМО.

Период наблюдения менее 12 месяцев был у 13 больных, их них ВПМО 2 типа была у 8 пациентов, 3 типа – у 5. От 12 до 36 месяцев наблюдались 59 человек. При этом ВПМО 2 типа была у 47 из них, 3 типа – 10, 1 тип – 2. Более 36 месяцев находились под наблюдением 55 больных (2 тип ВПМО – 47 , 3 тип – 8). Данные о длительности наблюдения представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 Длительность наблюдения больных ВПМО

Тип ВПМО	Длительность наблюдения, мес.		
	<12	12-36	>36
1 тип	-	2	-
2 тип	8	47	47
3 тип	5	10	8
Итого	13	59	55

При наблюдении двоих пациентов у нас возникло подозрение на малигнизацию опухоли. В одном случае период наблюдения составил 29 месяцев, за это время был отмечен переход 2 типа опухоли в 3 тип (рис. 5.5). В другом случае за 12 месяцев наблюдения отмечено расширение ПП на 5 мм, увеличение ВПМО в размерах на 6 мм. Данным пациентам выполнены ПДР, они рассмотрены в рамках оперированных больных. Гистологическое исследование выявило дисплазию низкой степени у обоих больных, ассоциированной аденокарциномы не было. Одной пациентке планировалась выполнение ПДР, однако объем операции был ограничен эксплоративной лапаротомией ввиду неизменной «мягкой» ПЖ и, как следствие, высокого риска послеоперационных осложнений. За данной больной в последствии было продолжено динамическое наблюдение.

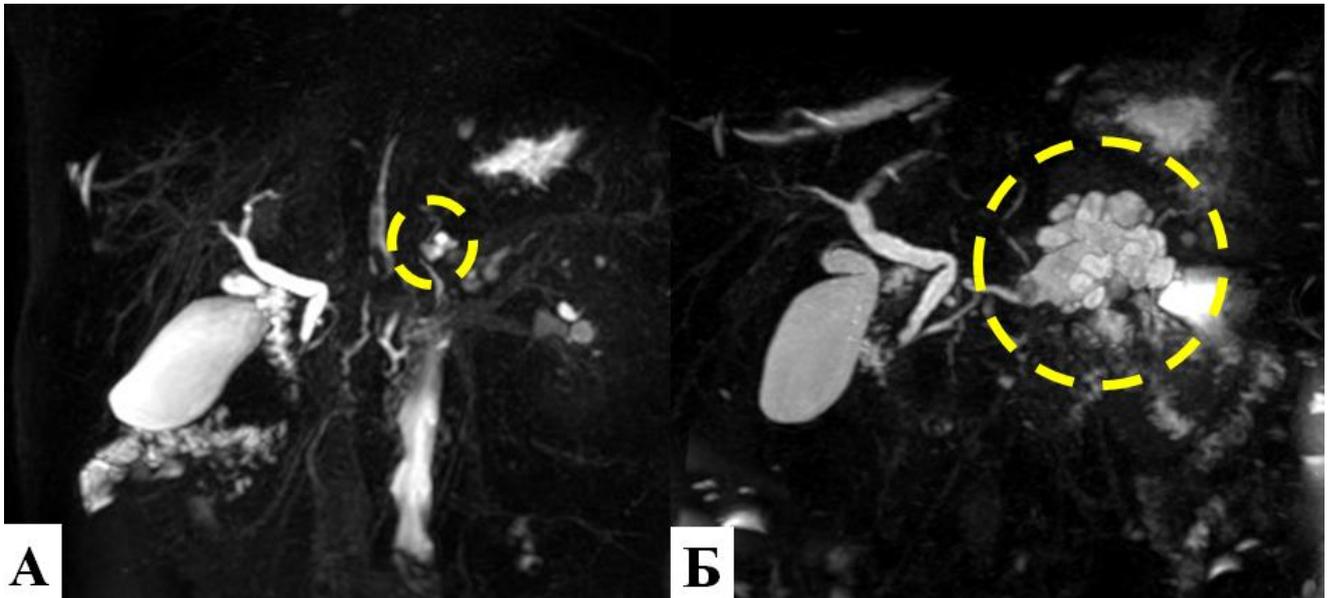


Рис. 5.5 МРХПГ. **А.** ВПМО хвоста ПЖ, 2 тип. Исследование, выполненное при обращении. **Б.** ВПМО хвоста ПЖ, 3 тип. Исследование, выполненное через 29 месяцев после наблюдения.

За период динамического наблюдения 5 пациентов были оперированы в других лечебных учреждениях. Им были выполнены ПДР – 2 больным по поводу рака терминального отдела общего желчного протока и возникшей механической желтухи с сопутствующей ВПМО головки ПЖ 2 типа, 3 больным – по поводу ВПМО 2 типа (1), 3 типа (2). По данным послеоперационного гистологического

исследования ВПМО подтверждена во всех наблюдениях, при этом дисплазия низкой степени была в 4 случаях, дисплазия высокой степени в 1. Пациентам с 3 типом опухоли было предложено хирургическое лечение в нашем Центре, однако они предпочли лечение в других лечебных учреждениях через 3 и 12 месяцев после консультации в НМИЦ (за это время динамики роста ВПМО не выявлено).

При ВПМО 2 типа 8 пациентам до обращения к нам в Центр в других учреждениях было предложено хирургическое лечение – ПДР 5 больным, ПЭ – 3. При этом признаков злокачественного роста не было выявлено ни в одном из этих случаев (рисунок 5.6). Данные больные были подвергнуты динамическому наблюдению, за время которого малигнизации опухоли не выявлено. Подобные наблюдения демонстрируют отсутствие достаточной информированности врачей о ВПМО и вариантах лечения данной опухоли.

