

ВНУТРИПРОТОВАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ МУЦИНОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Проанализировать данные литературы по вопросам, связанным с эпидемиологией, патогенезом, диагностикой, особенностями клинической картины и возможными способами лечения внутрипротоковой папиллярной опухоли поджелудочной железы.

Последние литературные данные. Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли являются относительно редкими, частота их встречаемости составляет до 1% от всех экзокринных опухолей ПЖ. Эта опухоль характеризуется внутрипротоковой пролиферацией муцинпродуцирующих клеток, располагающихся в виде папилл. Клинические проявления включают симптомы острого и/или хронического панкреатита, реже опухоль диагностируется случайно. Методика первичного диагностического скрининга, как и при других опухолях ПЖ, являются УЗИ, КТ. Наличие внутрипротоковых разрастаний наиболее точно диагностируется при ЭУС и МРПХГ. Всем больным внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью показано хирургическое лечение.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, панкреатит.

SUMMARY

Data of the literature on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, peculiarities of the symptoms and the treatment of the intraduct papillar pancreatic tumor, are analyzed in this review. These tumors are rare, there are up to 1% of the exocrine pancreatic tumors. Intraduct proliferation of the mucinproducing cells, that are disposed as papillars is typical of these tumors. There are the symptoms of the acute or chronic pancreatitis, sometimes the diagnosis of this tumor is accidental. The main diagnostic methods are ultrasound (US) and computed tomography (CT). Endoluminal ultrasound (EUS) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)

are the main methods to reveal the intraduct growth. The surgical treatment is necessary for these patients.

Kew words: pancreas, intraduct papillar mucinous tumor, pancreatitis.

В последние годы все больше внимания исследователей привлекает внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы (ПЖ), что обусловлено значительным улучшением диагностики этих неоплазм, необычным клиническим течением, благоприятным прогнозом, неизученностью этиопатогенеза и неизвестной, но потенциально возможной трансформацией в протоковую цистаденокарциному. Впервые эта опухоль описана в 1982 году как неоплазма [6], характеризующаяся гиперпродукцией муцина, локализующаяся внутри протоков ПЖ с экзофитным ростом в виде папилл (так называемая триада

К. Ohashi). В течение последующего десятилетия появлялись единичные сообщения о выявлении муцинозных злокачественных опухолей ПЖ, однако отсутствие единого определения не позволяло классифицировать эти находки. Только в 1994 году F. Sessa и соавт. предложили для таких опухолей название *intraductal papillary-mucinous tumors* [9], которое вошло в общепринятую терминологию и используется до настоящего времени. Увеличивающееся с тех пор число публикаций, посвященных этой проблеме, по свидетельству R. Salvia и соавт., носит характер «эпидемиологического взрыва» [7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли являются относительно редкими, частота их встречаемости составляет до 1% всех экзокринных опухолей ПЖ. Однако растущий интерес к этим опухолям в последние годы, усовершенствование методик диагностики привели к некоторому увеличению ее выявляемости. Так, по данным M. Kosmahl и G. Kloppel [5], частота обнаружения внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей достигла 3% среди всех опухолей ПЖ, в то время как среди кистозных опухолей ПЖ — 18,3%. Аналогичная частота отмечена в обзоре M. G. Sarr и соавт., основанном на данных нескольких медицинских учреждений в США. Частота выявления этой неоплазмы колебалась в пределах 17–25% среди всех оперированных опухолей ПЖ за период 1998–2002 гг. [8]. В то же время в нескольких недавних исследованиях, проведенных в Италии, частота встречаемости этой опухоли составила всего 5% среди всех оперированных опухолей ПЖ за период 2001–2003 гг. [2].

