

# ВАРИАНТ ВНУТРИПРОТОВОКОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТУБУЛОПАПИЛЛЯРНЫМ РОСТОМ И СКУДНОЙ ВЫРАБОТКОЙ МУЦИНА

*О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова, Е.Н. Гордиенко, А.И. Артемьев*

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Внутрипротоковые тубулопапиллярные опухоли – редкие опухоли, которые составляют меньше 1% всех экзокринных опухолей поджелудочной железы и меньше 3% всех внутрипротоковых новообразований поджелудочной железы. Впервые выделены только в последней редакции гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) и отнесены к группе предзлокачественных опухолей поджелудочной железы. В данной статье представлен случай внутрипротоковой тубулопапиллярной опухоли поджелудочной железы у женщины 67 лет. Решить вопрос о выборе правильной тактики лечения пациентов с такими нозологиями из-за их чрезвычайной редкости трудно. Прогноз не ясен. Несомненно, у пациентов с внутрипротоковой тубулопапиллярной опухолью без инвазивного компонента прогноз более благоприятный по сравнению с внутрипротоковой тубулопапиллярной опухолью в сочетании с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы.

*Ключевые слова:* внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль, внутрипротоковая опухоль, поджелудочная железа

В группе первичных внутрипротоковых новообразований поджелудочной железы (ПЖ) выделены панкреатическая интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) и внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль (ВТПО). Вторичное вовлечение протоков ПЖ обнаружено при протоковой аденокарциноме и протоковым варианте ацинарно-клеточной карциномы.

В литературе описаны необычные случаи внутрипротоковых опухолей ПЖ с преимущественным тубулопапиллярным ростом без признаков ацинарной дифференцировки опухолевых клеток и без заметной выработки муцина. Данные новообразования получили название «внутрипротоковые тубулопапиллярные опухоли», выделенные только в последней редакции гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) и отнесены к группе предзлокачественных опухолей поджелудочной железы [1]. Для ВТПО характерны основные признаки: 1) тесно прилегающие тубулярные железы с тяжелой дисплазией эпителия; 2) сосочковые разрастания внутри, но без обструкции главного панкреатического протока; 3) отсутствие видимого муцина; 4) отсутствие ацинарной дифференцировки опухолевых клеток; 5) очаги некроза [12].

ВТПО – редкие опухоли, составляющие меньше 1% всех экзокринных опухолей ПЖ и меньше 3% всех

внутрипротоковых новообразований ПЖ [1]. В литературе описано около 35 случаев ВТПО. Возраст пациентов варьирует от 26 до 84 лет (средний возраст – 56 лет), распределение по половой принадлежности примерно равно [3]. Специфические клинические симптомы не выявлены. Как правило, больные жалуются на абдоминальную боль, тошноту, рвоту. В 6 описанных случаях симптомы полностью отсутствовали и опухоль была диагностирована случайно [14]. Онкомаркеры в пределах нормы. Опухоль чаще локализуется в головке ПЖ, в 30% описанных случаев отмечено диффузное поражение железы. При макроскопическом исследовании опухоль размером от 1 до 15 см (средний размер – 4,7 см), округлая, плотноэластичной консистенции, располагающаяся в расширенных панкреатических протоках, без слизи, с угревидными некрозами, иногда с обструкцией протоков [1, 11]. При микроскопическом исследовании опухоль построена из тесно прилегающих друг к другу тубулярных желез с сосочковыми разрастаниями и со скудным цитоплазматическим муцином. Некоторые протоки полностью облитерированы опухолевыми массами и выглядят как четко отграниченные солидные опухолевые гнезда, замурованные фиброзной стромой. Опухолевые клетки кубической или цилиндрической формы, с выраженными округло-овальными ядрами и заметными ядрышками и эозинофильно-амфифильной цитоплазмой, как правило с тяжелой дисплазией эпи-

теля. Митотическая активность в описанных случаях различна: от 1 до 9 митозов в 10 полях зрения [9]. В 30% описанных случаев в данных опухолях обнаружены KRAS мутации [3, 11], в одном случае – BRAF соматическая мутация [10]. В 50% случаев ВТПО сочетается с инвазивной протоковой аденокарциномой. В 4 описанных случаях ВТПО сочеталась с микрокистозной серозной цистаденомой ПЖ [14]. Во всех описанных случаях отсутствовали метастазы в регионарных лимфатических узлах. В 3 описанных случаях отмечена инвазия в стенку вены, желчного протока и стенку двенадцатиперстной кишки [12]. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия с антителами к цитокератинам 7 и 19, муцином типа 1. Негативны с антителами к цитокератину 20, муцинам 2 и 5АС типов и маркерам ацинарной (трипсин, химотрипсин) и эндокринной дифференцировки (хромогранин, синаптофизин). Индекс мечения с Ki-67 варьировал от 6 до 43%.