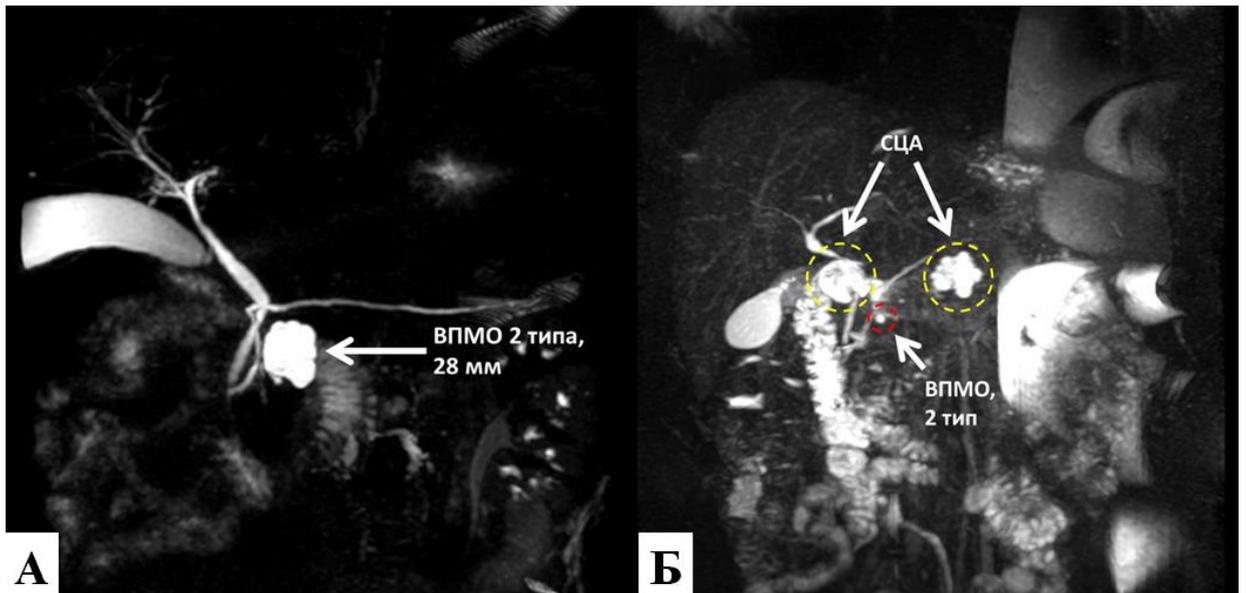


Рис. 5.6 А. МРХПГ пациентка, 56 лет. ВПМО 2 типа. Пациентке была предложена операция в объеме ПДР. **Б.** МРХПГ пациентки, 51 год. СЦА головки и тела ПЖ, ВПМО 2 типа головки ПЖ. Пациентке была предложена операция в объеме ПЭ.

За время наблюдения умерло 10 пациентов. Прогрессирование злокачественных форм ВПМО было у 5 больных. Во всех 5 случаях на момент первичного обращения уже имелось метастатическое поражение внутренних органов и больные были направлены на химиотерапию. У 5 пациентов смерть

наступила в результате осложнений сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда – 4 больных, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелой степени – 1).

5.2 Клинические проявления ВПМО в группе динамического наблюдения

Субъективные проявления заболевания на момент первичного установления диагноза у 80 пациентов отсутствовали. При этом у 37 человек имелась тревога, обусловленная пониманием того, что имеется опухолевое заболевание. Клиническая симптоматика при первичном обращении к нам в Центр была отмечена у 47 пациентов (ВПМО 1 типа – 2, 2 типа – 32, 3 типа – 13).

Болевые ощущения различной степени интенсивности, которые исходно имелись у 43 пациентов, у 26 человек не претерпели изменений за время наблюдения вплоть до 250 месяцев, при этом 1 тип ВПМО был у 1 больного, 2 тип – у 26, 3 тип у – 4. Усиление болей за время наблюдения от 10 до 89 месяцев было зарегистрировано у 12 человек (1 тип – 1, 2 тип – 6, 3 тип – 5). Болевой синдром наблюдался у 6 пациентов с малигнизировавшими формами ВПМО 3 типа.

Наряду с болевыми ощущениями у 4 пациентов было отмечено похудание. При этом ВПМО 2 типа без признаков злокачественного роста была у 3 больных, ВПМО-карцинома 3 типа у 1. Прогрессирующее похудание без болевого синдрома наблюдалось еще у 4 пациентов с ВПМО 3 типа. У 3 из данных больных была злокачественная форма опухоли по данным лучевых методов исследования. У 1 пациентки была ВПМО 3 типа без признаков малигнизации и сопутствующий рак общего желчного протока (рис. 5.7).



Рис. 5.7 МРХПГ. Пациентка 50 лет с ВПМО 3 типа головки ПЖ и раком терминального отдела общего желчного протока. На момент написания текста проходит ПХТ, за время наблюдения (22 месяца) ВПМО без динамики роста.

Механическая желтуха, потребовавшая выполнения дренирующих вмешательств, была зафиксирована у 4 пациентов с малигнизированной формой ВПМО 3 типа. Данные больные обратились за консультацией в поздние стадии заболевания, когда при КТ и МРТ были выявлены вторичные очаги в печени. Длительность наблюдения в данной группе составила от 3 до 6 месяцев. Наблюдение было прекращено в связи с летальным исходом пациентов.

Суммарно клинические проявления при ВПМО в группе динамического наблюдения представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 Клинические проявления ВПМО в группе динамического наблюдения

Тип ВПМО	Клинические проявления		
	Боль	Похудание	Механическая желтуха
1 тип	2	-	-

2 тип	32	3	-
3 тип	9 (6)	5 (4)	4 (4)
Итого	43	8	4

Примечание. В скобках указаны злокачественные формы ВПМО.

Таким образом, в большинстве случаев, клинические проявления ВПМО не могут являться надежным критерием, позволяющим оценить динамику заболевания.

5.3 Результаты динамического наблюдения

Объективная информация по данным лучевых методов исследования у 42 пациентов из 127 человек свидетельствовала об увеличении диаметра протока ПЖ и опухолевого компонента ВПМО.

На момент установления диагноза диаметр протока ПЖ составлял 5 и менее мм у 106 пациентов, при этом 2 тип опухоли составлял наибольшую часть из них – 101 больной. ВПМО 1 и 3 типа была у 4 пациентов (2 и 2 соответственно). Злокачественных форм опухоли по данным лучевых методов исследования в данной группе больных не было.

Расширение протока ПЖ от 5 до 9.9 мм исходно было установлено у 16 пациентов: ВПМО 2 типа – 1, ВПМО 3 типа – 15. Среди пациентов с 3 типом опухоли по рентгенологическим данным у 6 наблюдались признаки малигнизации, которые заключались в появлении солидного компонента в структуре опухоли.

Диаметр протока ПЖ более 10 мм был у 6 больных ВПМО 3 типа, у 5 из них имелось наличие солидного компонента, накапливающего контрастный препарат, что свидетельствовало о высокой вероятности наличия карциномы. Сводные данные по расширению протока ПЖ представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 Расширение протока ПЖ в зависимости от типа ВПМО на момент установления диагноза.

Тип ВПМО	Расширение ПП, мм		
	<5	5-9,9	>10
1 тип	2	-	-
2 тип	101	1	-
3 тип	2	15 (6)	6 (5)
Итого	105	16	6

Примечание. В скобках указаны злокачественные формы ВПМО.

Как видно из предоставленных данных, при диаметре протока ПЖ менее 5 мм, независимо от типа ВПМО, не было выявлено злокачественных форм опухоли. При расширении протока ПЖ до 5–9.9 мм и более 10 мм, малигнизация была обнаружена у 11 больных ВПМО 3 типа (6 и 5 пациентов соответственно).

Расширение протока ПЖ в динамике было отмечено у 11 пациентов (таблица 5.5). При ВПМО 2 типа увеличение диаметра протока на 2 мм наблюдалось лишь у 1 больной. Наибольшее расширение с 3 до 20 мм отмечено у 1 пациента с ВПМО 3 типа, рост отмечен за 89 месяцев наблюдения. Увеличение диаметра у остальных 9 больных было от 1 до 4 мм, у всех из них был 3 тип опухоли. Период наблюдения составил от 12 до 106 месяцев (среднее значения – 46,25 месяцев). При этом признаки малигнизации отмечены у 5 из 10 пациентов с ВПМО 3 типа.

Таблица 5.5 Динамика расширения протока ПЖ в динамике.

Тип ВПМО	Расширение протока ПЖ в динамике	
	<5	>5
1 тип	-	-
2 тип	1	-
3 тип	9 (4)	1 (1)
Итого	10	1

Примечание. В скобках указаны злокачественные формы ВПМО.