Считается, что эти опухоли немногим чаще встречаются у мужчин, чем у женщин; возрастной диапазон при первичной диагностике составляет 37–80 лет (чаще 60–70 лет), средний возраст равен 64 годам [2, 10]. По мнению R. Salvia и соавт., истинная частота внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей значительно выше, поскольку многим больным устанавливается диагноз острого или хронического панкреатита [7]. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, средний возраст клинической манифестации этой опухоли составляет 64–70 лет, когда подавляющее большинство больных имеют тяжелые сопутствующие заболевания, каждое из которых может привести к смерти. Во-вторых, аутопсии выполняются не у всех больных, а если и выполняются, то при очевидной причине смерти (например, острый инфаркт миокарда) поджелудочной железе уделяется меньшее внимание. По нашему собственному опыту работы с различными отечественными патоморфологами, при отсутствии макроскопически или пальпаторно определяемой опухоли вскрытие ПЖ по вирсунгову протоку практически не проводится. Поскольку опухоль папиллярная, пропальпировать ее невозможно, в ряде случаев невозможно даже увидеть ее при осмотре макропрепарата (на поперечном срезе вирсунгова протока). Только лишь в том случае, если больной скончался от диагностированного обструктивного панкреатита, причина которого неясна, имеются реальные шансы диагностировать эту опухоль на аутопсии. В-третьих, внутрипротоковая папиллярная опухоль склонна к медленному прогрессированию. Аналогично с длительно персистирующими симптомами протекает и хронический панкреатит. При адекватной фармакотерапии и отсутствии

серьезного мониторинга (с использованием всех доступных методик визуализации) как исходно, так и в динамике течение заболевания может продолжаться несколько лет, пока не произойдет малигнизация со всеми вытекающими последствиями. В-четвертых, как ни печально это признавать, значительный вклад в гиподиагностику внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей вносит низкая осведомленность как практических врачей, так и некоторых морфологов о существовании этой опухоли.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Эта опухоль характеризуется внутрипротоковой пролиферацией муцинпродуцирующих клеток, располагающихся в виде папилл. При большом количестве папилл в пределах одного протока гиперсекреция муцина при затруднении оттока секрета может приводить к кистозному расширению вовлеченного в опухолевый процесс протока ПЖ. Если имеется несколько очагов опухолевого роста (фокальный или диффузный тип), может наблюдаться локальное расширение протоков ПЖ выше места сужения.

Клеточная атипия в зоне опухоли может варьировать от минимальной до тяжелой, что предполагает подразделение этих опухолей на аденомы, пограничные опухоли и интрадуктальные карциномы (то есть на доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли). Кроме того, клеточная дифференцировка может быть различной — интестинальный, панкреатобилиарный и онкокистозный типы. В большинстве своем внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли являются медленно растущими, однако в 30% случаев они становятся инвазивными и метастазируют. Наиболее часто встречаемая локализация опухоли — в ГПП в проекции головки ПЖ. Предполагается, что опухоли, возникшие из второстепенных протоков, имеют лучший прогноз, нежели те, что происходят из ГПП [5].

Однако до сих пор отсутствуют иммуногистохимические и молекулярные маркеры опухоли, недостаточно изучены механизмы изменчивости папиллярного компонента, степени секреции муцина, причин вариабельного распространения опухоли и т. п. В ряде случаев имеются объективные трудности в дифференцировании этой опухоли от других неоплазм, в частности, от панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanINs) [2], что даже явилось причиной появления в последние годы поправок к действующим классификациям, позволяющих отличать эти опухоли по различным признакам [4].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей в настоящее время остается загадкой. Интересен следующий факт: такая опухоль, ассоциированная с цистаденокарциномой, гистологически характеризуется наличием инвазивного компонента с трубчатой или муцинозной структурой. Тубулярная инвазия имеет сходство с протоковой цистаденокарциномой, в то время как муцинозная часть опухоли представлена коллоидом (муцинозная некистозная карцинома). Кроме того, внутрипротоковые папиллярные опухоли с тубулярной, подобной протоковой цистаденокарциноме, инвазией характеризуются панкреатобилиарным типом дифференцировки клеток, в то время как опухоль с муцинозноподобной инвазией характеризуется гастроинтестинальным фенотипом [5].

Исследования последних лет, до некоторой степени приоткрывающие завесу таинственности над патогенезом этой опухоли, посвящены изучению продукции муцина опухолевыми клетками. Было обнаружено, что опухоли с различной дифференцировкой опухолевых клеток (разным фенотипом) продуцируют разные муцины. Так опухоли с гастроинтестинальным фенотипом продуцируют MUC2, а опухоли с панкреатобилиарным фенотипом — только MUC1. Кроме того, был обнаружен третий тип опухоли, способный к одновременной продукции муцинов обоих типов, — MUC1 и MUC2. Эта разновидность впоследствии была названа онкокистозным подтипом внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли. Результаты этих исследований наводят на мысль, что термин внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль является собирательным понятием, объединяя в себе по крайней мере три достаточно близкие по строению разновидности опухоли, дифференцированные по иммунофенотипу секретируемого ими муцина. Наиболее часто встречается гастроинтестинальный MUC2-позитивный фенотип [5].