В связи с редкостью ВТПО ПЖ приводим клиническое наблюдение.

Больная А., 67 лет, госпитализирована в отделение хирургии в ФМБЦ ГНЦ им. А.И. Бурназяна с диагнозом «образование головки поджелудочной железы» для обследования и лечения. Болеет с сентября 2013 года, когда впервые отметила появление болевого абдоминального синдрома, тяжесть в правом подреберье, двукратную рвоту, общую слабость.

При компьютерной томографии органов брюшной полости в головке поджелудочной железы определяется дилатированный проток, открывающийся на малом дуоденальном соске. Он заполнен внутритривисветными васкуляризованными массами. Рядом отмечен блокированный проток, расширенный до 8 мм, без патологического содержимого. Еще один дилатированный до 11 мм и заполненный васкуляризованными массами проток определяется в крючковидном отростке, выпадающий в вирсунгов проток, который с этого уровня и до фатерова соска также заполнен патологическими массами. Проксимальнее вирсунгов проток расширен до 7 мм. В целом поджелудочная железа небольших размеров, дольчатого строения. Нельзя исключить локальное распространение васкуляризованных масс из протока крючковидного отростка в заднюю парапанкреатическую клетчатку. В печеночно-двенадцатиперстной связке определяются лимфатические узлы размером до 11 мм. Печень обычной формы, размеров и структуры. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Дистальный отдел холедоха не визуализируется, сдавлен расширенной ампулой, заполненной васкуляризованными массами. Желчный пузырь не увеличен, без рентгенконтрастных включений. Селезенка не увеличена, структура однородная.

Заключение. Признаки интрадуктальной папиллярной муцинозной опухоли с поражением протоков головки железы и частично вирсунгова протока. Лимфаденопатия печеночно-двенадцатиперстной связки.

*УЗИ органов брюшной полости.* Печень не увеличена. Желчный пузырь обычного размера, содержит анэхогенную желчь. Поджелудочная железа: в проекции головки в крючковидном отростке лоцируется гипозоногенное неоднородное образование 25×20×15 мм с нечеткими контурами, неоднородное, блокирующее главный панкреатический проток. Вирсунгов проток расширен до 5 мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Онкомаркеры в пределах нормы.

На основании клинической картины заболевания и результатов комплексного лучевого исследования поставлен диагноз «опухоль головки поджелудочной железы T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>». Пациентка прооперирована 23 октября 2013 года. Во время операции при ревизии поджелудочная железа нормальных размеров, уплотнена, дольчатость сглажена. Пальпаторно в области головки ПЖ опухолевидное образование до 5 см в диаметре. В гепатодуоденальной связке умеренная лимфаденопатия. Отдаленные метастазы не выявлены. Выполнена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Макропрепарат представлен органокомплексом: резецированной головкой поджелудочной железы 7×4,5×4 см, частью желудка и отрезком тонкой кишки. На разрезе ткань железы желтовато-сероватая, дольчатого вида. В области крючка головки ПЖ определяется мультицентричное образования размерами 1,5×1,5 см и 1,0×1,0 см беловато-сероватого цвета с четкими контурами. При гистологическом исследовании внутри протоков определяются тубулопапиллярные разрастания атипичных клеток с выраженным полиморфизмом, окруженные фиброзной стромой (рис. 1, 2). Опухоль в пределах поджелудочной железы. В краях резекции общего желчного и главного панкреатического протоков, а также на поверхностях железы элементов опухоали

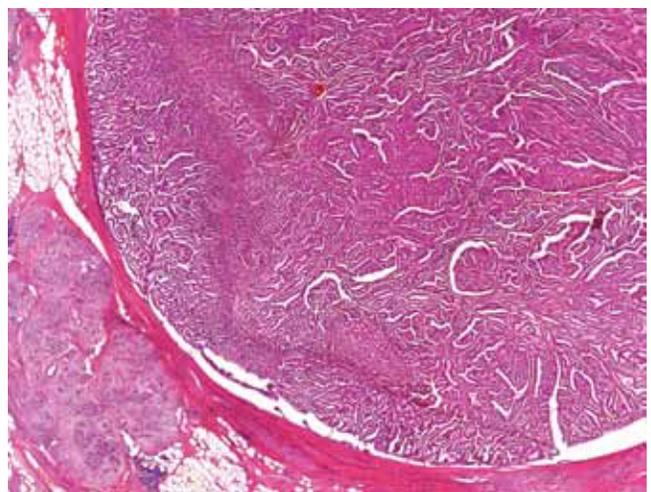


Рис. 1. ВТПО, внутри протока обнаружены тесно прилегающие друг к другу тубулярные железы с сосочковыми разрастаниями. Окраска гемтоксилином и эозином. × 200