Размеры ВПМО при 1 типе болезни составили 5 мм у 2 пациентов (таблица 5.6). У больных ВПМО 2 типа преимущественно наблюдались малые размеры (<20 мм) опухоли – 77 пациентов. У 23 человек размер ВПМО 2 типа составил от 20 до 39 мм. Опухоль 2 типа более 40 мм была у 2 пациентов, при этом признаков малигнизации обнаружено не было. При ВПМО 3 типа размеры ВПМО составили менее 20 мм у 11 больных, от 20 до 39 мм – у 6, более 40 мм – у 6. Злокачественные формы ВПМО были выявлены у больных с 3 типом вне зависимости от размера опухоли: 4 пациента при размере опухоли менее 20 мм, 3 – при размере от 20 до 39 мм, 4 – при размере более 40 мм.

Таблица 5.6 Размеры ВПМО.

Тип ВПМО	Размер ВПМО, мм		
	<20	20-39	>40
1 тип	2	-	-
2 тип	77	23	2
3 тип	11 (4)	6 (3)	6 (4)
Итого	90	29	8

Примечание. В скобках указаны злокачественные формы ВПМО.

Увеличение размера ВПМО было отмечено у 38 пациентов (таблица 5.7). Период наблюдения в данной группе составил от 6 до 250 месяцев (m=114,7). При 2 типе опухоли рост образования зарегистрирован у 29 больных. У 21 из них он составил менее 5 мм за период от 15 до 100 месяцев (m=49), у 8 – более 5 мм за период от 28 до 250 месяцев (m=84,9). Признаков малигнизации за время наблюдения в данной группе не было отмечено ни у одного пациента. Рост ВПМО 3 типа был выявлен у 9 пациентов (7 – менее 5 мм, 2 – более 5 мм) за период от 6 до 106 месяцев (m=41,7). Злокачественная трансформация за время наблюдения была отмечена у 1 больного. У 3 пациентов изначально при обращении к нам в Центр были диагностированы малигнизированные формы опухоли.

Таблица 5.7 Динамика роста ВПМО.

Тип ВПМО	Рост ВПМО	
	<5	>5
1 тип	-	-
2 тип	21	8
3 тип	7 (3)	2 (1)
Итого	28	10

Примечание. В скобках указаны злокачественные формы ВПМО.

5.4 Оценка результатов динамического наблюдения

В группе динамического наблюдения из 127 пациентов у 116 на момент постановки диагноза не определялись признаков малигнизации опухоли. У 11 больных при обращении были диагностированы нерезектабельные формы ВПМО (таблица 5.8). В связи с оценкой динамики опухоли и определения возможных признаков малигнизации в нашем исследовании, данные 11 пациентов были исключены из статистического анализа. Медиана наблюдения за пациентами в исследуемой группе составила 34,2 (5–106) месяца.

Таблица 5.8 Клинико-морфологические факторы группы динамического наблюдения.

Клинико-морфологические факторы	Число пациентов (n=127)
муж	24 (18,9%)
жен	103 (81,1%)
Возраст	61 (31-87)
Размер опухоли <i>Me(Q1, Q3) мм</i>	
- на старте наблюдения	14 (3-74)
- контроль	14 (5-74)
Диаметр протока ПЖ <i>Me (Q1, Q3) мм</i>	
- на старте наблюдения	2,3 (1,3-14,0)
- контроль	2,3 (1,3-20,0)

ВПМО		
-	1 тип	2 (1,6%)
-	2 тип	102 (80,3%)
-	3 тип	12 (9,4%)
-	Карцинома	11(8,7%)

Учитывая результаты, полученные при анализе группы оперированных больных, при оценке группы динамического наблюдения нами были выделены следующие факторы для оценки риска малигнизации ВПМО — размер опухоли и его увеличение в диаметре, диаметр протока ПЖ и его расширение в динамике, а также тип опухоли.

За время динамического наблюдения в 36 (31,0%) наблюдениях была диагностирована потенциально злокачественная трансформация, проявлявшаяся в увеличении размеров ВПМО и/или расширении протока ПЖ. В 80 (69,0%) статус изменений в поджелудочной железе остался без динамики или изменения носили доброкачественный характер.

В процессе динамического наблюдения за пациентами с ВПМО увеличение объема первичного опухолевого очага было отмечено в 35 наблюдениях, при этом в 33 наблюдениях в группе потенциально злокачественной трансформации и в 2 в группе доброкачественной трансформации поджелудочной железы (рис. 5.8).

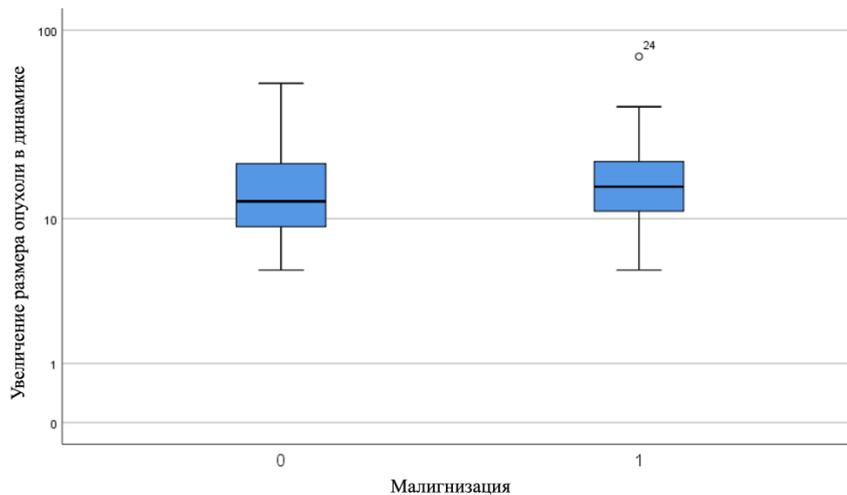


Рис. 5.8 Распределение больных в двух группах в зависимости от фактора увеличения размера ВПМО в динамике.

Увеличение диаметра протока ПЖ было отмечено только в 7 наблюдениях и все они были в группе потенциально злокачественной трансформации поджелудочной железы по данным лучевых методов исследований (рис. 5.9).

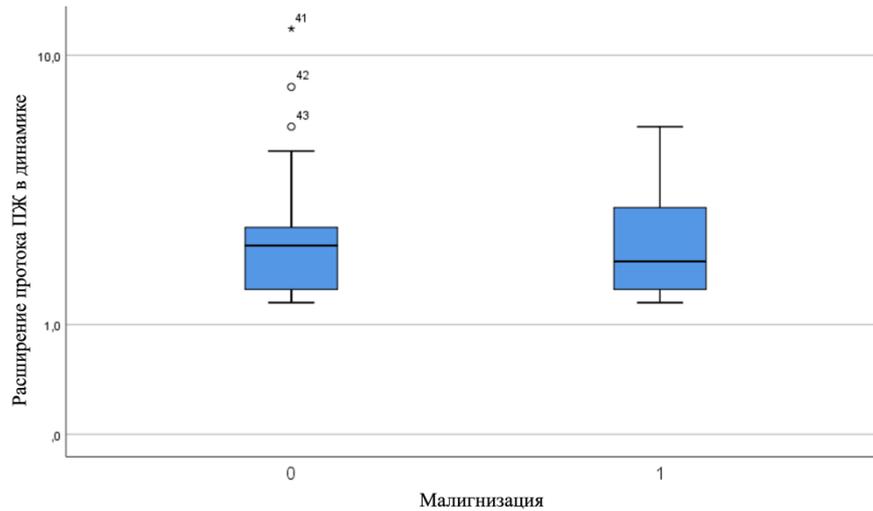


Рис. 5.9 Распределение больных в двух группах в зависимости от фактора расширения протока ПЖ в динамике.