Гастроинтестинальный MUC2+ фенотип составляет одну иммунофенотипическую группу с MUC2+ коллоидной (муцинозной некистозной) карциномой, что предполагает возможность трансформации внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли в эту разновидность злокачественной неоплазмы. MUC1+ панкреатобилиарный тип, возможно, взаимосвязан с протоковой цистаденокарциномой. Третий тип протоковой папиллярной опухоли — онкокистозный, возможно, может озлокачествляться, трансформируясь в карциному, однако гистология и биология последней остаются неизученными. Молекулярные механизмы, включающиеся при нарушении регуляции гена MUC при внутрипротоковой папиллярной опухоли, остаются пока неизвестными. Возможно, они могут определяться другими

клетками, обуславливающими туморогенез этой опухоли. Это косвенно подтверждается различным прогнозом при разных типах папиллярной опухоли, поскольку, как мы отмечали выше, MUC2+ тип отличается более благоприятным течением. Существует предположение о существовании неидентифицированной в настоящее время мутации, которая играет роль в генезе интрадуктальной папиллярной муцинозной опухоли, основанное на факте частой ассоциации этих опухолей с другими внепанкреатическими злокачественными опухолями. Эта версия в некоторой степени подкрепляется вновь появляющимися фактами, в частности в ассоциации этой опухоли с синдромом Peutz — Jeghers [5].

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина. Клинические проявления включают симптомы острого и/или хронического панкреатита, реже (не более 35% случаев) опухоль диагностируется случайно [2, 5, 7, 10]. Частота тяжелых деструктивных панкреатитов при внутрипротоковой папиллярной опухоли небольшая и не превышает 2% случаев [7].

Большинство симптомов аналогичны таковым при хроническом панкреатите: боли в эпигастрии с постпрандиальным их усилением, диспепсические расстройства, астенические симптомы, признаки эндокринной и экзокринной недостаточности, похудание. Механическая желтуха осложняет течение опухоли в 20% случаев, косвенно свидетельствуя о злокачественном варианте опухоли [7, 10]. Крайне редко наблюдается асцит [7].

Частота ассоциации внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей и сахарного диабета достигает 11%, однако истинная причина развития диабета до сих пор не установлена [7]. Если речь идет о протоковой аденокарциноме, быстро распространяющейся по паренхиме ПЖ с замещением опухолевой тканью островков Лангерганса, то, как правило, говорят о панкреатогенном сахарном диабете, вторичном по отношению к раку ПЖ. При внутрипротоковых папиллярных опухолях инвазия в паренхиму ПЖ происходит не так часто и менее выражена, чем при раке, поэтому механизм диабета при этих неоплазмах не совсем понятен. Возможно, сахарный диабет развивается на фоне рецидивирующего обструктивного панкреатита, приводящего к воспалительным, деструктивным, кистозным, фиброзным и атрофическим изменениям как экзокринной, так и эндокринной паренхимы ПЖ.

Частота дефицита массы тела достигает 42%, что, как и при панкреатитах, обусловлено рядом причин. Во-первых, гиперпродукция муцина на ранних этапах развития опухоли может приводить к временной обструкции выводных протоков ПЖ, что в постпрандиальном периоде будет проявляться клинически болевым абдоминальным синдромом.

Дальнейший рост опухоли будет только усугублять эти явления по мере уменьшения просвета пораженного опухолью протока (или протоков). Поэтому большинство больных ограждает себя от приема пищи, предотвращая таким образом рецидив болевого абдоминального синдрома (ситофобия). Во-вторых, растущая опухоль имеет усиленный метаболизм, потребляя для собственных нужд все необходимое. Гиперметаболизм наблюдается и при сахарном диабете, осложняющем течение опухоли. В-третьих, нарушенный отток панкреатических ферментов в просвет ДПК приводит к развитию экзокринной панкреатической недостаточности, усугубляя всасывание нутриентов.

МЕТОДИКИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Методиками первичного диагностического скрининга, как и при других опухолях ПЖ, являются УЗИ и КТ. По мнению R. Salvia и соавт., эффективность диагностики существенно повышается при информированности врачей о существовании этой необычной неоплазмы [7]. Другим фактором, влияющим на эффективность диагностики, является локализация опухоли, блокирующая ГПП или более мелкие протоки.

Во всех случаях, когда при скрининговом УЗИ выявляется дилатация вирсунгова протока при отсутствии объективной причины блока (опухоль головки ПЖ больших размеров, холедохолитиаз, опухоль БДС и т. п.), а также при отсутствии анамнестических данных о ранее имевшей место патологии, потенциально способствующей развитию рубцовых изменений БДС и терминального отдела ГПП, в первую очередь имеет смысл думать о наличии у больного внутрипротоковой папиллярной опухоли. При диффузной форме опухоли может быть расширено несколько протоков, при сегментарной форме, как правило, один.

Другим важнейшим признаком внутрипротоковых папиллярных опухолей является распространенная атрофия паренхимы ПЖ, обычно пропорциональная степени протоковой дилатации. Далеко не всегда при УЗИ можно выявить четкие зоны внутрипротоковых блоков, а уж тем более определить, чем они вызваны — муциновыми «пробками» или папиллярными разрастаниями. Третий патогномичный признак опухоли — наличие гипоехогенных микро- или макрокистозных изменений паренхимы ПЖ по типу «пчелиных сот»; при этом взаимосвязь этих кист с дилатированными протоками при УЗИ наблюдается не всегда [7].

В ряде случаев у больных могут наблюдаться кальцификация и панкреатолитиаз, обусловленные как рецидивирующим панкреатитом, так и осаждением кальция в муциновых «пробках».

При КТ с контрастированием зона опухоли лучше накапливает контрастное вещество, чем окружа-

ющая паренхима. В просвете расширенного ГПП можно выявить гиперэхогенные включения, соответствующие муциновым «пробкам» или папиллярным разрастаниям.

При длительном течении опухоли, локализующейся в головке ПЖ, опухолевая инфильтрация вместе с кистозными изменениями протоков может достигать больших размеров, занимая всю головку железы. В результате может сдавливаться интрапанкреатический отдел общего желчного протока с развитием билиарной гипертензии. В ряде случаев у больных может появляться асцит, обусловленный пропотеванием жидкостного компонента кист в брюшную полость ввиду того, что стенка кист может быть достаточно тонкой, а давление внутри кист значительно большим, чем в брюшной полости [7].

Признаком озлокачествления опухоли является выраженная протоковая дилатация при отсутствии атрофических изменений паренхимы, особенно при наличии четко определяемых внутрипротоковых папиллярных разрастаний. Даже при начальных этапах малигнизации опухоли всегда присутствует кистозный ее компонент, что является чрезвычайно важным при проведении дифференциальной диагностики с протоковой аденокарциномой. Наличие кистозного расширения коллатеральных протоков в сочетании с внутрипротоковыми разрастаниями существенно упрощает диагностику диффузных форм. При сегментных формах результаты КТ не столь специфичны [7].

Несмотря на ряд условно специфичных признаков, которые могут выявляться при УЗИ, КТ и МРТ, ведущим является наличие внутрипротоковых папиллярных разрастаний. Ранее это наиболее точно диагностировалось только при ЭРХПГ, однако совершенствование программ для компьютерных и магнитно-резонансных томографов, появление ЭУС и МРПХГ позволяет в настоящее время с достаточной точностью выявлять внутрипротоковые разрастания. Достаточно чувствительным методом диагностики внутрипротоковых папиллярных опухолей является проведение МРПХГ с внутривенным введением секретина [7]. Самым современным методом диагностики, позволяющим осуществить визуальный осмотр ГПП, произвести биопсию опухоли, является вирсунгоскопия, дополняющая проведение ЭУС.

Дифференциальный диагноз с первичными панкреатитами основан на возрастном критерии (в среднем 42 года при рецидивирующем хроническом панкреатите), половом критерии (панкреатитом, не связанным с очевидной патологией билиарного тракта, страдают преимущественно мужчины), а также на факте отсутствия у многих больных внутрипротоковой папиллярной опухоли.