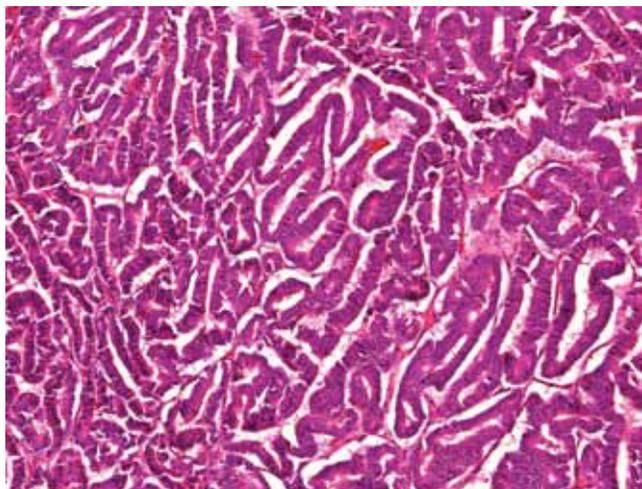


Рис. 2. ВТПО, тяжелая дисплазия эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

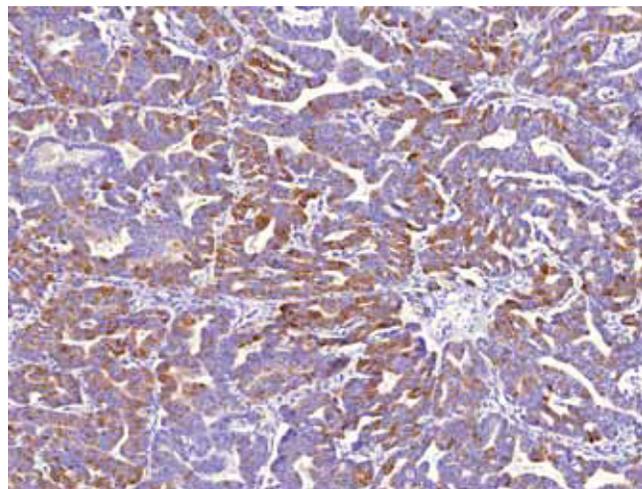


Рис. 3. ВТПО, ИГХ реакция с муцином типа 6. × 400

нет (R0). В 19 исследованных парапанкреатических лимфатических узлах метастазов нет (N0).

При иммуногистохимическом исследовании отмечена выраженная положительная реакция с вилином, фокально с муцином типа 6 (рис. 3), в отдельных неопластических клетках с CDX2 и муцином типа 2 (рис. 4). Отрицательная реакция с цитокератином 20, муцинами типов 1 и 5 АС. Индекс мечения с Ki-67 – 40% (рис. 5.)

**Заключение.** Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль поджелудочной железы с выраженной дисплазией эпителия (ICD-O 8503/2). Опухоль в пределах железы (pT1). В краях резекции опухолевого роста нет (R0). В 19 исследованных лимфоузлах (парапанкреатические) метастазов рака нет (pN0). Стадия IA.

Пациентка выписана с рекомендацией наблюдения у онколога и проведения химиотерапии.

Согласно 2-му изданию Japanese General Rules for the Study of Pancreatic Cancer, ВТПО классифицируют на внутрипротоковые тубулопапиллярные адено-

мы с низкой или умеренной степенью дисплазии и внутрипротоковые тубулопапиллярные карциномы с тяжелой дисплазией эпителия [4, 13]. Esposito et al. и Königsgrainer et al. описали случаи ВТПО с наличием микрокист – микрокистозная тубулопапиллярная карцинома как возможный вариант ВТПО [3,15].

Многие авторы сообщают, что данная опухоль довольно трудна для диагностики на предоперационном этапе [2, 5, 6, 7, 8]. В большинстве описанных случаев на основе данных КТ и МРТ внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль диагностирована как внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, как и в описанном нами случае. Некоторые авторы описывают возможность установления точного диагноза ВТПО после проведения ЭРХПГ [5, 6, 7].