Средний размер опухоли при динамическом наблюдении в группе доброкачественной трансформации составили $15,2 \pm 1,03$ мм, в группе потенциально злокачественной трансформации $18,4 \pm 1,15$ мм соответственно. Между группами не обнаружено статистически значимой разницы ($p=0,134$; критерий U Манна-Уитни для независимых выборок).

Нами был проведен анализ динамики увеличения размеров ВПМО в зависимости от проявления признаков злокачественности опухолевого процесса. В группе доброкачественной трансформации опухоли поджелудочной железы средний объем увеличения опухолевого узла составил $-0,5 \pm 0,35$ мм и $3,29 \pm 0,49$ мм в группе злокачественной трансформации. Между группами существует статистически значимое различие ($p<0,001$; критерий U Манна-Уитни для независимых выборок).

Средний диаметр протока ПЖ при ВПМО при динамическом наблюдении составил $-2,5 \pm 1,7$ мм в группе доброкачественной и $2,6 \pm 2,5$ мм в группе

злокачественной трансформации ВПМО. Между группами не было обнаружено статистически значимых различий ($p=0,831$; Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок).

Поскольку увеличение расширения протока ПЖ было выявлено только в группе потенциально злокачественной трансформации, мы не проводили сравнение этого параметра с группой с доброкачественными изменениями в ПЖ.

Для определения вероятности малигнизации ВПМО и возможности определения данной малигнизации были выделены несколько переменных. В качестве зависимой переменной рассматривалась переменная – малигнизация (да/нет по результатам инструментальных методов исследования). В качестве независимых переменных рассматривались следующие характеристики:

- Тип ВПМО – категориальный фактор (1 и 3 тип - 14 пациентов и 2 тип – 102 пациента)
- Диаметр первичной опухоли при динамическом наблюдении (мм)
- Динамика первичной опухоли при динамическом наблюдении (мм)
- Диаметр ГПП при динамическом наблюдении (мм)

Последние три характеристики представляют собой количественные данные, измеряемые в непрерывной шкале. Поскольку зависимая переменная является бинарной для оценки влияния независимых переменных был использован метод логистической регрессии.

Следующим шагом нашего исследования было построение модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом исключения на основе критерия изменения функции правдоподобия. В результате было получено следующее итоговое уравнение для вероятности события потенциальная злокачественная трансформация поджелудочной железы по результатам инструментальных методов обследования в процессе динамического наблюдения:

$$P_i = \frac{1}{1 + e^{-(-3,322 + 2,144 IPMN(1-3) + 3,278 ДОП)}}$$

Уравнение получилось значимым на уровне значимости $p < 0,001$, со значимыми коэффициентами на уровне $p < 0,01$ (таблица 5.9).

При проведении мультифакторного анализа посредством логистической регрессии два фактора оказали свое независимое влияние на наличие признаков злокачественной трансформации поджелудочной железы.

Положительный коэффициент статуса ВПМО и его значение в экспоненциальной форме больше 1 говорит о том, что риск злокачественной трансформации поджелудочной увеличивается в 8,53 раза при ВПМО 1 и 3 типов.

Положительный коэффициент увеличения размера ВПМО и его значение больше 1 в экспоненциальной форме говорит о том, что при росте данного показателя на единицу своего измерения шанс злокачественной трансформации поджелудочной железы увеличивается в 26,5 раз.

Таблица 5.9 Клинико-морфологические факторы, оказавшие влияние на злокачественную трансформацию поджелудочной железы.

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

Таким, образом, мы проанализировали результаты динамического наблюдения за 116 пациентами, у которых при первичном обследовании были выявлены признаки наличия ВПМО различных типов. На момент первичного обращения на основании инструментальных методов исследования у них не было признаков злокачественного процесса в ПЖ. Показаний для биопсии у данных пациентов не было или выполнение биопсии не представлялось возможным.

Соматический статус пациентов и их личное желание не позволяли предложить им активную хирургическую тактику, в связи с чем был выбран метод динамического наблюдения. В процессе динамического наблюдения пациентам выполнялся различный комплекс диагностических процедур (КТ/МРТ/ЭндоУЗИ). Фиксировались различные рентгенологические проявления со стороны поджелудочной железы, которые могли указывать на наличие признаков злокачественной трансформации опухоли. Доступными для дальнейшего анализа были следующие параметры, оцененные в нашем исследовании: первичный размер и зафиксированная динамика первичной опухоли и протока ПЖ; величина увеличения диаметра основной опухоли и главного панкреатического протока; первичный тип ВПМО. В результате логистической регрессии и многофакторного анализа следующие факторы являлись независимыми факторами прогноза, увеличивающими риск злокачественной трансформации в поджелудочной железе – первичный статус ВПМО (1 и 3 тип) и динамика размера опухоли (степень ее увеличения в мм).

5.5 Сравнение с международными клиническими рекомендациями

В настоящий момент существует несколько международных клинических рекомендаций, регламентирующих диагностику и тактику лечения больных ВПМО. Наиболее информативными и актуальными на данный момент являются рекомендации Международной панкреатологической ассоциации 2017 года (IAP2017) и Европейские рекомендации 2018 года (EURO2018). В данных рекомендациях приведены алгоритмы динамического наблюдения и выделен ряд относительных и абсолютных показаний к хирургическому лечению пациентов с ВПМО 2 типа. Далее мы представляем сравнительный анализ полученных результатов, полученных в нашем исследовании с данными руководствами.

ВПМО 1 и 3 типа по данным рекомендациям являются абсолютными показаниями к хирургическому лечению. Наши данные подтверждают данное суждение.

Наибольший интерес представляют пациенты с ВПМО 2 типа. На основании данных, полученных при анализе групп оперированных больных и динамического наблюдения нами были определены факторы, влияющие на малигнизацию первичной опухоли – расширение протока ПЖ $> 5,5$ мм и увеличение размера ВПМО в динамике.

Как в IAP2017, так и в EURO2018 расширение протока ПЖ > 10 мм является абсолютным показанием к операции, а > 5 мм - относительным. В нашем исследовании достоверно доказано, что диаметр ПП $> 5,5$ мм связан с высоким риском малигнизации ВПМО.

Ни в одном из исследований не приведена оценка динамики размера опухоли, а акцент сделан на изменении диаметра протока ПЖ. Тем не менее, при оценке данного фактора было выявлено, что он является статистически значимым для злокачественной трансформации при ВПМО.