лью отягощенного анамнеза по злоупотреблению алкоголем и табакокурению [7].

Дифференциальная диагностика с серозной цистаденомой достаточно трудна и базируется на возрастных (при цистаденомах средний возраст диагностики на 10 лет меньше), половых (цистаденома встречается у женщин в 7 раз чаще) отличиях и более благоприятном течении (чаще латентном) цистаденомы. Локализация опухоли, демографические признаки, образ жизни не позволяют дифференцировать эти кистомы. При внутрипротоковой папиллярной опухоли чаще регистрируются симптомы и осложнения, чем при цистаденомах.

Дифференциальная диагностика с муцинозной цистаденомой также трудна, однако целесообразность дифференциального диагноза имеет меньшее значение, поскольку в обоих случаях показано радикальное оперативное лечение. Также имеются некоторые возрастно-половые, клинические и топографические отличия, поскольку муцинозная цистаденома встречается в подавляющем большинстве случаев у женщин среднего возраста, в 93% случаев локализуется в теле и хвосте ПЖ, практически всегда протекает бессимптомно [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Balcom, J. H. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization/J. H. Balcom, D. W. Rattner, A. L. Warshaw et al.//Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136. — P. 391–398.
2. Balzano, G. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: incidence, clinical findings and natural history/G. Balzano, A. Zerbi V. Di Carlo//JOP. J. Pancreas (Online). — 2005. — Vol. 6, Suppl. 1. — P. 108–111.
3. Buchler, M. W. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy/M. W., Buchler M. Wagner, B. M. Schmied et al.//Arch. Surg. — 2003. — Vol. 138. — P. 1310–1314.
4. Hruban, R. H. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms/R. H. Hruban, K. Takaori, D. S. Klimstra et al.//Am. J. Surg. Pathol. — 2004. — Vol. 28. — P. 977–987.
5. Kosmahl, M. Spectrum and classification of cystic tumors of the pancreas/M. Kosmahl, G. Kloppel//Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons/Eds.: J. E. Dominguez-Munos, P. Malfertheiner. — Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing Ltd., 2005. — P. 479–487.

ЛЕЧЕНИЕ

Всем больным внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью показано хирургическое лечение. Предложены методики панкреатодуоденальной резекции и панкреатэктомии, несмотря на высокий средний возраст больных (65–70 лет), имеющих коморбидный фон. Всем больным до операции должен быть установлен морфологический диагноз. Считается, что ориентация на оперативное лечение у всех больных в обязательном порядке вполне оправдана, поскольку даже при доброкачественной папиллярной опухоли на момент первичного установления диагноза имеется высокий риск малигнизации в будущем, а также высокий риск рецидивирующего обструктивного панкреатита, грозного своими осложнениями [7]. В специализированных центрах, занимающихся хирургией ПЖ, летальность после панкреатодуоденальной резекции при внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолях не превышает 5%, при дистальной резекции летальные случаи, как правило, не регистрируются вовсе [1,3].

6. Ohashi, K. Four cases of mucin-secreting pancreatic cancer/K. Ohashi, Y. Murakami, M. Muruyama et al.//Prog. Dig. Endosc. — 1982. — Vol. 20. — P. 348–351.
7. Salvia, R. Diagnosis and differential diagnosis of pancreatic cystic tumors/R. Salvia, I. Frigerio, C. Bassi et al.//Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons/Eds.: J. E. Dominguez-Munos, P. Malfertheiner. — Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing Ltd., 2005. — P. 488–496.
8. Sarr, M. G. Primary cystic neoplasms of the pancreas. Neoplastic disorders of emerging importance-current state-of-the-art and unanswered questions/M. G. Sarr, M. Murr, T. C. Smyrk et al.//J. Gastrointest. Surg. — 2003. — Vol. 7. — P. 417–428.
9. Sessa, F. 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/F. Sessa, E. Solcia, C. Capella et al.//Virchows Arch. — 1994. — Vol. 425. — P. 357–367.
10. Sohn, T. A. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience/T. A. Sohn, C. J. Yeo, J. L. Cameron et al.//Ann. Surg. — 2004. — Vol. 239. — P. 788–797.