Кроме того, ВТПО трудна для микроскопической диагностики. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью, протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, внутрипротоковым вариантом

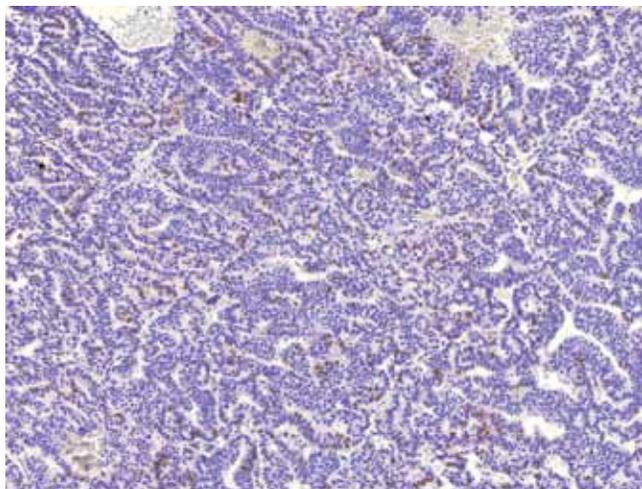


Рис. 4. ВТПО, ИГХ реакция с муцином типа 2. × 200

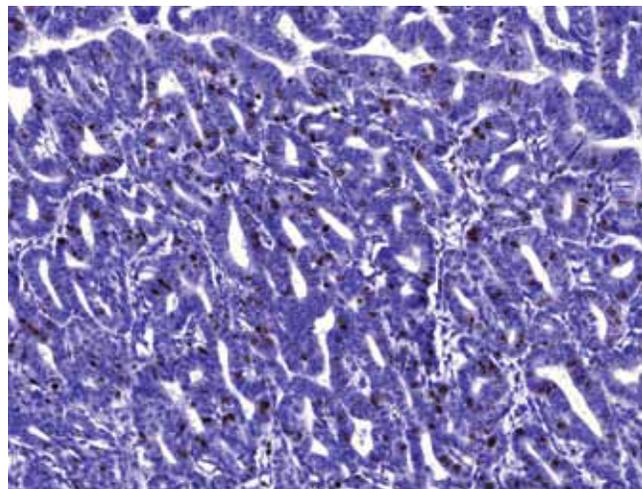


Рис. 5. ВТПО, ИГХ реакция с Ki-67. × 400

Таблица

## Дифференциально-диагностическая панель

	Макро-	Микро-	ИГХ	Дополнение
ВТПО	Солидная опухоль с участками некроза, без видимого муцина	Тубулопапиллярные структуры, некрозы	<i>Положительно</i> ЦК 7 и 19, муцин типа 1 и 6  <i>отрицательно</i> ЦК20, муцин типа 2 и 5AC	
ВПМО	Кистозно-расширенные протоки с видимым муцином	Папиллярная структуры, выраженный муцин, связь с протоками	<i>Положительно</i> муцин типа 1, 2, 5AC, 6	
ПАК	Солидная опухоль, плотная, белесоватого цвета	Железистые структуры, выраженная десмопластическая реакция стромы	<i>Положительно</i> ЦК7, муцин типа 1, 2, 5AC	Отсутствие внутрипротокового роста
АКК	Солидная опухоль, плотная, белесоватого цвета	Ацинарная дифференцировка	<i>Положительно</i> трипсин, химотрипсин	
Карцинома толстой кишки	Солидная опухоль, плотная, белесоватого цвета, участки некроза	Железистые структуры из клеток с базофильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами, некрозы	<i>Положительно</i> ЦК 19, 20, виллин, CDX2, фокально муцин типа 2  <i>отрицательно</i> муцин типа 1, 5AC и 6	В анамнезе колоректальный рак

ВТПО – внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль; ВПМО – внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль; ПАК – протоковая аденокарцинома; АКК – ацинарноклеточная карцинома; ИГХ – иммуногистохимия; ЦК – цитокератин.

ацинарноклеточной карциномы и метастазом колоректального рака (табл.).