Протокол динамического наблюдения в вышеуказанных рекомендациях различен. В IAP2017 он зависит от размеров впервые выявленной опухоли и заключается в выполнении контрольных исследований через 6 месяцев с последующим увеличением сроков наблюдения. EURO2018 рекомендует выполнение МРТ или ЭндоУЗИ каждые 6 месяцев в течение первого года, в дальнейшем выполнение этих же методов рекомендовано ежегодно. Предложенный нами протокол наблюдения позволяет более эффективно следить за динамикой роста опухоли и другими факторами риска. Выполнение контрольного исследования через 3 месяца после впервые диагностированной ВПМО, позволил выявить первичные изменения опухоли у 8 (27,6%) из 29 пациентов с ВПМО 2 типа, у которых были отмечены признаки роста опухоли и расширения ПП. У 6 (20,7%) больных выявлены изменения через 6 месяцев от первичного обращения к нам в Центр. Динамика ВПМО через год и более наблюдалась у 23 (51,7%). Ни у одного из данных пациентов не было выявлено злокачественной трансформации ВПМО, однако полученные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра периодов динамического наблюдения в международных рекомендациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПМО является наиболее распространенной кистозной опухолью ПЖ [81]. Количество больных ВПМО существенно выросло за последние десятилетия как за счет улучшения лучевых методов диагностики, так и их более широкого использования. Согласно гистологической классификации ВОЗ 2019 года ВПМО относится к предзлокачественным образованиям [82]. Потенциал злокачественности различен для каждого из типов ВПМО – наибольший он при 1 и 3 типе (48% и 42%, соответственно), наименьший при 2 типе (11%) [14]. Международные клинические рекомендации однозначны в тактике лечения при 1 и 3 типах опухоли – рекомендовано выполнение хирургического лечения с лимфаденэктомией в соответствии с онкологическими требованиями. Однако, касательно ВПМО 2 типа отсутствует единое мнение о необходимых сроках динамического наблюдения и определения показаний к операции. Положительная прогностическая ценность наиболее распространенных Фукуокских критериев, на которых основаны IAP2017, не превышает 47% [102]. В связи с чем определение оптимальной тактики лечения данной категории больных остается актуальным вопросом в хирургической панкреатологии.

В данной работе нами проведен анализ результатов лечения и динамического наблюдения за 166 пациентами с ВПМО, 39 из которых были оперированы, а за 127 проводилось динамическое наблюдение. Целью данного исследования явилась оптимизация тактики хирургического лечения больных ВПМО. Для выполнения поставленной цели нами проведен подробный анализ анамнестических и клинических данных, оценка результатов инструментальных методов исследования, результатов хирургического лечения и динамического наблюдения с использованием непараметрических методов вариационной статистической обработки.

Клиническая картина при ВПМО неспецифична. У 74 пациентов (44,6%) отсутствовали какие-либо клинические проявления опухоли, а ее обнаружение являлось диагностической находкой. Среди основных жалоб пациентов с ВПМО можно выделить боль в эпигастральной области различной степени

интенсивности (73 больных – 44%), общую слабость (28–16,8%). На поздних стадиях заболевания у больных наблюдались похудание (19–11,4%), механическая желтуха (10–6%). Болевой синдром при не малигнизированных формах опухоли вероятно связан с наличием сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта или был обусловлен функциональными изменениями данных органов.

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

УЗИ брюшной полости в настоящий момент является скрининговым методом диагностики [1]. По нашим данным верный морфологический тип опухоли был определен у 27 пациентов (37,5%) из 72, которым было выполнено УЗИ на амбулаторном этапе. Однако данное исследование позволило обнаружить кистозное образование ПЖ, определить его локализацию и размеры, что послужило поводом для дальнейшего обследования, что свидетельствует о его важности в первичной диагностике ВПМО.

КТ брюшной полости в прошлом рассматривалось как основной способ верификации при обнаружении и оценке ВПМО [104, 111]. КТ позволяет точно визуализировать такие признаки ВПМО как значительное расширение протока и наличие внутрисветных пристеночных сосочковых разрастаний, повышающих плотность при контрастном усилении, что указывает на малигнизацию опухоли [1]. При ВПМО, ассоциированных с карциномой, этот метод позволял определить вовлечение в опухоль магистральных сосудов. В нашем исследовании КТ была выполнена 143 больным (86,1%) из 166. В 9 случаях (6,3%) были допущены диагностические ошибки. В настоящий момент с развитием МРТ и МРХПГ компьютерная томография отошла на второй план.

МРТ и МРХПГ являются наиболее информативным исследованием в диагностике ВПМО [29, 110]. МРХПГ позволяет более точно оценить контур ПП и его ветвей на всем протяжении [24]. МРТ брюшной полости было выполнено 143 пациентам (86,1%) в обеих группах. Диагностические ошибки были в 4 (2,8%) наблюдениях.

По литературным данным ЭндоУЗИ более информативно при определении возможности резекции опухоли, нежели в оценке типа кистозного образования [68]. ЭндоУЗИ в нашей работе использовалось в сложных диагностических случаях при невозможности постановки окончательного диагноза по данным КТ и МРТ. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии при ЭндоУЗИ в нашем исследовании было ограничено, что обусловлено высоким риском развития панкреатита после пункции, что в свою очередь может отсрочить или сделать невозможным выполнение радикального хирургического вмешательства. ЭндоУЗИ было выполнено 40 пациентам (24%). В группе оперированных больных в 3 случаях были допущены диагностические ошибки.

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

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

В нашем исследовании были оперированы 39 пациентов (ВПМО 1 типа – 6 больных, ВПМО 2 типа – 14, ВПМО 3 типа - 19). ПДР была выполнена 26 больным с локализацией опухоли в головке ПЖ. Из них ПДР, дополненная резекцией тела ПЖ, была произведена 7 пациентам. Резекция головки ПЖ при ВПМО 2 типа выполнена 4 больным с выраженным болевым синдромом. ДР выполнена 4 больным при локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ. Во всех описанных выше случаях усилия были направлены на максимальное сохранение здоровой ткани ПЖ для сохранения секреторной функции органа. Сохранение паренхимы поджелудочной железы даже при расширенных резекциях является важным аспектом профилактики апанкреатического состояния у пациентов в послеоперационном периоде. В связи с тотальным поражением ПЖ опухолью ПЭ была выполнена 4 пациентам. Летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Радикальность операции R0 была достигнута в 30 (77%) случаях, R1 - в 5 (12,8%) больных, R2 – в 4 (10,2%).

По результатам гистологического исследования дисплазия низкой степени была выявлена у 12 больных. Ассоциации с коллоидной карциномой или протоковой аденокарциномой при данном типе дисплазии не было. Наиболее часто дисплазия низкой степени была сопряжена с ВПМО 2 типа (7 пациентов), чуть реже с ВПМО 3 типа (5 пациентов). При ВПМО 1 типа дисплазия низкой степени не наблюдалась. Дисплазия высокой степени наблюдалась у 27 больных. ВПМО, ассоциированная с протоковой аденокарциномой была у 16, из них ассоциированная с коллоидной карциномой у 8. Дисплазия высокой степени в основном наблюдалась при 3 типе ВПМО (14 пациентов), реже при ВПМО 1 и 2 типов – 6 и 7 больных соответственно.

Современные международные рекомендации содержат указания о необходимости выполнения резекционных операции в строгом соответствии с онкологическими принципами [29, 110]. Наше мнение совпадает с коллегами, и поскольку резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки не соответствует онкологическим требованиям при

ВПМО, в настоящее время от данного вида хирургического лечения мы отказались.