Решить вопрос о выборе правильной тактики лечения пациентов с такими нозологиями из-за того, что они чрезвычайно редки, трудно. Прогноз не ясен. Несомненно, у пациентов с ВТПО без инвазивного компонента прогноз более благоприятный по сравнению с ВТПО в сочетании с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. 5-летняя выживаемость при ВТПО прослежена только в трети описанных случаев. Рецидив и отдаленные метастазы описаны у 20% больных, но даже в этих случаях выживаемость составила более 2 лет. Только в одном случае пациент умер через 7 месяцев после проведенного лечения от множественных метастазов в печень [12].

## Литература

1. *Bosman F.T.* WHO Classification of tumors of the digestive system // Lyon, 2010.
2. Imaging of intraductal tubular tumors of the pancreas / K. Ishigami et al // *Am J Roentgenol* 2008;191:1836–40.
3. Intraductal and cystic tubulopapillary adenocarcinoma of the pancreas--a possible variant of intraductal tubular carcinoma / I. Königsrainer et al. // *Pancreas*. 2008;36(1):92–5.
4. Intraductal carcinoma with complex fusion of tubular glands without Hisa macroscopic mucus in main pancreatic duct: Dilemma in classification / T. Nisa et al. // *Pathol Int* 2007;57:741–5.
5. Intraductal tubular adenocarcinoma of the pancreas diagnosed before surgery by transpapillary biopsy: case report and review / K. Ito et al. // *Gastrointest Endosc* 2005;61:325–9.
6. Intraductal tubular carcinoma in an adenoma of the main pancreatic duct of the pancreas head / K. Itatsu et al. // *J Gastroenterol* 2006;4:702–5.
7. Intraductal tubular carcinoma of the pancreas: a case report with the imaging findings / D.K. Oh et al. // *Korean J Radiol* 2008;9:473–6.
8. Intraductal tubular carcinoma of the pancreas: case report with review of literature / M. Hioki et al. // *Anticancer Research* 2010;30:4435–42.
9. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas on fine needle aspiration: Case Report with Differential Diagnosis / H. Guan et al. // *Diagn Cytopathol*. 2012 doi:10.1002/dc.22890.
10. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas with somatic BRAF mutation / T. Urata et al. // *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2012;5(6): 413–20.
11. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic study of 6 case / X.-Y. Chang et al. // *Chinese Journal of Pathology*, 2013; 42(4):248–51.
12. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms / H. Yamaguchi et al. // *Am J Surg Pathol*, 2009;33:1164–72.
13. Japan Pancreas Society: General rules for the study of pancreatic cancer, 2nd ed. 2002; Kanehara, Tokyo.

14. Kasugai H., Tajiri T., Takehara I. Intraductal Tubulopapillary Neoplasms of the Pancreas: Case Report and Review of the Literature // J Nippon Med Sch 2013;80:224–9.
15. Microcystic tubulopapillary carcinoma of the pancreas: a new tumor entity? / I. Esposito et al. // Virchows Arch, 2004;444:447–53.

## VARIANT OF INTRADUCTAL NEOPLASMS OF THE PANCREAS WITH TUBULOPAPILLARY PATTERN GROWTH AND SCANT PRODUCTION OF MUCIN

*O.V. Paklina, G.R. Setdikova, E.N. Gordienko, A.A. Artem'ev*

Intraductal tubulo-papillary tumors (IDTP) are rare tumors that are <1% of all exocrine pancreatic tumors and <3% of intraductal pancreatic neoplasms. First identified only in the latest edition histological classification of tumors of the gastrointestinal tract (WHO, 2010) and assigned to a group of premalignant tumors of the pancreas. This article presents a case intraductal tubulopapillary tumors with anaplastic carcinoma of the pancreas in women 67 years of age. It is difficult to decide on the choice of the right treatment strategy of patients with these entities that due to their extreme rarity. The prognosis is not clear. Undoubtedly, patients with IDTP without invasive component prognosis is more favorable compared with IDTP with ductal adenocarcinoma of the pancreas.

*Key word:* Intraductal tubulo-papillary tumors, intraductal neoplasms of the pancreas, pancreas

### Информация об авторах

Паклина Оксана Владимировна – докт. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением ГНЦ им. А.И. Бурназяна.  
Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.

Сетдикова Галия Равиловна – канд. мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГНЦ им. А.И. Бурназяна.  
Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.

Гордиенко Елена Николаевна – врач патологоанатомического отделения ГНЦ им. А.И. Бурназяна.  
Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.

Артемьев Алексей Игоревич – хирург Центра хирургии и трансплантологии ГНЦ им. А.И. Бурназяна.  
Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.

*Материал поступил в редакцию 18 сентября 2013 года.*