Согласно исследованиям, средняя выживаемость при неинвазивной ВПМО составляет 92–118 месяцев, при малигнизированных формах - 29 месяцев [71]. В нашем исследовании оценены отдаленные результаты хирургического лечения у 30 (76,9%) больных из 39. На момент оценки результатов были живы 20 больных. Продолжительность жизни у 3 пациентов составила от 3 до 12 месяцев после перенесенной операции, от 12 до 36 месяцев – у 5 пациентов, свыше 36 месяцев – у 12. Рецидива заболевания не отмечено ни у одного пациента. В данной группе больных у 9 из них выявлена дисплазия высокой степени, ассоциированная коллоидная карцинома была у 1, ассоциированная протоковая аденокарцинома – у 5. Смерть в результате причин, не связанных с ВПМО, наступила у 3 пациентов, через 24, 70, 85 месяцев соответственно. Признаков прогрессирования болезни у данных пациентов отмечено не было. От прогрессирования злокачественных форм ВПМО умерло 7 больных. Таким образом, продолжительность жизни пациентов после операции зависела от морфологического типа опухоли.

На основании полученных результатов хирургического лечения нами проведен монофакторный анализ факторов риска малигнизации ВПМО. Достоверное влияние на высокую частоту наличия карциномы ПЖ при ВПМО в группе оперированных больных оказали возраст пациентов выше 62 лет ($p=0,033$); размер опухоли более 39,5мм ($p=0,026$) и диаметр протока ПЖ более 5,5мм ($p=0,001$). Однако, при проведении мультифакторного анализа посредством логистической регрессии единственным фактором оказавшим свое независимое влияние на малигнизацию ВПМО был диаметр протока ПЖ $> 5,5$ мм ($p=0.001$).

В нашем исследовании динамическому наблюдению подвергнуты 127 пациентов. ВПМО 2 типа была диагностирована у 102, ВПМО 1 и 3 типа у 2 и 23 соответственно. Признаки малигнизации по данным лучевых методов исследования были отмечены у 11 больных ВПМО 3 типа. Пациенты 1 и 3 типа проходили вынужденное наблюдение, и не были оперированы, по следующим причинам: отказались от предложенного хирургического лечения (9), поздняя

стадия заболевания на момент обращения (5), тяжелые сопутствующие заболевания (7), крайне высокий риск специфических послеоперационных осложнений (4).

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

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

При проведении динамического наблюдения особое внимание было уделено клиническим проявлениям заболевания. У большинства пациентов (80 человек) субъективные проявления заболевания отсутствовали. Клиническая симптоматика при первичном обращении была отмечена у 47 пациентов (ВПМО 1 типа – 2, 2 типа – 32, 3 типа – 13). Болевой синдром, наблюдавшийся как у пациентов без признаков малигнизации ВПМО, так и с малигнизированными формами, был зафиксирован у 43 человек, в связи с чем не может являться показанием к операции и расширенным резекциям ПЖ.

При проведении статистической обработки данных выделены следующие статистически значимые факторы в группе динамического наблюдения: первичный статус ВПМО (1 и 3 тип) ($p=0,025$) и динамика размера опухоли (степень увеличения ВПМО) ($p=0,0001$).

В международных рекомендациях (IAP2017 и EURO2018) расширение ПП > 10 мм и > 5 мм является абсолютным показанием и относительным показанием к

хирургическому лечению [29, 110]. На основании полученных нами данных в виду высокого риска малигнизации хирургическое лечение показано при диаметре ПП > 5,5 мм. Дополнительно выделенный нами фактор – динамика роста ВПМО, который не рассматривался ранее, также свидетельствует о злокачественном перерождении ВМПО.

ВЫВОДЫ

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установки диагноза ВПМО рекомендовано использовать анамнестические данные, клиническую картину заболевания и данные минимум 2 из 3 лучевых методов исследования (КТ/МРТ/ЭндоУЗИ).
2. При определении показаний к хирургическому лечению необходимо ориентироваться на данные инструментальных методов исследования, а не на клиническую картину заболевания.
3. Пациенты с ВПМО 2 типа подлежат динамическому наблюдению с выполнением контрольного исследования через 3 месяца после установки диагноза и дальнейшим увеличением интервала при отсутствии признаков малигнизации.
4. При появлении роста ВПМО 2 типа, но отсутствии признаков злокачественной трансформации, рекомендовано выполнение контрольного исследования через 3 месяца.
5. При наличии признаков малигнизации ВПМО 2 типа показано хирургическое лечение, объем которого должен соответствовать онкологическим принципам.
6. При хирургическом лечении ВПМО в соответствии с онкологическими требованиями рекомендовано выполнение стандартных резекционных вмешательств: при локализации ВПМО в головке поджелудочной железы – панкреатодуоденальная резекция, при локализации опухоли в теле и хвосте – дистальная резекция со спленэктомией, лимфодиссекцией D2.
7. При получении по данным срочного гистологического исследования в срезе поджелудочной железы клеток с дисплазией низкой степени рекомендовано воздержаться от выполнения расширенной резекции или панкреатэктомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов М.М., Алимов А.Н., Андрияшкин А.В. с соавт. Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: краткое издание. Москва, 2016. – 912 с. – ISBN 978-5-9704-3630-1.
2. Бегер Х.Г., Прокопчук О. Доброкачественные опухоли поджелудочной железы – ограниченные хирургические операции при кистозных и нейроэндокринных новообразованиях – пересмотр хирургических вмешательств. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(2):73-89.
3. Горин Д.С., Смирнов А.В. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.)*. 2016; 2: 18–23.
4. Горин Д.С., Захарова М.А., Смирнов А.В., Кригер А.Г. Ошибки диагностики внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;2:96-100.
5. Егоров В.И., Вишневский В.А., Кармазановский Г.Г. с соавт. Возможности методов визуализации для определения объема резекции поджелудочной железы при неинвазивной внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли ветвей главного панкреатического протока // *Анналы хирургической гепатологии*. 2008;13(3):226.
6. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Кочатков А.В. с соавт. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы - трудности и ошибки диагностики и лечения // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;8:24-32.
7. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Горин Д.С. с соавт. Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2012;17(1):7-24.
8. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Ротин Д.Л. Ключевые моменты патологоанатомического исследования опухолей поджелудочной железы в рамках современной морфологической классификации // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24(3):12–21.

9. Пономарь С. А., Скипенко О.Г., Секачева М.И. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009;7:62-66.
10. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Щеголев А.И. Редкие кистозные образования поджелудочной железы: дифференциальная лучевая диагностика // Украинский журнал хирургии. 2013; 3(22):99-115.
11. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Егоров В.И. с соавт. Лучевые методы диагностики внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей // Анналы хирургической гепатологии. 2009;14(3):69-79.
12. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T et al. Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg.* 2016 Jan;263(1):162-77.
13. Amato E, Molin MD, Mafficini A et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *J Pathol.* 2014 Jul;233(3):217-27.
14. Aronsson L, Andersson R, Ansari D. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas - epidemiology, risk factors, diagnosis, and management. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Aug;52(8):803-815.
15. Basturk O, Hong SM, Wood LD et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2015 Dec;39(12):1730-41.
16. Berland LL, Silverman SG, Gore RM et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010 Oct;7(10):754-73.
17. Brook OR, Beddy P, Pahade J et al. Delayed Growth in Incidental Pancreatic Cysts: Are the Current American College of Radiology Recommendations for Follow-up Appropriate? *Radiology.* 2016 Mar;278(3):752-61.

18. Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis*. 2014 Jun;46(6):479-93.
19. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013 Mar;62(3):339-47
20. Caponi S, Vasile E, Funel N et al. Adjuvant chemotherapy seems beneficial for invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):396-403.
21. Capurso G, Boccia S, Salvia R et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) Study Group. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):1003-9.
22. Capurso G, Crippa S, Vanella G et al. Factors Associated With the Risk of Progression of Low-Risk Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2022933.
23. Castellano-Megías VM, Andrés CI, López-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol*. 2014 Sep 15;6(9):311-24.
24. Choi SY, Kim JH, Yu MH et al. Diagnostic performance and imaging features for predicting the malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a comparison of EUS, contrast-enhanced CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1449-1458.
25. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):845-847.
26. Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;8(2):213-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.001.

27. Crippa S, Pergolini I, Rubini C et al. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2016 Apr;159(4):1041-9.
28. Dal Borgo C, Perri G, Borin A et al. The Clinical Management of Main Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Dig Surg* 2019; 36: 104-110.
29. Del Chiaro M, Besselink MG, Scholten L et al. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789-804.
30. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013 Sep;45(9):703-11.
31. Fong ZV, Castillo CF. Intraductal papillary mucinous adenocarcinoma of the pancreas: clinical outcomes, prognostic factors, and the role of adjuvant therapy. *Viszeralmedizin* 2015;31:43-6.
32. Furukawa T, Hatori T, Fujita I et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:509–516.
33. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch*. 2005 Nov;447(5):794-9.
34. Gaujoux S, Salenave S, Ronot M. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):E97-101.
35. Goh BK, Lin Z, Tan DM et al. Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients. *Surgery*. 2015 Nov;158(5):1192-202.
36. Haban G. Papillomatosis and carcinoma of the ductal system of the pancreas. *Virchows Arch. A Pathol. Anat*. 1936: 297, 207–220.

37. Hasan A, Visrodia K, Farrell JJ, Gonda TA. Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4405-4413.
38. He J, Cameron JL, Ahuja N et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg*. 2013 Apr;216(4):657-65; discussion 665-7.
39. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004 Aug;28(8):977-87.
40. Hsiao CY, Yang CY, Wu JM et al. Utility of the 2006 Sendai and 2012 Fukuoka guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A single-center experience with 138 surgically treated patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4922.
41. Hwang DW, Jang JY, Lee SE et al. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Jan;397(1):93-102.
42. Ideno N, Ohtsuka T, Kono H et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with distinct pancreatic ductal adenocarcinomas are frequently of gastric subtype. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):141-51.
43. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2010;251:70–75.
44. Jabłońska B, Szmigiel P, Mrowiec S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Current diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Dec 15;13(12):1880-1895.
45. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005 Mar;61(3):363-70.

46. Jang JY, Kim SW, Lee SE et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):199-205.
47. Jarry J, Belleannee G, Rault A et al. Can an intraductal papillary mucinous tumor be a potential indicator of concurrent adenocarcinoma of the pancreas? *JOP* 2010;11:55–57.
48. Jeon SK, Kim JH, Yoo J et al. Assessment of malignant potential in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas using MR findings and texture analysis. *Eur Radiol* 2021; 31: 3394-3404.
49. Jeurnink SM, Vleggaar FP, Siersema PD. Overview of the clinical problem: facts and current issues of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2008 Nov;40(11):837-46.
50. Kaiser J, Scheifele C, Hinz U et al. IPMN-associated pancreatic cancer: Survival, prognostic staging and impact of adjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Dec 11:S0748-7983(21)00956-2.
51. Kang MJ, Jang JY, Lee KB et al. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatotomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg*. 2014 Aug;260(2):356-63.
52. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2339-49.
53. Kim KW, Park SH, Pyo J et al. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2014 Jan;259(1):72-81.
54. Kim YI, Shin SH, Song KB et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: single-center experience with 324 patients who underwent surgical resection. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2015 Aug;19(3):113-20. doi: 10.14701/kjhbps.2015.19.3.113.

55. Kimura W, Nagai H, Kuroda A et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1995 Dec;18(3):197-206.
56. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS et al. World Health Organization International. *Histological typing of tumors of the exocrine pancreas*. Berlin: Springer; 1996. p. 1–61.
57. Kobayashi G, Fujita N, Maguchi H et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan Pancreas Society multicenter study. *Pancreas* 2014;43:532–538.
58. Koh YX, Zheng HL, Chok AY et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2015 Mar;157(3):496-509.
59. Kosmahl M, Pauser U, Peters K et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch*. 2004 Aug;445(2):168-78.
60. Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N et al. Combined pancreatic resection and pancreatic duct-navigation surgery for multiple lesions of the pancreas: intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1830–1833
61. Kwon W, Han Y, Byun Y et al. Predictive Features of Malignancy in Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 14;12(9):2618
62. Landa J, Allen P, D'Angelica M, Schwartz LH. Recurrence patterns of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas on enhanced computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Nov-Dec;33(6):838-43.
63. Lawrence SA, Attiyeh MA, Seier K, et al. Should Patients With Cystic Lesions of the Pancreas Undergo Long-term Radiographic Surveillance?: Results of 3024 Patients Evaluated at a Single Institution. *Ann Surg*. 2017 Sep;266(3):536-544.
64. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. KRAS, GNAS, and RNF43 mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis. *Springerplus* 2016; 5: 1172.

65. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR et al.. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc.* 2017 May;85(5):1025-1031.
66. Lim J, Allen PJ. The diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: has progress been made? *Updates Surg.* 2019 Jun;71(2):209-216.
67. Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Kloppel G. WHO Classification of Tumors. Lyon, IARC Press, 2000
68. Liu H, Cui Y, Shao J et al.. The diagnostic role of CT, MRI/MRCP, PET/CT, EUS and DWI in the differentiation of benign and malignant IPMN: A meta-analysis. *Clin Imaging* 2021; 72: 183-193.
69. Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahibi K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas. *N Am J Med Sci.* 2015 May;7(5):160-75.
70. Maire F, Hammel P, Terris B et al. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut.* 2002 Nov;51(5):717-22.
71. Marchegiani G, Andrianello S, Dal Borgo C et al.. Adjuvant chemotherapy is associated with improved postoperative survival in specific subtypes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas: it is time for randomized controlled data. *HPB (Oxford).* 2019 May;21(5):596-603.
72. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Sahara K et al. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Ann Surg.* 2015 May;261(5):976-83.
73. Marchegiani G, Salvia R; Verona EBM 2020 on IPMN. Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms: Major Inconsistencies With Available Evidence and Clinical Practice- Results From an International Survey. *Gastroenterology* 2021; 160: 2234-2238.
74. Matthaei H, Norris AL, Tsiatis AC et al.. Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):326-33.

75. McCarty TR, Paleti S, Rustagi T. Molecular analysis of EUS-acquired pancreatic cyst fluid for KRAS and GNAS mutations for diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 1019-1033.e5.
76. Miller JR, Meyer JE, Waters JA et al. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB (Oxford)*. 2011 Nov;13(11):759-66.
77. Mino-Kenudson M, Fernández-del Castillo C, Baba Y et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut* 2011;60:1712–1720.
78. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K et al. Predictive Factors for the Metachronous Development of High-risk Lesions in the Remnant Pancreas After Partial Pancreatectomy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg*. 2016 Jun;263(6):1180-7.
79. Mönnings P, Belyaev O, Uhl W et al. Criteria for Determining Malignancy in Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Based on Computed Tomography. *Digestion* 2016; 94: 230-239.
80. Mori Y, Ohtsuka T, Kono H et al. Management strategy for multifocal branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2012 Oct;41(7):1008-12.
81. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188.
82. Nakamura M, Miyasaka Y, Sadakari Y et al.. Comparison of guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasm: What is the next step beyond the current guidelines? *Ann Gastroenterol Surg*. 2017 Jun 16;1(2):90-98. doi: 10.1002/ags3.12012.
83. Nakao A, Fernández-Cruz L. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy: safety and long-term results. *Ann Surg*. 2007;246(6):923-931.
84. Nakata K, Ohuchida K, Aishima S et al. Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal

invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis. *Pancreas* 2011;40:581–587.

85. Ohashi K, Tajiri H, Gondo M et al. A case of cystadenocarcinoma of the pancreas forming bilio-pancreatic fistula. *Prog Dig Endosc* 1980;17:261–264.

86. Ohashi KMY, Maruyama M. Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater (in Japanese). *Prog Dig Endosc*. 1982;20:348–351.

87. Osako M, Yonezawa S, Siddiki B, Huang J, Ho JJ, Kim YS, Sato E. Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in human pancreatic tumors. *Cancer*. 1993 Apr 1;71(7):2191-9.

88. Pérez-Cuadrado-Robles E, Uribarri-González L, Borbath I et al.. Risk of advanced lesions in patients with branch-duct IPMN and relative indications for surgery according to European evidence-based guidelines. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 882-886.

89. Pugliese L, Keskin M, Maisonneuve P et al. Increased incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with IPMN: Fact or fiction? A critical systematic review. *Pancreatol*. 2015 May-Jun;15(3):209-16.

90. Pulvirenti A, Margonis GA, Morales-Oyarvide V et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Have IAP Consensus Guidelines Changed our Approach? Results from a Multi-institutional Study. *Ann Surg*. 2021 Dec 1;274(6):e980-e987.

91. Qi X, Zhao X, Su J et al. Malignant transformation and overall survival of morphological subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A network meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015 Oct;26(8):652-7.

92. Raut CP, Cleary KR, Staerkel GA et al.. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival. *Ann Surg Oncol*. 2006 Apr;13(4):582-94.

93. Rezaee N, Barbon C, Zaki A et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2016 Mar;18(3):236-46.

94. Roch AM, Ceppa EP, Al-Haddad MA et al. The natural history of main duct-involved, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: parameters predictive of progression. *Ann Surg*. 2014 Oct;260(4):680-8; discussion 688-90.
95. Rosenblatt R, Dorfman V, Epelboym I et al. Demographic features and natural history of intermediate-risk multifocal versus unifocal intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):478-83.
96. Sahani DV, Kambadakone A, Macari M et al. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):343-54.
97. Serafini S, Sperti C, Brazzale AR et al. The Role of Positron Emission Tomography in Clinical Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 27;12(4):807.
98. Schmidt CM, White PB, Waters JA et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):644-51; discussion 651-4
99. Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg*. 2008 Jul;143(7):639-46; discussion 646.
100. Sessa F, Solcia E, Capella C et al. Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: An investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients. *Virchows Arch*. 1994;425:357-67
101. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc*. 2016 Jun;83(6):1107-1117.e2.
102. Srinivasan N, Teo JY, Chin YK et al.. Systematic review of the clinical utility and validity of the Sendai and Fukuoka Consensus Guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 497-504.

103. Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N et al. Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol*. 2008;43(3):181-5.
104. Takanami K, Hiraide T, Tsuda M et al. Additional value of FDG PET/CT to contrast-enhanced CT in the differentiation between benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with mural nodules. *Ann Nucl Med*. 2011 Aug;25(7):501-10.
105. Takano S, Fukasawa M, Kadokura M et al. Mutational Patterns in Pancreatic Juice of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Concomitant Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2019 Sep;48(8):1032-1040.
106. Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N et al. Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas diagnosed during every-6-month surveillance after resection of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: a case report. *JOP* 2013;14:450–453.
107. Tamura K, Ohtsuka T, Matsunaga T et al. Assessment of clonality of multisegmental main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on GNAS mutation analysis. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):277-84.
108. Tanaka M, Chari S, Adsay V et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006;6(1-2):17-32.
109. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012 May-Jun;12(3):183-97.
110. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):738-753.
111. Tanaka M. Thirty Years of Experience with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: From Discovery to International Consensus. *Digestion* 2014; 90:265-272.
112. Tanaka M. Clinical Management and Surgical Decision-Making of IPMN of the Pancreas. *Methods Mol Biol*. 2019; 1882:9-22.

113. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 2010; 39:36–40.
114. Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology* 2010; 10:173–178.
115. Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? *Pancreas*. 2003 Apr;26(3):e55-8.
116. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1561-5.
117. Vege SS, Ziring B, Jain R et al. American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):819-22; quiz12-3.
118. Vilas-Boas F, Macedo G. Management Guidelines for Pancreatic Cystic Lesions: Should we Adopt or Adapt the Current Roadmaps? *J Gastrointest Liver Dis*. 2019 Dec 9;28(4):495-501.
119. Waters JA, Schnelldorfer T, Aguilar-Saavedra JR et al. Survival after resection for invasive intraductal papillary mucinous neoplasm and for pancreatic adenocarcinoma: a multi-institutional comparison according to American Joint Committee on Cancer Stage. *J Am Coll Surg*. 2011 Aug;213(2):275-83.
120. Werner J, Fritz S, Buchler MW. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas—a surgical disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:253–259.
121. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:21188–21193.
122. Wu J, Matthaei H, Maitra A. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 2011 Jul 20;3(92):92ra66.

123. Wu J, Wang Y, Li Z, Miao H. Accuracy of Fukuoka and American Gastroenterological Association Guidelines for Predicting Advanced Neoplasia in Pancreatic Cyst Neoplasm: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Dec;26(13):4522-4536.
124. Wu YHA, Oba A, Beaty L et al. Ductal Dilatation of ≥ 5 mm in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Should Trigger the Consideration for Pancreatectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review of Resected Cases. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 22;13(9):2031.
125. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. 2011 May;40(4):571-80.
126. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002;2:484–490.
127. Yamaguchi K, Nakamura K, Yokohata K et al. Pancreatic cyst as a sentinel of in situ carcinoma of the pancreas. Report of two cases. *Int J Pancreatol*. 1997 Dec;22(3):227-31.
128. Yogi T, Hijioka S, Imaoka H et al. Risk factors for postoperative recurrence of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on a long-term follow-up study: proposals for follow-up strategies. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Oct;22(10):757-65.
129. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH et al. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas: an update of a nationwide survey in Korea. *Pancreas*. 2008 Oct;37(3):254-8.
130. Yoshioka T, Shigekawa M, Ikezawa K et al. Risk Factors for Pancreatic Cancer and the Necessity of Long-Term Surveillance in Patients With Pancreatic Cystic Lesions. *Pancreas*. 2020 Apr;49(4):552-560

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПМО – внутривнутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль

ДР – дистальная резекция

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МЦА – муцинозная цистаденома

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПП – проток поджелудочной железы

ПЭ – панкреатэктомия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СЦА – серозная цистаденома

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография