

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Сетдикова Галя Равилевна

**Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и  
периапулярных карцином гепато-панкреатодуоденальной зоны**

14.03.02– патологическая анатомия

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

д.м.н., О.В. Паклина

Москва, 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>ГЛАВА 1.</b>	<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	16
1.1.	Эмбриогенез поджелудочной железы	16
1.2.	Нормальная анатомия протоковой системы поджелудочной железы	19
1.3.	Пренеопластические повреждения протоковой системы	26
1.4.	Неопластические повреждения протоковой системы	28
1.4.1.	Внутрипротоковые опухоли ПЖ	28
1.4.1.1.	Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль	28
1.4.1.2.	Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль	31
1.4.1.3.	Внутрипротоковая онкоцитарная папиллярная опухоль	32
1.4.2.	Периампулярные аденокарциномы	33
1.4.2.1.	Протоковая аденокарцинома ПЖ	33
1.4.2.2.	Карцинома дистального отдела ОЖП	36
1.4.2.3.	Ампулярная карцинома	38
<b>ГЛАВА 2.</b>	<b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	42
2.1.	Материал исследования	42
2.2.	Методы исследования	45
2.2.1.	Макроскопическое исследование	45
2.2.2.	Гистологическое исследование	45
2.2.3.	Иммуногистохимическое исследование	46
2.2.4.	Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH-метод)	47
2.2.5.	Электронная микроскопия	49
<b>ГЛАВА 3.</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	51
3.1.	Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей протоковой системы поджелудочной железы	51
3.1.1.	Внутрипротоковые опухоли	51

3.1.1.1.	Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли	51
3.1.1.2.	Внутрипротоковые тубуло-папиллярные опухоли	68
3.1.2.	Морфологическая характеристика периапулярных карцином	81
3.1.2.1.	Протоковая аденокарцинома ПЖ (ПАК)	81
3.1.2.2.	Карцинома дистального отдела общего желчного протока	106
3.1.2.3.	Карцинома малого дуоденального сосочка	108
3.1.3.	Морфологическая характеристика ампулярных карцином	113
3.2.	Дифференциальная диагностика опухолей протоковой системы поджелудочной железы	123
3.2.1.	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы vs. головчатый хронический панкреатит	124
3.2.2.	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы vs. ампулярная карцинома	137
3.2.3.	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы vs. дистальная холангиокарцинома	153
3.3.	Диссекция органокомплекса при неопластических процессах панкреатодуоденальной зоны	154
<b>ГЛАВА 4.</b>	<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	<b>171</b>
	<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>188</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>190</b>
	<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>191</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>192</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>215</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Ампулярный и периапулярные карциномы по частоте распространенности заболевания, потери трудоспособности и инвалидизации являются важной социально-экономической проблемой. Свыше 95% всех опухолей панкреатодуоденальной зоны приходится на протоковую аденокарциному поджелудочной железы [23, 33]. Протоковый рак поджелудочной железы входит в 4ку карцином с наименьшей пятилетней выживаемостью, несмотря на достигнутый прогресс за последние годы. Пятилетняя выживаемость больных протоковым раком поджелудочной железы (ПЖ) не превышает 5% и эта цифра неизменна в течение последних десятилетий [196]. Микроскопически радикальный характер проведенной операции по данным патологоанатомического исследования при протоковом раке поджелудочной железы, как правило, не исключает прогрессирования заболевания в ближайшее время [19]. Существующие химиотерапевтические режимы при распространенном раке поджелудочной железы, по-прежнему, ограничены, а гемцитабин пока является единственным признанным химиотерапевтическим препаратом для пациентов с прогрессирующим заболеванием в течение последних нескольких лет [213].

Ампулярная карцинома (АК) или карцинома большого дуоденального сосочка (БДС) двенадцатиперстной кишки (ДПК) составляет 0,5% от всех злокачественных опухолей ЖКТ [224]. По сравнению с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы АК обладает достоверно высокими показателями 5-летней выживаемости (до 70%), высокой радикальностью при резекциях (R-статус) и более низкой частотой рецидивов [53].

Карциномы дистального отдела общего желчного протока и малого сосочка двенадцатиперстной кишки представляют собой небольшую группу. Низкая частота распространения данных карцином отчасти объясняется неадекватной диссекцией и отсутствием стандартизированного, как

макроскопического, так и микроскопического исследования резецированного органокомплекса.

Резецированный органокомплекс после панкреатодуоденальной резекции представлен двенадцатиперстной кишкой (ДПК), частью общего желчного протока, начальным отделом тощей кишки и головкой поджелудочной железы, при ГПДР органокомплекс включает еще и антральный отдел желудка [17, 19, 30, 37]. В связи с развитием и увеличением количества хирургических вмешательств на поджелудочной железе панкреатодуоденальный комплекс (ПДК) все чаще доставляют в патологоанатомические отделения для морфологического исследования. При этом, четкие критерии диссекции органокомплекса при неопластических повреждениях протоковой системы отсутствуют, за исключением работ по диссекции при АК и ПАК поджелудочной железы [30, 216, 221]. Поэтому, внедрение алгоритма морфологического исследования резецированного органокомплекса позволит правильно оценить результаты хирургического лечения.

Таким образом, неременным залогом успешной диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе, опухолей панкреатодуоденальной зоны, является корректно обработанный, согласно стандартным протоколам, операционный материал для дальнейшего гистологического исследования.

**Степень разработанности темы исследования.** В современной гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) выделяют следующие гистологические варианты протоковой карциномы: коллоидный рак, гепатоидная карцинома, медуллярная карцинома, перстневидноклеточная карцинома, недифференцированный (анапластический), недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, а также смешанные формы [Cho S.H., 2005]. Недифференцированные раки ПЖ составляют 5% от всех гистологических вариантов ПАК.

Ампулярная карцинома (АК) или карцинома большого дуоденального сосочка (БДС) составляет 0,5% от всех злокачественных опухолей ЖКТ [Edge S.B., 2011.]. По сравнению с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы АК характеризуется достоверно высокими показателями 5-летней выживаемости (до 70%), высокой радикальностью при резекциях (R-статус) и более низкой частотой рецидивов. В последней редакции гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) ампулярные карциномы разделены на интраампулярную, периампулярную дуоденальную, смешанно-экзофитную, смешанно-язвенную формы, что основано на типе роста и вовлечении ампулы и периампулярной зоны двенадцатиперстной кишки [Zhou H., 2004]. Позднее, в 2011 году V.Adsay предложил классификацию АК, основанную на взаимосвязи макро- и микроскопических данных на следующие формы: интраампулярную (ИА), ампулярно-протоковую (АП), ампулярно-двенадцатиперстную (АД) и ампулярную не классифицируемую, т.е. не относящаяся к первым трем карциномам [Adsay V., 2012]. Ампулярные карциномы, классифицируемые таким образом отличаются по гистологическому типу, размеру опухолевого узла и прогнозу. Так, неблагоприятный прогноз отмечается у больных с ампулярно-протоковой карциномой, несмотря на их небольшой размер (3 летняя выживаемость – 32%). Гистологически классическая АК в 85-95% случаев представлена тубулярной формой роста. Различают два гистологических варианта ампулярных карцином в зависимости от различий в экспрессии муцинов и цитокератинов [Hruban, R.H., 2007]:

1. кишечный тип (КиТ) – карциномы, развивающиеся из кишечного эпителия, выстилающий БДС;
2. панкреато-билиарный тип (ПБТ), карциномы, развивающийся из эпителия дистальных отделов общего желчного и главного панкреатического протока, открывающихся в БДС;

Гистологически кишечный тип АК представлен тубулярными или криброзными структурами, аналогичными при аденокарциномах толстой кишки. Панкреато-билиарный вариант инвазивной АК гистологически сходен с аналогичными вариантами карциномами поджелудочной железы и желчных путей.

Карциномы дистального отдела общего желчного протока и малого дуоденального сосочка представлены небольшой группой. Низкая частота распространения данных карцином отчасти объясняется неадекватной диссекцией, и отсутствием стандартизированных, как макроскопического, так и микроскопического исследования резецированного органокомплекса.

Таким образом, согласно данным мировой литературы, заболеваемость ампулярным и периапулярными карциномами имеет в последние десятилетия отчетливую тенденцию к увеличению и «омоложению». Безусловно, отчасти это связано с развитием ранней (предоперационной) диагностики данных неопластических процессов. Несмотря на улучшение качества проводимого лечения выживаемость больных с протоковым раком поджелудочной железы, который занимает лидирующее место по частоте встречаемости среди опухолей панкреатодуоденальной зоны, остается на низком уровне, так 5-летняя выживаемость не превышает 5%.

Очевидно, что неперенным залогом успешной диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе опухолей панкреатодуоденальной зоны, является правильно обработанный операционный материал для дальнейшего гистологического исследования. Поскольку анатомически органы панкреатодуоденальной зоны располагаются близко друг к другу и гистологически неопластические изменения имеют сходное строение, то для достоверной их диагностики необходим унифицированный (стандартизированный) алгоритм морфологического исследования с подробным гистологическим протоколом.

Поскольку возрастает частота исследования морфологами толсто-игольных биоптатов при предоперационной диагностике неопластических процессов поджелудочной железы, необходимы четкие критерии дифференциальной диагностики между головчатым псевдотуморозным хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Существующие критерии являются недостаточно четкими для достоверного выявления протокового рака поджелудочной железы, что обуславливает необходимость поиска новых легко воспроизводимых и не требующих дополнительных затрат. Очевидно, что данные признаки могут быть найдены на основании углубленного изучения большого количества как ретро-, так и проспективного операционного материала с последующим применением на толсто-игольных биоптатах и с определением их диагностической ценности и эффективности.

Продолжаются дискуссии по поводу лечебной тактики при АК и протоковом раке поджелудочной железы в зависимости от их иммунофенотипа - кишечного или панкреатобилиарного. Ряд химиотерапевтов-онкологов до настоящего времени считают возможным применения различных схем лечения для кишечного и панкреатобилиарного типов как при АК, так и при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, несмотря на существенные различия прогностических показателей. При этом недооценивается источник развития неопластических процессов при данных карциномах, что диктует необходимость более глубокого и детального изучения, как самих карцином, так и протоковой системы поджелудочной железы в целом.

**Цель исследования:** Определить морфогенез и разработать дифференциально-диагностический алгоритм исследования гастропанкреатодуоденального комплекса при ампулярных и периампулярных карциномах панкреато-дуоденальной зоны.

Для достижения указанной цели были определены следующие **задачи**.

### **Задачи исследования**

1. Установить особенности эпителиального и стромального компонентов на основе морфологического и ультраструктурного анализа ампулярных и периапулярных карцином гепато-панкреатобилиарной зоны;
2. Оценить иммуногистохимическую экспрессию и определить чувствительность и специфичность цитокератинов 7, 20 и муцинов 1,2, 5АС типов в ампулярных и периапулярных карцином для определения иммунофенотипа опухоли;
3. Дать сравнительную характеристику флуоресцентной гибридизации *in situ* гена МУС в ампулярных и периапулярных карциномах;
4. Выявить различия кишечного иммунофенотипа у больных ампулярной карциномой и протоковой аденокарциномой после проведенного хирургического лечения на основе изучения морфогенеза данных опухолей.
5. На основании подробного исследования операционного материала разработать клиничко-морфологические критерии дифференциальной диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы при исследовании толсто-игольных биоптатов.
6. Разработать алгоритм морфологического исследования операционного материала, полученного при хирургических вмешательствах, для опухолей панкреатодуоденальной зоны.

### **Научная новизна**

Впервые показаны различия между фенотипом ампулярной карциномы и протокового рака поджелудочной железы по наличию aberrаций гена МУС. Установлено, что aberrации гена МУС характерны только для

периапулярных карцином с панкреато-билиарным иммунофенотипом, для которых свойственен более высокий злокачественный потенциал и низкая выживаемость, что позволяет использовать данный ген для дифференциальной диагностики апулярных и периапулярных карциномах в сомнительных случаях.

Выявлены различия истинного кишечного иммунофенотипа при апулярной карциноме и «неполной» кишечной метаплазии при протоковой аденокарциноме, что связано с локализацией данных новообразований, что позволяет осуществить более дифференцированный подход к лечению больных апулярными и периапулярными карциномами.

Показана биологическая значимость анапластического компонента при протоковом раке поджелудочной железы, как проявление эпителиального-мезенхимального перехода с изменением фенотипических свойств опухолевых клеток. Клетки анапластического компонента, в отличие от железистых опухолевых структур протоковой аденокарциномы поджелудочной железы диффузно экспрессируют виментин, рб3, гладкомышечный актин при очаговом сохранении цитокератина 7.

Разработаны дифференциально-диагностические критерии головчатого псевдотуморозного хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы при изучении толстоигольных биоптатов. Сложность дифференциальной диагностики новообразований поджелудочной железы при толсто-игольных биопсиях (core-biopsy), связана с ограниченностью поля исследования, выраженности фиброза железы (до 80% объема всего биоптата), который, как правило, хорошо развит как при хроническом панкреатите, так и при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. При проведении множественного регрессионного анализа выявлено, что достоверными признаками дифференциальной - диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы

являются: архитектура, форма желез, упорядоченность стромального компонента и наличие фигур митоза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования существенно уточняют и расширяют имеющиеся данные о морфогенезе ампулярных и периапулярных карцином. Проведенное исследование подтвердило необходимость выделения опухолей с анапластическим компонентом в отдельную группу, что позволит более дифференцированно подойти к лечению, поскольку у этой категории пациентов отмечено более раннее развитие локорегионарного рецидива. Анапластический компонент является проявлением эпителиального-мезенхимального перехода, который приводит к резистентности, как традиционной химиотерапии, так и таргетной, но учитывая возможность обратного мезенхимально-эпителиального перехода, возникают предпосылки для поиска таргетных препаратов, не только к раковым клеткам, но стромальному компоненту.

В результате комплексного морфологического исследования разработаны критерии дифференциальной диагностики при изучении толсто-игольных биоптатов хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, что позволит проводить корректную морфологическую диагностику при малом объеме диагностического материала.

Разработан стандартизированный (унифицированный) алгоритм и гистологический протокол детального морфологического исследования операционного материала резецированного органоконструкса при злокачественных опухолях протоковой системы поджелудочной железы. Внедрение в повседневную патологоанатомическую практику унифицированного алгоритма исследования резецированного органоконструкса при злокачественных опухолях протоковой системы

поджелудочной железы позволить достоверно оценить все прогностические факторы заболевания и выработать объективный стандартизированный междисциплинарный консенсус по данным нозологиям.

Разработанные протоколы детального гистологического заключения операционного материала при ампулярных и периапулярных карциномах могут быть использованы в практической деятельности патологоанатомов, хирургов и онкологов.

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

1. Кишечный иммунофенотип ампулярных и периапулярных карцином, определяется по наличию экспрессии муцина 2 типа, но различается, как гистологически, так и по своему злокачественному потенциалу. Выявленные различия между истинным кишечным иммунофенотипом при ампулярной карциноме и «неполной» кишечной метаплазией при периапулярных карциномах связаны с морфогенезом данных новообразований.
2. Биологическая агрессивность периапулярных карцином обусловлена особенностями морфогенеза, а именно наличием анапластического компонента. Анапластический компонент при периапулярных карциномах, в частности протоковом раке поджелудочной железы, является отражением эпителиально-мезенхимального перехода в опухоли.
3. Последовательный (унифицированный) алгоритм патологоанатомического исследования резецированного гастропанкреатодуоденального комплекса с соблюдением пошагового макроскопического и микроскопического анализа

позволяет дифференцировать ампулярные и периампулярные карциномы, что влияет на дальнейшее прогнозирование и лечение заболевания.

**Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02–патологическая анатомия, согласно пунктам 1,2,3,5 и 6**

### **Методология и методы исследования**

Методологически работа заключалась в системном подходе и комплексном анализе научных трудов как отечественных, так и зарубежных авторов, связанные с изучением проблемы ампулярных и периампулярных карцином. В работе были использованы современные морфологические методы: иммуногистохимический, флуоресцентная гибридизация *in situ*; электронная микроскопия, статистический анализ, что позволило выполнить поставленные цели и задачи.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования используются в работе патоморфологических отделов ряда лечебных учреждений г. Москвы: ГБУЗ Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России, Первая Градская больница имени Н.И. Пирогова, ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов основывается на использовании достаточного объема материала, адекватных для поставленных задач современных методах исследования, статистическом анализе выявленных изменений.

Основные материалы диссертации были представлены на: Российско-германском форуме "Фундаментальные основы и новые технологии в лечении заболеваний поджелудочной железы» (2013); 41-й Научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы» (2012); Всероссийском симпозиуме молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (2012); конференциях «Заболевания ампулярной области» (2014), «Редкие опухоли желудочно-кишечного тракта» (2015); 25th, 26th, 27th, 28th European Congress of Pathology (2013, 2014, 2015, 2016, 2017); конференции с Международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны» (2015); 1-м и 2-м Российском онкологическом научно-образовательном форуме с Международным участием «Белые Ночи - 2015, 2016» (Санкт-Петербург, 2015, 2016); 12th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (2016); конференции «Pancreas 2016» (Глазго, Великобритания, 2016); III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2016); V съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017).

## **Личный вклад автора**

Соискатель проводил разработку идеи работы, анализ литературных источников по данной проблеме, сформулировал цель и задачи. Самостоятельно выбрал методы исследования. По полученным результатам сформулировал научные и практические рекомендации. Подготовил

публикации по теме выполненной работы.

### **Публикации по теме работы**

По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа из них 22 в изданиях, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Получено 2 патента на изобретения.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 219 страницах машинописного текста, содержит 153 рисунка и 22 таблицы. Список литературы включает 226 источников, из них 44 –отечественных и 182 – иностранных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эмбриогенез поджелудочной железы

Как известно, формирование вентральной и дорсальной закладки поджелудочной железы происходит из энтодермы стенки первичной кишки (рис.1.) [5, 24, 25, 188]. Вентральный зачаток ПЖ возникает из передней стенки двенадцатиперстной кишки. Второй зачаток образуется из спинной стороны двенадцатиперстной кишки и формирует паренхиму железы [188]. В ходе формирования поджелудочной железы взаимодействуют три зачатка: дорсальный и два вентральных, при этом, один из вентральных выростов сливается с другим или фиброзируется [24, 25, 188].

В конце первого месяца внутриутробного развития происходит поворот первичной кишки вправо и приобретение ею С-образной формы. Вентральный зачаток движется по направлению к неподвижному дорсальному зачатку, зачатки сближаются и в дальнейшем сливаются друг с другом, образуя единый орган (рис.1Б-1В) [24, 25, 188].

Закладки поджелудочной железы представлены скоплениями эпителиоцитов, со всех сторон окруженные фиброзной тканью. Единая протоковая система развивается по мере слияния двух зачатков железы. В первом триместре беременности недифференцированные клетки поджелудочной железы имеют округло-овальную форму, в протоплазме располагаются ядра и недифференцированные органеллы, представляющие собою хаотично расположенные мембранные и гранулярные структуры.

Рисунок 1А

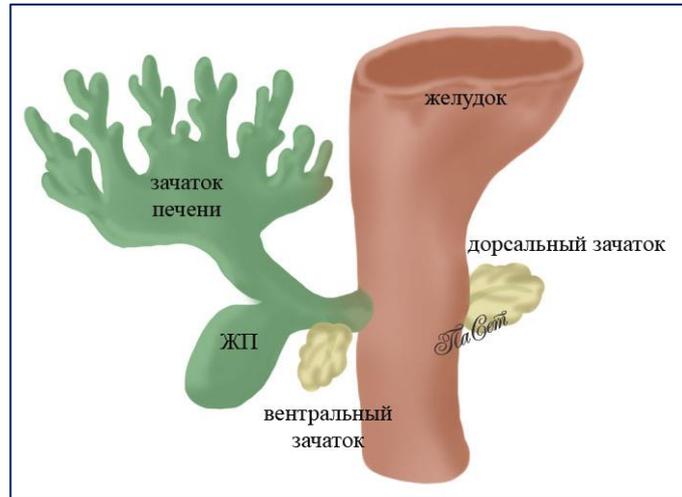


Рисунок 1Б

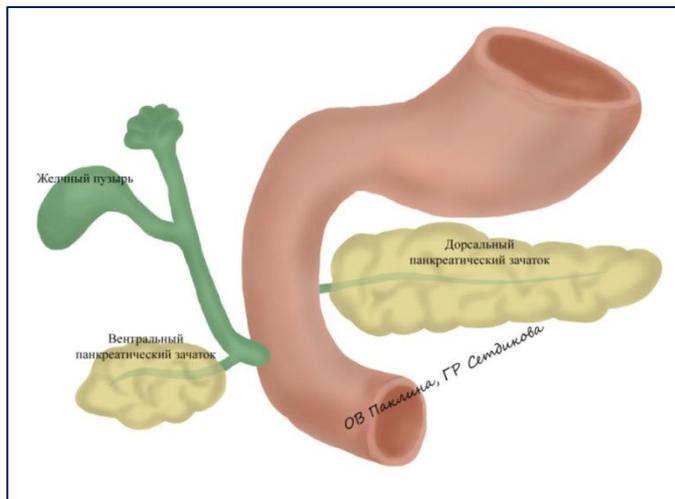


Рисунок 1В

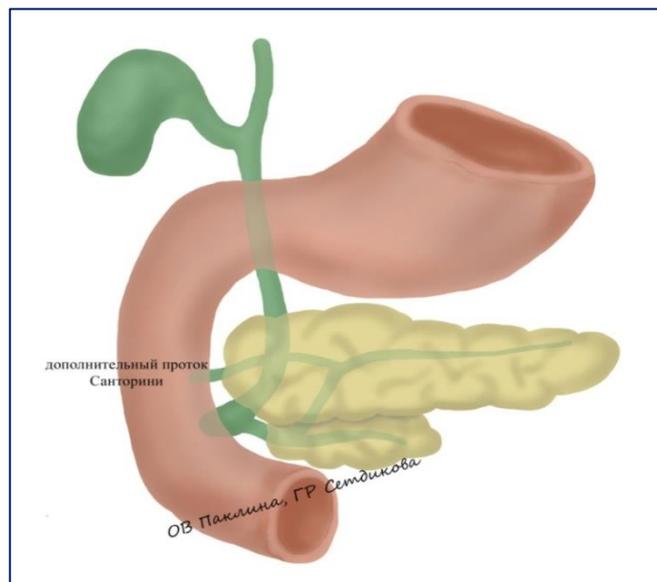


Рисунок 1 – Поэтапное формирование поджелудочной железы

При исследовании закладок ПЖ выявлено, что дорсальная поджелудочная железа - это передняя часть головки, тела и хвоста органа, в то время как вентральная ПЖ - задняя часть головки и крючковидный отросток [24, 25].

Паренхиматозная часть поджелудочной железы состоит из скоплений эпителиоцитов, окруженных мезенхимой [24, 25]. Согласно литературным данным в начале развития органа эпителиальная масса в виде сплошного тяжа врастает в прилежащую мезенхиму, дистальный конец данного первичного тяжа начинает ветвиться, тем самым образуя секреторную часть органа. Далее, в процессе развития, из разрастающейся системы эпителиальных тяжей, благодаря клеточной перегруппировке, формируется ветвящаяся система первичных выводных протоков, представляющих собой слепо заканчивающиеся эпителиальные трубочки, на концевых частях которых располагаются шишкообразные утолщения, образованные радиально расположенными клетками [24]. Данные утолщения, по мнению исследователей, являются прообразами концевых секреторных отделов, которые в процессе дальнейшей дифференцировки принимают характерное строение панкреатических ацинусов.

Влияние мезенхимы на эпителий поджелудочной и других желез отчасти связано с выделением мезенхимы волокнистого межклеточного белка – коллагена. Он не проникает в эпителиальные клетки, а лишь подстилает их, способствуя их поляризации.

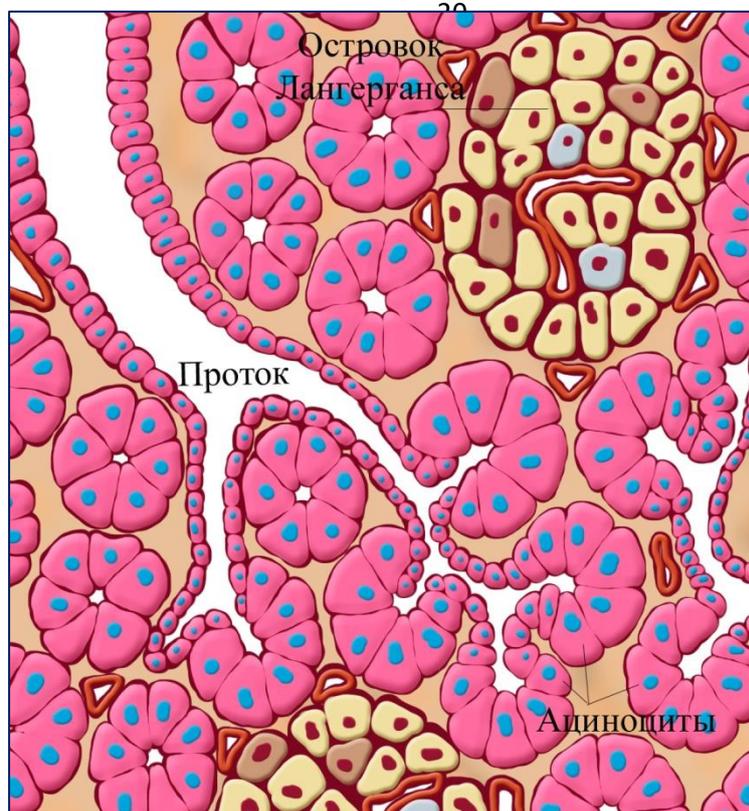
Основным элементом каркаса стромы поджелудочной железы на всех этапах пренатального онтогенеза являются аргирофильные волокна [24, 25, 188]. Ретикулярные волокна появляются в 6 недель внутриутробного развития, коллагеновые – у эмбриона 8 недель [24, 25, 43].

## **1.2. Нормальная анатомия протоковой системы поджелудочной железы**

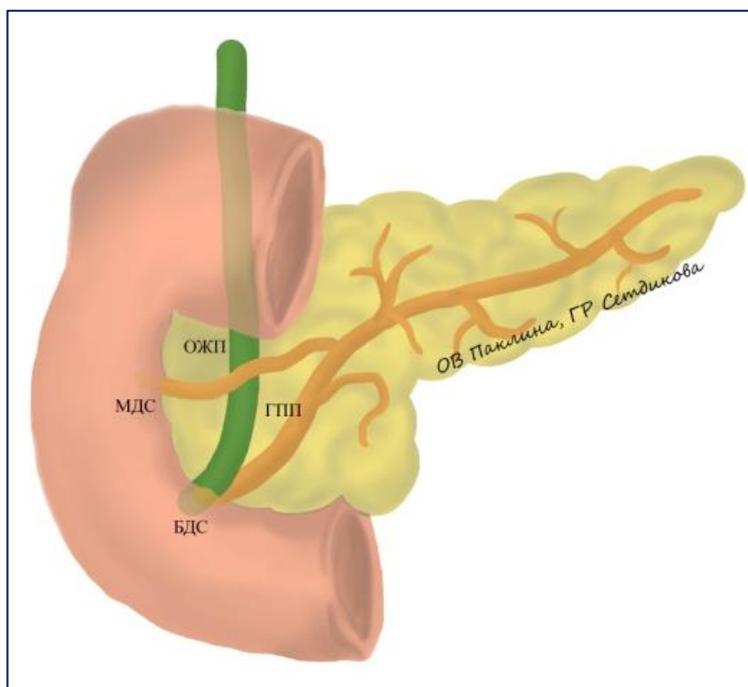
Протоковая система поджелудочной железы (ПЖ) складывается из основных коллекторов - главного и добавочного выводных протоков и открывающихся в них протоков первого порядка, которые образуются из протоков меньшего калибра. Главный панкреатический проток (ГПП), или вирсунгов проток начинается в области хвоста, проходит через тело и головку железы ближе к ее задней поверхности, впадает в просвет нисходящей части двенадцатиперстной кишки (ДПК) и открывается на ее большом сосочке [40]. ГПП ПЖ образуется путем слияния меж- и внутридольковых протоков, которые, в свою очередь, начинаются со вставочных протоков, расположенных внутри каждого ацинуса (рис.2). Длина ГПП – 18-20 см, диаметр у взрослого человека составляет 1-2 мм в области хвоста и тела, 3-4 мм – в области головки [12].

В области головки ПЖ формируется добавочный проток – санториниев проток. Этот проток открывается в просвет ДПК на малом ее сосочке (рис.3). В 60% случаев добавочный проток сливается с ГПП поджелудочной железы в области ее головки. В 20-25 % случаев протоки впадают в ДПК отдельно. В 10% случаев происходит атрофия терминального отдела ГПП и весь сок поджелудочной железы поступает в двенадцатиперстную кишку через добавочный проток (такой вариант относят к аномалиям развития) [21].

Главный проток ПЖ возникает при анастомозировании эмбриональных протоков вентрального и дорзального зачатков. Часть протока дорзального зачатка, ближе к ДПК, образует добавочный проток, остальная часть протока дорзального зачатка становится продолжением главного протока ПЖ. Вариации в анастомозировании в период развития приводят к вариантам анатомического строения протоковой системы железы в целом [12].



**Рисунок 2** – Протоковая система поджелудочной железы

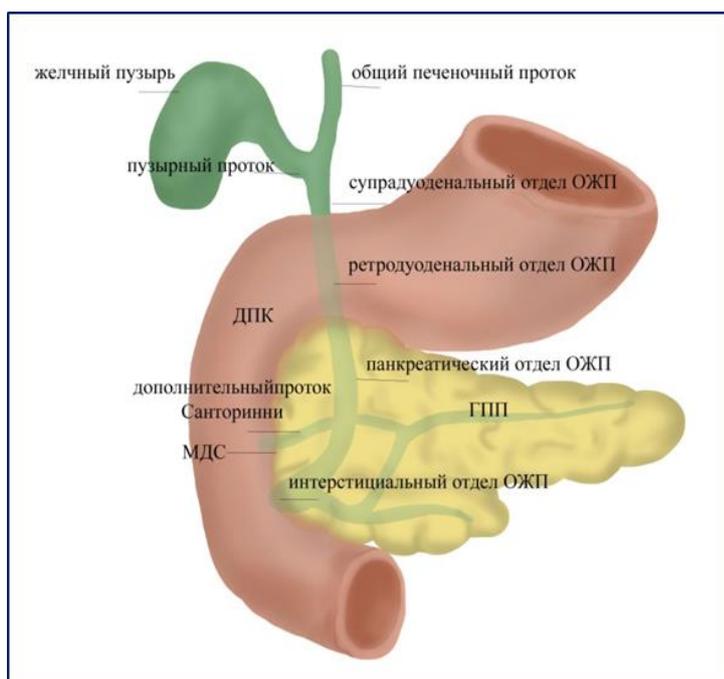


**Рисунок 3** – Добавочный панкреатический проток (Санторини) открывается в малый дуоденальный сосочек

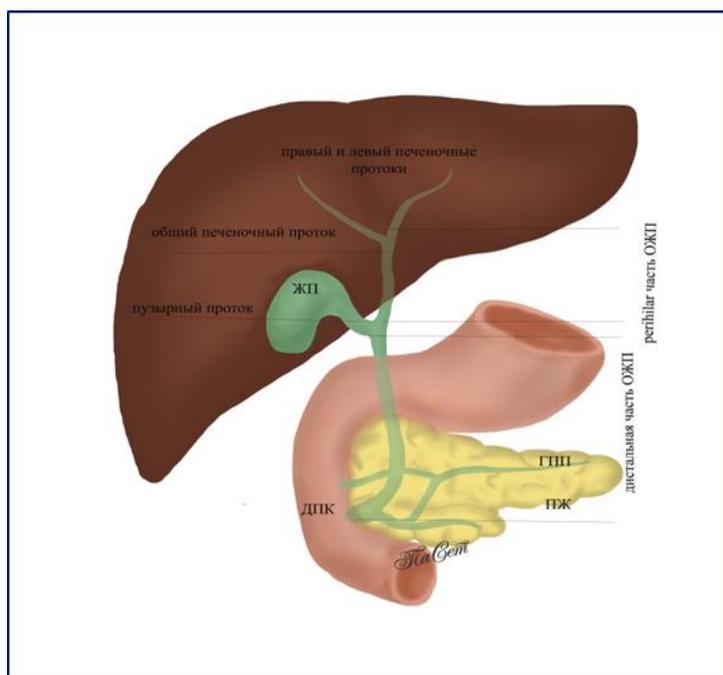
При нарушении анастомозирования вентрального и дорзального протоков возникает раздельное дренирование основной части ПЖ и каудальной части головки – состояние, которое называется *pancreas divisum* [133]. В этой ситуации паренхима вентральной и дорзальной поджелудочной железы может быть объединена или оставаться разделенной. При этом может возникать дополнительное анастомозирование протоковых систем, несмотря на отсутствие слияния вентрального и дорзального протоков. Анастомозирование и расширение альтернативных протоков зачатков с вентральным и дорзальным протоками может привести к состоянию, когда дополнительная петля соединяет вентральный и дорзальный зачатки. В другом случае изменяется направление тока сока ПЖ в протоковой системе, потому, что, хотя дорзальный и вентральный протоки анастомозируют, проходимость дорзального протока нарушена. Добавочный проток при этом не впадает в ДПК, а отводит сок в главный проток ПЖ [35].

Общий желчный проток (ОЖП) – «холедох» (*ductus choleduchus*), образуется путем слияния пузырного с общим печеночным протоком, как правило, длиной 6-8 см, в котором выделяют 4 отдела [12, 40]:

- 1) **супрадуоденальный** – от места слияния пузырного и общего печеночного протоков до верхнего края ДПК (имеет длину 3,0 см).
- 2) **ретродуоденальный** – позади ДПК (как правило, имеет длину 1,5-2.0 см).
- 3) **панкреатический** – либо в толще головки ПЖ, либо на ее задней поверхности (длиной 2,5-3,0 см); обычно именно эта часть протока оказывается сдавленной при раке ПЖ, вызывая механическую желтуху.
- 4) **интерстициальный** – в стенке кишки до отверстия большого дуоденального сосочка (длиной 1,6см) (рис.4) [12].



**Рисунок 4** – Отделы общего желчного протока



**Рисунок 5** – Части общего желчного протока по отношению к пузырному протоку

Кроме того, в общем желчном протоке выделяют перихиларическую часть (до места слияния с пузырным протоком) и дистальную часть (после слияния с пузырным протоком до места впадения в ампулу) (рис.5).

В большинстве случаев главный панкреатический проток сливается с общим желчным протоком, образуя ампулу большого дуоденального сосочка ДПК. Возможно несколько вариантов взаиморасположения общего желчного и ГПП протоков. Приблизительно в 60-70% случаев встречается, так называемый, Y-тип, при котором вирсунгов проток впадает в общий желчный проток перед его вступлением в двенадцатиперстную кишку и имеется общий проток длиной 1-2 см, обычно дивертикулообразно расширенный. Другой вариант наблюдается в 22% случаев и получил название V-тип. Главный панкреатический и общий желчный протоки соединяются в толще стенки двенадцатиперстной кишки и также открываются одним отверстием, но без ампулы. Третий вариант назван U-типом, при котором оба протока не соединяются, а открываются на сосочке отдельными, рядом лежащими, отверстиями. В редких случаях (около 4%) отдельные отверстия располагаются не рядом, а в нескольких сантиметрах друг от друга [133].

Однако, встречаются и другие варианты впадения ОЖП и ГПП (рис. 6) [30].

Топография главного панкреатического протока в паренхиме железы зависит от анатомической формы органа. При наиболее часто встречающейся трехгранной форме проток поджелудочной железы в области головки и тела проходит дорсально ближе к верхнему краю и занимает центральное положение. В области хвоста проток расположен глубже всего, то есть, ближе к задней поверхности и центрально по отношению к краям железы. При S-образной форме железы проток расположен ближе к нижнему краю, а при плоской форме проходит центрально или ближе к передней поверхности. При булавовидной форме головки проток располагается центрально, тогда как при Г-образной – ближе к верхнему краю [40].

Все элементы протоковой системы отличаются большой вариабельностью и, как правило, выделяют два типа ее строения: магистральный и рассыпной.



Рисунок 6 – Варианты взаимодействия ОЖП и ГП

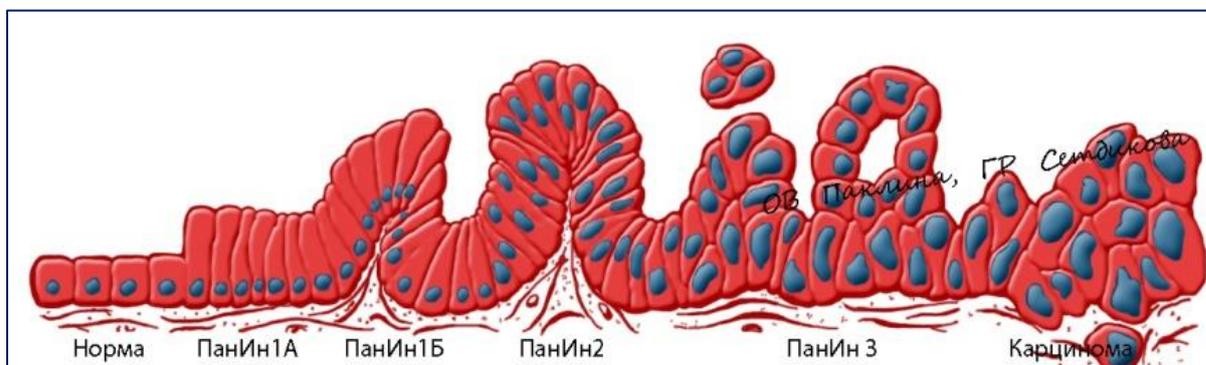
### 1.3. Пренеопластические повреждения протоковой системы

Эпителиальные повреждения протоковой системы поджелудочной железы были признаны давно [214], однако, изучение этих поражений было затруднено из-за отсутствия универсальной классификации [128]. В литературе эти поражения описаны по разному: метаплазия, гиперплазия, дисплазия, и неоплазия [62, 73, 85, 86, 137, 144, 174, 184, 212, 214]. Впервые схему классификации панкреатической интраэпителиальной неоплазии (ПанИн) предложили Климстра и Лонгнекер в 1999 г. [54, 106]. Терминология ПанИн была принята, потому что весь спектр этих поражений отражает прогрессирование опухоли с увеличением неопластического потенциала [161].

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия – хорошо изученное, часто встречаемое и легко узнаваемое предраковое поражение протоковой системы ПЖ [54, 55, 56, 106, 113, 132, 159, 160, 193]. ПанИн могут проявляться, как плоские, микропапиллярные или папиллярные неинвазивные внутрипотоковые повреждения, которые обычно развиваются вне крупных протоков ПЖ (меньше 5 мм или меньше 10 мм в диаметре) [159, 193].

Согласно выраженности степени дисплазии, ПанИн разделены на 4 категории (1А, 1Б, 2 и 3) (рис.7) [132, 159]. Однако, несмотря на описанные критерии градации (ПанИн 1-3), мнения патологоанатомов различались из-за отсутствия стандартной номенклатуры и диагностических критериев для гистологической классификации. В литературе опубликовано исследование, в котором 8 патологоанатомов участвовали в создании классифиции поражение протоков ПЖ. Ими было определено 70 различных терминов относительно поражения протоков. При этом, зачастую поставленный диагноз имел не только разный характер интерпретации (гиперплазия против неоплазии), но и несоизмеримые гистологические диагнозы от реактивной гиперплазии до карциномы «in situ» [161]. Следует отметить, что ПанИн-3

впервые в WHO (ВОЗ) классификации опухолей ЖКТ (2010) выделены в группу предзлокачественных опухолей с присвоением отдельного ICD-O кода 8148/3 [224].



**Рисунок 7** – Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия

### ***ПанИн-1А***

- высокий цилиндрический эпителий с базально-расположенными ядрами и выраженным надъядерным скоплением муцина
- ядра мелкие круглой или овальной формы, отсутствие ядерной атипии

### ***ПанИн1Б***

- папиллярная, микропапиллярная или базальная псевдостратификация
- в остальном идентичны ПанИн -1А

### ***ПанИн-2***

- папиллярная архитектура
- всегда умеренная ядерная атипия: потеря ядерной полярности, ядерная скученность, гиперхромазия
- не атипичные митозы

### ***ПанИн-3***

- папиллярная или микропапиллярная архитектура
- выраженная ядерная атипия: потеря ядерной полярности, выраженные ядрышки

- часто атипичные митозы

ПанИн 1-2 обнаруживаются в ПЖ у 16-80% индивидуумов без клинической картины заболеваний ПЖ, в отличие от ПанИн-3. ПанИн 1-2 могут ассоциироваться с обструкцией протоков.

Однако, с 2015 года ПанИн следует разделять на две группы: ПанИн - low grade, к которой относят ПанИн-1 и ПанИн-2; ПанИн - haigh grade, к которой относят ПанИн-3 [48, 57].

#### **1.4. Неопластические поражения протоковой системы**

Неопластические повреждения протоковой системы можно разделить на внутрипротоковые, ампулярные и периапулярные.

##### ***1.4.1. Внутрипротоковые опухоли ПЖ***

###### ***1.4.1.1. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль***

Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО) поджелудочной железы (ПЖ) – это опухоли с гастроэнтеропанкреатической дифференцировкой эпителия, вовлекающие в неопластический процесс главный панкреатический проток и/или его ветви, характеризующиеся макроскопически видимой продукцией муцина [224]. Впервые данные опухоли были описаны в 1982 году [152], а термин ВПМО введен в 1994 году [118].

В литературе ВПМО можно встретить под такими синонимами, как внутрипротоковая папиллома, диффузный папилломатоз, виллезная аденома, диффузная виллезная карцинома, внутрипротоковая папиллярная опухоль, муцин продуцирующая опухоль [55]. ВПМО составляют 1-2% от всех экзокринных новообразований ПЖ [63,224].

Впервые в классификации ВОЗ ВПМО появились в 1996 г. [103]. В последней действующей редакции гистологической классификации опухолей

желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) ВПМО отнесены к группе предзлокачественных опухолей ПЖ, вне зависимости от степени дисплазии эпителия [224]. В 35% случаев ВПМО сочетается с инвазивной карциномой [224]:

- кишечный тип сочетается с коллоидной карциномой;
- панкреатобилиарный тип – с протоковой карциномой;
- онкоцитарный тип – с онкоцитарной карциномой;
- желудочный тип – очень редко сочетается с инвазивной карциномой.

Термин «инвазивная ВПМО» из предшествующей классификации был заменен на «ВПМО в сочетании с инвазивной карциномой» и данные новообразования отнесены к злокачественным [16, 224]. По данным S.T. Chari et al. около 35% ВПМО сочетаются с инвазивной карциномой, при этом, доля инвазивного компонента может варьировать от минимального (карцинома «in situ») до выраженного [197]. Чаще всего, ВПМО в сочетании с инвазивной карциномой развиваются из ветвей главного панкреатического протока (так называемый “branch duct” тип) с характерным желудочным или панкреато-биллиарным иммунофенотипом эпителия [79]. Инвазивный компонент в ВПМО может быть представлен классической протоковой аденокарциномой ПЖ (в большинстве случаев – это умеренно-дифференцированные формы) или ее вариантами: коллоидный рак, гепатоидная карцинома, медуллярная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, недифференцированный (анапластический) рак, недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, а также смешанные формы [224]. Как правило, ВПМО сочетается с коллоидной карциномой, что довольно логично, так как для них характерна выраженная продукция слизи [66, 71, 200].

ВПМО чаще встречается у мужчин (М:Ж=3:1), возраст варьирует в пределах от 30 до 94 лет (средний – 63) года. Специфические клинические

симптомы отсутствуют, больные предъявляют жалобы на периодические абдоминальные боли, тошнота, рвота, иногда потеря веса, желтуха [117]. По данным лучевой диагностики ВПМО разделяют в зависимости от вовлечения протока: главный протоковый тип (1 тип), ВПМО из добавочных ветвей главного панкреатического протока (2 тип) и смешанный тип (3 тип) [106, 194].

Большинство ВПМО встречаются в головке ПЖ и имеют локализованную форму, однако, в 5-10% случаев встречается диффузное поражение железы [55, 145].

**Таблица 1** – Гистологическая классификация ВПМО

<i>Тип</i>	<i>Гистологическое строение</i>	<i>Экспрессия муцинов</i>
<i>КиТ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- напоминает ворсинчатую аденому толстой кишки</li> <li>- эпителий сосочков с базофильной цитоплазмой</li> </ul>	MUC 2
<i>ПбТ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- тонкие ветвящиеся сложные сосочки</li> <li>- клетки с амфифильной цитоплазмой</li> <li>- крупные гиперхромные ядра</li> </ul>	MUC1, MUC 5AC
<i>ЖТ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- широкие сосочки, покрытые клетками, напоминающие покровно-ямочный эпителий желудка</li> <li>- клетки с эозинофильной цитоплазмой базальное расположение ядер</li> </ul>	MUC5AC
<i>ОТ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- толстые ветвящиеся сложные сосочки</li> <li>- клетки с эозинофильной цитоплазмой</li> <li>- крупные округлые ядра с выраженными ядрышками</li> </ul>	MUC2, MUC5AC (фокально)

**Примечание:** КиТ - кишечный тип; ПбТ - панкреатобилиарный тип; ЖТ - желудочный тип; ОТ - онкоцитарный тип

Макроскопически главный панкреатический проток и/или его ветви диффузно и/или сегментарно расширены с сосочковыми разрастаниями внутри протоков и большим количеством муцина. Гистологически в зависимости от строения и иммуногистохимических различий выделяют: кишечный, желудочный, панкреатобилиарный и онкоцитарный типы (табл. 1).

#### *1.4.1.2. Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль*

Внутрипротоковые тубулопапиллярные опухоли (ВТПО) – чрезвычайно редкие опухоли, составляющие менее 1% всех экзокринных опухолей ПЖ и менее 3% всех внутрипротоковых новообразований ПЖ [224]. В литературе описано не более 30 случаев ВТПО. Нет предрасположенности по полу. Возраст варьирует в пределах от 36-79 лет, средний возраст – 59 лет [115]. Специфические клинические симптомы отсутствуют, больные как правило, жалуются на боль в животе, тошноту, рвоту. Онкомаркеры не изменены. Опухоль чаще локализуется в головке ПЖ, в 30% описанных случаев отмечено диффузное поражение железы.

При макроскопическом исследовании – опухоль варьировала от 1-15 см, средний размер – 4,7 см, округлого вида, плотно-эластичной консистенции, располагающаяся в кистозно-расширенных панкреатических протоках, лишенных слизи, с угревидными некрозами, иногда с обструкцией протоков [122, 125].

При микроскопическом исследовании опухоль построена из тесно прилегающих друг к другу трубчатых желез с сосочковыми разрастаниями и со скудным цитоплазматическим муцином. Просвет некоторых протоков полностью облитерирован опухолевыми массами и имеет вид четко отграниченных солидных опухолевых гнезд, замурованных в фиброзной строме. Опухолевые клетки имеют кубическую или цилиндрическую форму с выраженными округло-овальными ядрами, заметными ядрышками и

эозинофильно-амфифильной цитоплазмой, как правило, с признаками тяжелой дисплазии эпителия. Митотическая активность различна в описанных случаях от – 1-9 митозов 10 ПЗ [123]. В 50% случаев ВТПО сочетается с инвазивной протоковой карциномой. Во всех описанных разными авторами случаях отсутствовали метастазы в регионарных лимфатических узлах. В трёх описанных случаях отмечена инвазия в стенку вены, желчного протока и стенку двенадцатиперстной кишки [121]. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия цитокератинов 7 и 19, муцина 1 типа. Негативная реакция с антителами к цитокератину 20, муцинам 2 и 5АС типов, маркерам ацинарной (трипсин, химотрипсин) и эндокринной дифференцировки (хромогранин, синаптофизин). Индекс мечения с Ki-67 варьирует в пределах 6-43% [115].

#### *1.4.1.3. Внутрипротоковая онкоцитарная папиллярная опухоль*

Внутрипротоковая онкоцитарная папиллярная опухоль (ВОПО) является редким подтипом ВПМО, имеет клинические и диагностические особенности, которые остаются неясными. Впервые самостоятельная кистозная внутрипротоковая опухоль с онкоцитарной дифференцировкой описана Adsay в 1996 г. [116]. Не отмечена половая предрасположенность ВОПО, средний возраст пациентов – 68 лет (варьирует в пределах от 38-78 лет). Специфические клинические симптомы отсутствуют.

Макроскопически данные опухоли, как правило, однокамерные, состоят из мягко-эластичных папиллярных масс красно-коричневого цвета, размером от 1,6-15 см (средний – 6 см). Микроскопически опухоль представлена ветвящимися сосочковыми структурами, солидными участками в просвете расширенных протоков. Неопластические клетки содержат выраженную зернистую эозинофильную цитоплазму, а также экстра и интрацеллюлярный муцин. Инвазивный компонент обнаружен в 25%

описанных случаев, в большинстве случаев представлен коллоидной карциномой [106].

При иммуногистохимической реакции отмечается положительная реакция с муцинами 5Ac и 6 типов. Фокальная и слабая реакция с муцином 1 типа [145].

При электронной микроскопии отмечается наличие в клетках большого количества митохондрий.

Дифференциальный диагноз следует проводить с ВПМО с обязательным применением иммуногистохимических реакций [224].

## ***1.4.2. Периампулярные аденокарциномы***

### ***1.4.2.1. Протоковая аденокарцинома ПЖ***

Протоковая аденокарцинома (ПАК) – самая частая опухоль поджелудочной железы и составляет более 85% всех первичных новообразований ПЖ [8, 18, 37]. Среди развивающихся стран самые высокие показатели отмечают в странах Центральной и Южной Америки [100]. В 50-60% случаев опухоль развивается в головке поджелудочной железы [10, 224]. Местный рецидив заболевания и отдаленные метастазы при раке поджелудочной железы обусловлены распространенным характером заболевания в момент его диагностики у абсолютного большинства больных. При этом, пятилетняя выживаемость пациентов, которым удается выполнить радикальное хирургическое лечение, около 5% лишь в крупных специализированных центрах [19, 33, 36, 46, 105, 191].

В современной патологоанатомической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) выделены следующие варианты рака поджелудочной железы: гепатоидная карцинома, коллоидный рак, медуллярная карцинома, перстневидноклеточная карцинома, недифференцированный (анапластический), недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, а также смешанные формы

[224]. Недифференцированные раки ПЖ составляют 5% от всех гистологических вариантов ПАК [45, 154, 157].

В последние годы акцент в исследовании рака ПЖ сместился в сторону увеличения использования различных молекулярных маркеров для его диагностики [1, 2, 8, 18]. Актуальной является проблема изучения иммуфенотипа протокового рака и ее гистологических вариантов на основании в различиях экспрессии опухолевыми клетками муцинов.

Клетки протокового эпителия ПЖ, в отличие от ацинарных клеток, секретируют муцины 5 типов. Показано, что для клеток определенных типов тканей характерна экспрессия соответствующих муцинов. Экспрессия муцинов 1-5 типов (MUC1-MUC5) может быть использована для изучения процесса дифференцировки разных типов клеток в норме и при неопластической трансформации. При протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, по сравнению с неизменной панкреатической тканью, обнаружена дисрегуляция экспрессии различных типов муцинов, а именно: редукция экспрессии муцина 1 типа, т.е., исчезновение апикальной реакции и появление цитоплазматической с различной степенью интенсивности; появление экспрессии муцина 2 типа в неопластических клетках опухоли. Кроме того, как в ВПМО, так и в ПАК обнаружены различия в экспрессии генов муцинов [30], так как они характеризуются не только различной гистологической картиной, но и биологическим потенциалом (табл.2). Наиболее благоприятный прогноз отмечен при ПАК с кишечным фенотипом. Затем следовали опухоли с «пограничным» потенциалом – это ПАК с желудочным (ПАК 3) и протоковым (ПАК 1А) фенотипами. Наиболее агрессивным потенциалом обладали ПАК с «чистым» протоковым фенотипом (ПАК 1Б). Медиана жизни при ПАК 1Б составила всего 7,5 мес [30].

Кроме того, в настоящее время большинство научных работ сосредоточено на изучении эпителиально-стромальных взаимоотношений, играющих важную роль в прогрессии эпителиальных опухолей в сторону

дедифференцированного, т.е., более злокачественного фенотипа [215].

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в изучении протокового рака поджелудочной железы и развитии подходов к его хирургическому лечению, выживаемость больных остается на низком уровне [185].

**Таблица 2** – Фенотип ПАК в зависимости от экспрессии типов муцинов

Фенотип		Муцин 1	Муцин 2	Муцин 5АС
панкреато- биллиарный	ПАК 1А	+	-	+
	ПАК 1Б	+	-	-
кишечный	ПАК 2	-	+	-
желудочный	ПАК 3	-	-	+

Одной из причин этого является выраженный десмопластическая реакция стромы опухоли, составляющая до 70-80% объема опухолевой ткани [74, 206] и проявляющаяся в гиперэкспрессии белков внеклеточного матрикса и пролиферацией миофибробластов [147]. Ряд исследований подчеркивают важную роль развитой десмопластической стромы рака ПЖ в «защите» от химиотерапии опухоли и/или увеличении риска метастазирования опухолевых клеток [146, 225].

При раке ПЖ, так же, как и при других опухолях, одному из ключевых моментов в прогрессии опухоли отводится эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) [88]. Известно, что утрата полярности клеток в карциномах ведет к изменению их цитоскелета, при этом, одним из признаков ЭМП является утрата клетками цитокератиновых промежуточных филаментов и приобретение виментиновых. Кроме того, ЭМП сопровождается изменением профилей транскрипции генов, в том числе, компонентов цитоскелета и внеклеточного матрикса, а также протеолитических ферментов, участвующих в деградации последнего [189]. Фенотипические изменения

ЭМП включают снижение экспрессии белков эпителиальных маркеров (таких, как Е-кадгерин, десмоплакин и др.) и появление и/или усиление экспрессии белков мезенхимальных маркеров (виментин, фибронектин, гладкомышечный актин и др.) [109]. Изменение микроокружения и утрата полярности могут способствовать снижению дифференцировки опухолевых клеток [2], однако, полной утраты тканеспецифических свойств никогда не происходит. При потере дифференцировки эпителиальные опухоли продолжают сохранять часть признаков исходной ткани и способность к редифференцировки [1]. Кроме того, в процессе утраты дифференцировки опухолевых клеток может происходить возобновление синтеза эмбриоспецифических белков, характерных для незрелых клеток [52].

#### *1.4.2.2. Карцинома дистального отдела ОЖП*

Злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия общего желчного протока (включая интрапанкреатическую часть), выше ампулы БДС [165]. В литературе ее можно встретить под названием экстрапеченочная холангиокарцинома, дистальная холангиокарцинома [224]. Она является наиболее распространенной опухолью желчных протоков [90] и составляет 20-30% всех экстрапеченочных холангиокарцином. Однако, в 2% случаев обнаружено диффузное вовлечение ОЖП.

Как правило, данные опухоли приходятся на 6-ю – 7-ю декады жизни. Отмечается ее незначительное преобладание у лиц мужского пола. Специфические клинические симптомы отсутствуют. Отмечено повышение онкомаркеров. Однако, клинически довольно трудна в диагностике из-за отсутствия специфических симптомов. Больные жалуются на абдоминальную боль, анорексию, тошноту, рвоту, потерю веса, а также симптомы билиарной обструкции, развивающиеся, как правило, на поздних стадиях болезни. Существуют факторы риска развития холангиокарциномы [112].

*Дефинитные факторы риска:*

- ✓ Первичный склерозирующий холангит
- ✓ Гепатолитиаз
- ✓ Билиарная мальформация (кисты холедоха)

*Возможные факторы риска:*

- ✓ Гепатит С
- ✓ Цирроз печени
- ✓ Токсины (диоксин, поливинилхлорид)

Гистологическая картина может быть разнообразной: опухолевые железы неправильной формы, не полные, иногда с мелкими сосочками.

Гистологические варианты:

- Папиллярная аденокарцинома (неинвазивная или инвазивная)
- Аденокарцинома (панкреатобилиарный, кишечный или желудочный типы)
- Муцинозная аденокарцинома
- Светлоклеточная аденокарцинома
- Перстневидно-клеточная аденокарцинома
- Аденосквамозная аденокарцинома
- Билиарная цистаденома

Прогноз – неблагоприятный, 5-летняя выживаемость – 10%. Поражение лимфатических узлов не характерно для ДХК [58]. На продолжительность жизни больных влияют такие факторы, как опухолевая локализация, гистологическая градация, гистологический вариант, наличие периневральной, сосудистой инвазии.

### 1.4.2.3. Ампулярная карцинома

Ампулярная карцинома (АК) или рак большого дуоденального сосочка (БДС) составляет около 0,5% от всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Возраст больных варьирует от 40-85 лет (медиана – 60 лет) с преобладанием мужчин в 1,5 раза [174]. АК обладает значительно высокими показателями пятилетней выживаемости (до 70%) и степени радикальности резекции (R-статус), а также низкой частотой рецидивов [127].

В последней редакции гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) ампулярные карциномы разделены на интраампулярную, периапулярную дуоденальную, смешанно-экзофитную, смешанно-язвенную формы, основываясь на типе роста и вовлечении ампулы и периапулярной зоны двенадцатиперстной кишки [224]. Позднее, в 2011 году V. Adsay предложил специфическую классификацию АК, основанную на взаимосвязи макро- и микроскопических данных на следующие формы: интраампулярную (ИА), ампулярно-протоковую (АП), ампулярно-двенадцатиперстную (АД) и ампулярную не классифицируемую, т.е., не относящуюся к первым трем карциномам [53]. АК, классифицируемые таким образом, отличались по гистологическому типу, размеру опухолевого узла и прогнозом. Так, наихудший прогноз был отмечен у ампулярно-протоковых карцином, несмотря на их небольшой размер (3-х летняя выживаемость – 32%), а наилучший – у интраампулярных АК (3-х летняя выживаемость – 70%) [224].

Гистологически классическая АК в 85-95% случаев представлена тубулярной формой роста. Различают два гистологических варианта АК в зависимости от различий в экспрессии муцинов и цитокератинов [76]:

1. Кишечный (преобладающий) тип (КиТ) – карциномы, развивающиеся из кишечного эпителия, покрывающего БДС.

2.Панкреато-билиарный тип (ПБТ) – карциномы, развивающиеся из эпителия дистальных отделов общего желчного и главного панкреатического протока, открывающихся в БДС.

Гистологически кишечный тип АК представлен тубулярными или криброзными структурами, аналогичными при аденокарциномах толстой кишки. Железы выстланы цилиндрическим эпителием с псевдостратификацией овальных ядер, с различной степенью атипии и фигурами митоза. В некоторых карциномах отмечается примесь бокаловидных клеток в эпителии. Редко отмечается присутствие клеток Пенета и эндокринных клеток [27]. Для АК кишечного типа, в отличие от колоректальных карцином, не характерны поля некроза с фокусами детрита, а в большинстве АК видны структуры аденом, так как этот тип чаще всего ступенчато развивается на фоне аденом БДС [14].

Панкреато-билиарный вариант инвазивной АК гистологически похож на аналогичные варианты карцином поджелудочной железы и желчных путей. Они представлены тубулярными железами, окруженными десмопластической стромой, эпителий однорядный кубический или цилиндрический, но без характерной для кишечного типа псевдостратификации ядер. Ядра более округлой формы, чем в кишечном типе, с выраженной атипией. Редко встречаются микропапиллярные структуры. При ИГХ исследовании для АК кишечного типа характерна выраженная цитоплазматическая экспрессия муцина 2 типа, ядерная CDX2. Напротив, для АК панкреато-билиарного типа характерна выраженная цитоплазматическая экспрессия муцинов 1 и 5АС типов, цитокератина 7 [64].

К прогностическим факторам АК относят поражение регионарных лимфатических узлов [91], глубину инвазии, наличие периневральной и сосудистой инвазии [172], тип опухоли (кишечный или панкреатобилиарный) [219]. АК с кишечной дифференцировкой прогностически благоприятней, в отличие от АК с ПБ типом, вероятно, потому, что АК кишечного типа по биологической агрессивности схожи с

карциномами двенадцатиперстной кишки, а АК панкреатобилиарного типа – с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы [163].

### **Заключение**

Согласно данным мировой литературы, заболеваемость ампулярным и периапулярными карциномами имеет в последние десятилетия отчетливую тенденцию к увеличению и омоложению. Безусловно, отчасти это связано с развитием ранней (предоперационной) диагностики данных неопластических процессов. Несмотря на улучшение качества оказываемого лечения, выживаемость больных с протоковым раком поджелудочной железы, который занимает лидирующее место по частоте встречаемости среди опухолей панкреатодуоденальной зоны, остается на низком уровне, так, 5-летняя выживаемость не превышает 5%.

Очевидно, что неперенным залогом успешной диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе, опухолей панкреатодуоденальной зоны, является правильно обработанный операционный материал для дальнейшего гистологического исследования. Поскольку анатомически органы панкреатодуоденальной зоны располагаются близко друг к другу и гистологически неопластические изменения имеют сходное строение, то для достоверной их диагностики необходим унифицированный (стандартизированный) алгоритм морфологического исследования с подробным гистологическим протоколом.

Поскольку нарастает частота исследования морфологами толсто-игольных биопсий, как метода предоперационной диагностики неопластических процессов поджелудочной железы, необходимы четкие критерии дифференциальной диагностики между хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Существующие критерии являются недостаточно эффективными для достоверного выявления протокового рака поджелудочной железы, что обуславливает необходимость поиска новых легко воспроизводимых и не требующих

дополнительных затрат признаков. Очевидно, что данные признаки могут быть найдены на основании углубленного изучения большого количества как ретро-, так и проспективного операционного материала с последующим применением на толсто-игольных биоптатах и с определением их диагностической специфичности и эффективности.

Продолжаются дискуссии по поводу лечебной тактики при АК и протоковом раке поджелудочной железы в зависимости от их иммунофенотипа (кишечный или панкреатобилиарный). Ряд химиотерапевтов/онкологов до настоящего времени считают возможным применения различных схем для кишечного и панкреатобилиарного типов как при АК, так и при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, несмотря на существенные различия прогностических показателей. При этом, недооценивается источник развития неопластических процессов при данных карциномах, что диктует необходимость более глубокого и детального изучения, как самих карцином, так и протоковой системы поджелудочной железы в целом.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования

Материал для исследования получали из хирургических отделений Клинической больницы 119 ФМБА, ГУ Клинической больницы им. С.П. Боткина и ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Выполнен анализ операционного материала больных, находившихся на лечении в указанных выше медицинских учреждениях в период с 2006 по 2013 гг. Всего изучено 177 панкреатодуоденальных комплексов и 14 эмбрионов человека (аутопсийный материал):

- ПАК ПЖ (головка ПЖ) - 100 случаев
- ампулярная карцинома - 30 случаев
- внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль - 10 случаев
- внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль - 2 случая
- карцинома дистального отдела ОЖП - 4 случая
- опухоль МДС - 1 случай
- хронический панкреатит - 30 случаев

Среди больных **ПАК ПЖ** отмечалось незначительное преобладание женщин, с соотношением (1,1:1). Возраст больных колебался от 34 до 78 лет. Средний возраст мужчин – 62,3 лет, средний возраст женщин – 54 года.

Больных распределили по группам в зависимости от возраста: **1 группа** – 31-40 лет; **2 группа** – 41-50 лет; **3 группа** – 51-60 лет; **4 группа** – 61-70 лет; **5 группа** – 71-80 лет.

Следует отметить, что до 50 лет отмечалось преобладание лиц мужского пола с соотношением 1,6:1. В возрастной категории 51-60 лет (3 группа) соотношение мужчин и женщин сравнялось и составило по 14 больных. После 61 года отмечалось преобладание лиц женского пола, с соотношением в 4-й группе (61-70 лет) – 1,4:1 больных и 5-й группе (71-80 лет) – 1,7:1 (рис.9).

Кроме того, пик заболевания у лиц женского пола приходился на

шестое десятилетие, у лиц мужского пола, напротив, пик заболеваемости приходился на 5-е десятилетие жизни (рис.10).

Среди больных карциномой дистального отдела ОЖП преобладания больных по половой принадлежности не наблюдалось, соотношение составило 1:1. Возраст колебался от 52 до 72 лет (средний 62 года).

Среди больных ампулярной карциномой преобладали мужчины, соотношение – М:Ж=1,5:1. Возраст больных колебался от 34 до 72 лет (средний возраст 59,9).

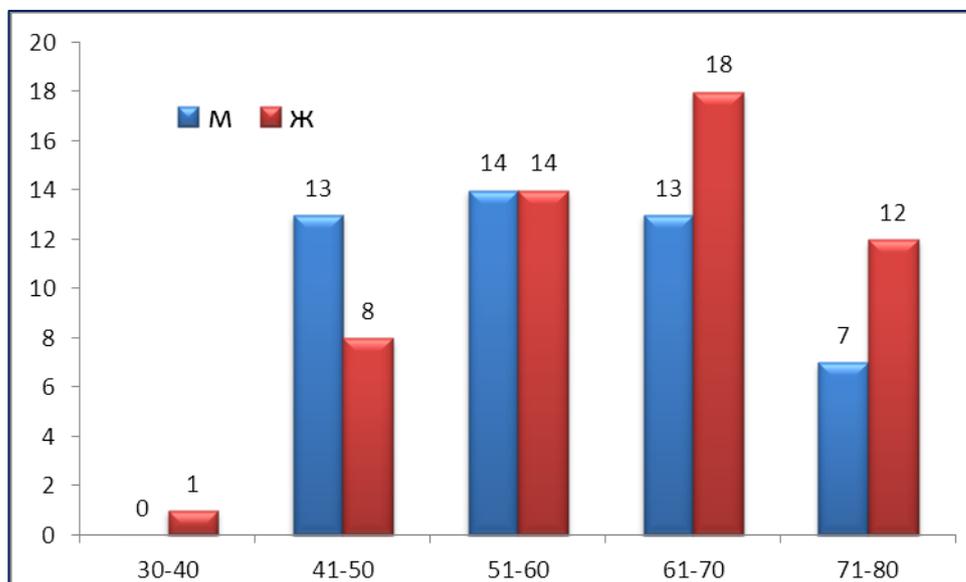
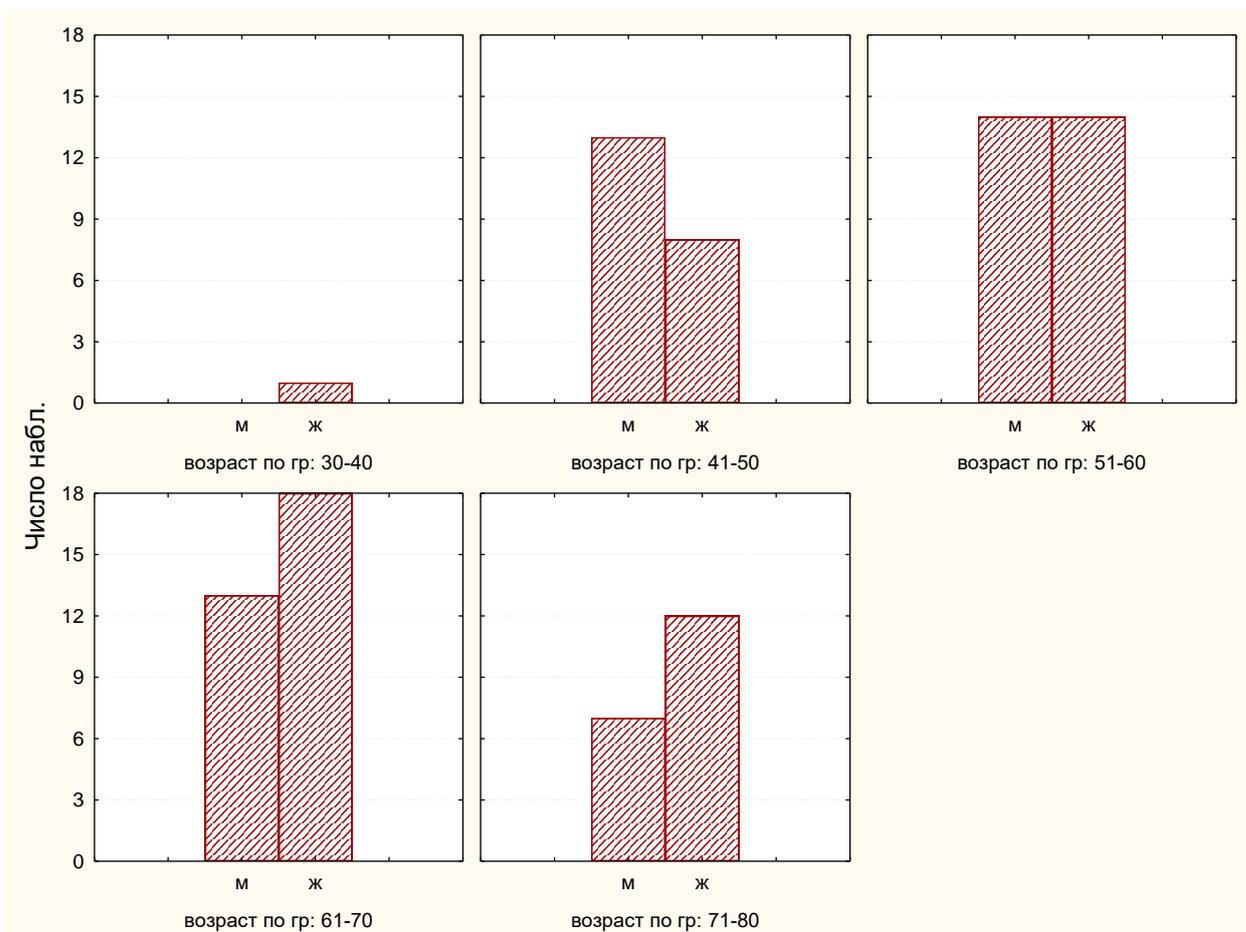
Больных распределили по группам в зависимости от возраста: **1 группа** – 31-40 лет; **2 группа** – 41-50 лет; **3 группа** – 51-60 лет; **4 группа** – 61-70 лет; **5 группа** – 71-80 лет.

Следует отметить, что для лиц женского пола развитие АК характерно после 50 лет, при этом, пик заболеваемости приходился на 6-е десятилетие жизни. В то время, как для лиц мужского пола характерно ступенчатое увеличение больных в зависимости от возрастной группы, с пиком заболеваемости также на 6-й декаде жизни (рис.11).

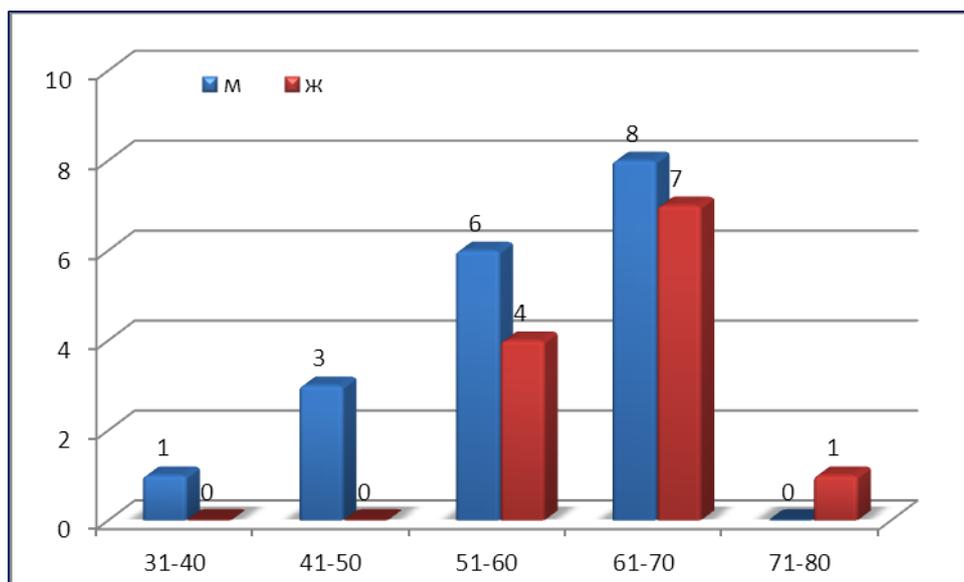
Поскольку группы по ВПМО, ВТПО, дистальной холангиокарциоме и карциноме МДС немногочисленны, поэтому клиническая информация приведена в результатах собственных исследований (глава 3, в соответствующих подглавах).

Для контроля и сравнительного анализа было исследовано 30 образцов ткани неизменной поджелудочной железы (аутопсийный материал лиц, не страдавших заболеваниями поджелудочной железы). В исследование были включены мужчин и женщины (1:1) в возрасте от 50-70 лет.

Для изучения эмбриогенеза поджелудочной железы были исследованы 14 эмбрионов человека (абортный материал) на сроках от 6 до 21 акушерской недели (АН).



**Рисунки 9-10** – Распределение больных ПАК по возрасту и полу



**Рисунок 11** – Распределение больных АК по возрасту и полу

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Макроскопическое исследование

В данном исследовании проводили и затем анализировали описания макропрепаратов удаленной части поджелудочной железы.

Поверхности ткани ПЖ окрашивали специальными чернилами фирмы «MARK-IT tissue marking dye».

Так как одной из задач являлась разработка алгоритма диссекции ПДК при ампулярных и периапулярных карциномах, поэтому основное макроскопическое исследование приведено в главе 3 (результаты собственного исследования).

### 2.2.2. Гистологическое исследование

Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина.. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по обычной схеме, с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

Операционный материал изучали на серийных или ступенчатых срезах с целью уточнения характера процесса и гистотопографии новообразования.

### 2.2.3. Иммуногистохимическое исследование

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) использовали набор антител (табл. 3), которые, в соответствии с поставленными задачами, разделили на группы.

Образцы тканей для ИГХ исследований фиксировали в 10%-ном забуференном формалине (рН - 7,2), проводили по батарее спиртов и ксилолов, заливали в парафин по стандартной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 1-2 мкм наносили на стекла с адгезивным покрытием (полилизинные), депарафинировали по стандартному протоколу.

**Таблица 3** – Антитела для иммуногистохимического исследования

№	название	клон	разведение	производитель
<i>I. Типы муцинов</i>				
1.	MUC 1	Ma552	1:60	Labvision
2.	MUC 2	Ccp 58	1:100	Labvision
3.	MUC 5AC	CLH2	1:50	Labvision
<i>II. Цитокератины (ЦК)</i>				
5.	ЦК 7	OV-TL 12/30	1:50	Dako
6.	ЦК 20	Ks20.8	1:50	Dako
<i>III. Регуляторные протеины</i>				
7.	Ki-67	Ki-67	RTU	Dako
8.	p63		RTU	Dako
<i>IV. Другое</i>				
10	Виментин		RTU	Dako
11	Е-кадгерин		RTU	Dako
12	Гладкомышечный актин		RTU	Dako

Выявление тканевых антигенов проводили стрептавидин-биотиновым методом, в котором биотинизированные вторичные антитела реагируют с соответствующими молекулами пероксидазно-конъюгированного стрептовида. Метод обладает высокой чувствительностью и позволяет

визуально обнаружить места расположения определяемых антигенов.

Применяли следующую систему оценки иммуногистохимической реакции с различными маркерами.

Интенсивность метки для каждого плазматического или мембранного маркера оценивали полуколичественным методом клеток. Иммуногистохимическая реакция оценивалась, как негативная («-» - нет реакции), слабопозитивная («+» - <10% окрашенных клеток), умеренная («++» - >10% клеток средней интенсивности окраски) и выраженная («+++» - >50% клеток высокой интенсивности окраски).

Силу и значимость связи между анализируемыми признаками оценивали с помощью корреляционного-регрессионного анализа. Для количественных признаков вычисляли корреляционный коэффициент Пирсона. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждали с помощью лог-рангового теста, критериями Гехана и F-критерия Кокса, с использованием пакета программ Statistica для Microsoft Windows версия 6.0 [38].

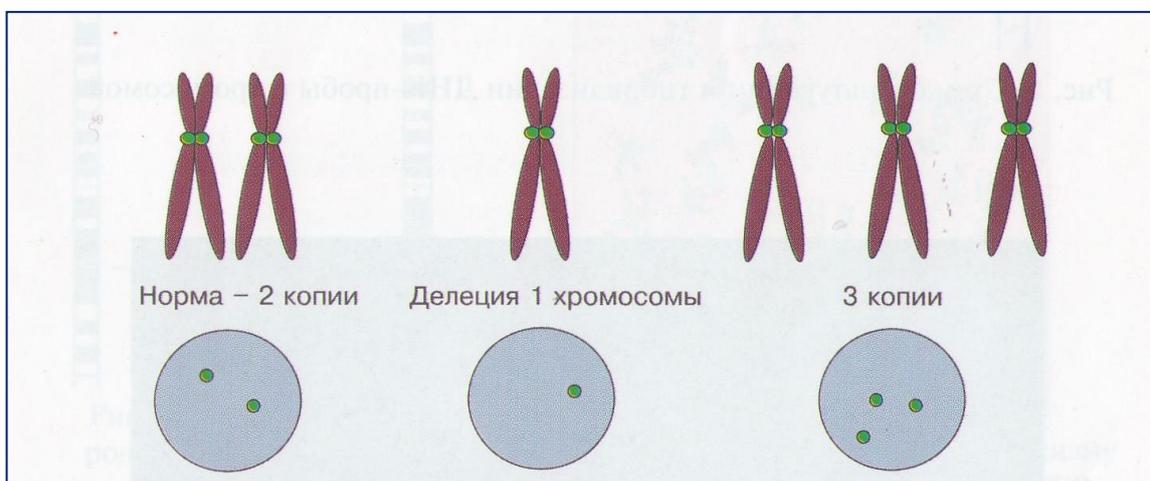
#### 2.2.4. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-метод)

Для проведения FISH – анализа применялась техника tissue microarrays (ТМА), сконструированная в формате multitumor arrays (рис.12). Данная модель состояла из 48 образцов первичной опухоли от разных больных, при этом, от одного больного использовались образцы с разной степенью дифференцировки опухолевых клеток. Таким образом, это позволило осуществить скрининг определенного молекулярного повреждения во всем разнообразии представленных опухолей с наименьшей затратой реактивов и времени.

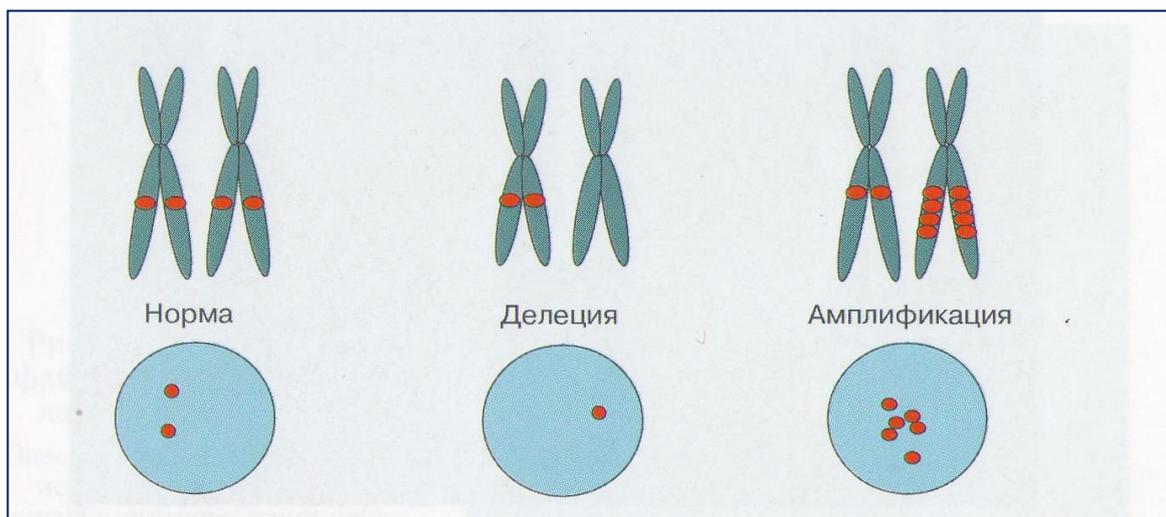
Двухцветную интерфазную FISH-реакцию выполняли на парафиновых срезах толщиной 4 мкм. Использовали локус специфические ДНК-пробы (молекулярные зонды) к локусу 8q24/ c-myc («Vysis», Abbott Inc.) и

центромерные – CEP 17 (рис.13). После депарафинирования срезы обрабатывали проназой, фиксировали в 10% забуференном формалине и дегидратировали в спиртах восходящей концентрации. Затем срезы с нанесенными на них пробами помещали в гибридизационную камеру для проведения денатурации ДНК при 76<sup>0</sup>С на 2 часа и последующей гибридизации образца при 37<sup>0</sup>С в течение 18 часов. Далее срезы промывали в формамиде и стандартном солевом растворе. После этого ядра окрашивали красителем 4',6-диамино-2-фенилиндола (DAPI), который дает флюоресценцию голубого цвета, эта окраска хорошо оттеняет сигналы других цветов. Затем заключали в монтирующую среду.

Для получения цветного изображения использовали флюоресцентный микроскоп фирмы («Ахиорпан - 2»), сопряженный с цифровой камерой CCD-«Ахиосат» («KarlZeiss»). Полученные микрофотографии обрабатывали с помощью пакета программ «Axiovision» 4.0 («KarlZeiss»).



**Рисунок 12** – Типы сигналов при использовании центромерных проб (CEP) (цит. по: Карселадзе А.И., 2009) [11]



**Рисунок 13** – Типы сигналов при использовании локуспецифических проб (LSI) (цит. по: Карселадзе А.И., 2009) [11]

Сигналы подсчитывали в 100 отдельно лежащих ядрах каждого образца, при этом, не учитывали число сигналов в плохо очерченных ядрах (внеядерный сигнал), а также лежащих друг на друге. Нормальную ткань поджелудочной железы использовали, как контроль. Кариотипический профиль считали нормальным (сбалансированным), если более 50% ядер опухолевых клеток содержали по 2 сигнала от каждой из локуспецифических проб.

#### 2.2.5. Электронная микроскопия

Было проведено электронно-микроскопическое исследование биопсийного материала от 10 больных ПАК и от 10 больных ХП, позволившее получить более детальное представление о структурных и функциональных особенностях клеток.

Для проведения электронно-микроскопического исследования кусочки ткани фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на 0,15М фосфатном буфере, затем – 1% раствором OsO<sub>4</sub> на 0,15М фосфатном буфере. Обезвоживали материал в спиртах возрастающей концентрации (50, 70, 96 и 100%), затем – в пропилен оксиде и заливали в аралдит. С каждого блока для

свето-микроскопической ориентации готовили сначала полутонкие срезы толщиной 1,5–2 мкм и окрашенные толуидиновым синим. Под контролем светооптического микроскопа на полутонких срезах выбирали участки для дальнейшего электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы (100–200Å) окрашивали раствором уранил-ацетата и цитратом свинца по Reynolds (1969). Готовые препараты просматривали в электронном микроскопе Philips CM 10 в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 Кв.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей протоковой системы поджелудочной железы

#### 3.1.1. Внутрипротоковые опухоли

##### 3.1.1.1. Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли

В результате проведенного исследования установлено, что в 8/10 случаев опухоль локализовалась в головке ПЖ, 1/10 – в хвосте железы. В 1/10 наблюдений было тотальное вовлечение всего органа. При компьютерной томографии ВПМО были диагностированы в 8 случаях. Отмечено выраженное расширение главного панкреатического протока и/или многочисленные кисты в паренхиме железы, которые представляют собой расширенные ветви (протоки) ГПП (рис.14-15). Преобладали ВПМО 2-го типа (из добавочных ветвей главного панкреатического протока) (у 8 больных), ВПМО 1-го типа (главный тип) выявлено у 1 больного, ВПМО 3-го типа (смешанного типа) – у 1. На дооперационном этапе при комплексном клинико-инструментальном обследовании в одном случае был поставлен диагноз псевдокиста на фоне хронического калькулёзного панкреатита, в другом – образование головки поджелудочной железы с вовлечением холедоха, панкреато-дуоденальной артерии и ветви верхней брыжеечной артерии.

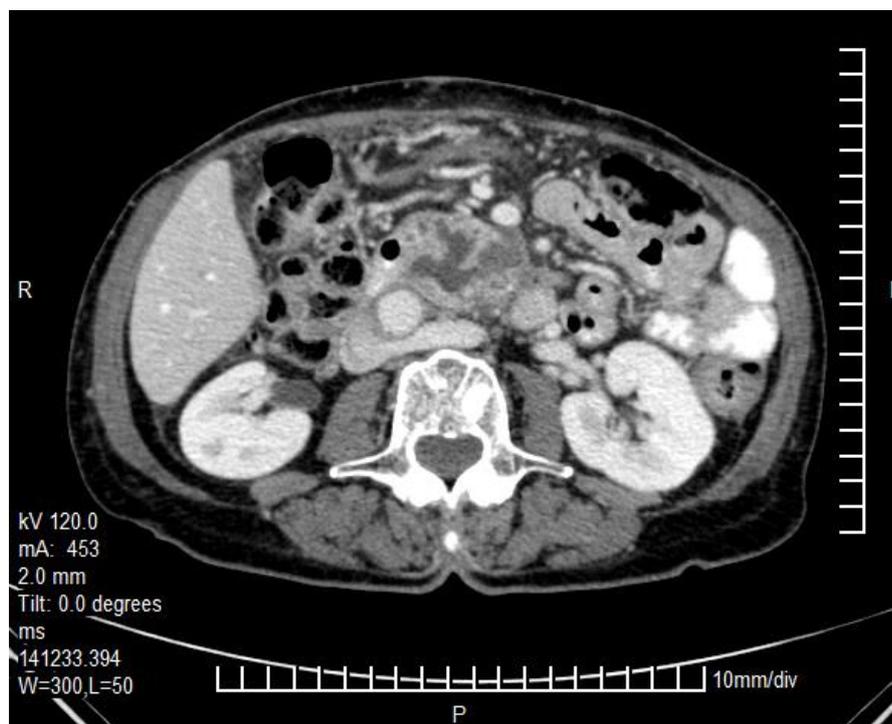
При макроскопическом исследовании при ВПМО 1-го типа отмечено диффузное расширение ГПП с сосочковыми разрастаниями внутри протока и выраженным слизееобразованием. Стенка протока была утолщена. Опухоль была размером 3×3,2×2,5 см (рис.16). При ВПМО 2-го типа были обнаружены мелкие кисты с тонкими стенками по периферии железы (рис.17). В 2 из 8 случаев отмечена связь кист с ГПП. Опухоли были размерами от 1,5×1,5×1,5 см до 7,0×6,0×6,0 см. Следует отметить, что в 8 из

10 случаев отмечено частичное уплотнение окружающей ткани железы, потеря долькового строения, рисунок железы в этой области стерт, белесоватого цвета. В 1 из 10 случаев (ВПМО 3-го типа) отмечено диффузное замещение ткани железы на опухолевую с кистозной дегенерацией и выраженным слизееобразованием (рис. 18).

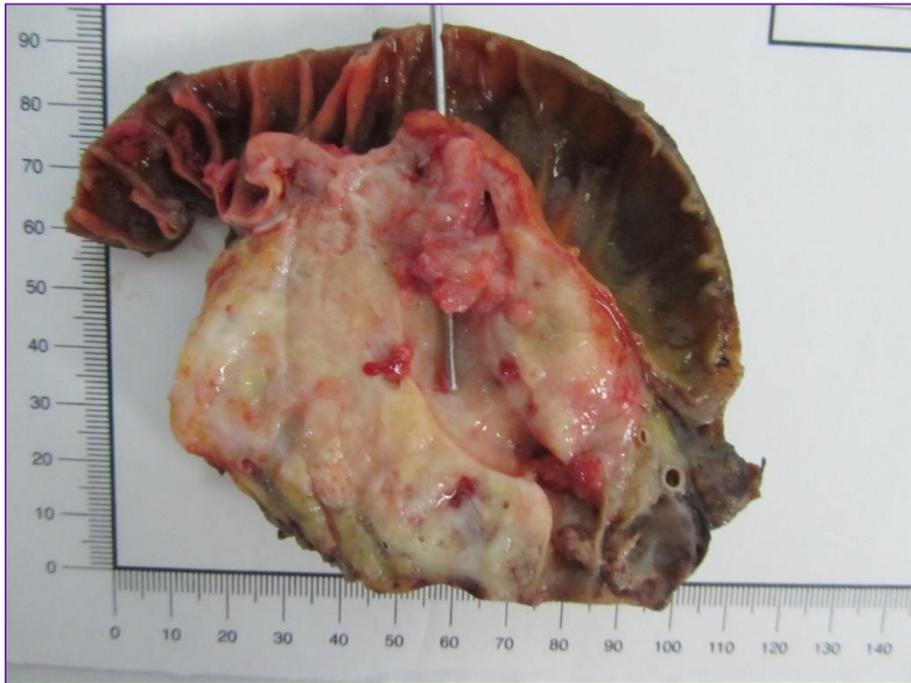
При микроскопическом исследовании ВПМО стенка выстлана муцин-продуцирующим цилиндрическим эпителием с сосочковыми разрастаниями (рис. 19). Размер сосочков варьировал от тонких микроскопических выступов до макроскопически заметных. Половина ВПМО (5 из 10) имели кишечный иммунофенотип. Опухоль состояла из цилиндрического эпителия с овальными ядрами и большим содержанием внутриклеточного муцина – муцин-продуцирующего эпителия. Из 10 изученных случаев, ВПМО с легкой дисплазией эпителия (8453/0) определены в 2 случаях (рис.20) и ВПМО в сочетании с инвазивной карциномой (8453/3) – в 8 случаях (рис.21). Объем инвазивного компонента варьировал от минимального, занимающего менее 10% от опухолевой массы, до максимального, с вовлечением практически всей головки ПЖ. В большинстве случаев (5 из 8) инвазивный компонент был представлен коллоидной или, так называемой, муцинозной некистозной карциномой с кишечным иммунофенотипом. В остальных случаях выявили протоковую аденокарциному с панкреатобилиарным иммунофенотипом. Как и в типичной панкреатической карциноме, отмечали выраженную десмопластическую реакцию стромы, а также периневральную инвазию (рис.22).

При проведении ИГХ в данных опухолях отмечена экспрессия муцина 2 типа и CDX2. Наименьшей оказалась группа с желудочными иммунофенотипом (2 из 10). В опухолевых клетках отмечена экспрессия муцина 5 АС типа. ВПМО с панкреатобилиарным иммунофенотипом в опухолевых клетках, в которых отмечена экспрессия только муцина 1 типа, было 3. Микрофотографии различных иммунофенотипов ВПМО приведены

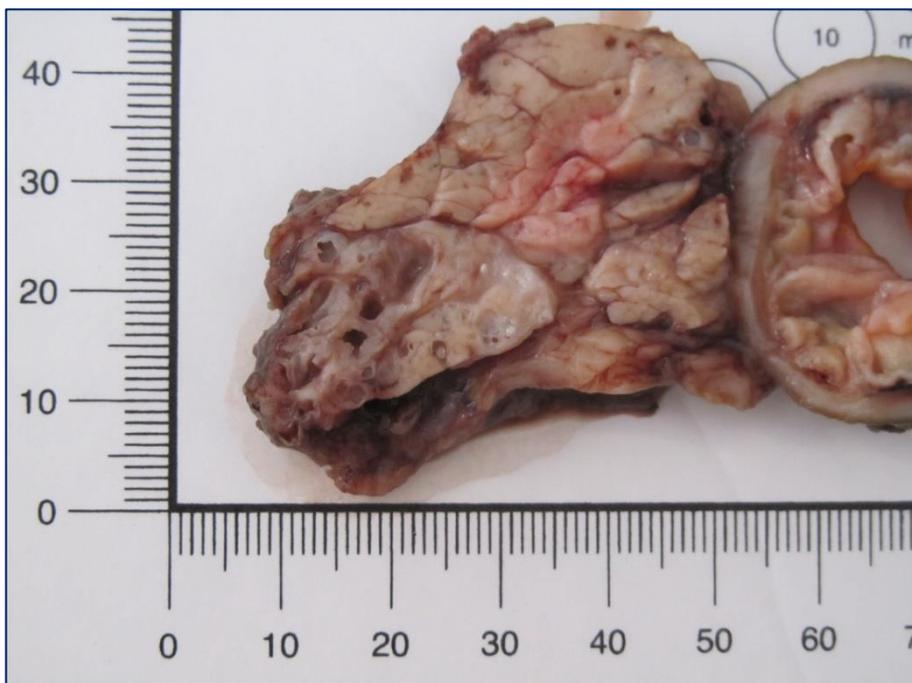
на рисунках 23-30. Сводные морфологические данные приведены в таблице 4.



**Рисунки 14-15** – КТ брюшной полости, аксиальный срез



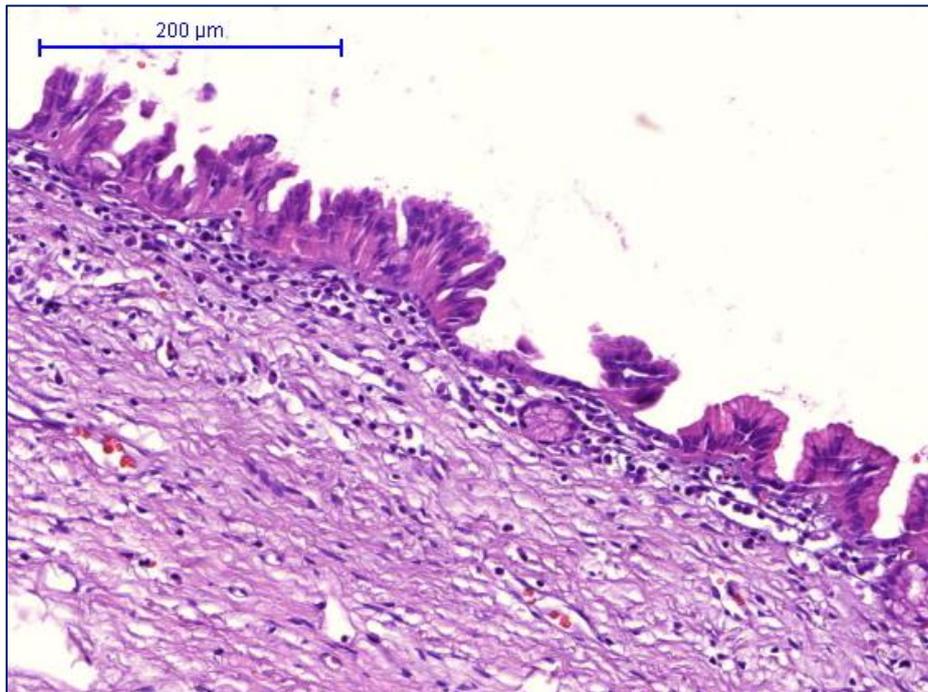
**Рисунок 16** – ВПМО, ГПП-тип, расширенный ГПП с множественными папиллярными разрастаниями. Зонд введен в БДС



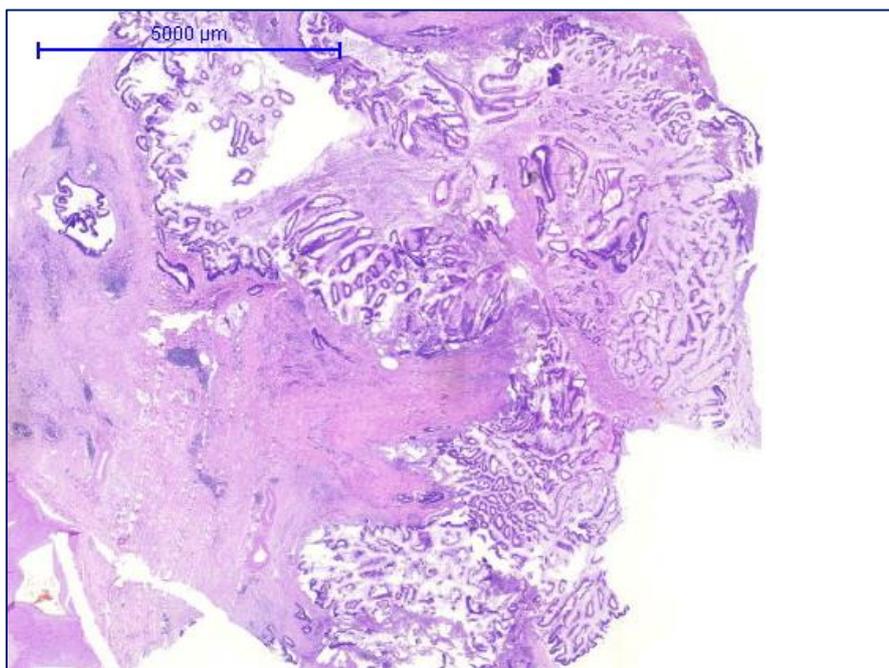
**Рисунок 17** – ВПМО, боковой тип расширенный, добавочный проток



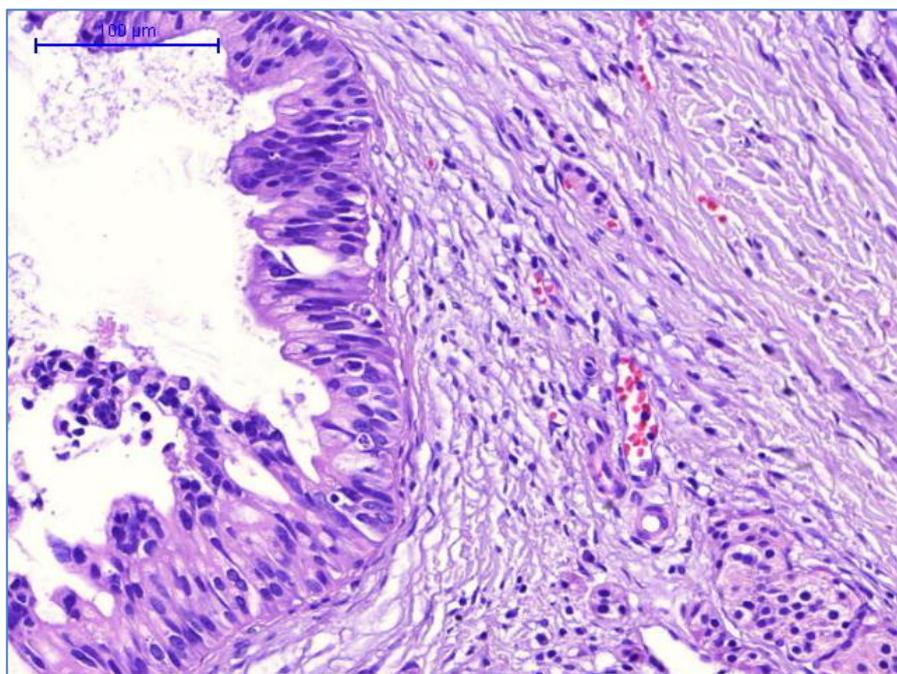
**Рисунок 18** – ВПМО, смешанный тип. Диффузное замещение ткани железы на опухолевую с кистозной дегенерацией и выраженным слизеобразованием



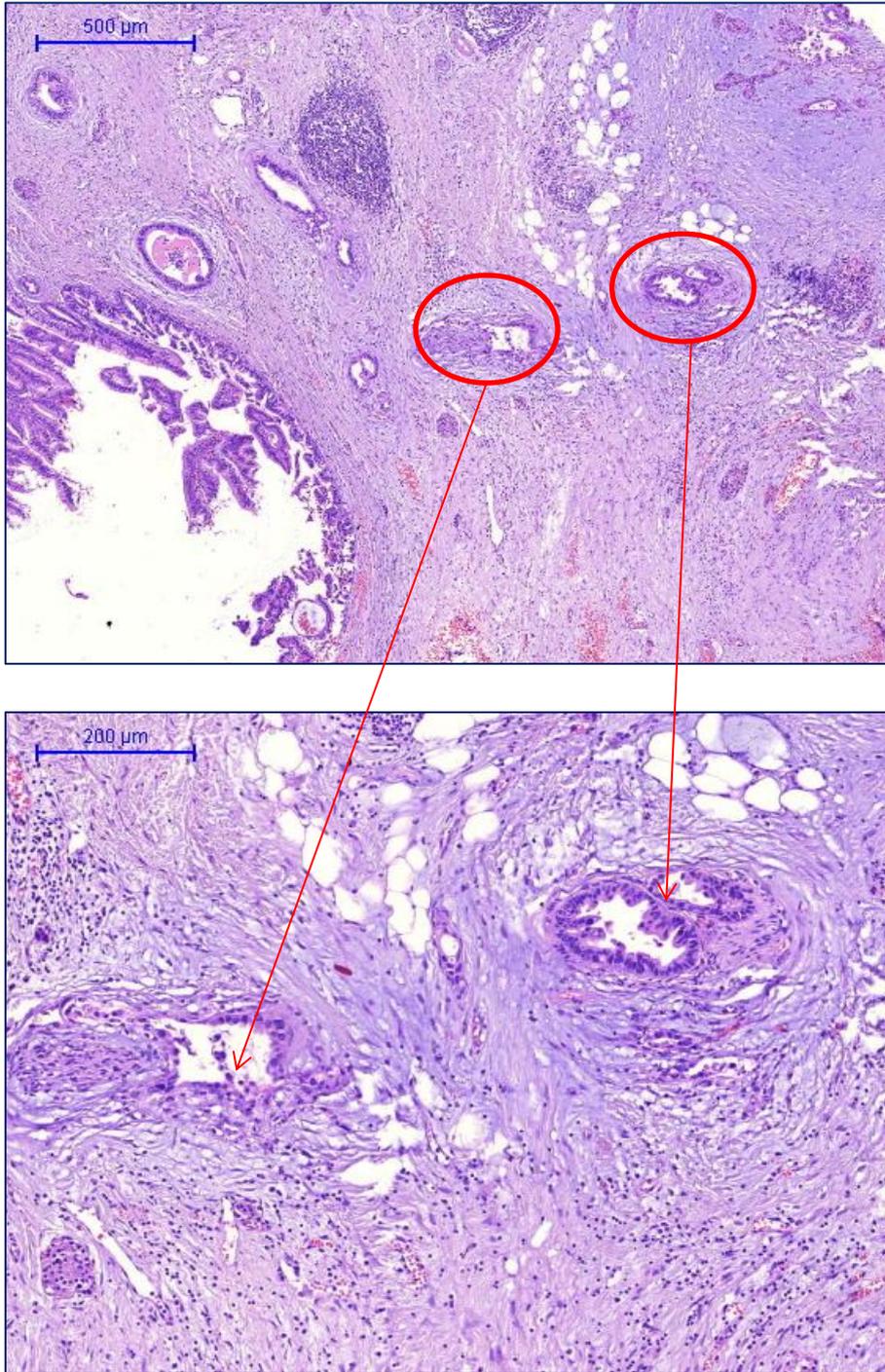
**Рисунок 19** – ВМПО. Стенка выстлана цилиндрическим эпителием. Микроскопические папиллярные структуры. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.×400



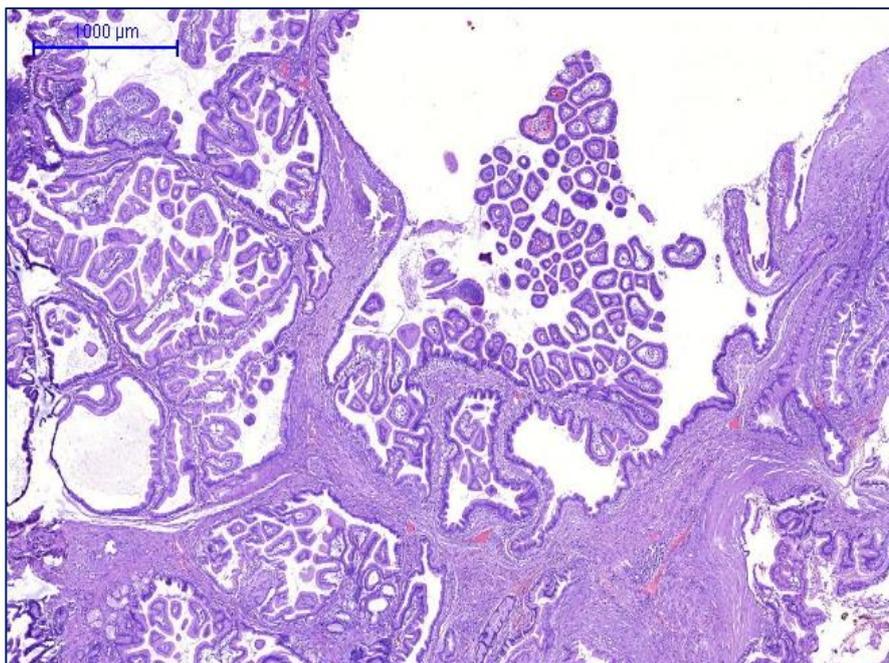
**Рисунок 20** – ВМПО. Стенка выстлана цилиндрическим эпителием. Макроскопически видимые папиллярные структуры, обтурирующие проток. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.×100



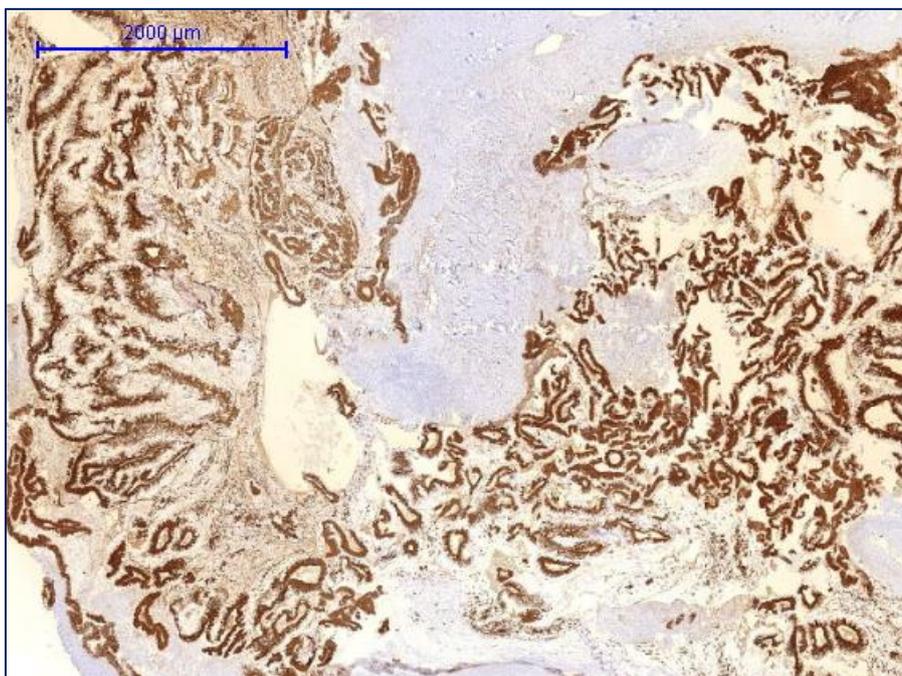
**Рисунок 21** – ВПМО. Умеренная степень дисплазии, цилиндрические клетки с вытянутыми гиперхромными ядрами. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.×400



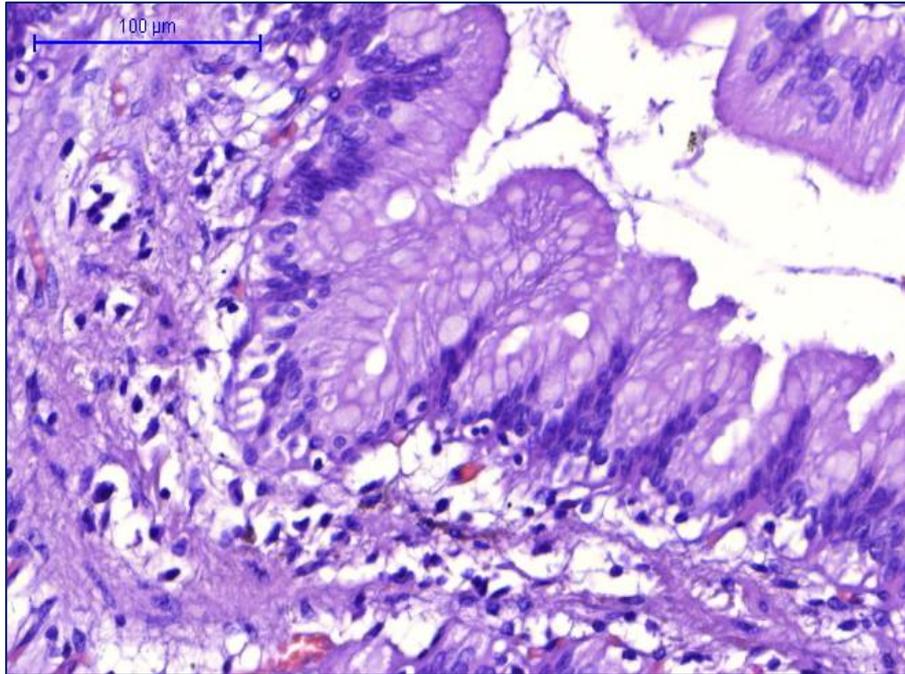
**Рисунок 22** – ВПМО в сочетании с инвазивной карциномой. Интрапанкреатическая периневральная инвазия. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.×100



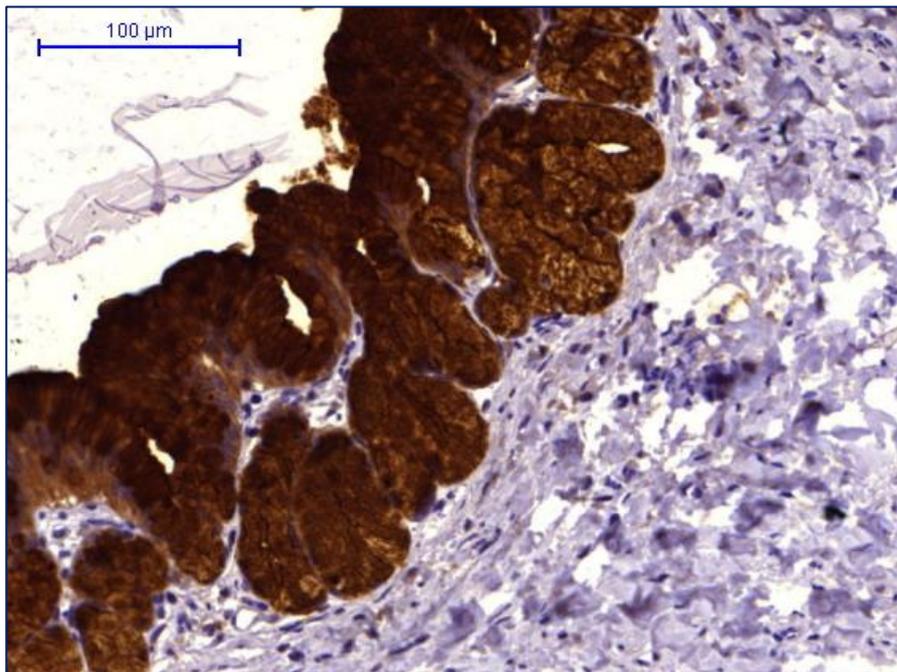
**Рисунок 23** – ВПМО, кишечный тип. Окр.: гематоксилином и эозином.  
Ув.×100



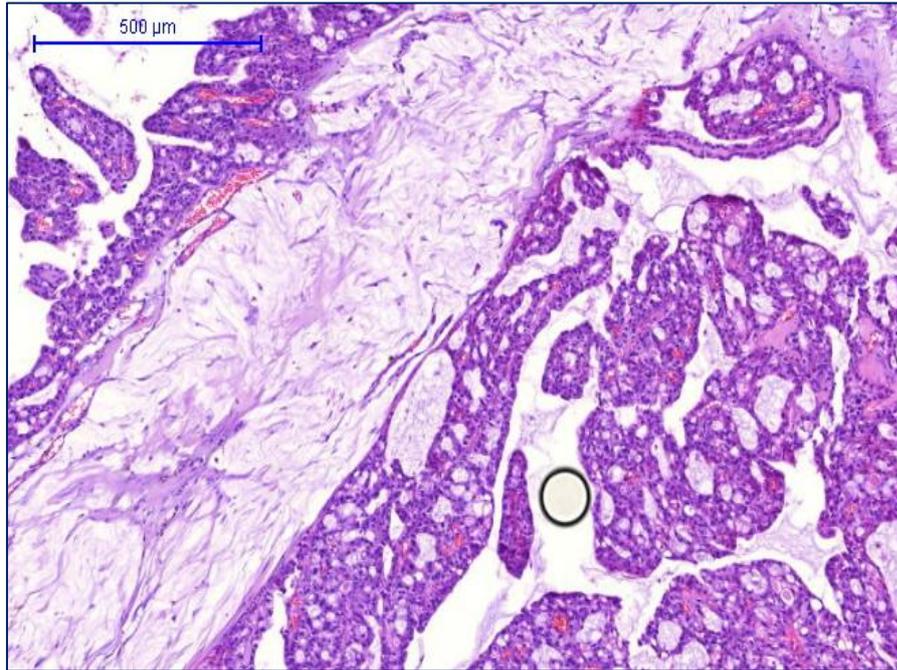
**Рисунок 24** – ВПМО, кишечный тип. ИГХ, Экспрессия муцина 2 типа.  
Ув. ×200



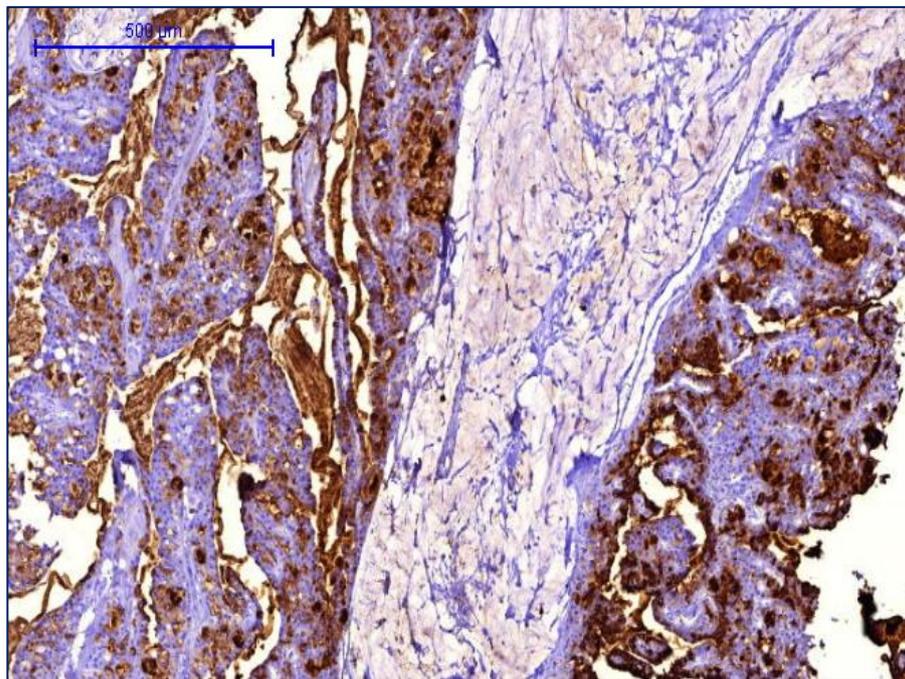
**Рисунок 25** – ВПМО, желудочный тип. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.×200



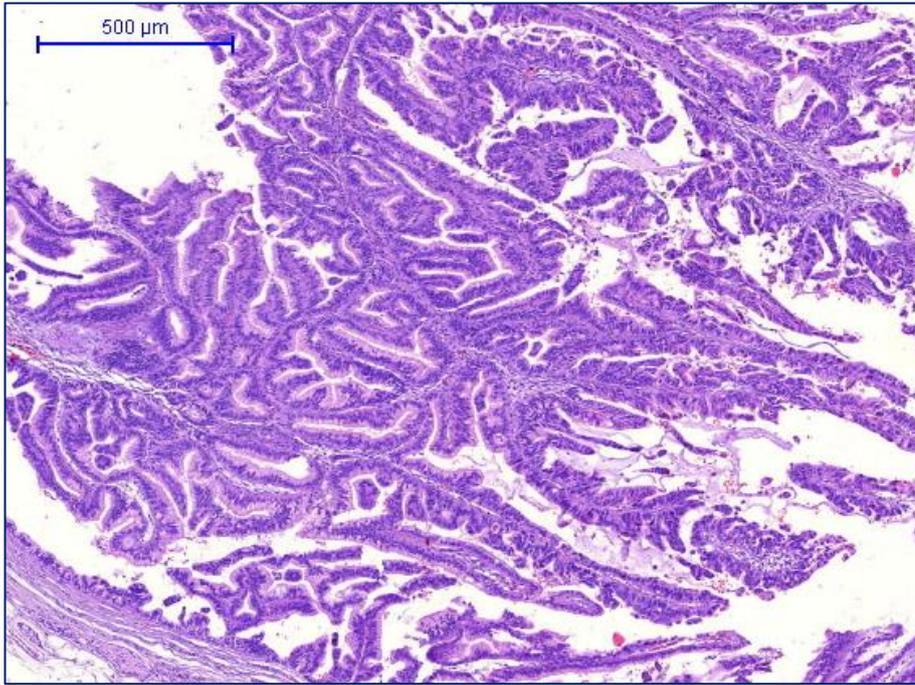
**Рисунок 26** – ВПМО, желудочный тип. ИГХ, Экспрессия муцина 6 типа. Ув.×200



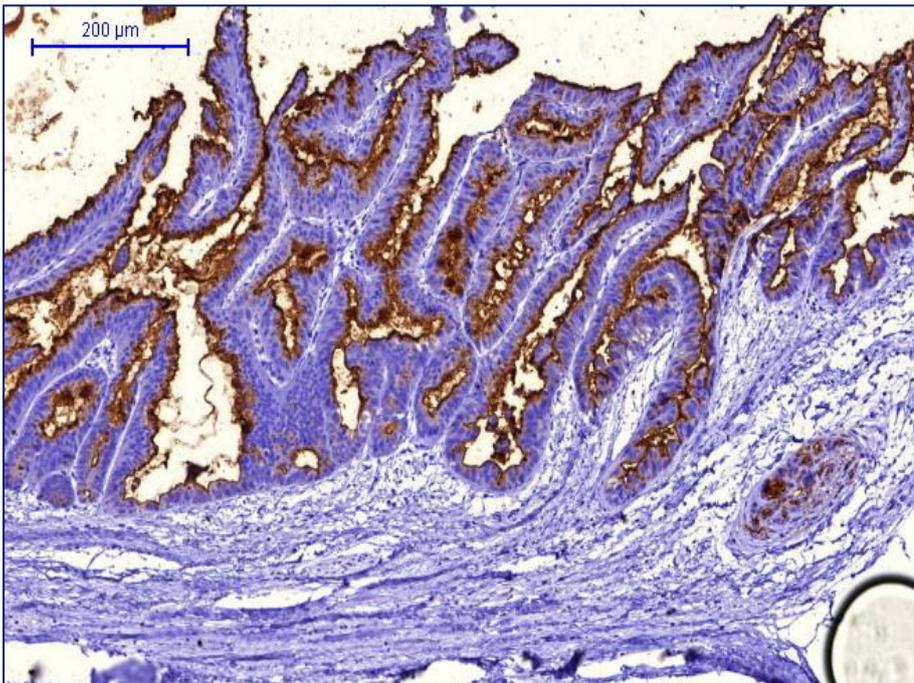
**Рисунок 27** – ВПМО, онкоцитарный тип. Окр.: гематоксилином и эозином.  
Ув.×200



**Рисунок 28** – ВПМО, онкоцитарный тип. ИГХ.: экспрессия муцина 5АС типа.  
Ув.×200



**Рисунок 29** – ВПМО, панкреатобилиарный тип. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.×200



**Рисунок 30** – ВПМО, панкреатобилиарный тип. ИГХ: экспрессия муцина 1 типа. Ув.×200

Таблица 4 – Сводные морфологические данные по ВПМО

Признак	Количество случаев, n
Локализация	
головка	8
тело	0
хвост	1
тотальное поражение	1
Радиологический тип	
1 тип	1
2 тип	8
3 тип	1
Гистологический тип	
Кишечный тип	5
Панкреатобилиарный тип	2
Желудочный тип	2
Онкоцитарный	1
Инвазивный компонент	
Нет	2
Есть	8
Дифференцировка	
G1	1
G2	6
G3	0
Недифференцированный рак	1
pT1	0
pT2	1
pT3	7
pT4	0
pN0/pN1	5/3
Периневральная инвазия	
Интрапанкреатическая - нет/есть	3/5
Экстрапанкреатическая - нет/есть	6/2
Радикальность	
R0/R1	7/1 (медиальная поверхность)
Тип распространения	
Прямое	1
Локорегионарное	4
Смешанное	0
Стадия	
I	0
II	4
III	4
IV	0

Как видно из таблицы 4, в одном случае отмечено сочетание ВПМО с недифференцированным раком (G4) поджелудочной железы. В связи с редкостью данного сочетания приведем клинический пример.

### ***Клинический пример 1***

*Больной А., 71 год, поступил в отделение хирургии печени и поджелудочной железы в экстренном порядке переводом из инфекционного отделения с клинической картиной механической желтухи. В экстренном порядке больному выполнена ЭРХПГ, билиодуоденальное стентирование. При контрольном УЗИ органов брюшной полости сохранялись признаки билиарной гипертензии. Выполнено РХГ, санация стента. Дообследован. Выполнено СКТ органов брюшной полости, Эндо-УЗИ.*

***УЗИ органов брюшной полости 28.05.13:*** Гепатикохоледох расширен до 10 мм, сегментарные протоки расширены до 4 мм. Желчный пузырь увеличен в размерах. В полости – эхогенная взвесь. Поджелудочная железа – с ровными четкими контурами, вирсунгов проток расширен до 3 мм. В проекции головки поджелудочной железы определяется округлой формы образование пониженной эхогенности с нечеткими контурами.

***ЭРХПГ, билиодуоденальное стентирование 28.05.13:*** В нижней трети холедоха, ближе к средней трети определяется сужение до нитевидного по типу «песочных часов» на протяжении 2 см. Терминальный отдел холедоха свободно контрастируется на протяжении 1,5 см. В терминальном отделе холедоха тень обрывается на протяжении 2 см, сужение диаметром до 1 мм. Выполнено стентирование холедоха пластиковым стентом 10 Fr 7/9 см

***СКТ органов брюшной полости 03.06.13:*** Гиподенсивный очаг в правой доле печени. Неравномерность контрастирования паренхимы головки поджелудочной железы (рис.1). Парапанкреатическая лимфаденопатия. Парааортальная и парагастральная лимфаденопатия. Кисты левой почки. На основании клинической картины заболевания и результатов

комплексного обследования установлен диагноз: Рак головки поджелудочной железы cT2-3NxM0.

**Операция:** Панкреатогастродуоденальная резекция с краевой резекцией воротной вены. В брюшной полости выпота нет. Печень не увеличена, темно-красно-коричневого цвета, без признаков метастатического поражения. Парааортальные лимфоузлы увеличены. При ревизии поджелудочная железа мягкой консистенции, дольчатость сохранена, нормальных размеров. Пальпаторно в области головки поджелудочной железы определяется опухоль, размерами 2,5 см. Холедох до 10 мм в диаметре, стенка до 2 мм, пальпаторно содержит стент. Желчный пузырь увеличен в размерах, не напряжён, стенка утолщена. Желудок, кишечник без патологии. Выполнена мобилизация общей печеночной артерии, gastродуоденальной артерии, признаков инвазии в них нет. Выделена верхняя брыжеечная вена, верхняя брыжеечная артерия, признаков инвазии в артерию нет. При дальнейшей мобилизации отмечено, что на протяжении 15x6 мм имеется инвазия опухоли в воротную вену. Ситуация коллегиально обсуждена с главным врачом ГКБ им. С.П. Боткина проф. А.В. Шабуниним: учитывая высокий риск выполнения R1-резекции показана краевая резекция воротной вены. Выполнена мобилизация органокомплекса. Лимфатические узлы по ходу печеночно-двенадцатиперстной связки и общей печеночной артерии, чревного ствола удалены, взяты на биопсию. Поджелудочная железа пересечена по перешейку, проток – 3 мм.

**При морфологическом исследовании:**

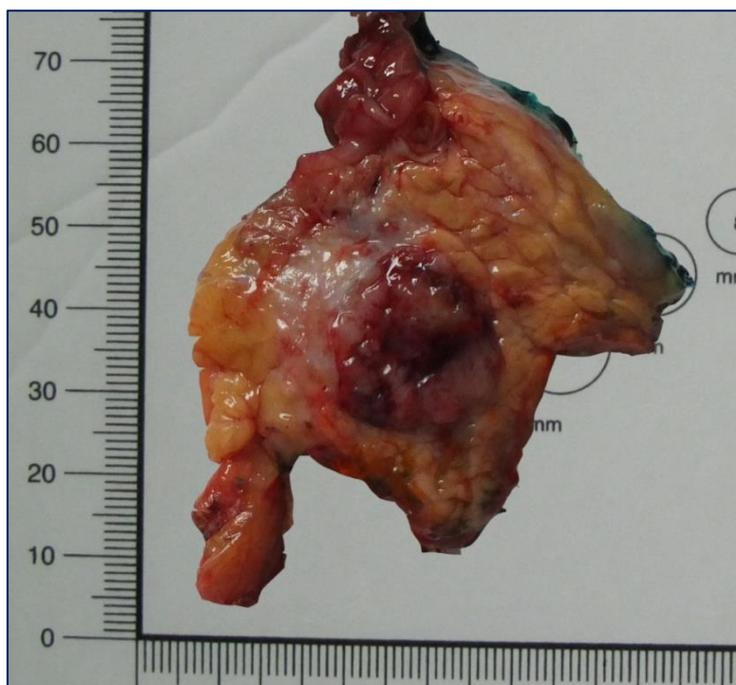
**Макроскопически:** гастропанкреатодуоденальный комплекс. Головка поджелудочной железы – размером 6,0x5,5x5,0 см. На разрезе в ГПП определяются сосочковые разрастания. Вокруг протока ткань железы уплотнена, белесоватого цвета (рис.31). **Микроскопически:** опухолевый узел представлен тонкими ветвящимися сосочками с внутри- и внеклеточным скоплением муцина (рис.32), тяжелой дисплазией эпителия, а также полями

недифференцированного рака с крупными анапластическими и многоядерными клетками типа «инородных тел» (рис.33-34) с наличием интрапанкреатической периневральной инвазии. В одном из исследованных парапанкреатических лимфатических узлов – метастаз рака. При иммуногистохимическом исследовании отмечена положительная реакция с муцинами 1 и 5 AC типов, а в недифференцированном компоненте – положительная реакция с виментином (+++), гладкомышечным актином (+++). В крупных многоядерных клетках реакция с CD68 отрицательная. Все антитела и система визуализации – фирмы «Dako».

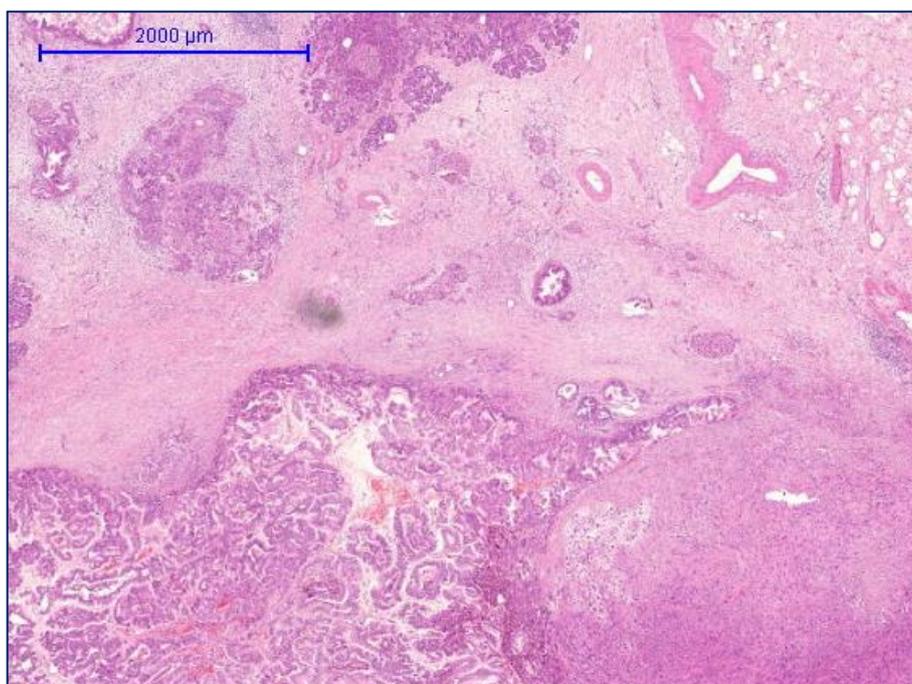
С учетом комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования поставлен диагноз: Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль из ветвей главного панкреатического протока поджелудочной железы, панкреато-билиарного типа, в сочетании с инвазивным недифференцированным раком поджелудочной железы. В опухоли присутствует как экстра- так и интрапанкреатическая периневральная инвазия. Опухоль врастает по задней поверхности в парапанкреатическую жировую клетчатку (pT3). В краях резекции железы, срезах общего желчного и главного панкреатического протока элементов опухоли нет (R0). pT3,N1,M0. Стадия IIb.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны первичным натяжением. Дренажи удалены. Больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга-онколога, химиотерапевта. Планируется проведение химиотерапии.

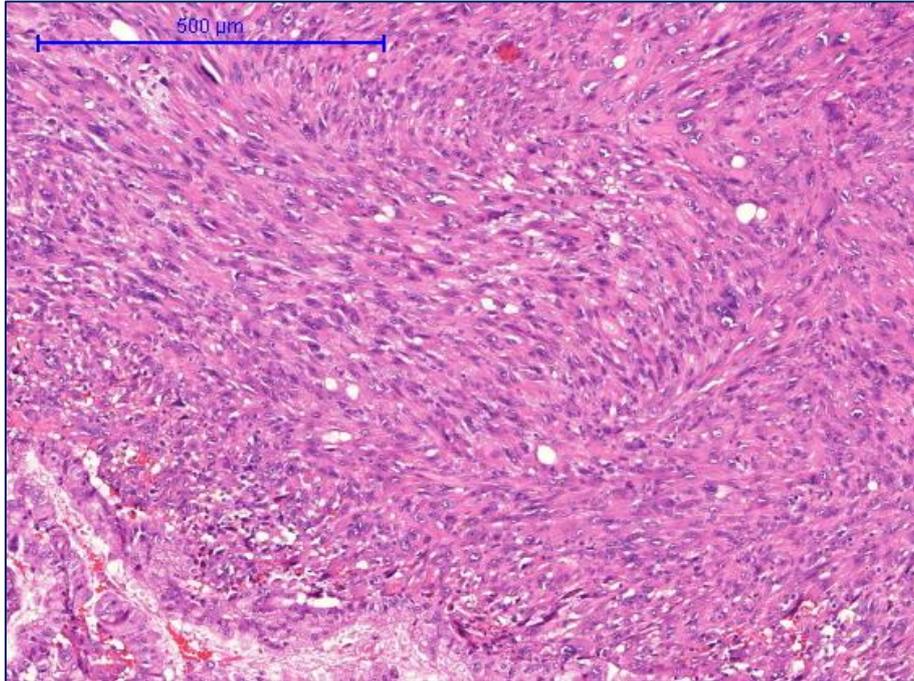
Прогноз в данном случае скорее неблагоприятный из-за наличия недифференцированного (анапластического) компонента, метастаза в регионарный лимфатический узел и периневральной инвазии, несмотря на небольшой размер инвазивного компонента и статус R0.



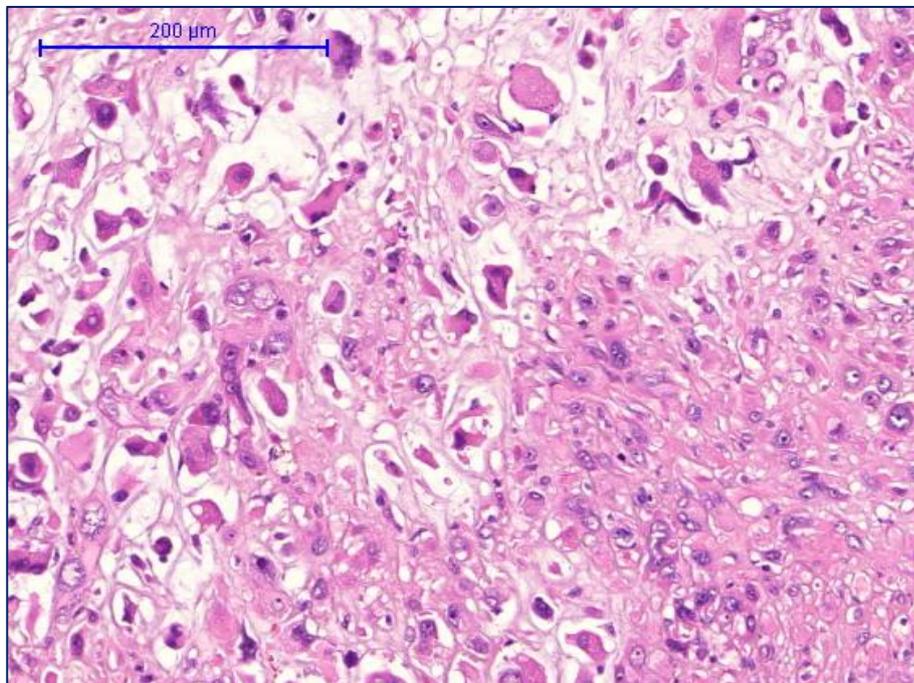
**Рисунок 31** – Макропрепарат резецированной головки ПЖ. На разрезе – двухкомпонентный опухолевый узел с сосочковыми разрастаниями и уплотнением белесоватого цвета



**Рисунок 32** – ВПМО в сочетании с инвазивным раком. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.х100



**Рисунок 33** – ВПМО в сочетании с инвазивным раком. Недифференцированный рак. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.х200



**Рисунок 34** – ВПМО в сочетании с инвазивным раком. Крупные анапластические клетки. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.х400

### *3.1.1.2. Внутривнутрипротоковые тубуло-папиллярные опухоли*

Поскольку ВТПО – редкие опухоли и нами обнаружены только в двух случаях, морфологическое описание приводим в формате «случай из практики».

#### ***Клинический случай 2***

*Больная М., 50 лет госпитализирована в отделение хирургии в ГКБ№1 им Н.И. Пирогова с диагнозом: образование головки поджелудочной железы для обследования и лечения. Болеет около года, когда впервые отметила появление болевого абдоминального синдрома, по поводу которого находилась на лечении в другом учреждении г. Москвы, где был диагностирован острый панкреатит и проведен курс консервативной терапии с применением аналогов соматостатина. В ходе динамического наблюдения в апреле-мае 2013 года выявлено образование головки поджелудочной железы с признаками панкреатической гипертензии.*

*При компьютерной томографии органов брюшной полости (рис.35) поджелудочная железа с явлениями гипотрофии, в проекции головки поджелудочной железы и крючковидного отростка определяется мягкотканое опухолевое образование с неровными нечеткими контурами 22x10 мм. Структура паренхимы неоднородная. В паренхиме перешейка, тела и хвоста железы определяется расширенный до 4-5 мм извитой Вирсунгов проток. **УЗИ органов брюшной полости:** печень не увеличена, эхогенность повышена. Внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены. Холедох не расширен. Желчный пузырь – обычного размера, содержит анэхогенную желчь. Поджелудочная железа – в проекции головки гипозоногенное образование до 33x37 мм, с нечеткими, неровными контурами, эхогенной структурой, со смешанным характером кровотока при ЦДК. Вирсунгов проток расширен до 7,7 мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет.*

*Онкомаркеры в пределах нормы.*

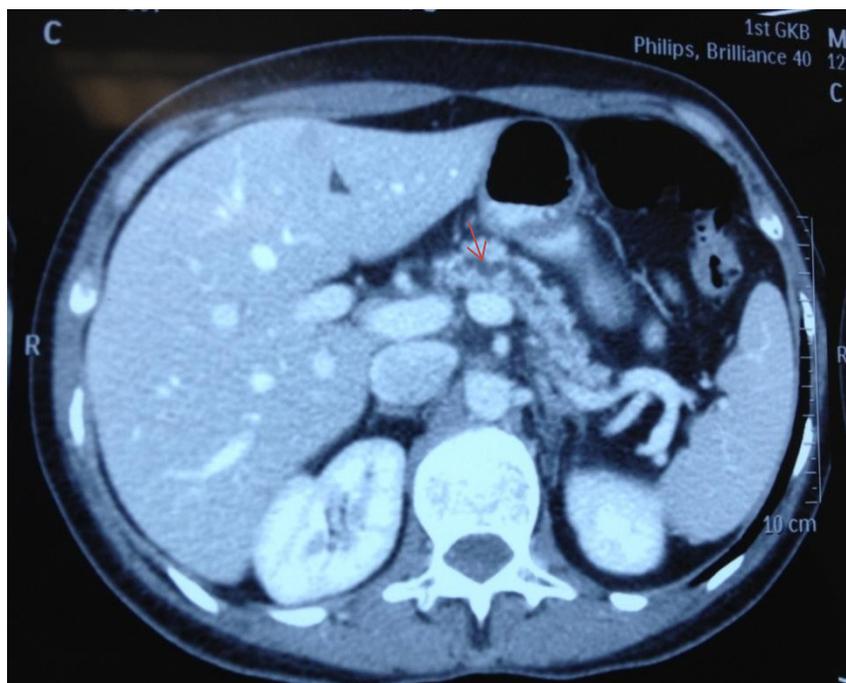
На основании клинической картины заболевания и результатов комплексного лучевого исследования установлен диагноз: опухоль головки поджелудочной железы T2NxM0. Оперирована 28.05.2013г. Во время операции при ревизии поджелудочная железа нормальных размеров, уплотнена, дольчатость сглажена. Пальпаторно в области головки поджелудочной железы определяется плотная опухоль, размерами 1,5 x 2,0 x 2,0см. Выполнена панкреатогастродуоденальная резекция. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Макропрепарат представлен органокомплексом: резецированной головкой поджелудочной железы 6×4×4 см, частью желудка и отрезком тонкой кишки. На разрезе – ткань железы желтовато-сероватая, дольчатого вида. В области крючка определяется плотное беловато-сероватое образование с четкими контурами, размерами 1,5×1,5см с желтовато-белесоватыми некрозами и мелкими кистами. При гистологическом исследовании внутри протоков определяются тубуло-папиллярные разрастания атипичных клеток (рис.36) с выраженным полиморфизмом, окруженные фиброзной стромой и участками некроза (рис.37-38), с наличием инвазивного компонента в виде крупных полиморфных или веретенообразных клеток с гиперхромными ядрами, иногда – многоядерные, с минимальным анапластическим компонентом (рис.39). Опухоль – в пределах поджелудочной железы. В краях резекции общего желчного и главного панкреатического протоков, а также поверхностях железы элементов опухоли нет (R0). В исследованных парапанкреатических лимфатических узлах метастазов нет (N0).

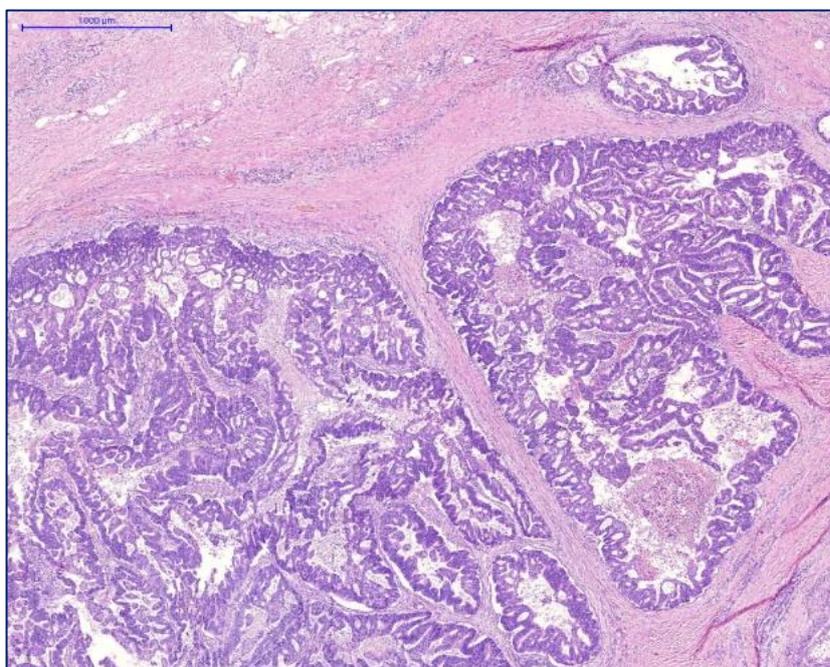
При иммуногистохимическом исследовании, отмечена выраженная положительная реакция с цитокератином 7 и 19, вилинном, фокально с муцином 1 типа, в отдельных неопластических клетках с CDX2 (рис.40-42). Отрицательная реакция с цитокератином 20, муцинами 2, 5 AC и 6 типов. Индекс мечения с Ki-67 – 25%.

**Заключение:** внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль поджелудочной железы в сочетании с анапластической протоковой аденокарциномой.

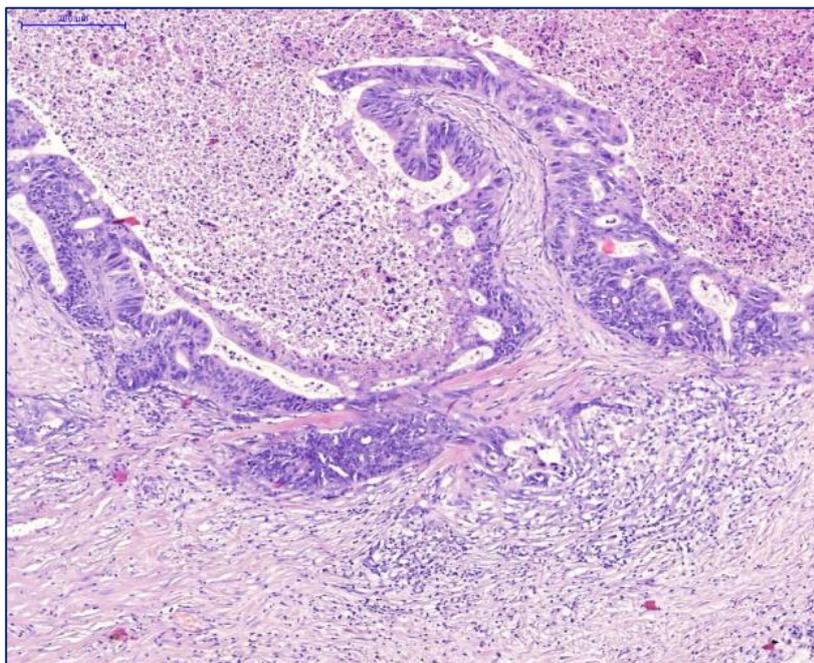
*Больная выписана 11.06.13. с рекомендацией наблюдения у онколога и проведения химиотерапии.*



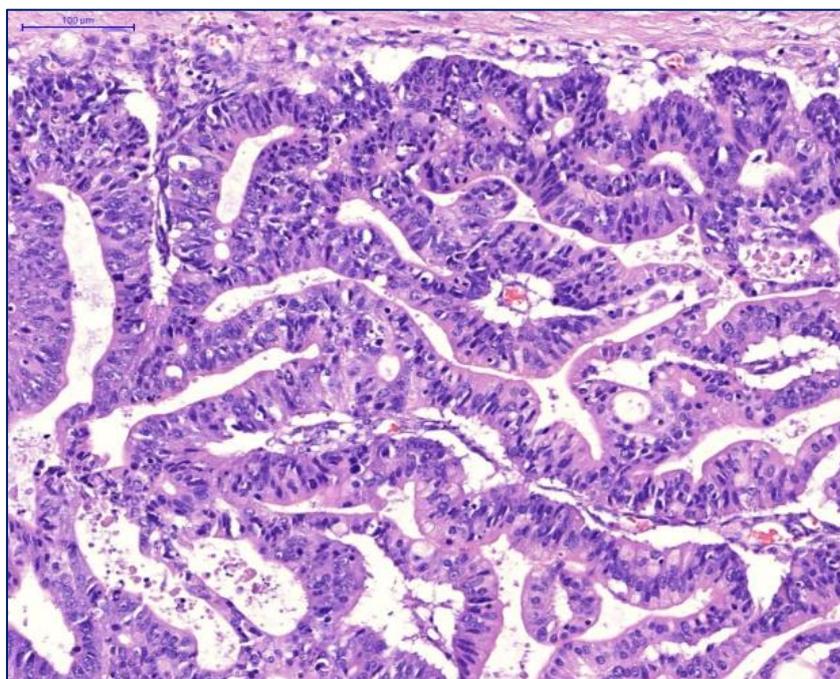
**Рисунок 35** – КТ. ВТПО. Заметное расширение главного панкреатического протока



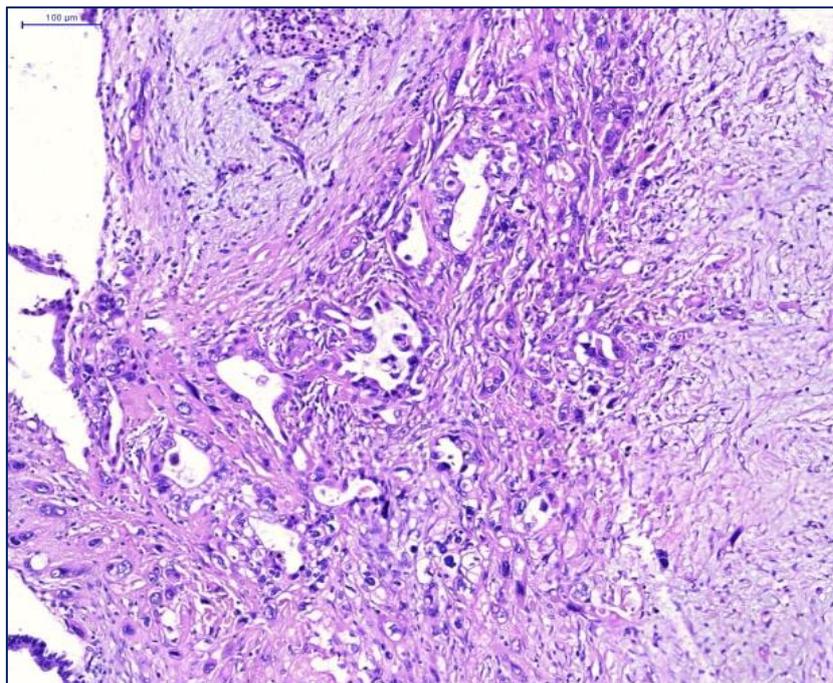
**Рисунок 36** – ВТПО тесно прилегающие друг к другу тубулярные железы с сосочковыми разрастаниям внутри протоков. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .



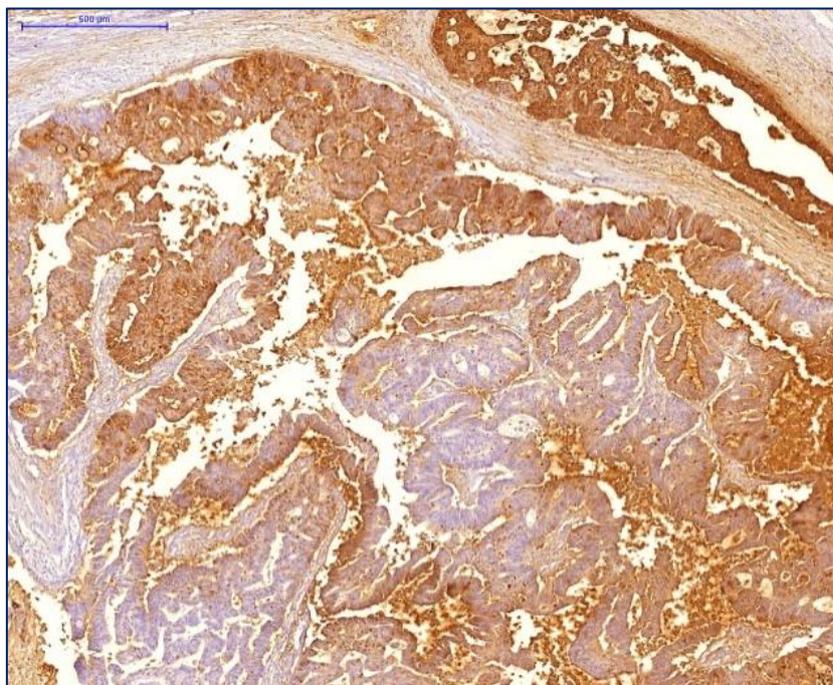
**Рисунок 37** – ВТПО, угревидные некрозы. Окр.: Гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$



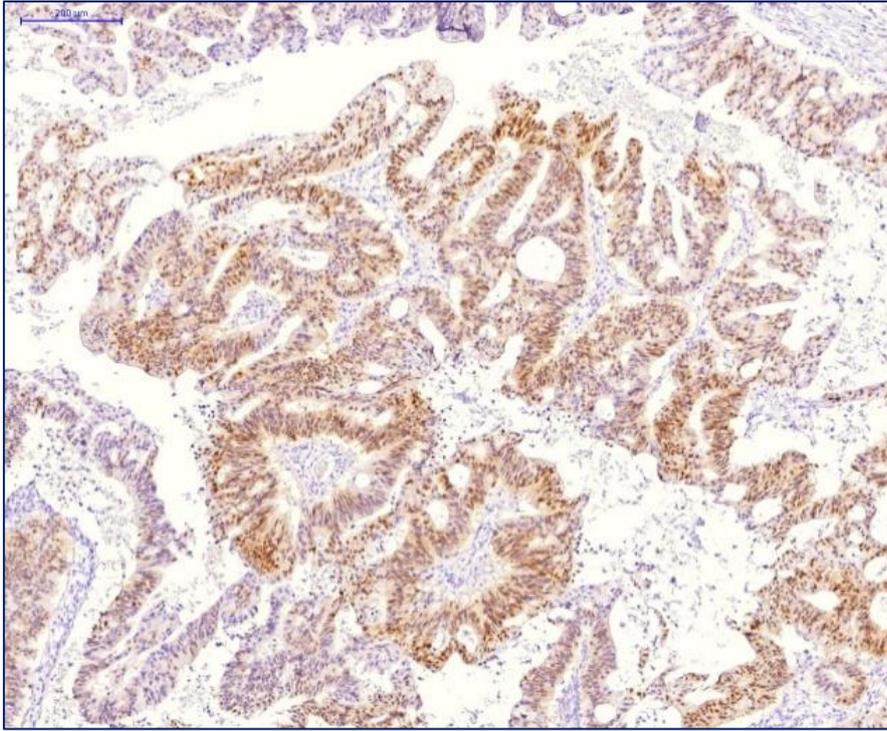
**Рисунок 38** – ВТПО, тяжелая дисплазия эпителия. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$



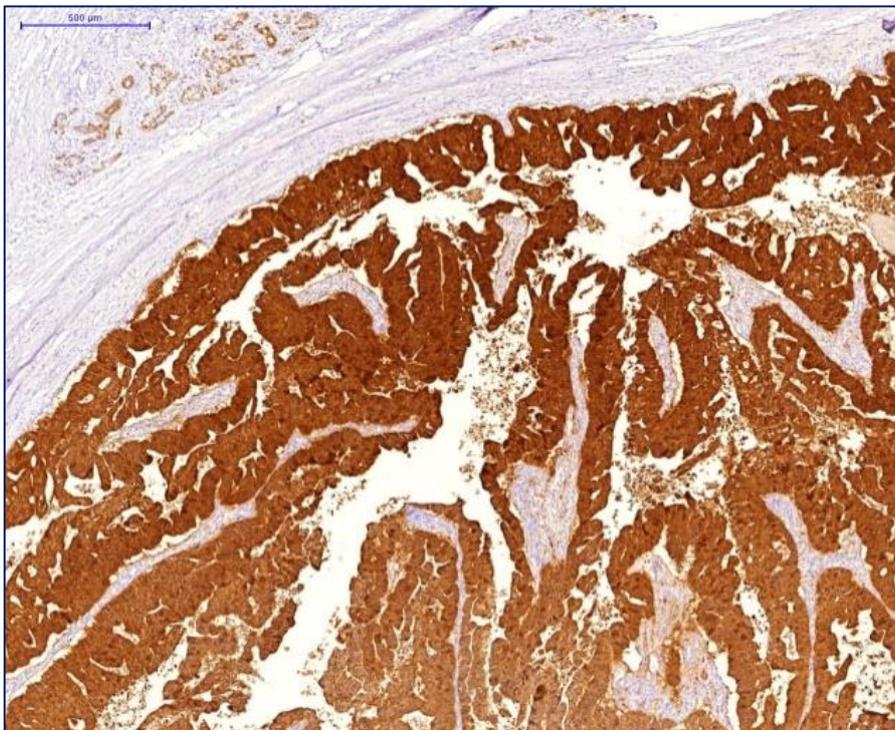
**Рисунок 39** – ВТПО, анапластический компонент в окружающей ткани железы. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$



**Рисунок 40** – ВТПО, ИГХ реакция с антителами к муцину 1 типа Ув.  $\times 200$



**Рисунок 41** – ВТПО, ИГХ реакция с антителами к CDX2 Ув.  $\times 200$



**Рисунок 42** – ВТПО, ИГХ реакция с антителами к виллину. Ув.  $\times 200$

### **Клинический случай 3**

*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 г., 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 внутрисветными васкуляризованными массами. Рядом отмечен блокированный проток, расширенный до 8мм, без патологического содержимого. Еще один дилатированный проток до 11мм, заполненный васкуляризованными массами, определяется в крючковидном отростке, впадающий в Вирсунгов проток, который с этого уровня и до фатерова соска также заполнен патологическими массами. Проксимальнее Вирсунгов проток расширен до 7мм. 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 11мм. 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 рентгеноконтрастных 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 гипоэхогенное 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.

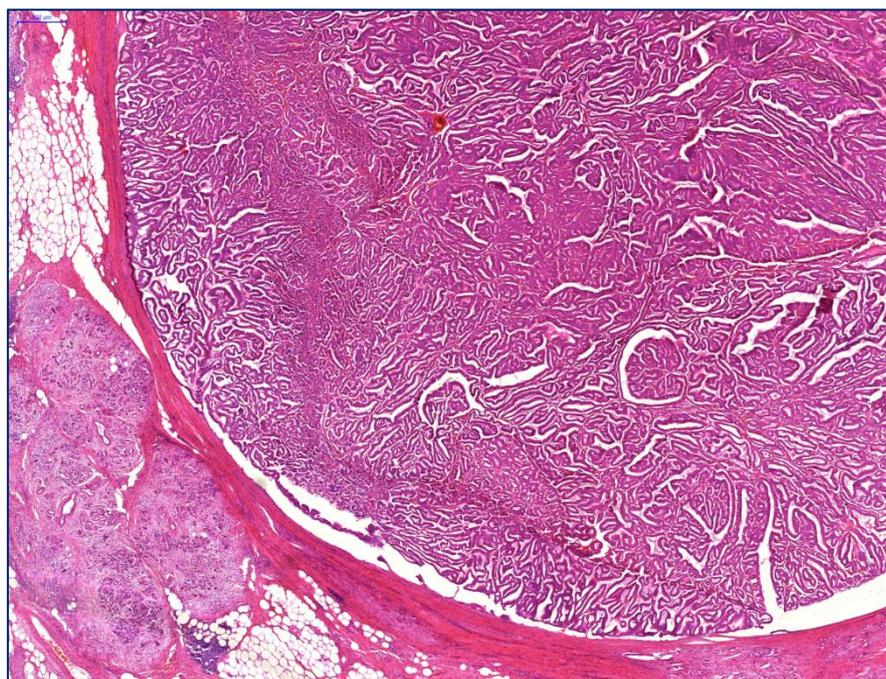
На основании клинической картины заболевания и результатов комплексного лучевого исследования установлен диагноз: опухоль головки поджелудочной железы T2NxM0. Оперирована 23.10.2013 г. Во время операции при ревизии поджелудочная железа нормальных размеров, уплотнена, дольчатость сглажена. Пальпаторно в области головки ПЖ опухолевидное образование до 5 см диаметром. В гепатодуоденальной связке умеренная лимфаденопатия. Отдаленных метастазов не выявлено. 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 тубуло-папиллярные разрастания атипичных клеток с выраженным полиморфизмом, окруженные фиброзной стромой (рис.43-44). Опухоль в пределах поджелудочной железы. В краях резекции общего желчного и главного панкреатического протоков, а также поверхностях железы элементов опухоли нет (R0). В 19 исследованных парапанкреатических лимфатических узлах метастазов нет (N0).

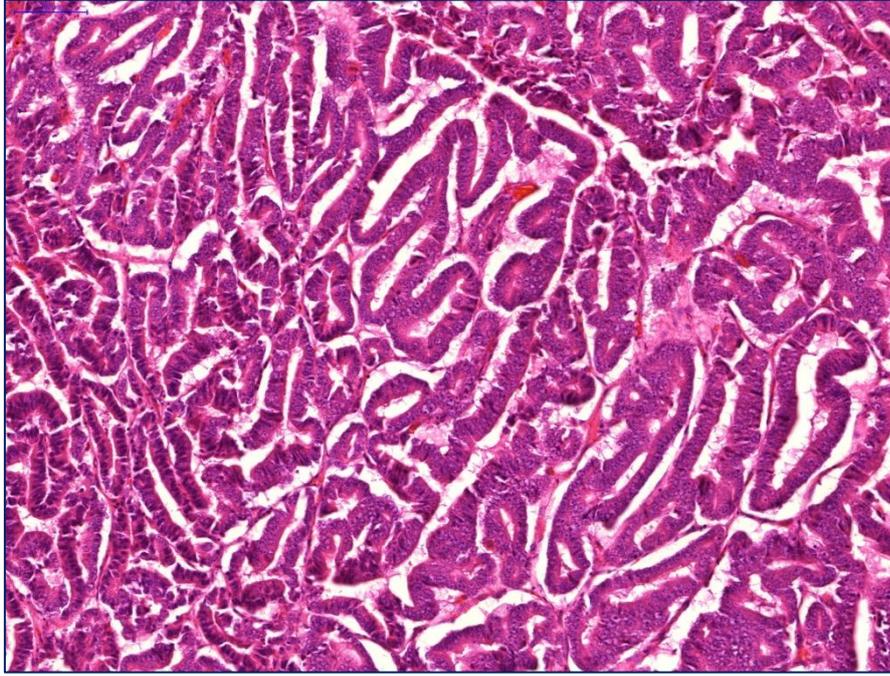
При иммуногистохимическом исследовании отмечена выраженная положительная реакция с вилином, фокально – с муцином 6 типа (рис.42.), в отдельных неопластических клетках – с CDX2 и муцином 2 типа (рис.4). Отрицательная реакция с цитокератином 20, муцинами 1 и 5 AC типов. Индекс мечения с Ki-67 – 40% (рис.45.)

**Заключение:** Внутрипротоковая тубуло-папиллярная 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 (парапанкреатических) исследованных лимфоузлах метастазов рака нет (pN0). Стадия IA.

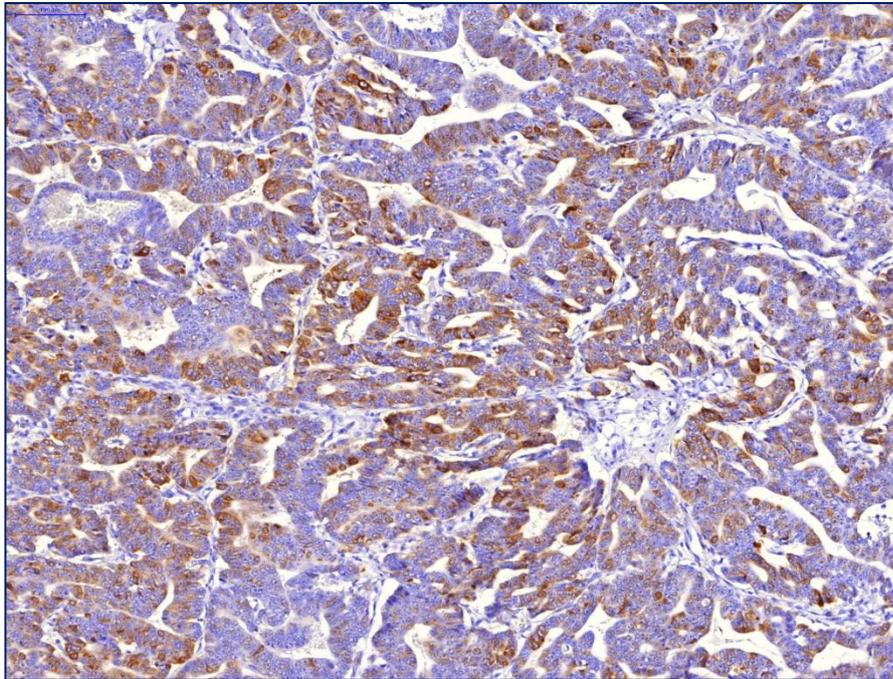
Больная выписана с рекомендацией наблюдения у онколога и проведения химиотерапии.



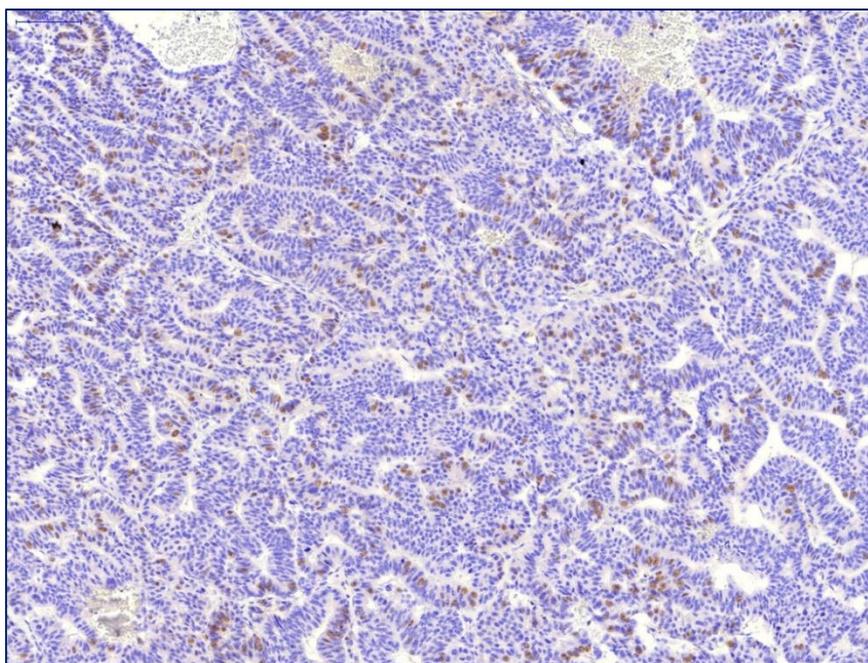
**Рисунок 43** – ВТПО, внутри протока обнаружены тесно прилегающие друг к другу тубулярные железы с сосочковыми разрастаниям Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. ×200



**Рисунок 44** – ВТПО тяжелая дисплазия эпителия. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. ×400



**Рисунок 45** – ВТПО, ИГХ реакция с антителами к муцину 6 типа Ув. ×400



**Рисунок 46** – ВТПО, ИГХ реакция с антителами к муцину 2 типа Ув.  $\times 200$

Сводные данные по ВТПО приведены в таблице 5.

**Таблица 5** – Сводные данные по ВТПО

Критерии оценки	ВТПО случай 1	ВТПО случай 2
<i>Возраст/пол</i>	55/ж	67/ж
<i>Локализация</i>	головка	головка
<i>Размер</i>	1,5 $\times$ 1,5 солитарное образование	1,5 $\times$ 1,5 и 1,0 $\times$ 1,0 мультицентричное
<i>Дегенеративные изменения</i> <i>Некрозы</i> <i>Кисты</i>	Угревидные Мелкие	Нет Нет
<i>Микроскопическая картина</i>	внутри протоков определяются тубуло-папиллярные разрастания атипичных клеток с выраженным полиморфизмом, окруженные фиброзной стромой	
<i>Инвазивный компонент</i>	Есть	Нет
<i>ИГХ</i>		
<i>Положительная реакция</i>	ЦК 7 и 19, вилинном, фокально с муцином 1 типа, в отдельных неопластических клетках с CDX2	вилинном, фокально с муцином 6 типа, в отдельных неопластических клетках с CDX2 и муцином 2 типа
<i>Отрицательная реакция</i>	ЦК 20, муцинами 2, 5 AC и 6 типов	ЦК 20, муцинами 1 и 5 AC типов
<i>Индекс мечения с Ki-67</i>	25%	40%

Среди истинных внутрипротоковых опухолей ПЖ лидирующее место занимают внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли. Соотношение ВПМО/ВТПО = 5:1. Диагностика ВПМО на предоперационном этапе не вызывает трудностей. В проведённом исследовании при компьютерной томографии диагноз ВПМО был установлен в 8 из 10 случаев. Однако, ни в одном случае при КТ не заподозрили сочетание ВПМО с инвазивной карциномой. При проведении гистологического исследования инвазивный компонент выявлен в 8 из 10 случаев.

ВТПО довольно трудны для диагностики, не только на предоперационном этапе, но и при гистологическом исследовании. В большинстве описанных случаев на основе данных КТ и МРТ внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль диагностирована как внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, как и в наших случаях [108]. Некоторые авторы описывают возможность установления точного диагноза ВТПО после проведения ЭРХПГ [108, 120].

Дифференциальный диагноз внутрипротоковых опухолей необходимо проводить как между собой, так и с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, ацинарно-клеточной карциномой (внутрипротоковый вариант) и метастазом колоректального рака (табл.6).

Прогноз внутрипротоковых опухолей зависит от наличия инвазивного компонента. Так, при ВПМО 5-летняя выживаемость составляет 35-65% в сочетании с инвазивной карциномой, против >75% – при его отсутствии [224]. 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 у трети описанных в литературе больных. Рецидив и отдаленные метастазы описаны у 20% больных, но даже в этих случаях выживаемость составила более 2 лет. И только в одном случае пациент умер спустя 7 месяцев после проведенного лечения от множественных метастазов в печень [123].

Таблица 6 – Дифференциально-диагностическая панель

Морфологические формы	Макро-	Микро-	ИГХ	Дополнение
<i>ВТПО</i>	солидная опухоль с участками некроза, без видимого муцина	тубуло-папиллярные структуры, некрозы	<i>положительно</i> ЦК 7 и 19 муцин 1 типа  <i>отрицательно</i> ЦК20, муцин 2 и 5АС типов	
<i>ВПМО</i>	кистозно-расширенные протоки с видимым муцином	папиллярная структуры, выраженный муцин, связь с протоками	<i>положительно</i> муцины 1,2,5АС,6 типов	
<i>ПАК</i>	солидная опухоль, плотная, белесоватого цвета	железистые структуры, выраженная десмопластическая реакция стромы	<i>положительно</i> ЦК7 муцины 1,2,5АС	отсутствие внутрипротокового роста
<i>АКК</i>	солидная опухоль, плотная, белесоватого цвета	ацинарная дифференцировка	<i>положительно</i> трипсин, химотрипсин	
<i>Карцинома толстой кишки</i>	солидная опухоль, плотная, белесоватого цвета, участки некроза	железистые структуры из клеток с базофильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами, некрозы	<i>положительно</i> ЦК19, 20, виллин, CDX2, фокально муцин2.  <i>отрицательно</i> муцин 1, 5АС и 6 типов	в анамнезе колоректальный рак

**Примечание:** **ВТПО** – внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль; **ВПМО** – внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль; **ПАК** – протоковая аденокарцинома; **АКК** – ацинарно-клеточная карцинома; **ИГХ** – иммуногистохимия; **ЦК** – цитокератин

### 3.1.2. Морфологическая характеристика периампулярных карцином

#### 3.1.2.1. Протоковая аденокарцинома ПЖ (ПАК)

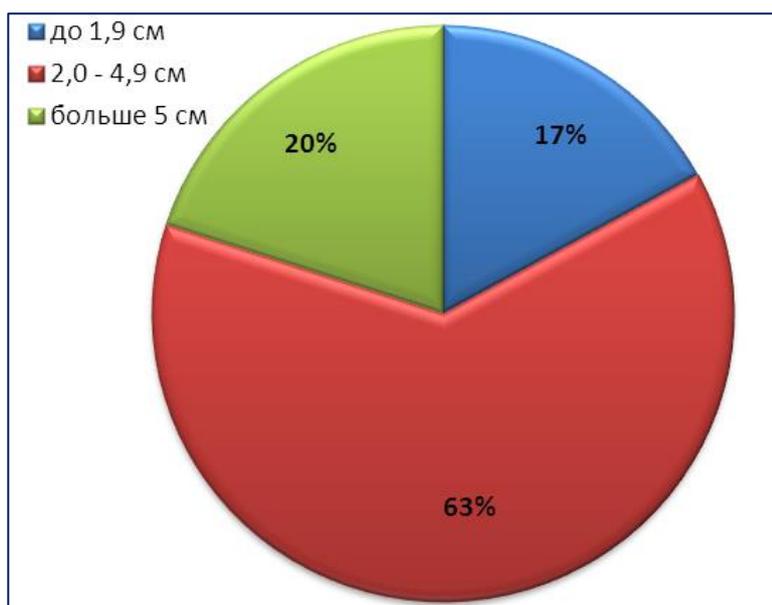
Макроскопически протоковая аденокарцинома поджелудочной железы имеет вид узла неправильной формы без четких границ, белесоватого цвета, каменистой плотности, размерами от 1,1 до 7 см. В зависимости от размера опухоли больных разделили по группам:

**1 группа** – опухоли до 2 см (критерий pT1)

**2 группа** – опухоли от 2 до 5 см

**3 группа** – опухоли больше 5 см

Как видно из рисунка 47, большинство ПАК ПЖ были размером от 2,0 до 4,9 см. Группа 1 и 3 распределились примерно в равных долях и составили по 17% и 20% соответственно.



**Рисунок 47** – Распределение ПАК в зависимости от размера опухоли

ПАК ПЖ на разрезе матового белесовато-серого или беловато-желтого цвета, каменистой плотности. Нередко в центре опухоли можно обнаружить очаги распада с формированием полостей различной формы (рис.48-49).

Микроскопически в большинстве случаев 81,0% (81/100) опухоль представлена железистыми структурами неправильной формы, состоящими из опухолевых клеток с различным содержанием муцина, выраженной десмопластической реакцией стромы, как правило, занимающей большой процент площади опухолевой массы (от 50-80%).

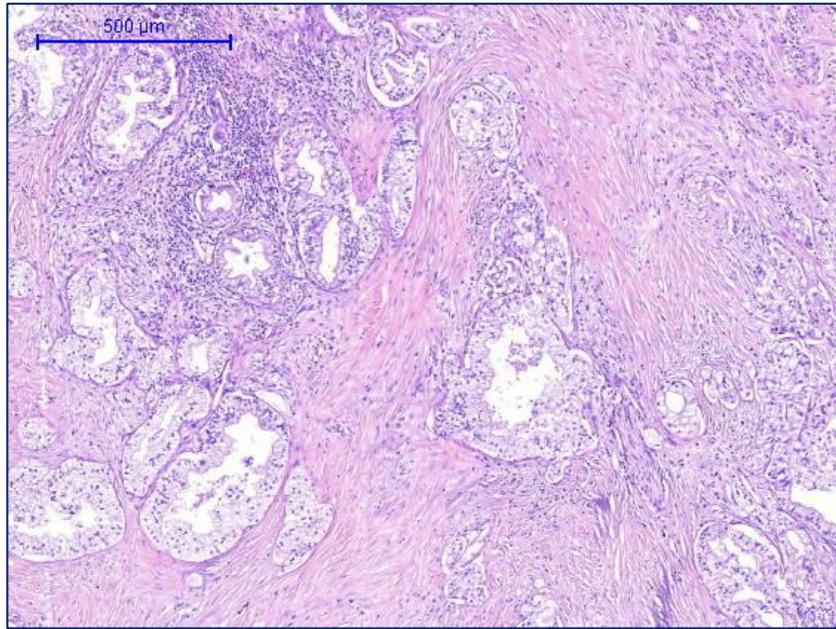
Применяя критерии ВОЗ (2010) [224] для определения гистологической злокачественности ПАК ПЖ выявили, что в 51% случаев (51/100) рак поджелудочной железы был представлен умеренно-дифференцированными формами (grade 2) (рис.50). ПАК ПЖ высоко- (grade1) (рис.51) и низко-дифференцированными (grade3) (рис.52) распределялись по 27,0% (27/100) и 3,0% (3/100), соответственно. ПАК ПЖ grade 1 состояли из крупных, железисто-подобных структур, неравномерно расположенных в склерозированной фиброзной строме, в которой встречались единичные неизмененные протоки и островки Лангерганса. В просвете опухолевых железистых структур видны скопления слизи. Опухолевые клетки при grade 1 – крупные, с эозинофильной, иногда бледной цитоплазмой, овальными полиморфными ядрами с отчетливыми ядрышками, выраженным хроматином. В ПАК ПЖ grade 2 преобладали средние по размеру железистые и тубулярные структуры, окруженные выраженной фиброзной стромой. По мере уменьшения дифференцировки клеточный атипизм и число митозов нарастали, а способность клеток к продукции слизи снижалась. ПАК ПЖ grade 3 состояли из более плотно расположенных мелких, неправильно сформированных желез, в слабо развитой строме, наличием солидных участков роста с фокусами некроза и кровоизлияний.



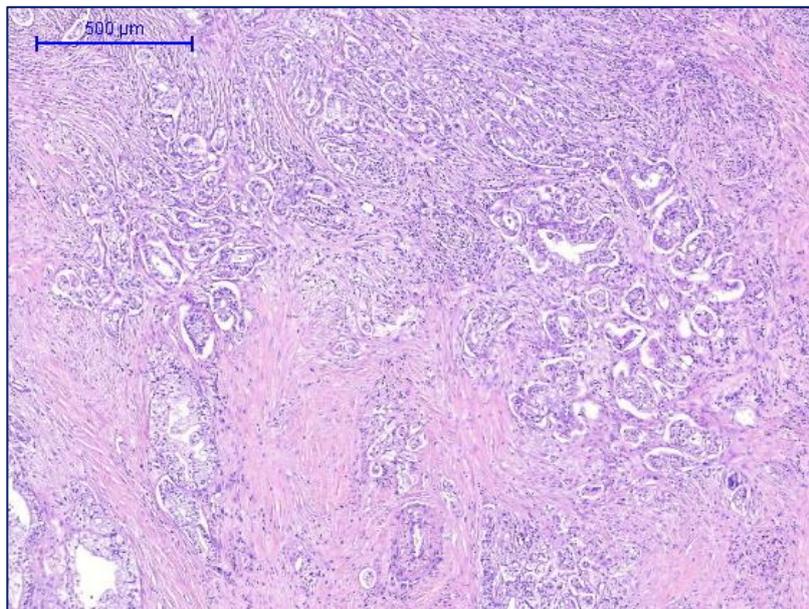
**Рисунок 48** – Макропрепарат. Резецированная головка ПЖ с опухолевым узлом, параллельные срезы в аксиальной плоскости железы



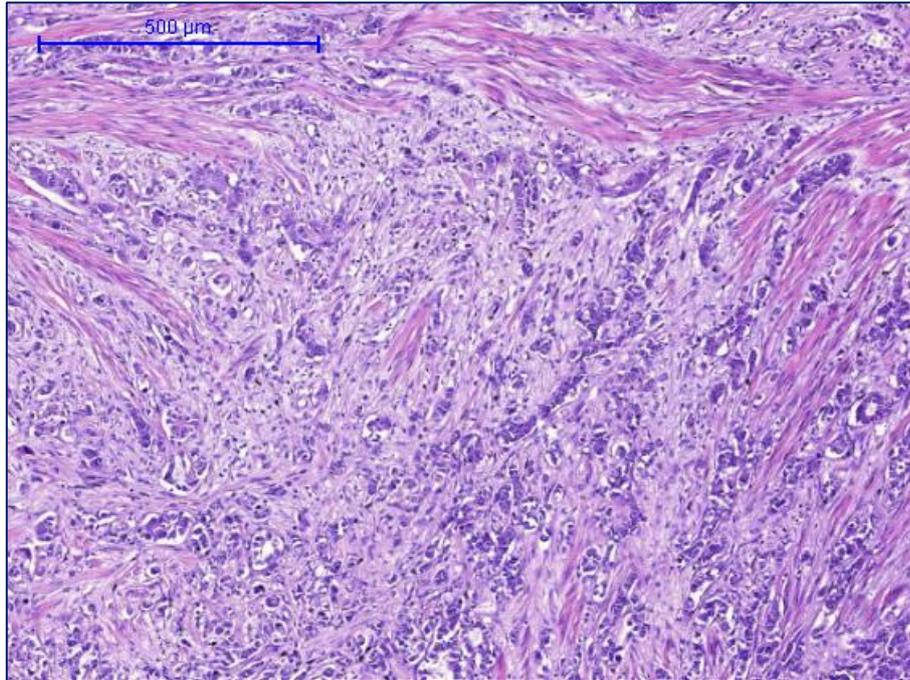
**Рисунок 49** – Макропрепарат. Резецированная головка ПЖ с опухолевым узлом. Маркировка поверхностей: желтая – передняя, синяя – задняя. Макроскопическая инвазия в стенку ДПК



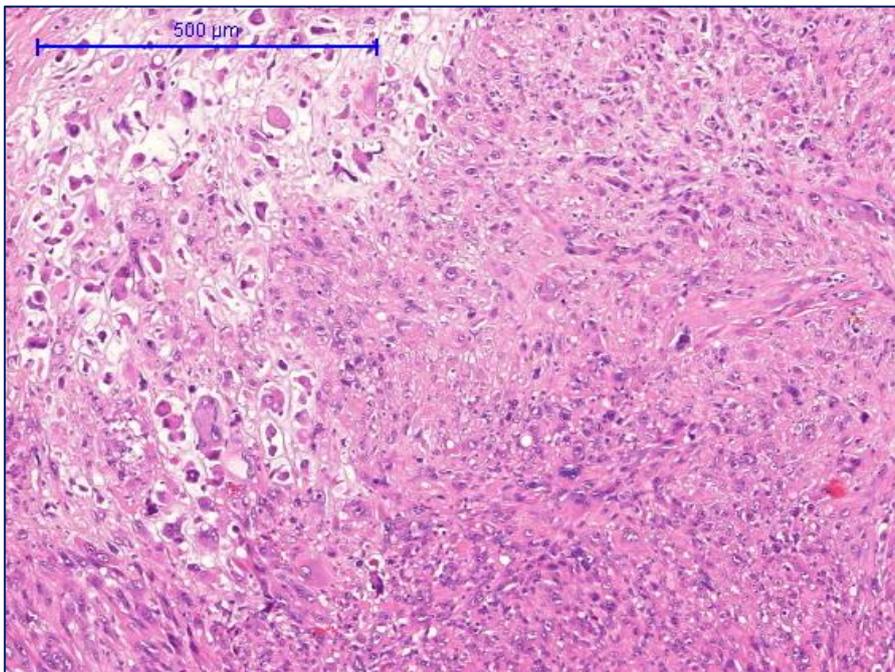
**Рисунок 50** – Высоко-дифференцированная протоковая аденокарцинома ПЖ. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х400



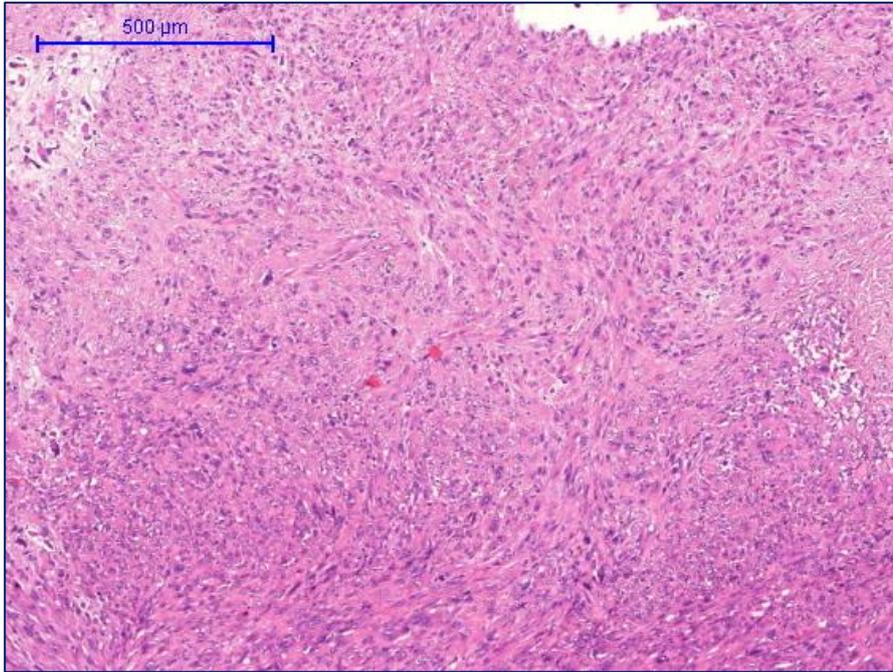
**Рисунок 51** – Умеренно-дифференцированная протоковая аденокарцинома ПЖ. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х200



**Рисунок 52** – Низко- дифференцированная протоковая аденокарцинома ПЖ. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х200



**Рисунок 53** – ПАК. Анапластический компонент в классическом варианте ПАК. Крупные неправильной формы клетки. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: 400



**Рисунок 54** – ПАК. Анапластический компонент в классическом варианте ПАК. Веретенообразные клетки. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: 400

Однако, в 19,0% (19/100) случаев в классическом гистологическом варианте ПАК ПЖ в опухоли, наряду с железистыми структурами, обнаружен анапластический (саркомо-подобный) компонент, представленный крупными полиморфными или веретенообразными клетками с гиперхромными ядрами, иногда многоядерными, с минимальным стромальным компонентом (рис.53, 54). Объем анапластического компонента отличался и составил от 5 до 20% общей массы опухоли, но во всех случаях не являлся преобладающим.

В большинстве случаев опухоль распространялась за пределы поджелудочной железы:

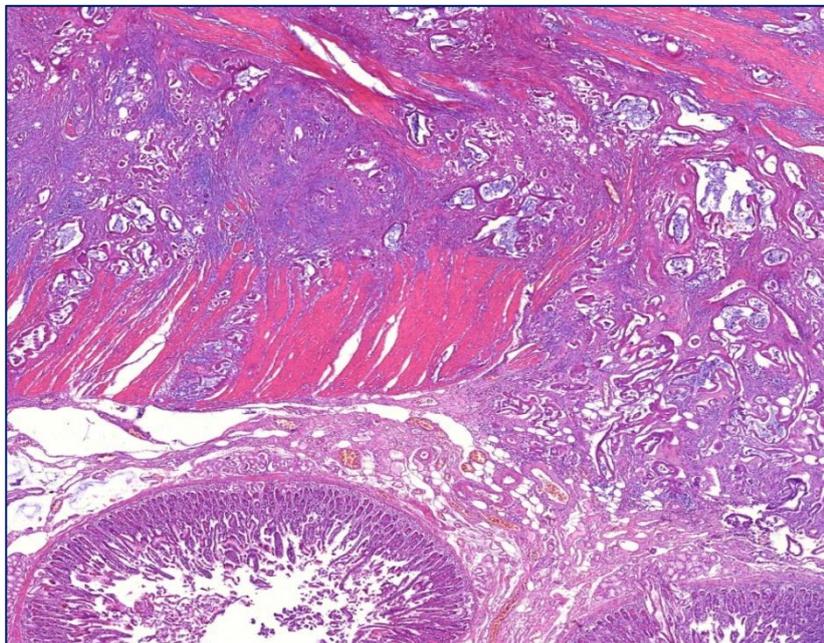
- инвазия в стенку двенадцатиперстной кишки - обнаружена в 53% случаев (53/100) (рис.55);
- инвазия в перипанкреатические мягкие ткани - в 35% случаев (35/100) (рис.56);
- наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии - в 32% случаев (32/100) (рис.57).

И только в 25% (25/100) случаев опухоль оставалась в пределах ПЖ - pT1 и pT2 стадии. При этом, размер опухолевого узла не влиял на наличие или отсутствие распространения опухоли, поскольку и для небольших карцином также характерен распространенный процесс за пределы ПЖ ( $p > 0,05$ ) (рис.58-61).

Мы отметили несколько путей распространения ПАК ПЖ. Так, если опухоль распространялась только на поверхности железы и края резекции - мы расценивали прямой тип распространения. При поражении регионарных лимфатических узлов и/или наличии экстрапанкреатической периневральной инвазии - локорегионарный тип. А при наличии прямого и локорегионарного типов - смешанное распространение ПАК ПЖ. Как видно из рис.58 в 48% случаев (48/100) отмечалось локорегионарное распространение. При этом, в 33% (33/100) выявили поражение только регионарных лимфатических узлов, в 4% (4/100) – наличие только экстрапанкреатической периневральной инвазии, в 11% (11/100) – сочетание поражения регионарных лимфатических узлов и наличия экстрапанкреатической периневральной инвазии. При смешанном типе распространения также лидировала группа с наличием поражения регионарных лимфатических узлов. Так сочетание R1 (позитивный край резекции) – поражение регионарных лимфатических узлов обнаружено в 8% (8/100), сочетание R1 и наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии – в 3% (3/100), а сочетание R1 и поражение регионарных лимфатических узлов и наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии – в 13% (13/100). Прямой тип распространения обнаружен в 9% случаев (9/100).

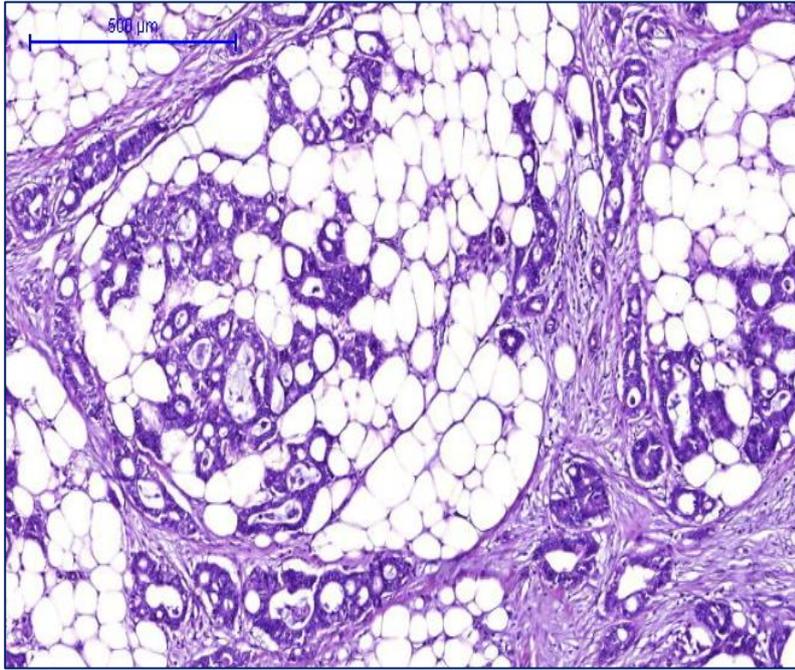
Таблица 8 – Соотношение типа распространения опухоли от pT стадий

Тип распространения (n=100)		pT1	pT2	pT3	pT4
Нет		2	7	10	0
Прямое (R1)		0	0	8	1
Локорегионарное	ЛУ	2	14	17	0
	ЭПНИ	0	0	4	0
	ЛУ+ЭПНИ	0	0	11	0
Смешанное	R1 +ЛУ	0	0	8	0
	R1+ЭПНИ	0	0	1	2
	R1+ЛУ+ЭПНИ	0	0	11	2

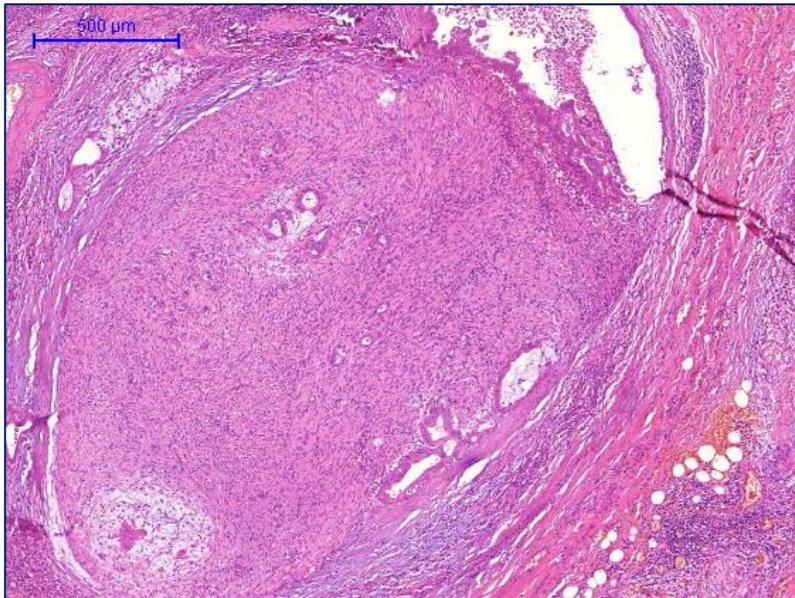


**Рисунок 55** – ПАК. Инвазия в стенку ДПК. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.х200

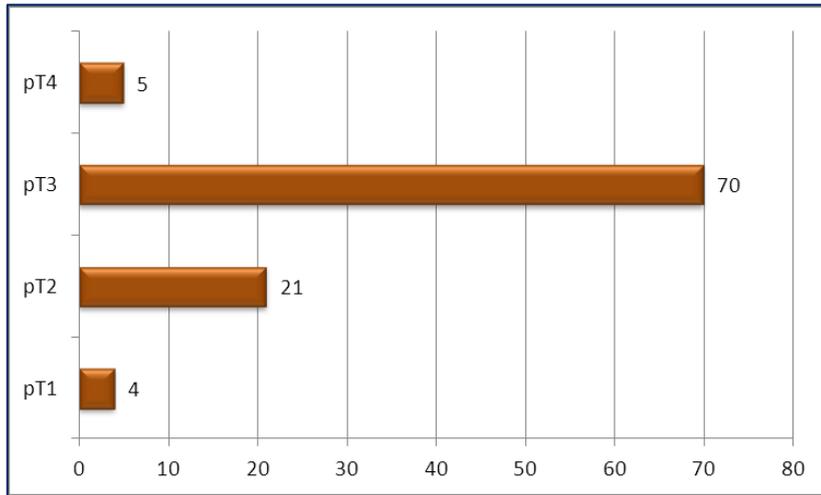
Следует отметить, что даже при pT1 и pT2 стадиях отмечался локорегионарный тип распространения ПАК ПЖ. Поэтому, только в 9% (9/100) можно говорить об ограниченной опухоли ПАК ПЖ (табл.8).



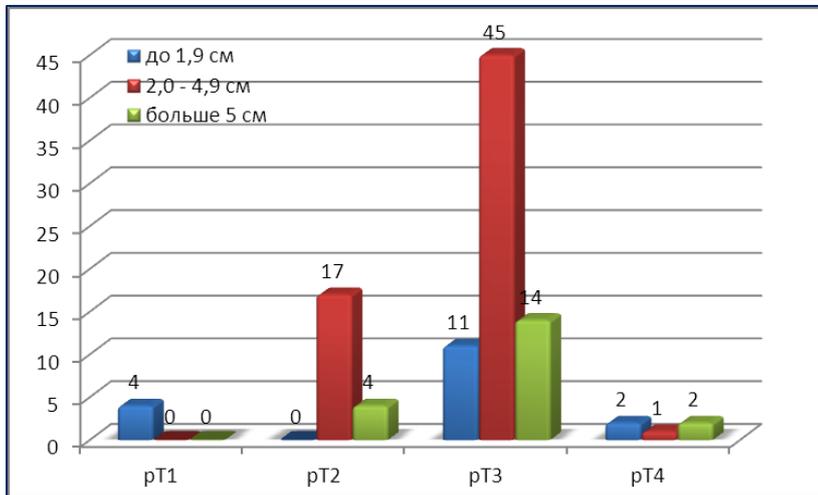
**Рисунок 56** – ПАК. Инвазия в парапанкреатические мягкие ткани. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.х200



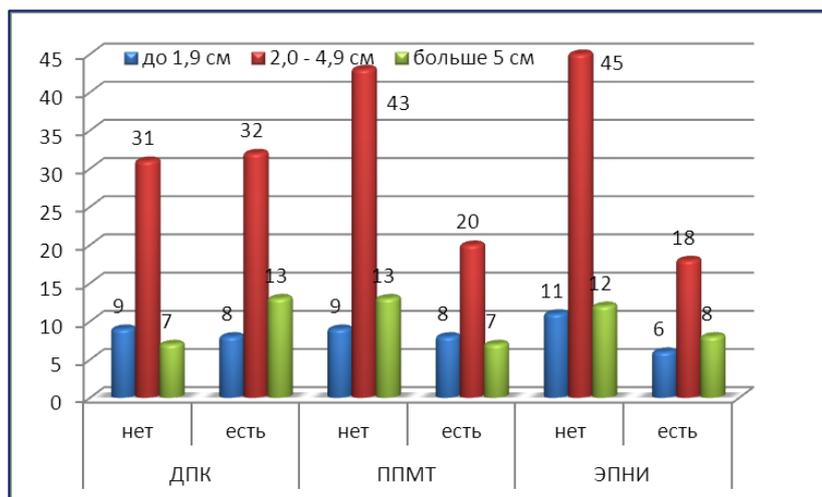
**Рисунок 57** – ПАК. Экстрапанкреатическая периневральная инвазия. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.х200



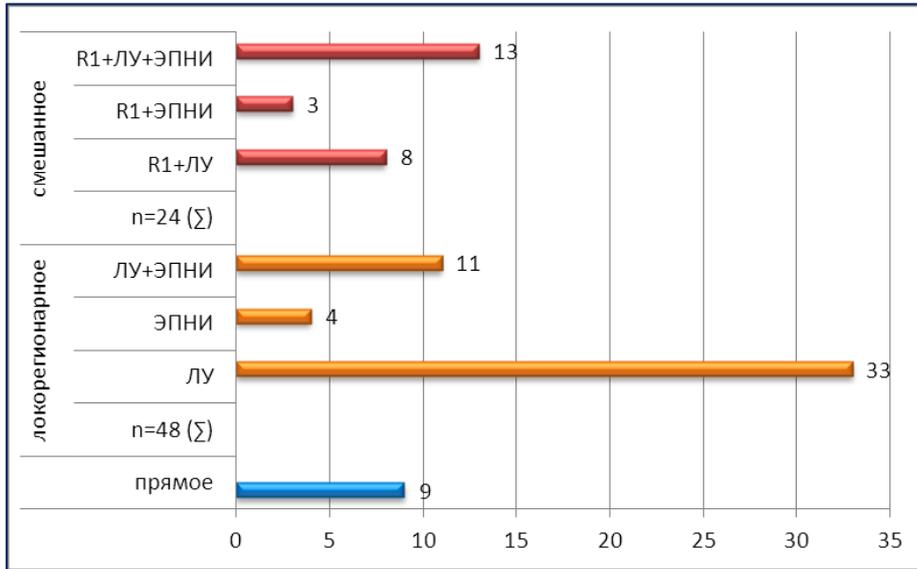
**Рисунок 58** – Распределение материала в зависимости от pT стадии



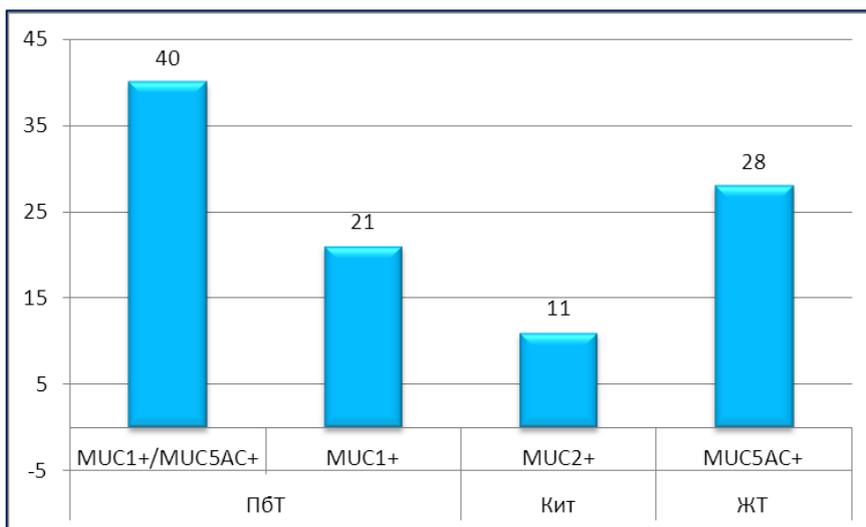
**Рисунок 59** – Распределение в зависимости от размера и pT стадии ПАК



**Рисунок 60** – Распределение в зависимости от размера и распространения ПАК



**Рисунок 61** – Распределение в зависимости от типа распространения опухоли ПЖ



**Рисунок 62** – Распределение в зависимости от иммуногистохимического типа ПЖ

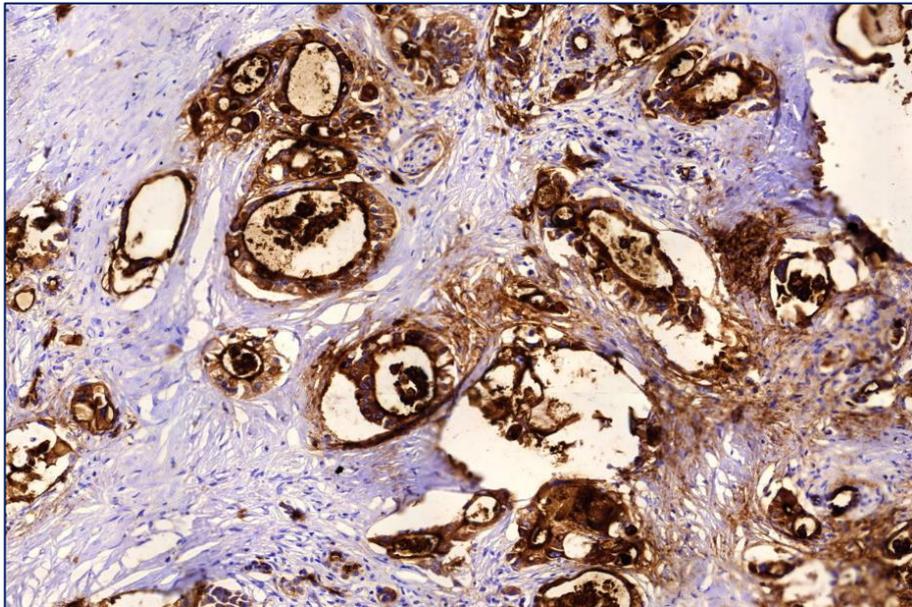
При проведении иммуногистохимического исследования с муцинами 1, 2, 5АС и 6 типов выявлено, что в большинстве (61/100) случаев опухоль была представлена панкреатобилиарным типом. При этом, в 34,4% (21/61) случаев иммунофенотип расценен как «истинный панкреатобилиарный». В 28% случаев (28/100) обнаружен желудочный иммунофенотип ПЖ. В 11% (11/100) выявлен кишечный иммунофенотип опухоли. Кроме того, в этих

случаях отмечалась положительная экспрессия с антителами к CDX2, что еще раз подтверждает кишечный иммунофенотип этих опухолей (рис.62-68). Экспрессии муцина 6 типа не выявлено ни в одном случае. Следует отметить, что в неизмененных протоках при ПАК ПЖ экспрессия муцина 1 типа выявлена только в апикальной части, как и в неизмененной панкреатической ткани. Напротив, в опухолевых клетках экспрессия распространялась на всю цитоплазму, с выходом в строму, а выраженность реакции была в несколько раз сильнее.

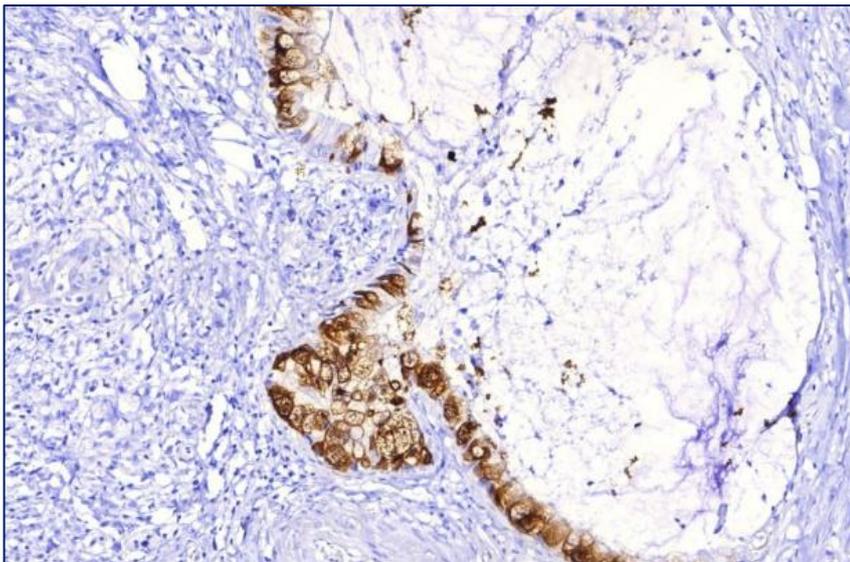
При использовании цитокератинов материал распределен следующим образом:

- ✓ Панкреатобилиарный тип (ЦК7+++)  
выявлен в 58% случаев (58/100).
- ✓ Смешанный тип (ЦК7+/20+)  
выявлен в 15% случаев (15/100).
- ✓ Кишечный тип (ЦК20+++)  
выявлен в 27% случаев (27/100).

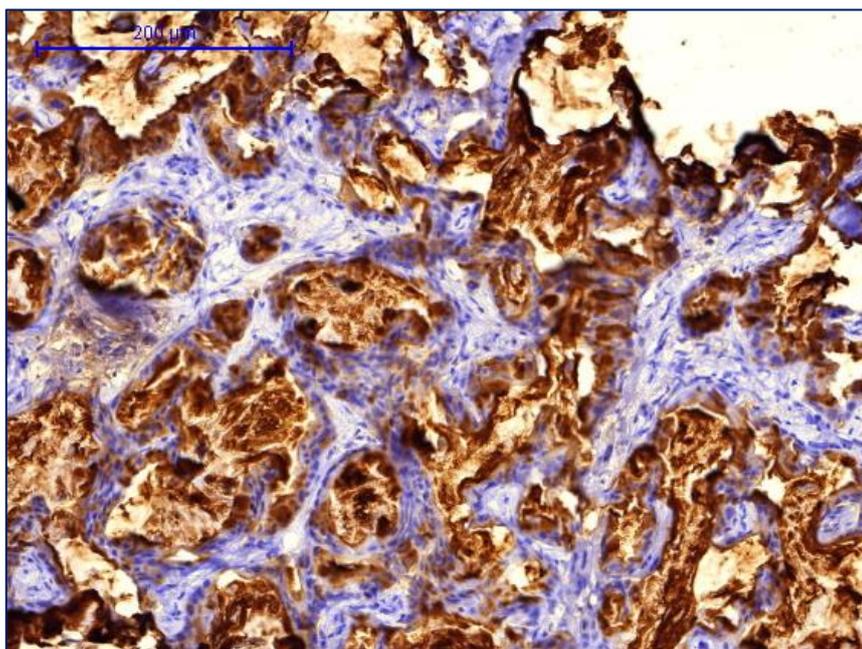
При этом следует отметить, что в 17/58 случаев выраженная реакция ЦК7 (+++) сочеталась со слабой реакцией ЦК20 (+), а в 10/27 случаев отмечалась выраженная реакция ЦК20 (+++) наряду со слабой экспрессией ЦК7 (+).



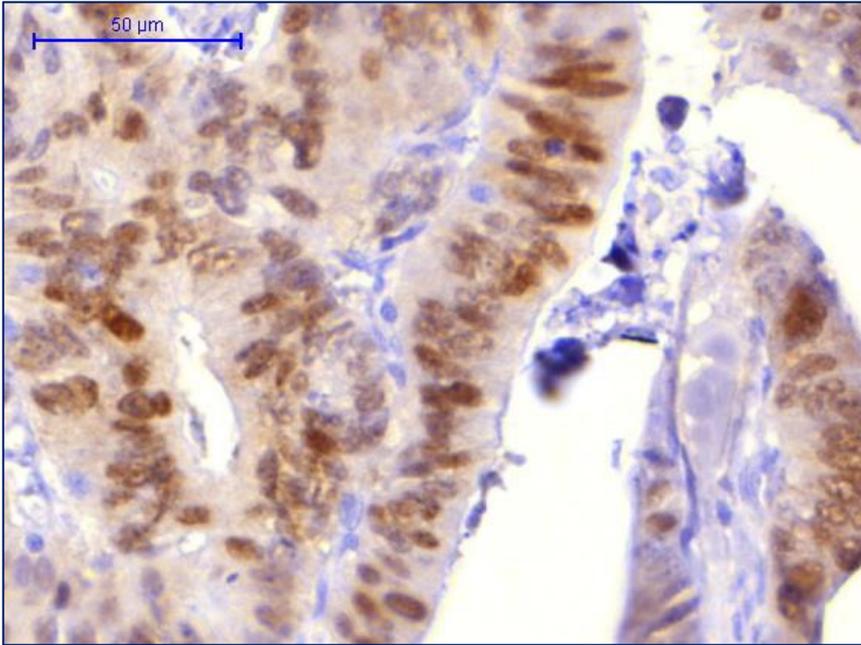
**Рисунок 63** – ИГХИ. Выраженная экспрессия муцина 1 типа в ПАК



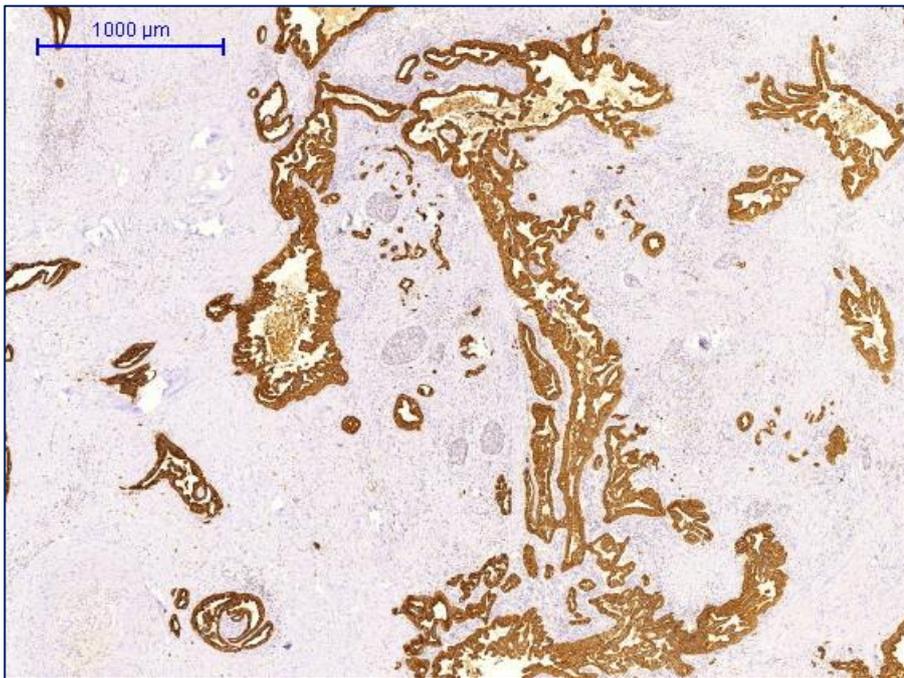
**Рисунок 64** – ИГХИ. Выраженная экспрессия муцина 2 типа в ПЭК



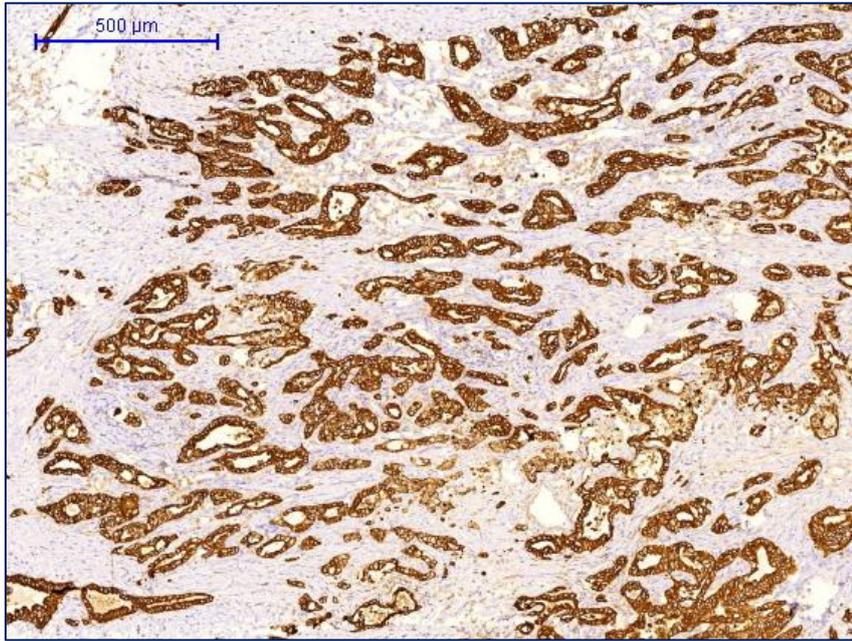
**Рисунок 65** – ИГХИ. Выраженная экспрессия муцина 5 тип в ПЭК Ув.х200



**Рисунок 66** – ИГХИ. Экспрессия CdX2 в кишечном типе ПАН. Ув.х400



**Рисунок 67** – ИГХИ. Выраженная экспрессия ЦК7 в ПАН Ув.х200

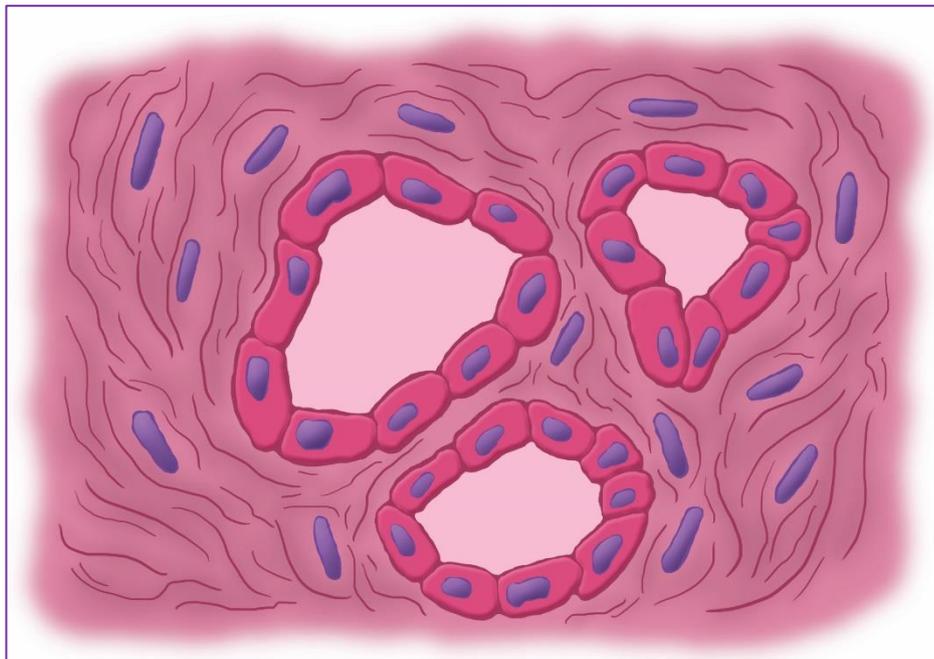


**Рисунок 68** – ИГХИ. Выраженная экспрессия ЦК20 в ПАК Ув.х200

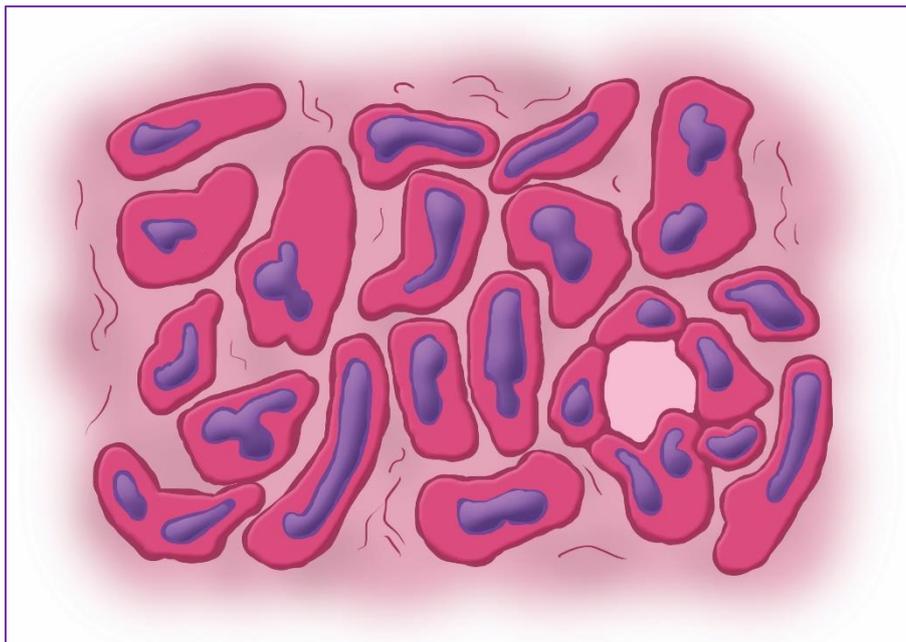
Характерным спутником железистого компонента при ПАК ПЖ является выраженная десмопластическая реакция стромы, которая, окутывая опухолевые железы, формирует хаотичную архитектуру опухоли. При этом, в ПАК ПЖ 1,2 или 3 степени гистологической злокачественности можно четко разграничить железистый и стромальный компоненты (рис.69). При наличии анапластического компонента опухолевые клетки плотно прилегают друг к другу, тем самым, создавая «стромальный каркас» из самих себя (рис.70). При проведении ИГХ реакции обнаружены различия в экспрессии маркеров в железистом и анапластическом компонентах ПАК ПЖ. Так, выраженная экспрессия гладкомышечного актина (+++) отмечена только в десмопластической строме, окружающая железистые структуры. В опухолях с анапластическим компонентом также отмечена выраженная положительная реакция с ГМА, выявленная как в гладкомышечных волокнах, так и в единичных крупных анапластических опухолевых клетках.

Помимо этого, как в строме, так и в эпителиальном анапластическом компоненте отмечена выраженная диффузная реакция с виментином (+++) (рис.71), отсутствующая в железистых структурах (рис.72). Одновременно в

отдельных анапластических клетках отмечалась потеря экспрессии общего цитокератина и ЦК 7 (рис.73-74), при сохраненной экспрессии эпителиально-мембранного антигена (рис.80). Также, в ядрах анапластического клеток отмечена положительная реакция с маркером базальных стволовых клеток p63 (рис.76). В опухолях без анапластического компонента, процент окрашенных ядер с антителами к p63 был ниже и представлен единично окрашенными ядрами по периферии железистых структур (рис.77). Кроме того, при раке поджелудочной железы происходила редукция экспрессии белка Е-кадгерина и изменение полярности его экспрессии, а именно, исчезновение мембранного окрашивания и появление цитоплазматического с разной степенью интенсивности. В опухолевых клетках железистых структур ПАК в 71% (71 из 100 случаев) наблюдалась умеренно-выраженная (++) цитоплазматическая экспрессия данного белка, в 24% (24/100) – выраженная цитоплазматическая (+++). Мембранная реакция наблюдалась только в 5% (5/100) случаев. В анапластическом компоненте во всех случаях отмечена отрицательная как мембранная, так и цитоплазматическая экспрессия белка Е-кадгерина (рис.78-80).

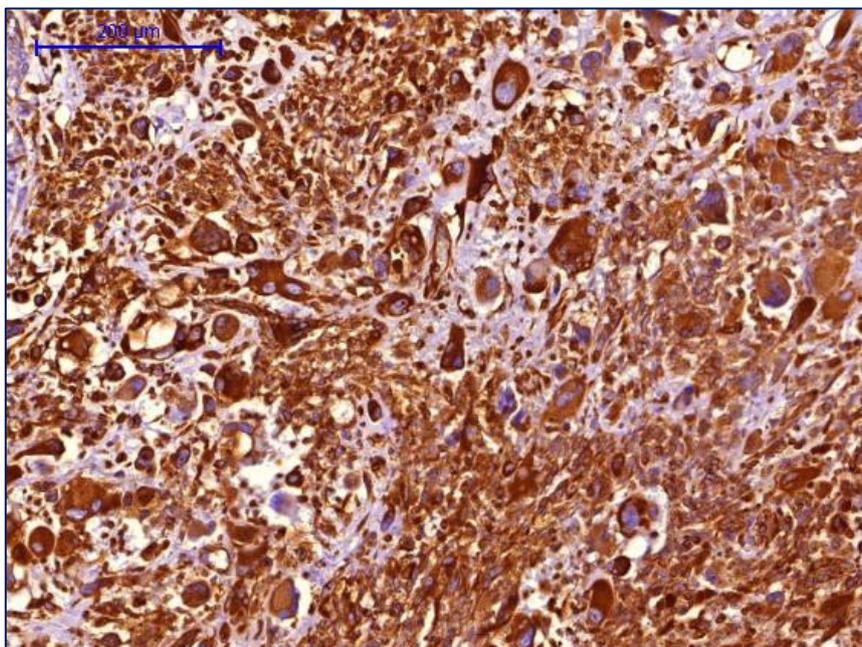


**Рисунок 69** – Схематичное изображение железистого компонента при раке поджелудочной железы

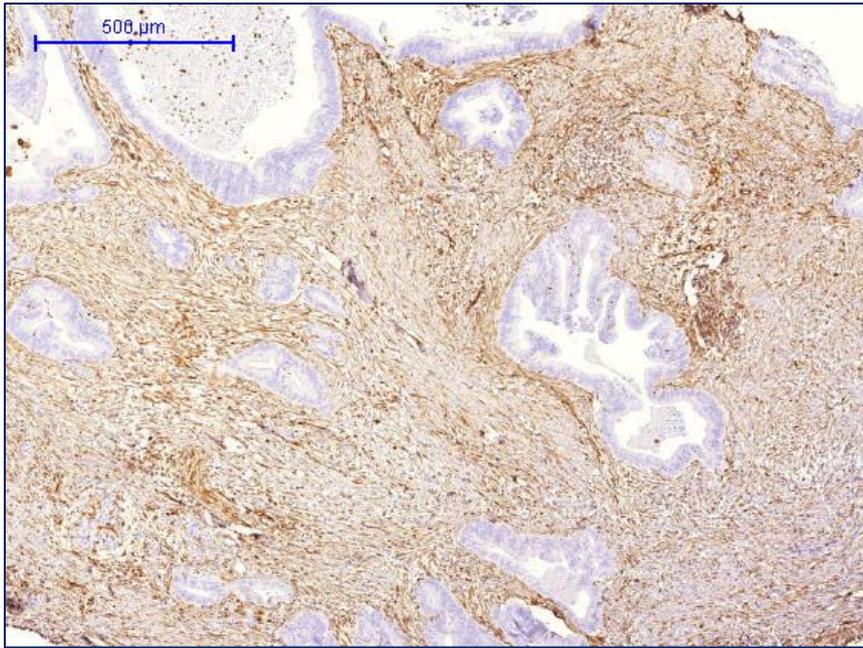


**Рисунок 70** – Схематичное изображение анапластического компонента при раке поджелудочной железы

**Рисунки 71-72** – ИГХИ с виментином. Ув.х400

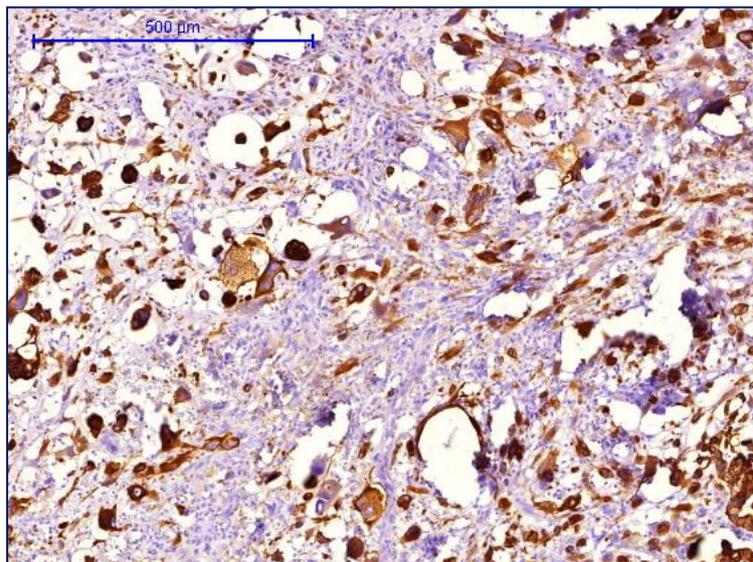


**Рисунок 71** – ПАК. Анапластический компонент. Выраженная экспрессия в анапластических клетках

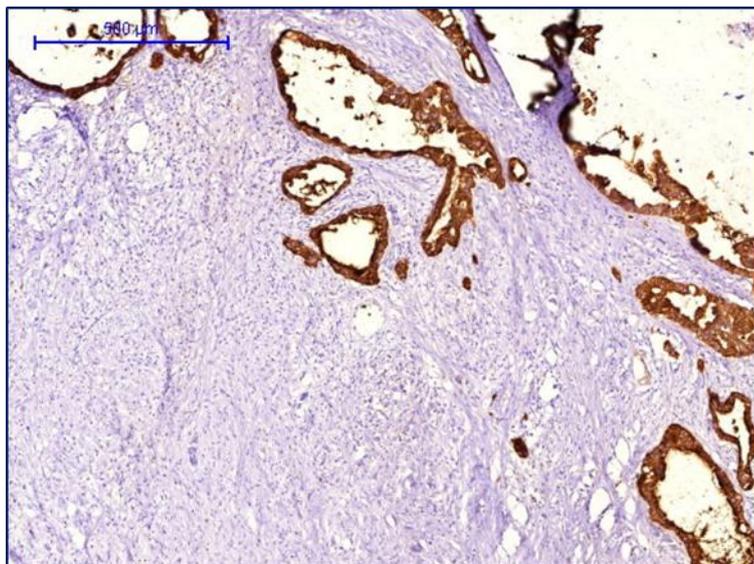


**Рисунок 72** – ПАК. Железистый компонент. Выраженная экспрессия в стромальном компоненте. В железистых структурах реакция отрицательная

**Рисунки 73-74 – ИГХИ с ЦК7. Положительная реакция в опухолевых клетках, как в анапластическом, так и в железистом компонентах. Ув.х 400**

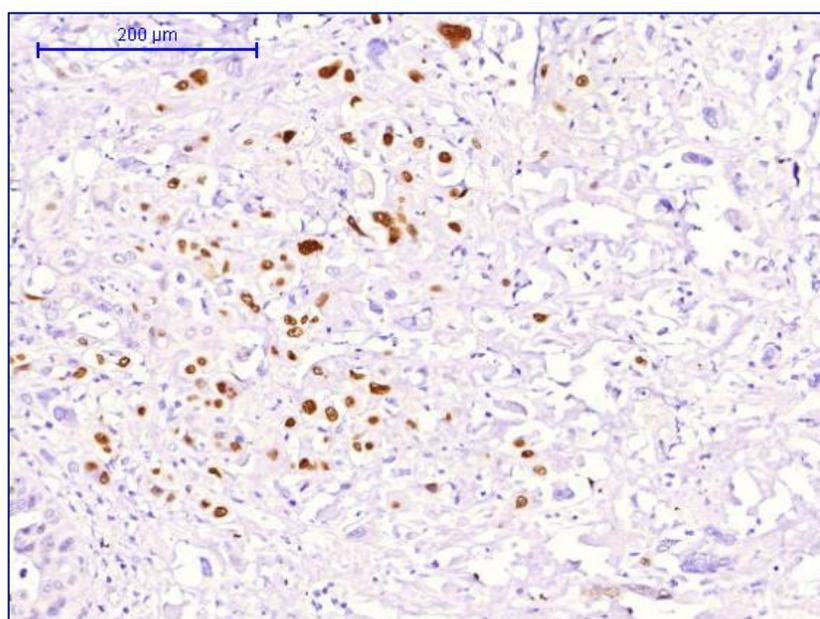


**Рисунок 73** – ПАК. Анапластический компонент

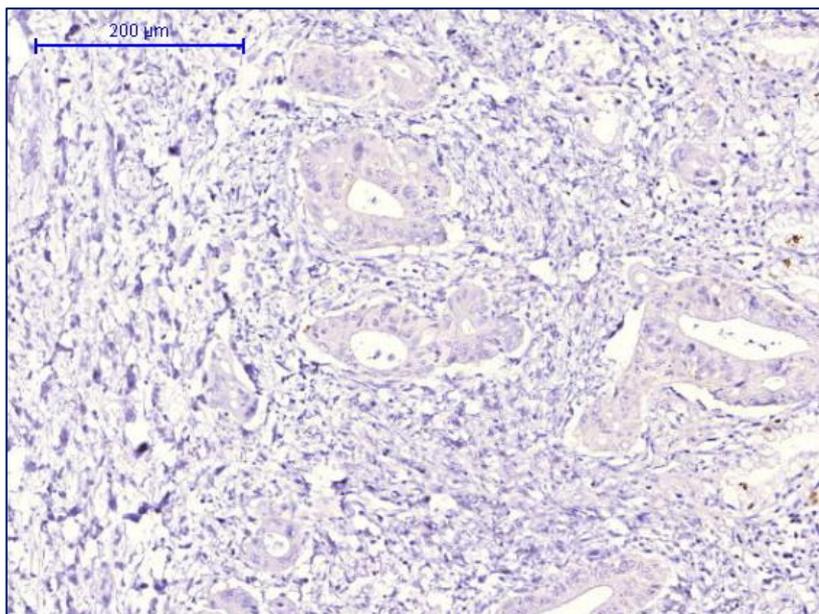


**Рисунок 74** – ПАК. Железистый компонент

**Рисунки 75-76** – ИГХИ с p63. Ув.х 400

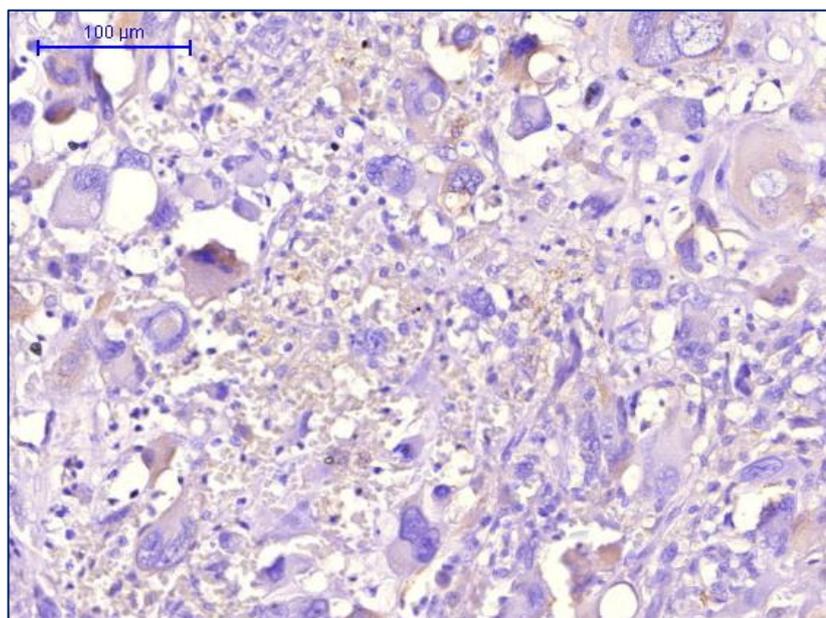


**Рисунок 75** – ПАК. Анапластический компонент. Положительная реакция в некоторых анапластических клетках

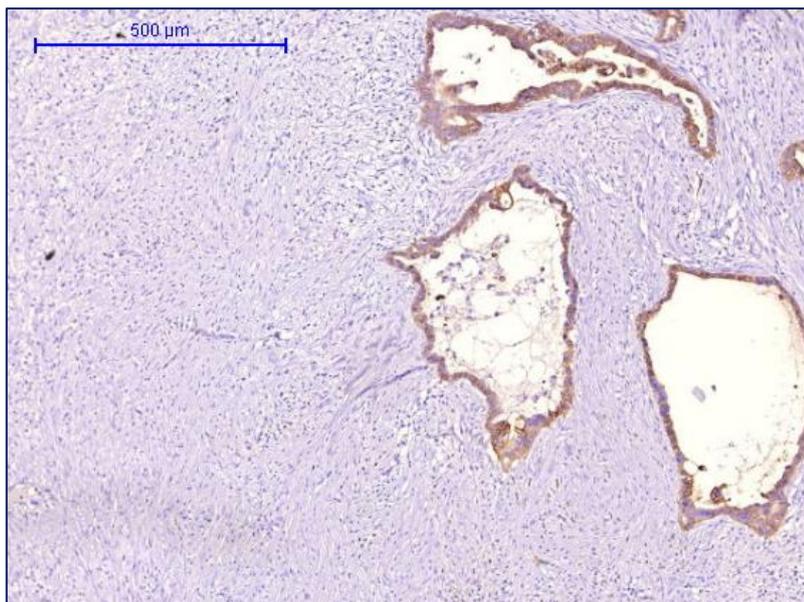


**Рисунок 76** – ПАК. Железистый компонент. Отрицательная реакция в железистом компоненте

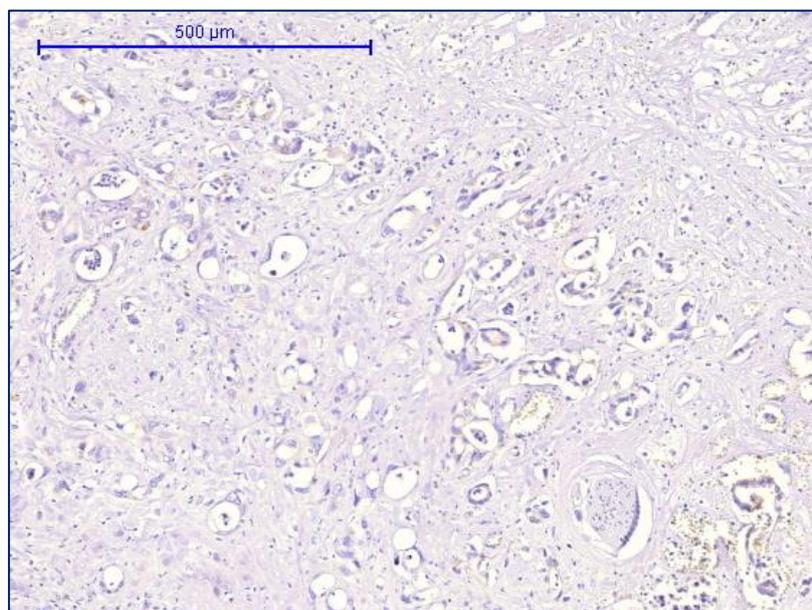
**Рисунки 77-79 – ИГХИ с е-кадгерином**



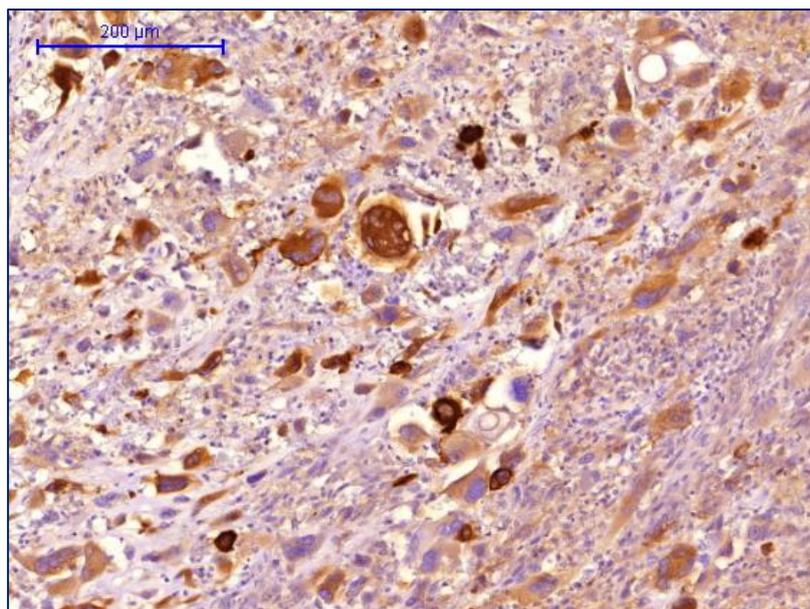
**Рисунок 77** – ПАК. Анапластический компонент. Цитоплазматическая слабовыраженная реакция. Ув.х400



**Рисунок 78** - ПАК. Железистый компонент. Положительная выраженная цитоплазматическая реакция Ув.х200



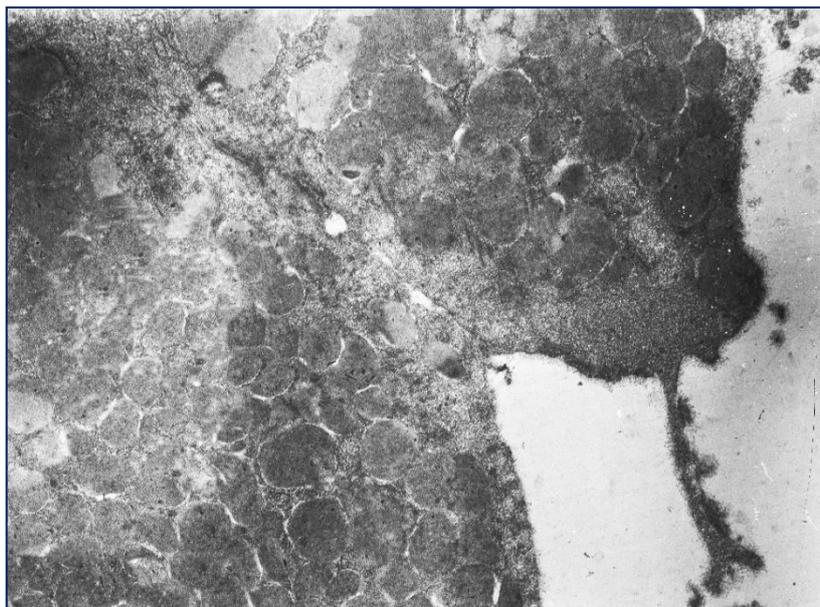
**Рисунок 79** – ПАК. Железистый компонент. Отрицательная реакция. Ув.х200



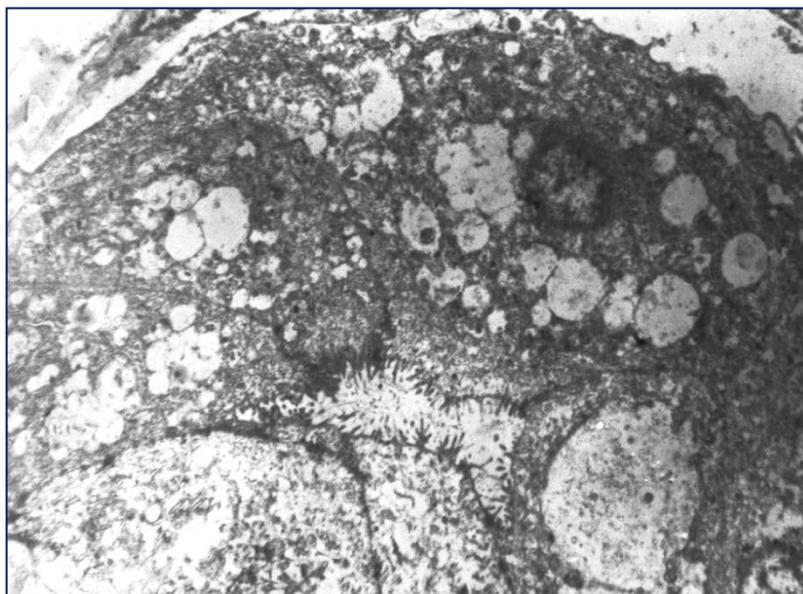
**Рисунок 80** – ИГХИ с эпителиально-мембранным антигеном. ПАК. Анапластический компонент. Ув.х400

При электронной микроскопии ПАК ПЖ цитоплазма опухолевых клеток, формирующих железисто-подобные структуры (рис.81), во всех случаях была вакуолизирована. Вакуоли были ограничены однослойной мембраной и заполнены светлым хлопьевидным содержимым. Ядра опухолевых клеток без выраженного полиморфизма. Многие псевдососочковые структуры были деструктивно изменены, степень патологических изменений была разной. Во фрагментах опухолевой ткани, где деструктивные процессы не выражены, межклеточные соединения представлены интердигитациями и плотными контактами. При выраженности деструктивных процессов интердигитации встречались значительно реже, в основном, клетки соединялись с помощью плотных контактов. Базальная часть клеток прилегает к базальной мембране (рис.82). Степень сохранности ее разная, чаще она деструктивно изменена, набухшая, фрагментирована. В апикальной части некоторых клеток определяли небольшое количество нейросекреторных гранул (рис.83). Железисто-подобные образования были заключены в фиброзную строму. Среди волокон

коллагена находились фибробласты с умеренной функциональной активностью, единичные миофибробласты и фиброциты, чаще в состоянии деструкции (рис. 84). Такие клетки имели ядра с грубым глыбчатым хроматином, просветленную цитоплазму, органеллы с нарушенной структурой. Целостность плазмолеммы нередко была нарушена. В участках зрелой стромы преобладали капиллярные сосуды с хорошо сформированной стенкой. Вокруг капилляров, расположенных в незрелой строме, часто обнаруживался периваскулярный отек, стенка таких сосудов чаще была тонкой. Среди коллагеновых волокон также находили капилляры с измененной ультраструктурой. Ядра эндотелиоцитов крупные с просветленной нуклеоплазмой, хроматин располагался вдоль нуклеолеммы и мелкими глыбками в нуклеоплазме. Перикапиллярное пространство расширено, базальный слой, включающий базальную мембрану и перициты, изменен. Базальная мембрана набухшая, неровная, фрагментированная. Перициты в состоянии деструкции (рис.80). Формирование сосудов происходит в тесной и взаимообусловленной связи с десмоплазией стромы.

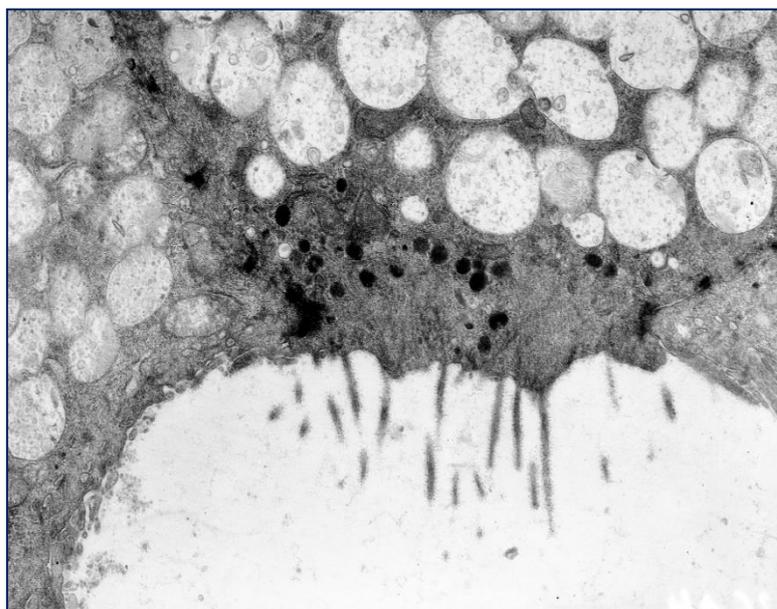


**Рисунок 81** – ПАК. Муцин продуцирующие опухолевые эпителиоциты. Гранулы муцина в клетках, на апикальном полюсе – единичные измененные микроворсинки. Ув. x12000. ТЭМ



**Рисунок 82** – ПАК. Железистая структура с фрагментом базальной мембраны. Ув. 6000. ТЭМ

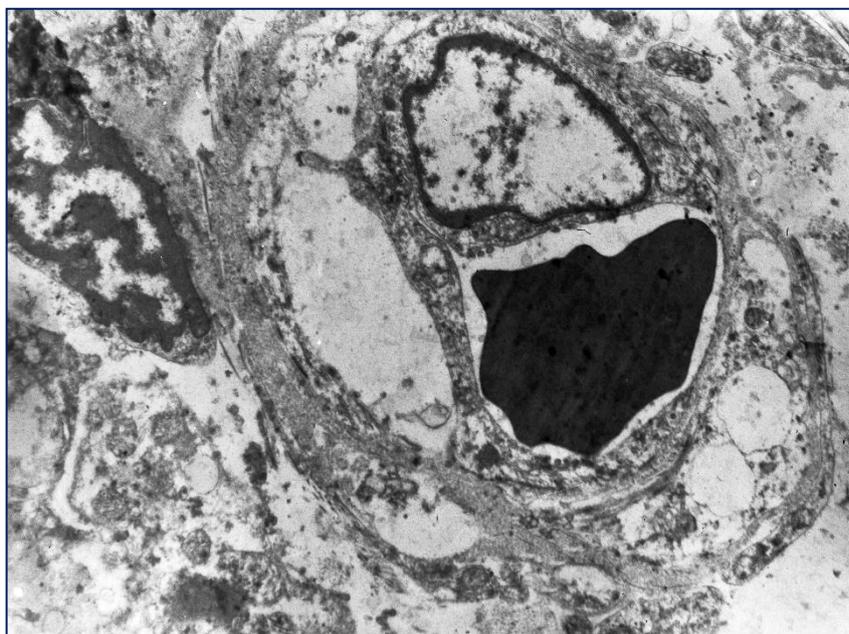
Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы имеет, в основном, развитую зрелую фиброзную строму, построенную из хорошо сформированных пучков коллагеновых волокон. Однако, нами отмечены и участки стромы с дефектным фибрилlogenезом. Он проявлялся в образовании поперечно исчерченных филаментарных агрегатов (збровидных телец), состоящих из несовершенных форм фибрилл (рис. 85).



**Рисунок 83** – ПАК. В апикальной части опухолевой клетки находятся нейросекреторные гранулы (черного цвета). Ув. 12000. ТЭМ



**Рисунок 84** – ПАК. Среди волокон коллагена расположены дистрофически измененные фибробласты. Ув. 9000. ТЭМ



**Рисунок 85** – ПАК. Капилляр стромы с деструктивно измененными перицитами. Ув. 9000. ТЭМ

### 3.1.2.2. Карцинома дистального отдела ОЖП

Макроскопически в 3/4 случаев она локализовалась в интрапанкреатической части протока и в 1/4 случаев – в экстрапанкреатической его части. По макроскопической картине карцинома дистального отдела ОЖП представлена полиповидной и диффузно-инфильтративной формой, с соотношением 1:1. При полиповидной форме размер опухолевого узла не превышал 1,5 см в наибольшем измерении. При диффузно-инфильтративной форме стенка протока была расширена до 1,5-1,8 см, уплотнена, утолщена до 0,7-1 см. Опухолевые массы внутри протока – белесоватого цвета с распространением на ткань поджелудочной железы. Эти опухоли были большего размера 1,5×1,7×2 см и 1,7×1,7×2,4 см.

Следует отметить, что за отчетный период клинический диагноз карциномы дистального отдела ОЖП был поставлен в 11 случаях, а подтвердился лишь в 4 случаях (рис.86). Поэтому, для объективного и достоверного гистологического заключения необходимо четко соблюдать правила диссекции органокомплекса (см. главу.3.4).

Микроскопически дистальная холангиокарцинома представлена в 3/4 случаев высоко-дифференцированной формой и в 1/4 случае – умеренно-дифференцированной формой. В 3/4 случаев обнаружена интрапанкреатическая периневральная инвазия; экстрапанкреатической периневральной инвазии ни в одном случае не выявлено. В 2-х случаях опухоль инфильтрировала ткань поджелудочной железы (pT3) при интрапанкреатической локализации опухоли и по одному случаю материал простадирован как pT1 и pT2. Во всех случаях не найдено поражения краев резекции, статус был расценен как R0. В одном случае имелись метастазы в парапанкреатические лимфатические узлы (pN1). Сводные клинικο-морфологические данные по всем случаям приведены в таблице 9.

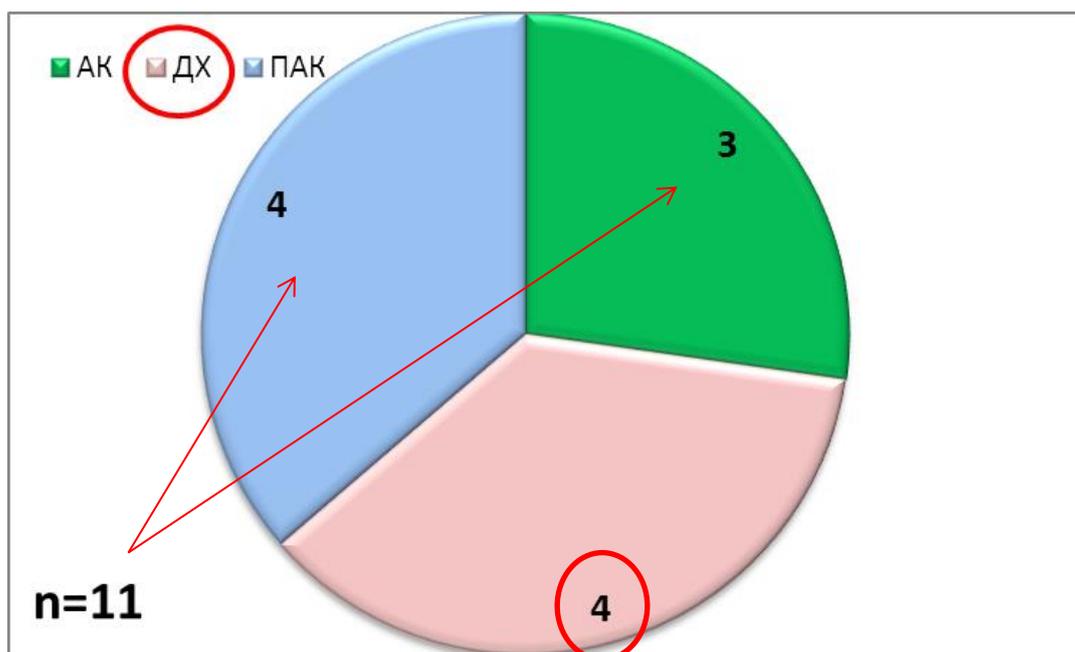


Рисунок 86 – Сопоставление клинического и морфологического диагнозов

Таблица 9 – Сводные клинко-морфологические данные по дистальной холангиокарциноме

Признак (n=4)	N1	N2	N3	N4
Пол/возраст	Ж 52	М 72	Ж 67	М 60
Локализация в ОЖП	Экстра-	Интра-	Интра-	Интра-
Макроскопическая форма	Полиповидная	Полиповидная	Диффузно-инфильтративная	Диффузно-инфильтративная
Размер опухоли	1,2×1,2×1,0 см	1,5×1,5×1,5 см	1,5×1,7×2,0 см	1,7×1,7×2,4 см.
Дифференцировка опухоли	Высоко-	Высоко-	Высоко-	Умеренно-
ПНИ	Интра-	Интра-	Интра-	Интра
Сосудистая инвазия	Нет	Нет	Нет	нет
pT	1	2	3	3
pN	0	0	0	1
M	1	0	0	0
Стадия	IV	IV	IIA	IVB
Статус-R	0	0	0	0

При иммуногистохимическом исследовании дистальных холангиокарцином выявлено, что во всех случаях экспрессия муцина 1 типа расценена как выраженная (+++). При этом экспрессия муцина 1 типа всегда сочеталась с экспрессией муцинов 5AC и/или 6 типа.

### 3.1.2.3. Карцинома малого дуоденального сосочка

Поскольку за исследованный период нам встретился только один такой случай, то его описание приведем в виде «случая из практики».

#### **Клинический случай 4**

*Больной Г., 51 г., поступил в срочном порядке в отделение хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С.П. Боткина с синдромом механической желтухи (билирубин при поступлении 229 мкмоль/л).*

**УЗИ органов брюшной полости при поступлении:** Печень – контуры ровные; нормальных размеров; эхогенность неравномерно повышена. Гепатикохоледох до 15 мм, блок на уровне ТОХ. Внутривеночные протоки расширены. Долевые протоки до 10мм. Желчный пузырь – не увеличен.

Содержимое – эхогенная взвесь. Поджелудочная железа: контуры ровные; размеры: 28x16x24 мм. Селезенка и почки без патологии. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

**ЭГДС при поступлении:** Пищевод проходим. Кардия смыкается не полностью. Слизистая желудка очагово умерено гиперемирована, складки обычной высоты. Перистальтика прослеживается. Привратник округлой формы – проходим. Слизистая луковицы ДПК с признаками хронического воспаления. Сразу за верхне-горизонтальным изгибом по задне-медиальной стенке определяется больших размеров глубокое изъязвление с подрытыми инфильтрированными краями вокруг него. Размеры изъязвления около 3 см. в диаметре, дно его покрыто тромбированными сосудами, отмечается контактная кровоточивость. Подтекание крови на момент осмотра нет.

Инфильтрация слизистой распространяется до расширенной продольной складки БДС. Сам БДС увеличен в размере, овальной формы 2 на 3 см, выбухает в просвете ДПК, плотной консистенции, устье диаметром 2 мм, «смотрит вниз», что резко затрудняет его канюляцию. Проходимость ДПК для аппарата диаметром 14мм удовлетворительная.

Взята биопсия из области изъязвления. Заключение гистологического исследования: Фрагмент слизистой ДПК с фокусами протоковой аденокарциномы в подслизистом слое.

Ретроградно установить билиарный стент через папиллу не удалось по техническим причинам.

С целью разрешения механической желтухи выполнено чрескожное чреспеченочное дренирование желчного пузыря под УЗИ.

**Фистулография:** Отмечается заполнение деформированного желчного пузыря. Пузырный проток извитой, фрагментированный. Частично контрастировались внутри- и внепечёночные желчные протоки. Гепатикохоледох до 1см в диаметре, конически сужен на уровне терминального отдела. Эвакуация в ДПК в процессе исследования не наступила, распространение контрастного препарата за пределы стенок в виде затёков не определяется.

**КТ органов брюшной полости (рис. 87):** Печень в размерах не увеличена, паренхима обычной плотности. Внутривенные желчные протоки расширены, долевые – до 8мм. Холедох расширен до 11мм, конически сужен на уровне терминального отдела. Желчный пузырь спавшийся. Поджелудочная железа обычных размеров. Вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Селезёнка без особенностей. Почки – паренхиматозные кисты от 5 до 16 мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Больной обсуждён на консилиуме под председательством главного врача ГКБ им. С.П. Боткина, проф. А.В. Шабунина. На основании клинической картины заболевания и результатов комплексного лучевого, эндоскопического и гистологического исследования установлен диагноз: Опухоль БДС T2NxMx, показано оперативное лечение.

**Выполнена операция - радикальная панкреатогастродуоденальная резекция. Лимфодиссекция D2.**

*В послеоперационном периоде проводилась инфузионно-корректирующая, заместительная, антикоагулянтная, противовоспалительная терапия.*

*На 4,5-е сутки после операции страховочные дренажи поочередно удалены после контроля амилазы в отделяемом по дренажам. Зонд для декомпрессии желудка удален на 6-е сутки, зонд для энтерального питания удален на 8-е сутки после операции. При контрольном УЗИ брюшной полости жидкостных скоплений не выявлено. Швы сняты в обычные сроки, заживление послеоперационной первичным натяжением.*

*Макропрепарат представлен органокомплексом (рис.88): резецированной головкой поджелудочной железы 5×4,5×4 см, частью желудка и отрезком тонкой кишки. При раскрытии ДПК через антиампулярное (антипанкреатическое) ребро обнаружена инфильтративно-язвенная опухоль с неровными, плотными краями, размером 1,5×1,7 см, прокисмальные БДС на 1,5 см (рис.88). При зондировании ОЖП, проток диаметром 0,9 см слизистая зеленоватого цвета, проходим, открывается в БДС. Ампулярная область не изменена.*

*При зондировании ГПП – проток 0,5 см, непроходим. При сагиттальном разрезе панкреатодуоденального комплекса по зондам вдоль протоков, обнаружено, что ОЖП и ГПП открываются отдельно. Так, ОЖП открывается в большой дуоденальный сосочек, а ГПП – в малый дуоденальный сосочек, в области которого и локализуется опухоль.*

*Макроскопически опухоль распространяется на стенку ДПК, в ткань поджелудочной железы, муфтообразно охватывая ГПП, а также в области задней поверхности ПЖ, подрастает к стенке общего желчного протока, но не прорастает ее. На разрезе ткань железы желтовато-сероватая, плотная, на отдельных участках дольчатого вида.*

*При гистологическом исследовании опухоль представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой панкреатобилиарного типа (рис.89) с наличием периневральной инвазии. Опухоль врастает в ткань поджелудочной железы и парапанкреатическую жировую клетчатку по*

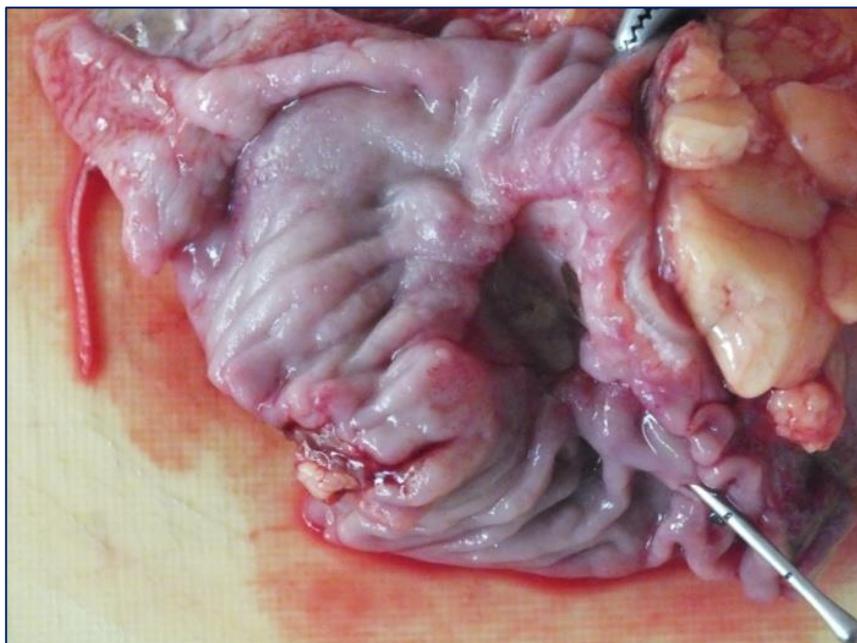
задней поверхности (pT4). В 1 из 14 исследованных парапанкреатических лимфатических узлах метастаз рака (pN1). В краях резекции опухолевого роста нет (R0).

При иммуногистохимическом исследовании отмечена выраженная положительная реакция с цитокератином 7, с муцинами 1 и 5 AC типов. Отрицательная реакция с цитокератином 20, муцинами 2 и 6 типов.

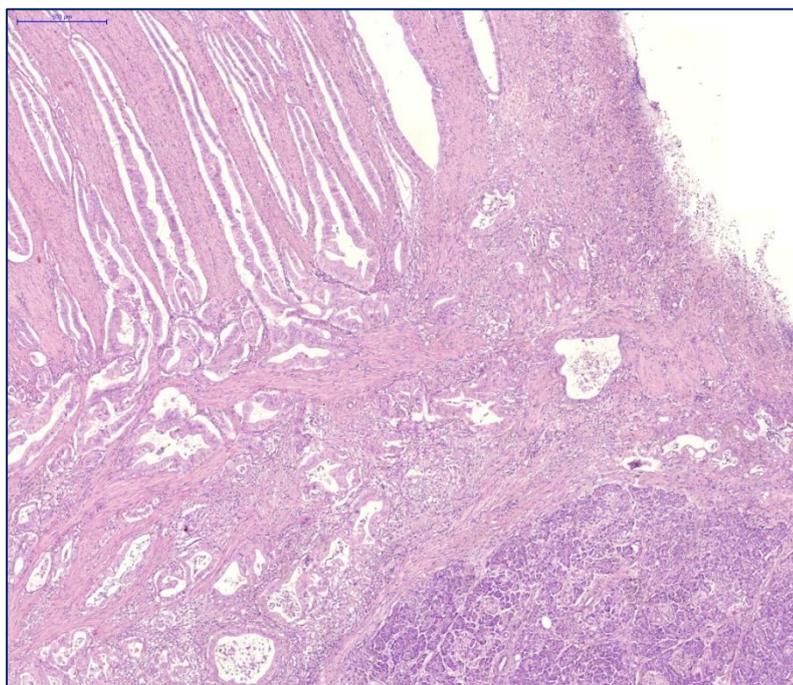
**Заключение:** умеренно-дифференцированная аденокарцинома малого дуоденального сосочка, панкреатобилиарный тип, смешанный изъязвленный вариант. Опухоль врастает в ткань поджелудочной железы и парапанкреатическую жировую клетчатку по задней поверхности (pT4). В 1 из 14 исследованных парапанкреатических лимфатических узлах метастаз рака (pN1). В краях резекции опухолевого роста нет (R0). Стадия III (pT4, pN1, pM0). Больная выписана с рекомендацией наблюдения у онколога и проведения химиотерапии.



**Рисунок 87** – КТ брюшной полости; аксиальный срез



**Рисунок 88** – Макропрепарат. Резецированная головка ПЖ. ДПК раскрыта через антиампулярное ребро. Зонд вставлен в ОЖП, открывается в БДС. Обнаружена инфильтративно-язвенная опухоль с неровными, плотными краями, размером 1,5×1,7 см, прокисмальнее БДС на 1,5 см



**Рисунок 89** – Умеренно-дифференцированная аденокарцинома панкреатобилиарного типа. Окр. Гематоксилином и эозином, ×200

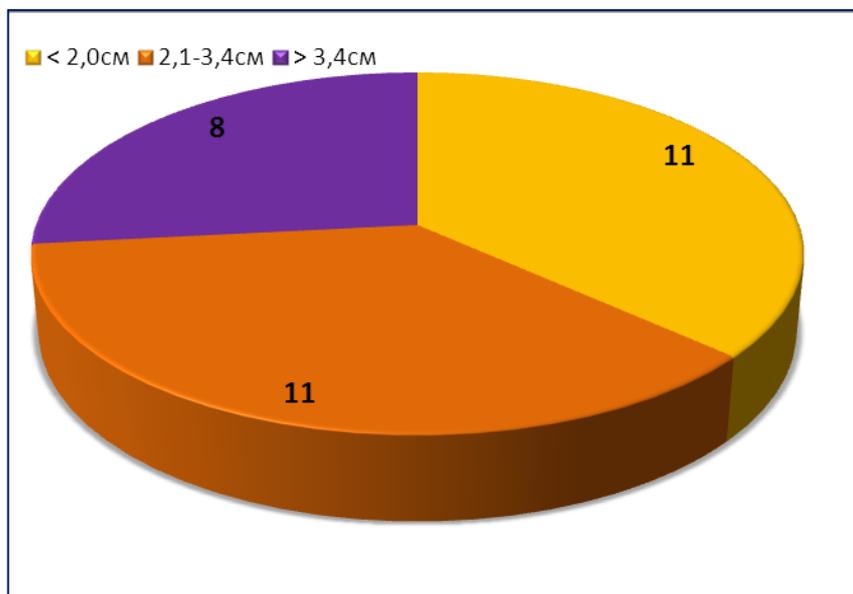
Из периапулярных карцином лидирующее место по частоте встречаемости занимает протоковая аденокарцинома поджелудочной железы. Поэтому, в 85-90% случаев как клинический, так и морфологический диагноз не вызывал трудностей. Напротив, из 11 клинически поставленных диагнозов, карцинома дистального отдела общего желчного протока морфологически подтвердились только в 4 случаях. При этом, морфологическая диагностика была затруднительна. Дифференциально-диагностические критерии подробно изложены в главе 3.2. Новообразования МДС чрезвычайно редки. Поскольку данные опухоли крайне редко встречаются, для них не выработано pTNM стадирования. По литературным данным описано применение стадирования, как для аденокарцином ДПК, так и для ампулярных карцином [50].

### ***3.1.3. Морфологическая характеристика ампулярных карцином***

Ампулярные карциномы отличаются друг от друга в зависимости от локализации по макроскопическому виду и размерам. Так, в последней редакции гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) АК разделены на: 1) интраампулярную, 2) периапулярную дуоденальную, 3) смешанно-экзофитную, 4) смешанно-язвенную формы, основываясь на типе роста и вовлечении ампулы и периапулярной зоны двенадцатиперстной кишки. Позднее, в 2011 году V. Adsay предложил специфическую классификацию АК, основанную на взаимосвязи макро- и микроскопических данных на следующие формы: интраампулярную (ИА), ампулярно-протоковую (АП), ампулярно-двенадцатиперстную (АД) и ампулярную не классифицируемую, т.е., не относящуюся к первым трем карциномам. АК, классифицируемые таким образом, отличались по гистологическому типу, размеру опухолевого узла и прогнозом [53].

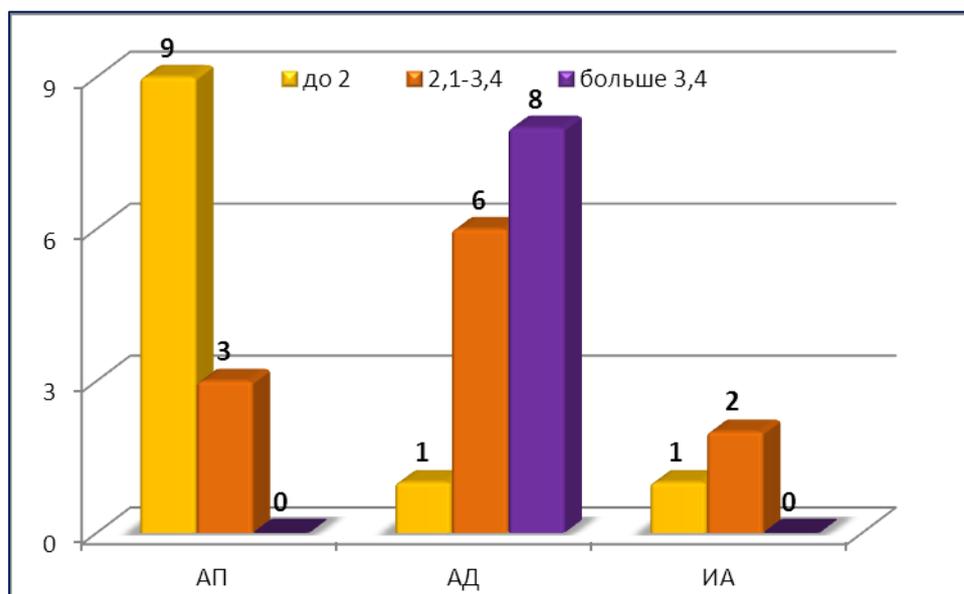
В результате проведенного исследования, согласно классификации V. Adsay, установлено, что при макроскопическом исследовании преобладали ампулярно-двенадцатиперстные АК – 50,0% случаев (15/30), ампулярно-

протоковые – 40% (12/30), реже встречались интраампулярные – 10,0% (3/30).



**Рисунок 90** – Распределение АК по размеру

Размер опухолей варьировал от 1 до 6 см, средний размер составил 3,4 см. Для удобства статистической обработки новообразования разбили по группам в зависимости от размера (рис.90-96): I группа – опухоли до 2,0 см; II группа – от 2,1-3,4 см; III группа – больше 3,4 см.



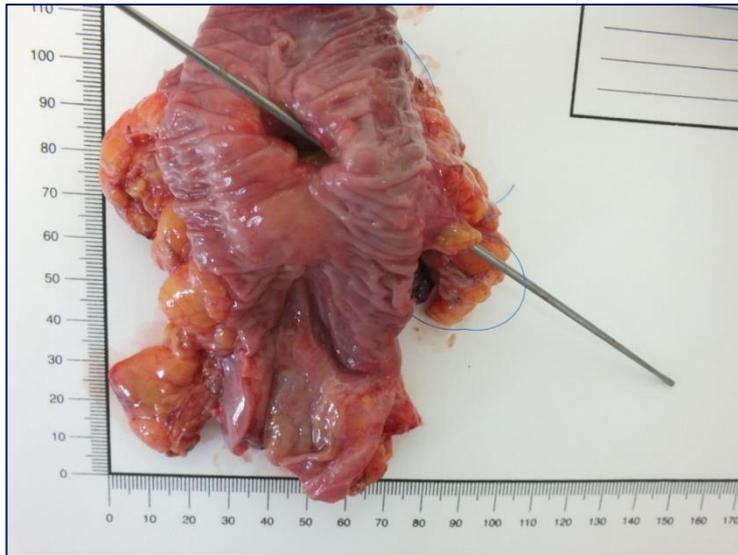
**Рисунок 91** – Распределение АК в зависимости от размера и локализации. АП – апулярно-протоковая; АД – ампулярно-двенадцатиперстная; ИА – интраампулярная



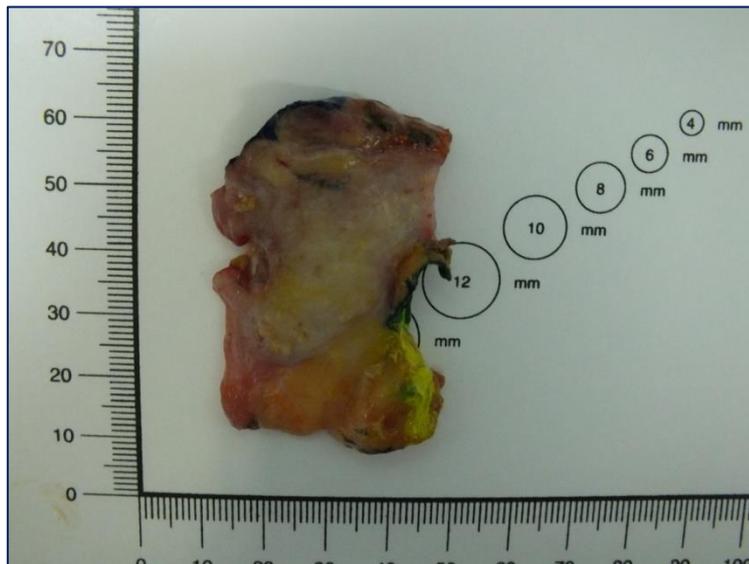
**Рисунок 92** – Макропрепарат. Резецированная головка поджелудочной железы. В области БДС опухоль, распространяющаяся на стенки двенадцатиперстной кишки



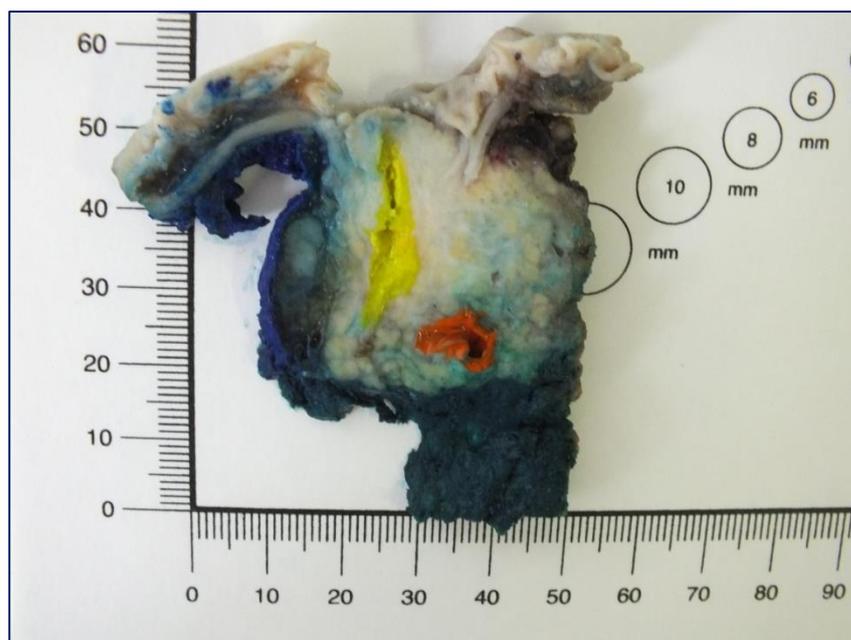
**Рисунок 93** – Макропрепарат. Резецированная головка поджелудочной железы. Разрез произведен вдоль ГПП (прокрашен оранжевыми чернилами)



**Рисунок 94** – Макропрепарат. Резецированная головка поджелудочной железы. В области БДС – изъязвленная площадка



**Рисунок 95** – Макропрепарат. Резецированная головка поджелудочной железы. Срез произведен в аксиальной плоскости через БДС. ГПП замещен опухолевой тканью с распространением на ткань поджелудочной железы



**Рисунок 96** – Макропрепарат. Резецированная головка поджелудочной железы. В области перехода ГПП в БДС – опухоль, воронкообразно расширяющая просвет ГПП

Как видно из рисунка 91, АК разных размеров встречаются практически с одинаковой частотой. Но, как правило, ампулярно-двенадцатиперстные АК характеризовались большим размером – от 2,5 до 6 см (средний 4,0 см). Только в этой группе АК были обнаружены опухоли размером более 5 см. Ампулярно-протоковые характеризовались размером от 1 до 5 см (средний 2,3). Интраампулярные опухоли были до 2 см. Мы выявили также статистически значимые различия между размером АК и гистологическим типом опухоли ( $r=0,47$   $p=0,009$ ).

Гистологический тип АК определяли с помощью иммуногистохимического исследования. Безусловно, кишечный и панкреатобилиарный типы имеют различия при окраске гематоксилином и эозином, однако, для более объективного исследования мы применяли иммуногистохимический метод исследования. По гистологическому типу, в зависимости от экспрессии муцинов 1,2 и 5АС типов, преобладала группа с

кишечным фенотипом и составила 60% (18/30), группа с панкреато-билиарным типом выявлена в 33,3% (10/30) (рис.97). В двух случаях выявлена коэкспрессия маркеров как кишечной, так протоковой дифференцировки и опухоль расценивалась, как смешанный тип (СмТ) АК. Следует отметить, что во всех случаях АК ПБТ типа экспрессия муцина 1 сочеталась с экспрессией муцина 5АС, т.е., «истинного» панкреато-билиарного типа с изолированной экспрессией муцина 1 типа, встречающегося при протоковом раке поджелудочной железы, не выявлено.

При ИГХ исследовании с использованием цитокератинов 7 и 20, материал распределен следующим образом: аденокарциномы ПБТ и КиТ типов составили по 13 случаев, СмТ тип – 4 случая. При этом, в 5 из 13 случаев, отнесенных к опухолям с кишечным фенотипом, умеренная экспрессия цитокератина 20 (++) сочеталась со слабой экспрессией цитокератина 7 (+). А также в 3 случаях из 13, отнесенных к опухолям с панкреато-билиарным типом, умеренная экспрессия цитокератина 7 (++) сочеталась со слабой экспрессией цитокератина 20 (+). К смешанному типу отнесены АК с одинаковой экспрессией цитокератинов 7 и 20 (рис.97). Мы не выявили статистически значимой зависимости между гистологическим типом АК при использовании цитокератинов и клинико-морфологическими данными ( $p > 0,05$ ), поэтому, в дальнейшем, при распределении АК по фенотипу, учитывали только различия в экспрессии муцинов.

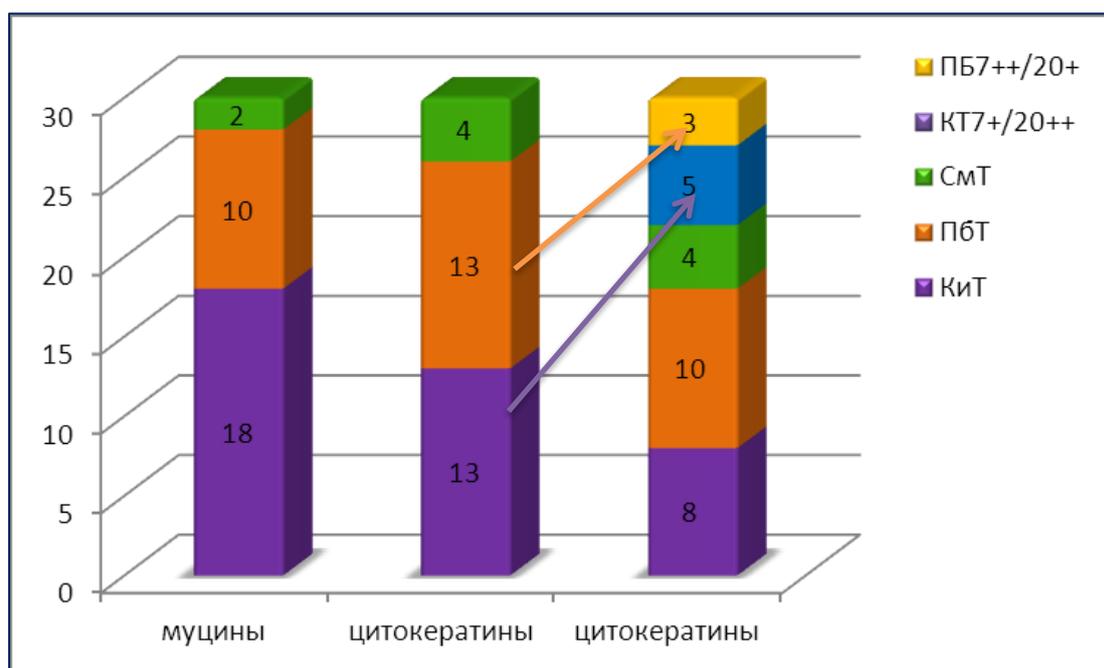
Выявили прямую корреляционную зависимость между макроскопическим и гистологическими типами АК ( $r=0,47$   $p=0,009$ ). Так, для ампулярно-двенадцатиперстного макроскопического типа был характерен кишечный гистологический тип, а для ампулярно-протокового – панкреатобилиарный тип (рис.98).

В 56,6% случаев (17/30) опухоль была представлена высоко-дифференцированными формами, умеренно-дифференцированные составили 26,6% (8/30) и низко-дифференцированные – 16,7% (5/30).

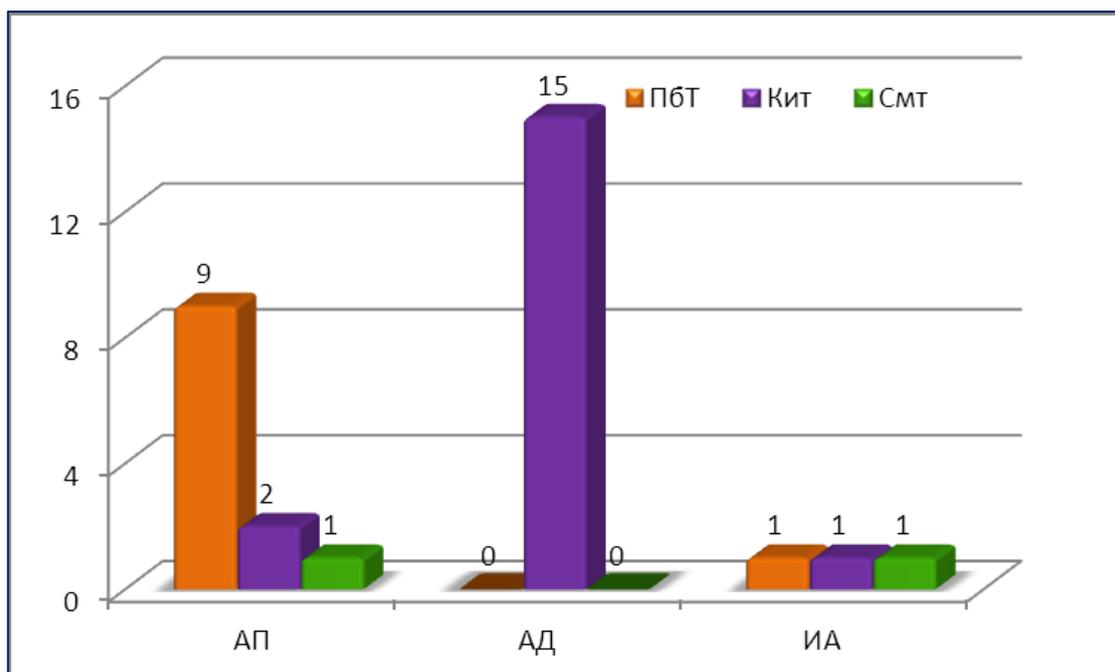
Для ПБТ типа характерны опухоли небольших размеров – до 3,5 см (средний размер 2,1 см), напротив, для кишечного типа характерны опухоли более 3,5 см (средний размер 3,8см) ( $r=0,67$   $p<0,005$ ). Данные приведены на гистограмме (рис.99). Микроскопическая и иммуногистохимическая характеристика АК приведено на рисунках 100-104.

В литературе имеются данные, что увеличение и/или сверхэкспрессия белка с-МYC, локализующегося на длинном плече 8-й хромосомы (8q24), в опухолевых клетках довольно распространенная aberrация, свидетельствующая об участии данного гена в канцерогенезе [92]. Амплификация гена с-МYC напрямую стимулирует пролиферацию клеток и в дальнейшем их злокачественную трансформацию [30].

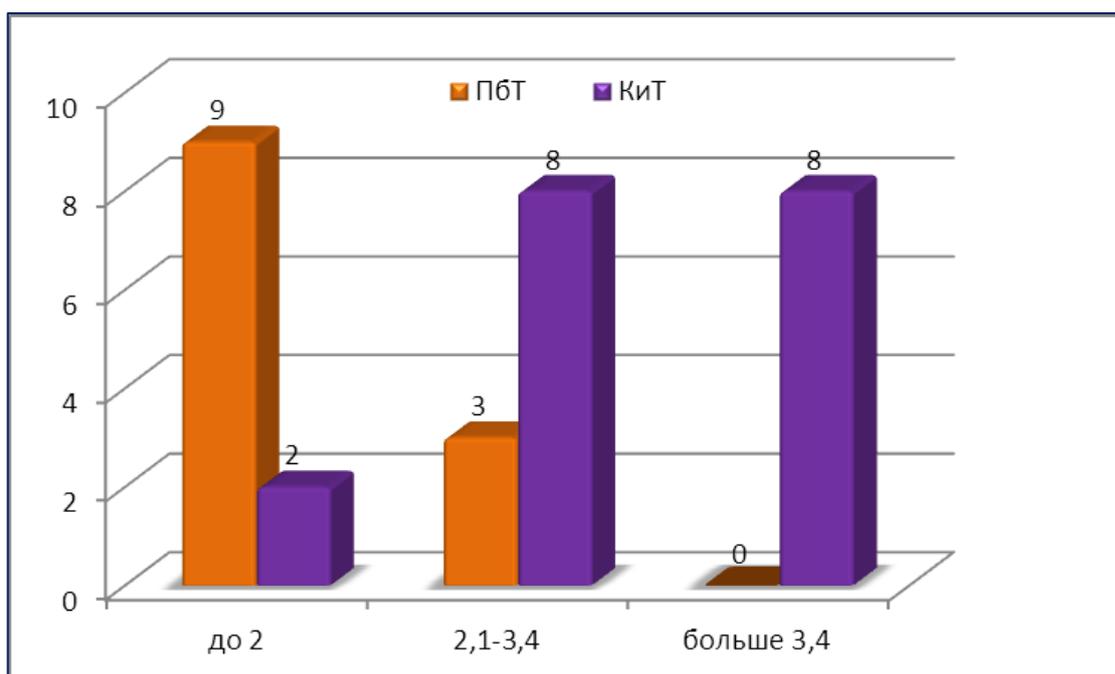
При FISH-анализе установлено, что в АК во всех 30 образцах профиль гена MYC расценен, как сбалансированный (диплоидный).



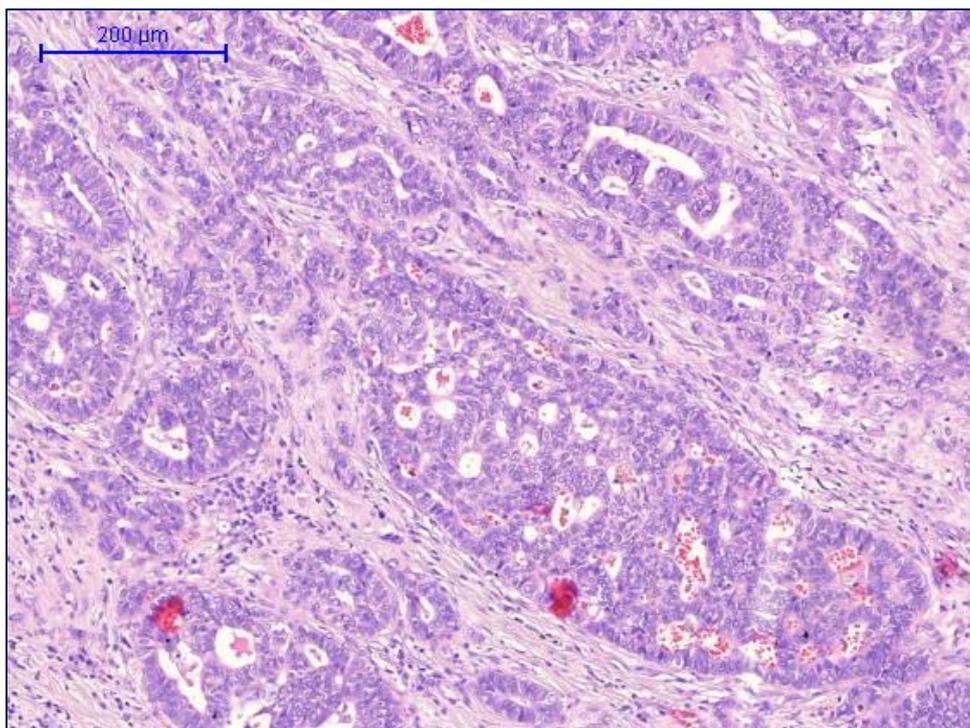
**Рисунок 97** – Распределение АК в зависимости от экспрессии генов-муцинов и цитокератинов 7 и 20



**Рисунок 98** – Взаимосвязь макро- и микроскопических типов АК

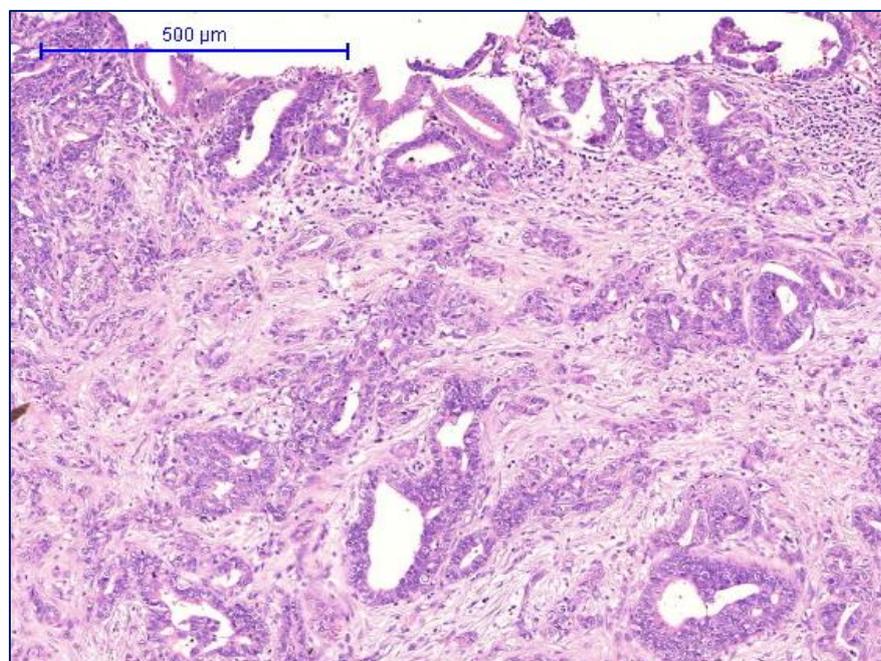


**Рисунок 99** – Взаимосвязь размера АК и гистологического типа

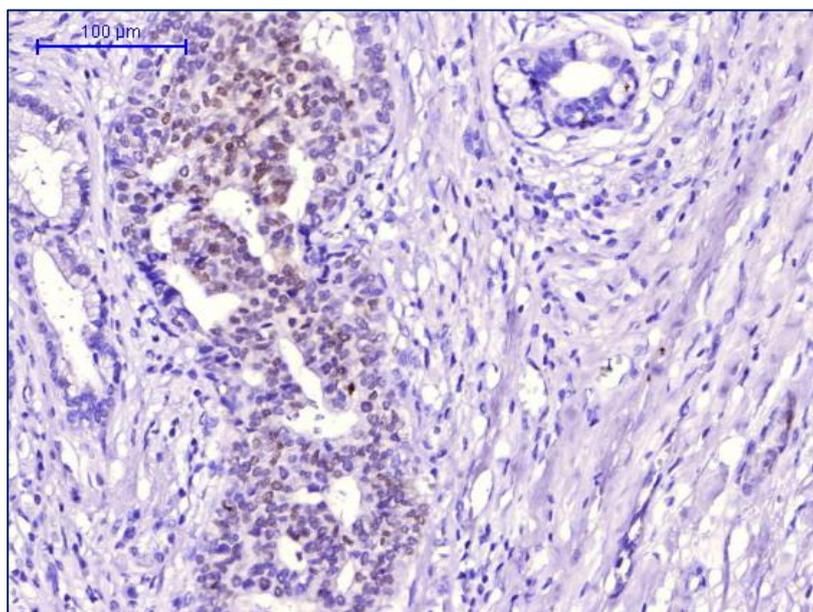


**Рисунок 100** – АК, кишечный тип. Окр.: гематоксилином и эозином.

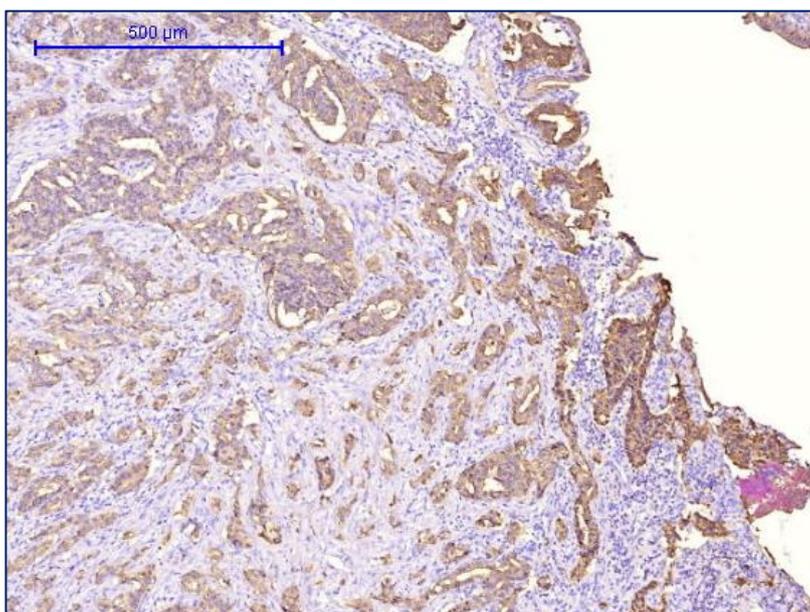
Ув. х400



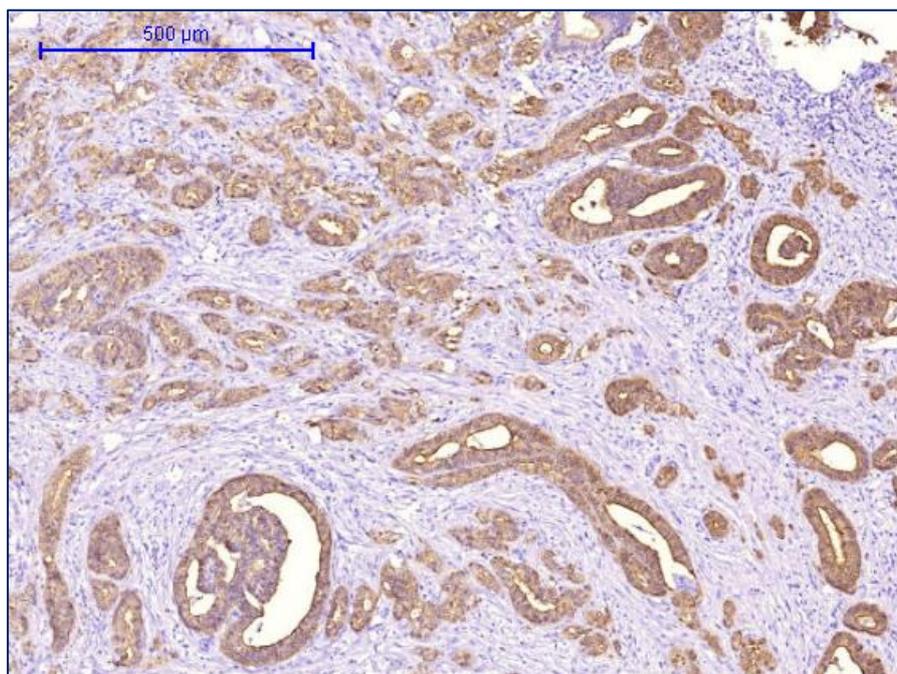
**Рисунок 101** – АК, панкреатобилиарный тип. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х200



**Рисунок 102** – АК, кишечный тип. ИГХИ. Экспрессия CDX2. Ув. x400



**Рисунок 103** – АК, панкреатобилиарный тип. ИГХИ. Экспрессия муцин 1 типа. Ув. x200



**Рисунок 104** – АК, панкреатобилиарный тип. ИГХИ. Экспрессия муцин 5АС типа. Ув. x200

Гистологический тип ампулярных карцином необходимо определять на основании ИГХ-исследования экспрессии муцинов 1, 2 и 5АС типов. Отсутствие аббераций гена МУС и «истинного» панкреато-билиарного типа, подтверждает менее агрессивную биологическую природу ампулярных карцином по сравнению с протоковым раком поджелудочной железы.

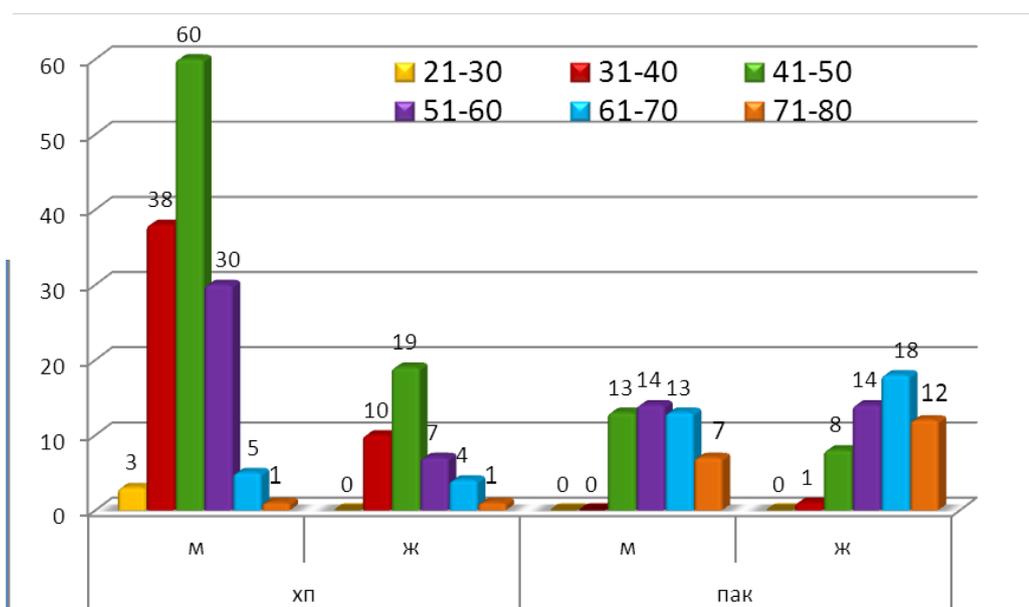
### **3.2. Дифференциальная диагностика опухолей протоковой системы поджелудочной железы**

Несмотря на имеющиеся различия в гистологической картине данных опухолей, при исследовании большого объема материала в ряде случаев мы столкнулись с трудностями в постановке диагноза. Данный раздел разбит по подглавам в соответствии с дифференциальным рядом.

### 3.2.1. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы vs. головчатый хронический панкреатит

#### 1. Клинические признаки

Среди больных ХП преобладали мужчины (3:1), возраст варьировал от 25 до 75 лет (средний возраст 45 лет). Возраст женщин колебался в пределах от 28 до 73 лет, средний возраст – 47 лет.



**Рисунок 105** – Распределение материала ПАК и ХП по полу и возрасту

Среди больных ПАК ПЖ отмечалось незначительное преобладание женщин с соотношением (1,1:1). Возраст больных колебался от 34 до 78 лет. Средний возраст мужчин – 62,3 лет, средний возраст женщин – 54 года.

Как видно из рисунка 105, пол не является фактором, определяющим частоту ПАК, таким фактором скорее является возраст. Так, для ПАК наиболее характерен возраст в диапазоне от 41 до 70 лет, при этом, в возрастной группе 41-50 лет мужчин больных ПАК практически в два раза больше. Если посмотреть на тот же возрастной диапазон 41-50 лет среди больных ХП, мужчин в три раза больше, чем женщин ( $r=0,25$   $p=0,005$ ).

#### 2. Макроскопические признаки

Макроскопические признаки ХП и ПАК сгруппированы в таблице 10.

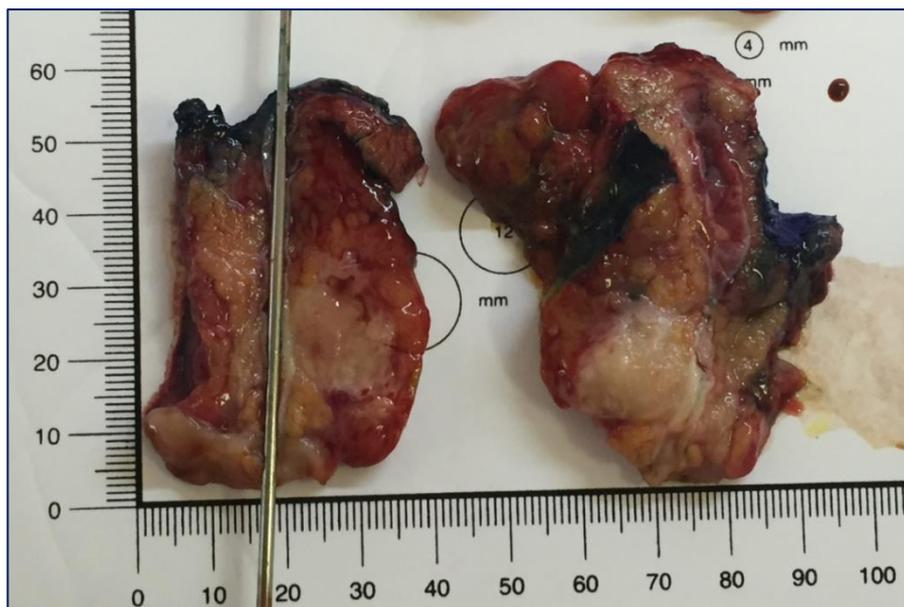
**Таблица 10** – Макроскопическая дифференциальная диагностика ХП и ПАК поджелудочной железы

<i>Признак</i>	<i>ХП</i>	<i>ПАК</i>
<i>Макроскопический вид</i>	Железа не имеет четкого строения, паренхима замещена фиброзной и жировой тканью (рис.106)	Узел неправильной формы без четких границ, как правило, размерами от 2-5 см (рис.107)
<i>Цвет</i>	Белесовато-глянцевый, блестящий	Белесовато-матовый, тусклый
<i>Консистенция</i>	Плотно-эластическая	Каменистая
<i>ГПП</i>	Деформирован за счет участков сужения и расширения просвета, как правило, проходим зондом	Престенотическое расширение, часто не проходим зондом
<i>Дегенеративные изменения</i>	Кальцинаты	Очаги распада с формированием полостей неправильной формы
<i>Дополнения</i>	В 22% в просвете протоков - обтурирующие камни В 26% обнаружены постнекротические кисты	Инвазия в ДПК, ОЖП

**Примечание:** ХП - хронический панкреатит, ПАК - протоковая аденокарцинома, ГПП - главный панкреатический проток, ДПК - двенадцатиперстная кишка, ОЖП - общий желчный проток



**Рисунок 106** – ХП. Макропрепарат. Резецированная головка ПЖ



**Рисунок 107** – ПАК. Макропрепарат. Резецированная головка ПЖ

### *3. Микроскопические признаки*

«Золотым стандартом» для окончательного диагноза является патолого-анатомическое исследование, поэтому, более подробно остановимся на гистологических, иммуногистохимических и электронных признаках хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

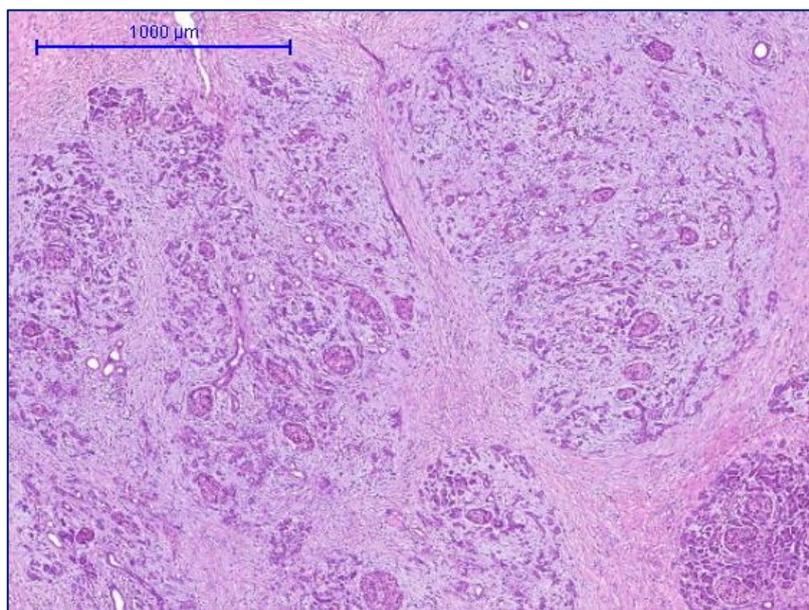
#### *Гистологические признаки*

При ХП гистологические изменения носили неравномерный характер и были весьма вариабельны в разных дольках. В одних срезах отмечался перидуктальный и перилобулярный фиброз, в других – также наблюдали интралобулярный, но при этом просматривается архитектоника ПЖ в виде долек, замещенных фиброзом в различной степени (рис.108). И только в далеко зашедших стадиях отмечали полное исчезновение ацинарной ткани, лишь скопление мононуклеаров указывало на разрушенную дольку.

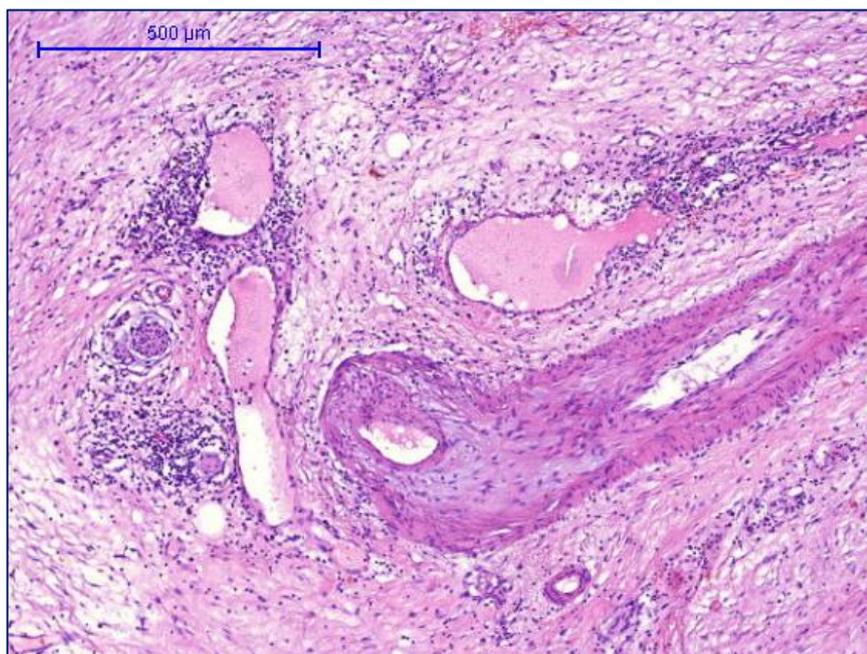
Окруженные фиброзом междольковые протоки были расширены и выстланы кубическим или метаплазированным эпителием. Мелкие протоки

деформированы и расширены с наличием в просвете эозинофильного секрета – белковых пробок (рис.109). В полях фиброза и вокруг крупных протоков отмечалась очаговая инфильтрация лимфоцитов, местами с формированием лимфоидных фолликулов. Следует отметить, что при тяжелых формах ХП воспалительная инфильтрация была минимальной и носила очаговый характер (рис.110-111).

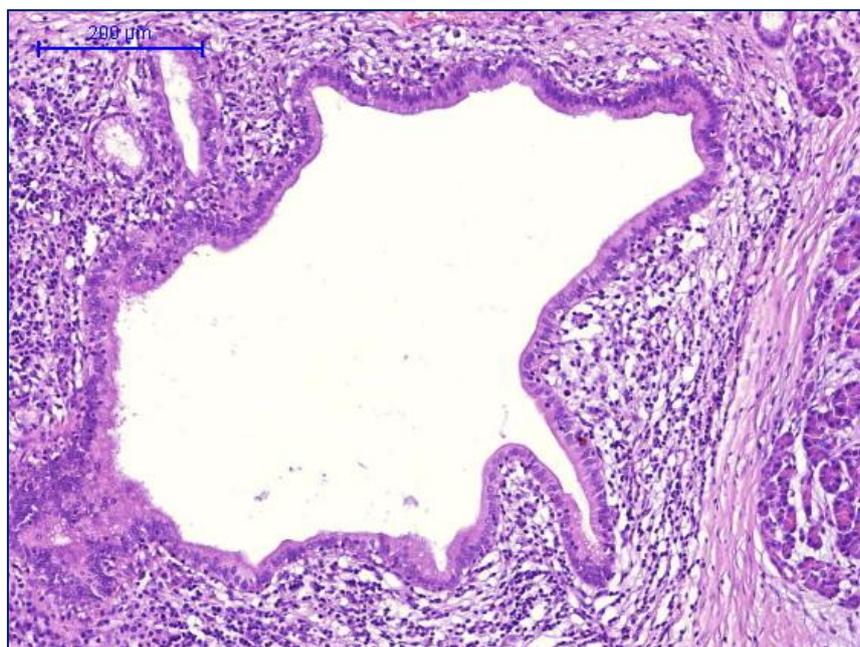
При ХП менялась структура протоковой системы. В паренхиме из ацинарной ткани формировались тубуло-островковые и тубуло-ацинарные комплексы, имитирующие высокодифференцированные формы ПАК (grade 1) (рис.112). Кроме того, обнаружена цилиндрическая метаплазия протокового эпителия – панкреатическая интраэпителиальная неоплазия – ПанИн 1-2 (рис.113-114). Поражение нервных стволов ПЖ при ХП наблюдали в виде пери- и интраневральной инфильтрации зрелыми лимфоцитами (рис.115), а также отека и набухания миелиновых волокон, разрастания фиброзной ткани в виде муфт.



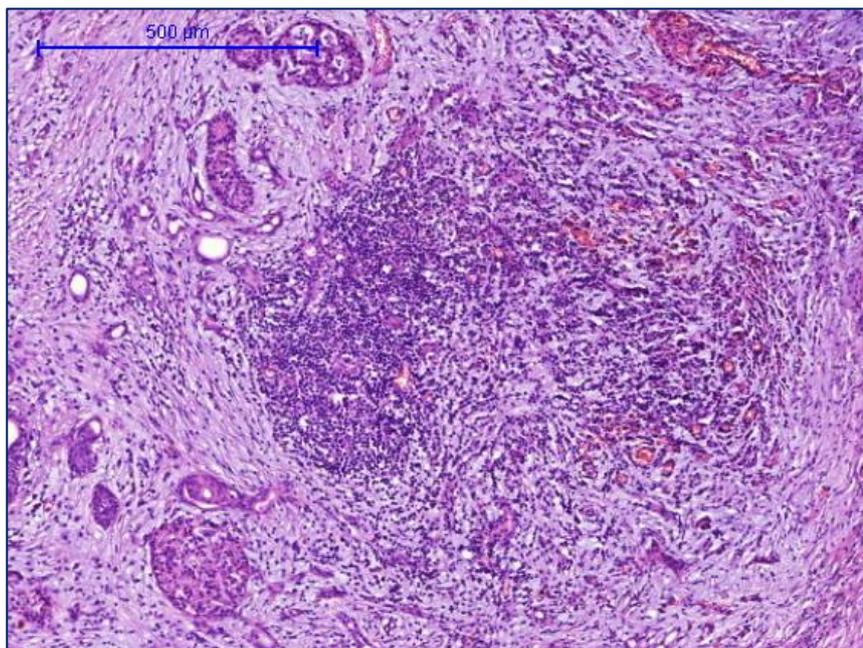
**Рисунок 108** – ХП. Пери- и интралобулярный фиброз. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.х200



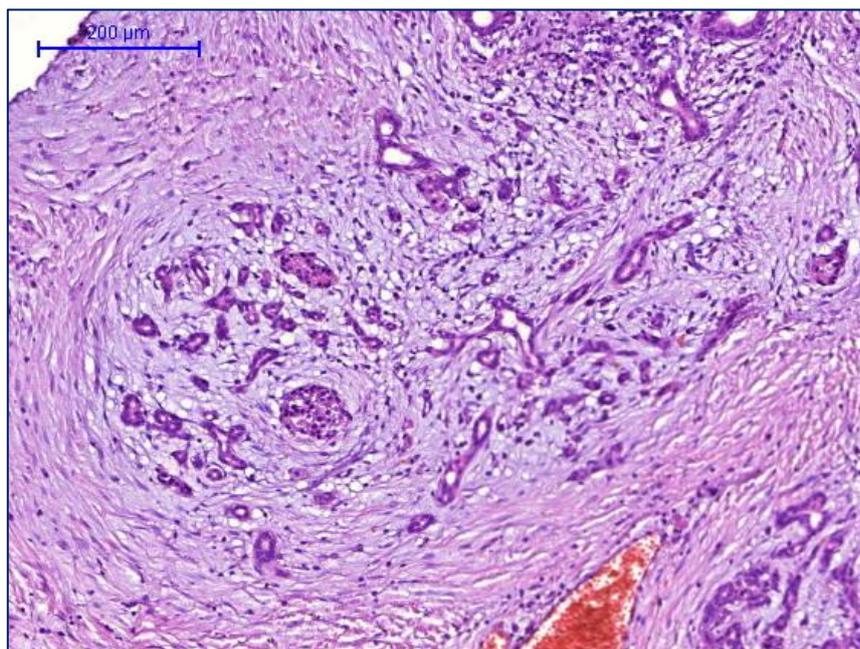
**Рисунок 109** – ХП. Расширение мелких протоков с белковыми протоками.  
Ув.х200



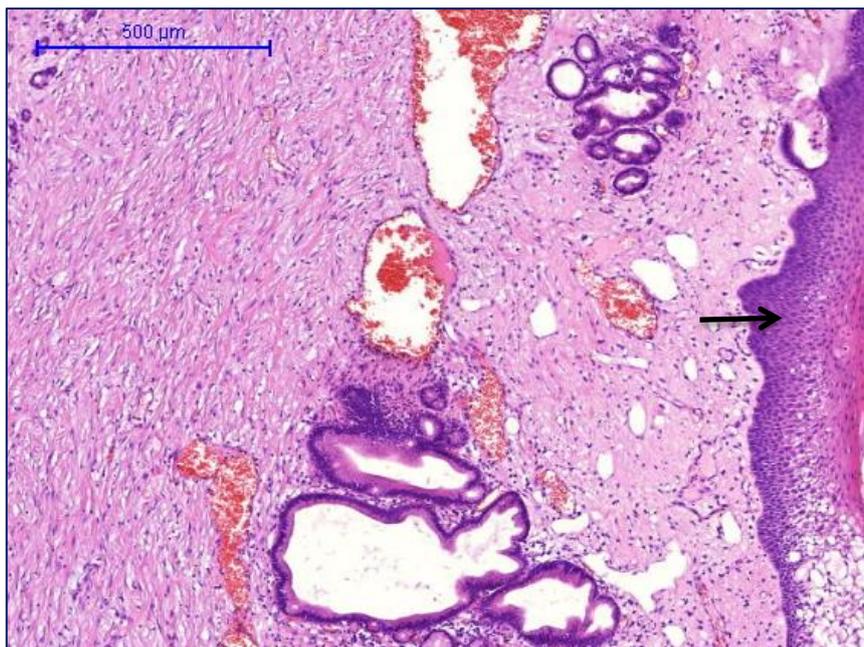
**Рисунок 110** – ХП. Перидуктальная воспалительная инфильтрация. Ув.х400



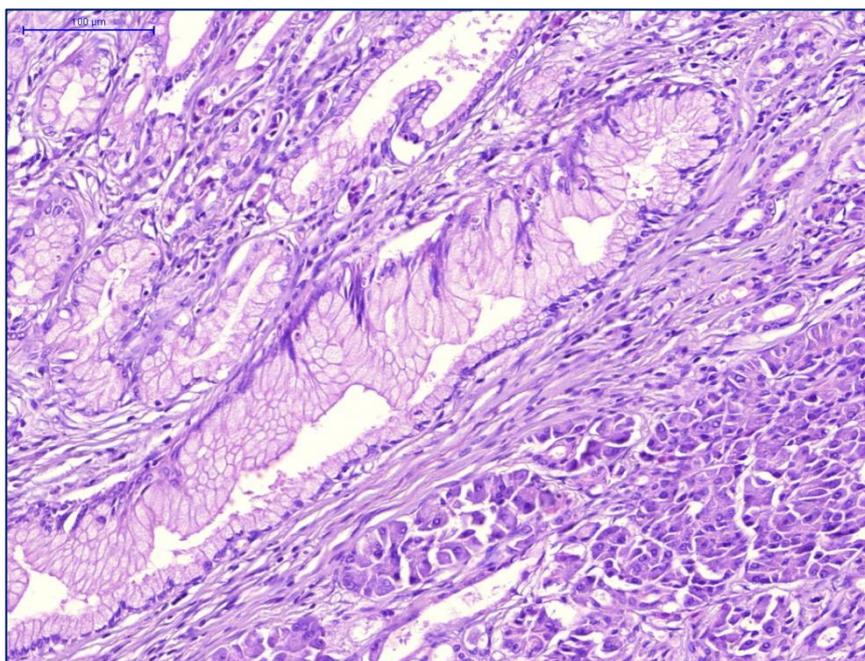
**Рисунок 111**– ХП. Очаговое лимфоидное скопление. Ув.х200



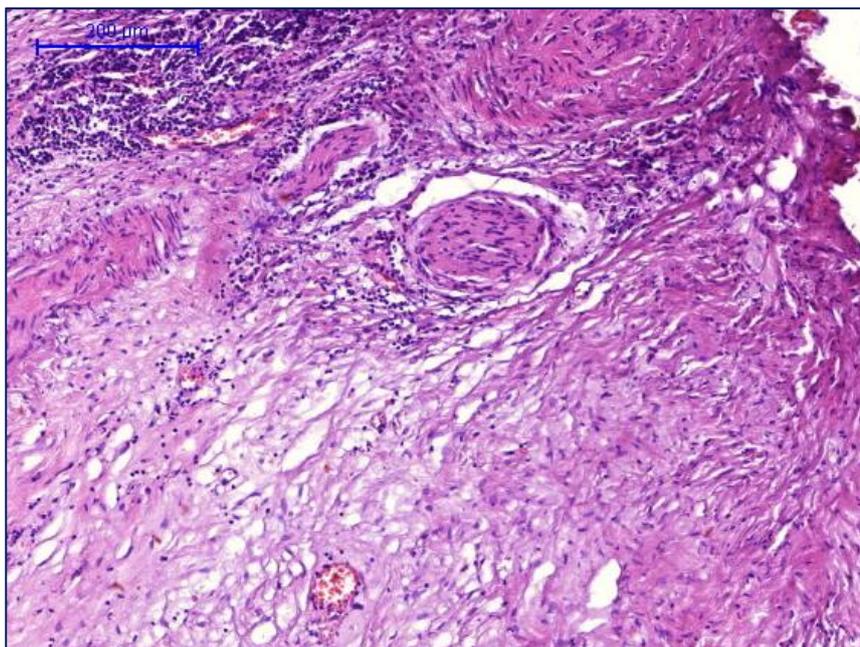
**Рисунок 112** – ХП. Пери- и интралобулярный фиброз с формированием тубуло-островковых комплексов. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.х200



**Рисунок 113** – ХП. Плоскоклеточная метаплазия отдельных протоков (→).  
Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х400



**Рисунок 114** – ХП. Муцинозная метаплазия отдельных протоков – ПанИн-2.  
Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х400



**Рисунок 115** – ХП. Периневральная лимфоидная инфильтрация. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х400

В большинстве случаев 81,0% (81/100) микроскопически протоковая аденокарцинома представлена железистыми структурами неправильной формы, состоящими из опухолевых клеток с различным содержанием муцина, выраженной десмопластической реакцией стромы, как правило, занимающей большой процент площади опухолевой массы (от 50-80%).

Однако, в 19,0% (19/100) случаев в классическом гистологическом варианте ПАК ПЖ в опухоли наряду с железистыми структурами обнаружен анапластический (саркомо-подобный) компонент, представленный крупными полиморфными или веретенообразными клетками с гиперхромными ядрами, иногда многоядерными, с минимальным стромальным компонентом. Объем анапластического компонента различался и составлял от 5 до 20% общей массы опухоли, но во всех случаях не являлся преобладающим.

Отличительной чертой ПАК является распространение опухоли по протокам и периневральным пространствам. В изученном нами операционном материале периневральная инвазия обнаружена в 83% (83/100)

случаев. Безусловно, наличие периневральной инвазии и/или умеренно- или низко-дифференцированных форм ПАК или анапластического компонента, не вызывает трудности в диагностике. Проблемы возникали при дифференциальной диагностике между высокодифференцированной формой ПАК (grade 1) и ХП с наличием тубулярных комплексов и/или очагов ПанИн 1-2. Сравнительная характеристика ПАК и ХП приведена в таблице 11.

Каменистая плотность ПАК при макроскопическом исследовании объяснялась характерной для нее десмопластической реакцией стромы. Однако, и при ХП железа имела плотную консистенцию, что обусловлено развитием фиброза. При сравнении стромального компонента при ПАК и ХП нами обнаружались различия, как при окраске срезов гематоксилином и эозином, так и с использованием иммуногистохимических реакций и электронной микроскопии.

#### *Иммуногистохимические признаки*

Различия в иммуногистохимических реакциях при ПАК и ХП просматривались как в железистом, так и в стромальном компонентах.

##### *Железистый компонент*

При ХП, как в неизмененных, так и метаплазированных протоках и тубуло-островковых и/или тубуло-ацинарных комплексах, отмечалась выраженная экспрессия (+++) метастина в цитоплазме клеток, экспрессия белка p16 расценена так же, как интенсивная (>75%), а реакция с антителами к p53 не превышали 5%. Индекс мечения с Ki-67 < 3%.

Следует отметить, что при ПАК в низкодифференцированных формах, экспрессия гена p16 резко падала и присутствовала лишь в единичных ядрах. В умеренно-дифференцированных формах экспрессия онкобелка p16 не превышала 25%. Выраженная экспрессия гена p53 наблюдалась в 57% случаев (57/100), а в 5% случаев (5/100) носила отрицательный характер. Экспрессия метастина в большинстве случаев 82/100 расценена, как слабо- и умеренно-выраженная. По мере падения дифференцировки опухолевых

клеток экспрессия метастина уменьшалась, вплоть до полного исчезновения, однако, в неизмененных протоках его экспрессия оставалась высокой.

Большинство ПАК ПЖ экспрессировали муцин 1 типа, но выраженность ИГХ реакции различалась. Самая интенсивная экспрессия муцина 1 типа присутствовала в опухолях с grade 2. Следует отметить, что в окружающей опухоль неизмененных протоках при ПАК ПЖ экспрессия муцина 1 типа выявлена только в апикальной части, как и в неизменной панкреатической ткани и при ХП. Напротив, в опухолевых клетках экспрессия распространялась на всю цитоплазму с окрашиванием стромы, а выраженность реакции была в несколько раз сильнее. Сравнительная характеристика железистого компонента приведена в таблице 12.

Кроме того, при раке поджелудочной железы происходила редукция и изменение полярности экспрессии белка Е-кадгерина, а именно, исчезновение мембранного окрашивания и появление цитоплазматического с разной степенью интенсивности. В опухолевых клетках железистых структур ПАК в 68% (68 из 100 случаев) наблюдалось умеренно-выраженная (++) цитоплазматическая экспрессия данного белка, в 30% (30/100) – выраженная цитоплазматическая (+++). Мембранная реакция наблюдалась только в 3% (3/100) случаев. В анапластическом компоненте во всех случаях отмечена отрицательная как мембранная, так и цитоплазматическая экспрессия белка Е-кадгерина. Напротив, при ХП во всех неизмененных и метаплазированных протоках отмечено мембранное окрашивание данного онкобелка. В некоторых тубуло-островковых комплексах отмечалось появление цитоплазматического окрашивания.

**Таблица 11** – Сравнительная ИГХ микроскопическая характеристика ПАК и ХП

<i>Признак</i>	<i>ХП</i>	<i>ПАК</i>
<i>Железистая архитектура</i>	<i>Дольковая</i> - пери- и интралобулярный фиброз - просматривается архитектура железы - железы правильной формы - пролиферирующие протоки (тубуло-островковые и тубуло-ацинарные) структуры в виде трубочек с кубическим эпителием округлыми ядрами	<i>Рассеянная</i> - хаотичное расположение атипичных желез в строме - архитектура железы стерта - крупные неправильной формы железы со светлым муцин-продуцирующим эпителием, атипией ядер - неполные железы - выраженный апикулярный эозинофильный бордюр
<i>ПанИн</i>	- ПанИн 1-2 - цилиндрический муцин-продуцирующий эпителий с округлыми базально-расположенными ядрами	- ПанИн 2-3
<i>Поражение нервов/сосудов</i>	Отсутствует Редко - пери и интраневральная инфильтрация эндокринными клетками Периневральная инфильтрация воспалительными клетками	Опухолевая периневральная, сосудистая
<i>Строма</i>	Коллагеновая	Десмопластическая

**Таблица 12** – Сравнительная характеристика железистого компонента при ПАК и ХП

<i>Маркер</i>	<i>ХП</i>	<i>ПАК</i>
<i>Ki-67</i>	≤ 3%	10-75%
<i>p53</i>	-/+	+++
<i>p16</i>	>75%	25%
<i>Metastin</i>	+++	+/-
<i>Муцин 1</i>	По апикулярной поверхности	экспрессия распространялась на всю цитоплазму, с выходом в строму, и выраженность реакции была в несколько раз сильнее

### *Стромальный компонент*

Стромальный компонент при ХП представлен фибриллярными коллагенами. Однако, при легкой степени фиброзных изменений (ФИ) (наличие только перилобулярного фиброза) отмечалось усиление экспрессии коллагена III типа (+++), по сравнению с неизменной тканью, а при выраженной степени ФИ его активность, наоборот, снижалась (++). Коллаген V типа повторял рисунок экспрессии коллагена III типа, но его выраженность при легкой степени фиброза была меньше (++). Также, по мере нарастания склеротических изменений в строме железы, заметно накапливался коллаген I типа, как в перилобулярных, так и в интралобулярных соединительно-тканых прослойках, который более характерен для цирротических изменений и старых рубцов.

При ПАК ПЖ отмечена выраженная экспрессия коллагенов I, III и IV типов (++++) в стромальном компоненте. Однако, при наличии АК отмечали не только выраженную экспрессию типов коллагенов, но и увеличение площади окрашенных ими структур за счет окрашивания не только клеток стромы, но и крупных анапластических опухолевых клетках. Кроме того, в строме ПАК, как и при хроническом панкреатите, сохранялась экспрессия гладкомышечного актина- $\alpha$  (ГМА). В опухолях с анапластическим компонентом также отмечена выраженная положительная реакция с ГМА, выявленная как в гладкомышечных волокнах, так и в единичных крупных анапластических опухолевых клетках. Помимо этого, как в строме, так и в эпителиальном анапластическом компоненте, отмечена выраженная диффузная реакция с виментином (+++), отсутствующая в железистых структурах.

### *Ультраструктурные признаки*

При электронно-микроскопическом исследовании стромы при ХП в строме поджелудочной железы с прогрессированием фиброза увеличивается количество и зрелость коллагеновых волокон: от незначительного количества отдельных, беспорядочно расположенных, коллагеновых фибрилл до

массивных зрелых пучков. Клеточный состав претерпевает как количественные, так и качественные изменения. При легкой и средней степени фиброзных изменений строма многоклеточная и представлена фибробластами, макрофагами, лимфоцитами, тучными и плазматическими клетками. С прогрессированием фиброза клеточная насыщенность стромы уменьшается, изменялась функциональная активность фибробластов: при легких фиброзных изменениях – это были молодые пролиферирующие фибробласты, при умеренных – зрелые функционально активные коллаген-продуцирующие фибробласты, при выраженной степени – зрелые коллаген-продуцирующие фибробласты и фиброциты (малоактивные клетки), замурованные в толще коллагеновых волокон. Сосудистые изменения связаны с нарастанием дистрофических изменений в эндотелиальных клетках и уменьшением количества микрососудов при выраженных фиброзных изменениях в поджелудочной железе.

При протоковой аденокарциноме поджелудочной железы строма представлена зрелыми пучками коллагеновых волокон с участками дефектного фибриллогенеза (зевровидный коллаген), представленного поперечно исчерченными филаментарными агрегатами (зевровидные тельца), состоящими из несовершенных форм фибрилл.

Фибробласты, фиброциты, миофибробласты замурованы в коллаген. Сосудистые клетки находились в разной степени деструкции. Ядра эндотелиоцитов – крупные с просветленной нуклеоплазмой, хроматин располагался вдоль нуклеолеммы и мелкими глыбками в нуклеоплазме. Перикапиллярное пространство расширено, базальный слой, включающий базальную мембрану и перициты, изменен. Базальная мембрана – набухшая, неровная, фрагментированная. Перициты – в состоянии деструкции. Формирование сосудов происходит в тесной и взаимообусловленной связи с десмоплазией стромы.

3.2.2. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы vs.  
ампулярная карцинома

На первый взгляд, дифференциальная диагностика двух данных нозологий ясна и не вызывает сомнений. Однако, иногда точное происхождение рака (ампулярная или периапулярная область) трудно определить за счет больших размеров опухолевого узла и распространения на смежные органы. Кроме того, трудность дифференциальной диагностики вызывает схожая микроскопическая картина АК и ПАК поджелудочной железы. Так, в нашей практике мы столкнулись с двумя случаями ампулярной карциномы с узло-образованием в головке ПЖ.

**Таблица 13** – Морфологическое описание АК с узлообразованием в головке поджелудочной железы

<i>ФИО</i>	<i>Больная Д.</i>	<i>Больная Е.</i>
<i>Пол/возраст</i>	ж/70	ж/55
	<i>Макро-</i>	
<i>Размер опухолевого узла</i>	3,0×3,0×2,5 см	3,0×3,0×2,0 см
<i>Цвет</i>	Белесоватый, плотный	Белесоватый, плотный
<i>Слизе-образование</i>	Да	Нет
<i>Локализация</i>	ИА с распространением на головку ПЖ	ИА с распространением на головку ПЖ
<i>Ампулярная область</i>	Не изменена	Не изменена
<i>ГПП</i>	Проходим 0,5	Проходим 0,3
<i>ОЖП</i>	Проходим, Ø 1 см	Проходим, Ø 0,7 см
	<i>Микро-</i>	
<i>ГЗ</i>	2	2
<i>Распространение опухоли (pT)</i>	pT4	pT3
<i>R статус</i>	0	0
<i>ПНИ</i>	Есть	Есть
<i>ЛУ (pN)</i>	N1 (5/23)	N0 (0/17)
<i>позитивные/общие</i>		
<i>Иммунофенотип</i>	КиТ	КиТ

**Примечание:** ИА - итраампулярная, ГЗ - гистологическая злокачественность, КиТ - кишечный тип, ПЖ - поджелудочная железа, ЛУ - лимфатические узлы, ГПП - главный панкреатический проток, ОЖП - общий желчный проток

Морфологическое описание данных случаев приведено в таблице 13. Клинически в обоих случаях на основании комплексной дооперационной диагностики был поставлен диагноз «рак головки поджелудочной железы».

Как видно из таблицы 13, в обоих случаях опухоль локализовалась в интраампулярной области. Поскольку клинически был выставлен диагноз «рак поджелудочной железы» и при раскрытии ДПК через антипанкреатическое ребро ампулярная область не изменена, мы прибегли к тактике диссекции, как при раке ПЖ. Т.е., разрезы проводили в аксиальной плоскости железы, перпендикулярно стенке ДПК (см. главу 3.3) с обязательным разрезом по зонду ГПП.

При зондировании ОЖП и ГПП проходимы, открывались одним протоком на БДС. При таком раскрытии в интраампулярной области обнаружено уплотнение белесоватого цвета, с распространением в головку ПЖ, формируя опухолевый узел. В обоих случаях опухолевый узел белесоватого цвета, плотный. В одном случае узел со слизееобразованием.

При микроскопическом исследовании в обоих случаях опухоль представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой кишечного типа, с наличием интрапанкреатической периневральной инвазии.

Учитывая макроскопическую локализацию и микроскопическую картину в обоих случаях выставлен диагноз «умеренно-дифференцированная аденокарцинома ампулярной области, интраампулярной локализации с распространением на головку поджелудочной железы и формированием узла, кишечный тип, с наличием интрапанкреатической периневральной инвазии».

А теперь остановимся на основных моментах дифференциальной диагностики АК и ПАК поджелудочной железы. В таблице 14 приведена макроскопическая сравнительная характеристика этих нозология.

**Таблица 14** – Макроскопическая сравнительная характеристика АК и ПАК головки поджелудочной железы

<i>признак</i>	<i>АК</i>	<i>ПАК</i>
ампулярная область	в 50% обнаружен АД макротип в 10% втяжение при ИА макротипе	не изменена
стенка ДПК	опухолевые массы в непосредственной близости к БДС (при АД макротипе)	В 52% изъязвления, кратерообразное втяжение не связано с БДС
отношение к ПЖ	в 39% врастает в головку ПЖ (при этом крючок не изменен)	в 74% локализуется в крючке ПЖ
размер ОУ %		
до 2 см	36,7 %	17,0 %
2,1 - 3,4 см	36,7 %	43,0 %
больше 3,4 см	26,6 %	40,0 %

**Примечание:** ДПК - двенадцатиперстная кишка, ПЖ - поджелудочная железа, ОУ - опухолевый узел, БДС - большой дуоденальный сосочек, АД - ампулярно-двенадцатиперстный, ИА- интраампулярный

Таким образом, при ПАК поджелудочной железы опухоль в 52% вовлекает стенку ДПК, но ни в одном случае она не связана с анатомическими структурами ампулы (интраампулярный компонент, большой дуоденальный сосочек, боковые поверхности БДС). Для ПАК характерны опухоли больших размеров, в 20% случаев обнаружены опухоли от 5 см и больше. Напротив, для АК такие большие размеры опухолевого узла не характерно и обнаружены только в 2х случаях.

При микроскопическом исследовании нами также выявлены отличия АК и ПАК. Данные приведены в таблице 15.

**Таблица 15** – Микроскопическая сравнительная характеристика АК и ПАК головки поджелудочной железы; общие признаки

<i>признак</i>	<i>АК %</i>	<i>ПАК %</i>
<i>Характеристика эпителия</i>	<i>Базофильная цитоплазма Псевдостратификация ядер Ядра овальной формы Цилиндрический эпителий Бокаловидные клетки Напоминает ворсинчатую аденому толстой кишки</i>	<i>Амфифильная/эозинофильная цитоплазма Кубический эпителий Ядра округлой формы</i>
<i>Стромальный компонент</i>	<i>Не выражен</i>	<i>Выраженная десмопластическая реакция</i>
<i>ГЗ</i>		
<i>Grade 1-2</i>	80,0	78,0
<i>Grade 3-4</i>	20,0	22,0
<i>ПНИ</i>		
<i>Интра- есть</i>	7,0	87,0
<i>Экстра- есть</i>	0	32,0
<i>pT1</i>	3,0	4,0
<i>pT2</i>	57,0	21,0
<i>pT3</i>	33,0	70,0
<i>pT4</i>	7,0	5,0
<i>pN1/pN0</i>	37,0/63,0	65,0/35,0
<i>R 0/R1</i>	97,0/3,0	67,0/33,0

**Примечание:** АК - ампулярная карцинома, ПАК - потоковая аденокарцинома, ГЗ - гистологическая злокачественность, ПНИ - периневральная инвазия

Как видно из таблицы 15, в большинстве случаев АК, несмотря на большие размеры опухоли, остается в пределах стенки ДПК. Кроме того, для АК не характерно наличие интрапанкреатической периневральной инвазии, а, тем более, экстрапанкреатической и позитивных краев резекции. Также, при АК частота поражения лимфатических узлов практически в 2 раза меньше по сравнению с ПАК поджелудочной железы.

Теперь сравним кишечный и панкреатобилиарные типы ампулярной карциномы и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Данные приведены в таблицах 16-17.

**Таблица 16** – Микроскопическая сравнительная характеристика кишечного иммунофенотипа АК и ПАК поджелудочной желез

<i>признак</i>	<i>АК</i> <i>n=18 (%)</i>	<i>ПАК</i> <i>n=11(%)</i>
<i>% опухолей КиТ</i>	60,1	11,0
<i>Размер ОУ</i>		
до 2 см	6,7	2,0
2,1 - 3,4 см	26,7	7,0
больше 3,4 см	26,7	2,0
<i>Характеристика эпителия</i>	<i>Базофильная цитоплазма</i> <i>Псевдостратификация ядер</i> <i>Ядра овальной формы</i> <i>Цилиндрический эпителий</i> <i>Бокаловидные клетки</i> <i>Напоминает ворсинчатую аденому толстой кишки</i>	<i>Эозинофильная цитоплазма</i> <i>Призматический эпителий</i> <i>Ядра округлой формы</i> <i>Бокаловидные клетки</i> <i>Вне- и внутриклеточный муцин</i>
<i>Стромальный компонент</i>	<i>Не выражен</i>	<i>Выраженная десмопластическая реакция</i>
<i>ГЗ</i>		
<i>Grade 1-2</i>	46,8	8,0
<i>Grade 3-4</i>	13,3	3,0
<i>ПНИ</i>		
<i>Интра- есть</i>	3,3	9,0
<i>Экстра- есть</i>		1,0
<i>pT1</i>	3,3	1,0
<i>pT2</i>	33,3	2,0
<i>pT3</i>	16,8	8,0
<i>pT4</i>	6,7	0
<i>pN1</i>	<i>по 30,0</i>	10,0
<i>R 0/R1</i>	60,1/0	8,0/3,0
<i>ИГХ</i>	<i>Муцин 2 типа</i>	<i>Муцин 2 типа</i>

**Примечание:** АК - ампулярная карцинома, ПАК - протоковая аденокарцинома, КиТ - кишечный тип, ОУ - опухолевый узел

Как видно из таблиц 16-17, несмотря на то, что опухоли имеют двойственный иммунофенотип (кишечный и панкреатобилиарные типы), АК и ПАК различаются по биологическому потенциалу при прочих равных условиях. При анализе эмбрионального развития поджелудочной железы проясняется механизм появления кишечного иммунофенотипа в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

**Таблица 17** – Микроскопическая сравнительная характеристика панкреатобилиарного иммунофенотипа АК и ПАК поджелудочной железы

<i>признак</i>	<i>АК n=12(%)</i>	<i>ПАК n=61(%)</i>
<i>% опухолей ПбТ</i>	40%	61%
<i>Размер ОУ</i>		
до 2 см	30,0	11,0
2,1 - 3,4 см	10,0	27,0
больше 3,4 см	0	23,0
<i>Характеристика эпителия</i>	<i>Базофильная цитоплазма Цилиндрический/Кубический эпителий Ядра от овальной до округлой формы Бокаловидные клетки</i>	<i>Амфифильная/эозинофильная цитоплазма Кубический эпителий Ядра округлой формы</i>
<i>Стромальный компонент</i>	<i>Не выражен</i>	<i>Выраженная десмопластическая реакция</i>
<i>ГЗ</i>		
<i>Grade 1-2</i>	33,3	48,0
<i>Grade 3-4</i>	6,7	13,0
<i>ПНИ</i>		
<i>Интра- (есть)</i>	3,3	57,0
<i>Экстра- (есть)</i>		4,0
<i>pT1</i>	0	5,0
<i>pT2</i>	23,4	17,0
<i>pT3</i>	16,6	36,0
<i>pT4</i>	0	3,0
<i>pN1</i>	6,7	45,0
<i>R0/R1</i>	3,0/37,0	14,0/47,0
<i>ИГХ</i>	<i>сочетание экспрессии муцина 1 и 5 AC типов</i>	✓ <i>экспрессия только муцина 1 типа - 21%</i> ✓ <i>сочетание экспрессии муцина 1 и 5 AC типов - 40%</i>

**Примечание:** АК - ампулярная карцинома, ПАК - протоковая аденокарцинома, ПбТ - панкреатобилиарный тип, ОУ - опухолевый узел, UP - гистологическая злокачественность, ИГХ - иммуногистохимия

В результате проведенного исследования установлено, что при проведении ИГХ исследования на 3-4 и 6-7 АН в зачатке ПЖ реакция с общим цитокератином, цитокератином 7, цитокератином 20, CDX2 и муцинами 1, 2,5АС и 6 типов отрицательная. Отмечается выраженная экспрессия ЦК8 только в эпителиоцитах первичной кишки.

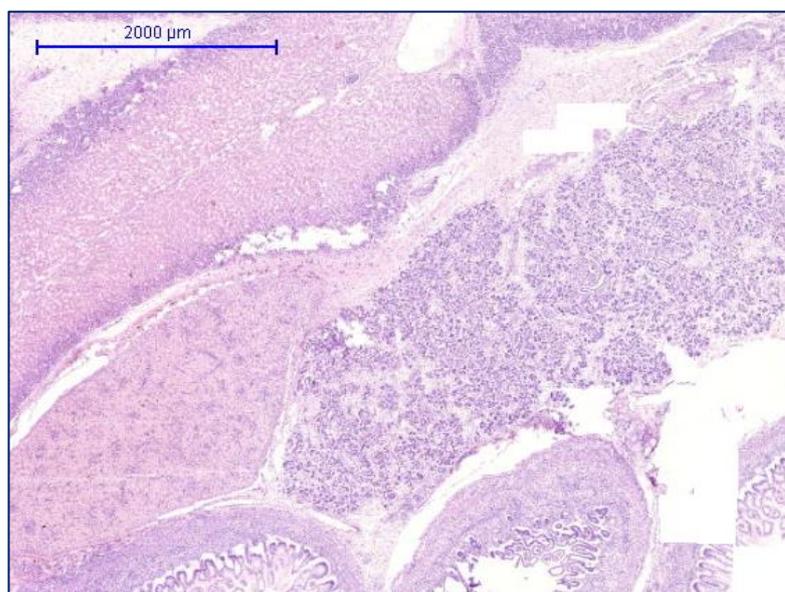
На 13-14 АН на аксиальном срезе зародыша ПЖ макроскопически хорошо визуализировалась в виде тонкой полоски размером от 1,5 до 2см (рис.116). Микроскопически в зачатке ПЖ из эпителиально-подобных клеток сформирована фигура в виде «лозы винограда», эпителиально-подобные клетки которой сохраняли тот же размер и округлую форму, как и при 6-7 АН, но уже с началом дифференцировки меж- и внутридольковых протоковых структур (рис.117-118), окруженных тонкими соединительно-тканными прослойками. Отмечалось появление единичных эндокринно-подобных островков (рис.119). В этом периоде также появляются первые вставочные протоки. Следует отметить, что формирование протоков в виде их ветвления и разрастания отмечается на протяжении всего изученного периода внутриутробного развития с различной степенью выраженности. Соединительно-тканый тяж от первичной кишки к ПЖ сохранялся.

На 13-14 АН в эпителиальных скоплениях, имитирующих ацинусы ПЖ, а также в эпителии первичной кишки обнаружена положительная реакция только с ЦК8. Реакции с общим цитокератином, ЦК 7, и ЦК20, а также муцинами 1,2, 5АС и 6 типов негативные.

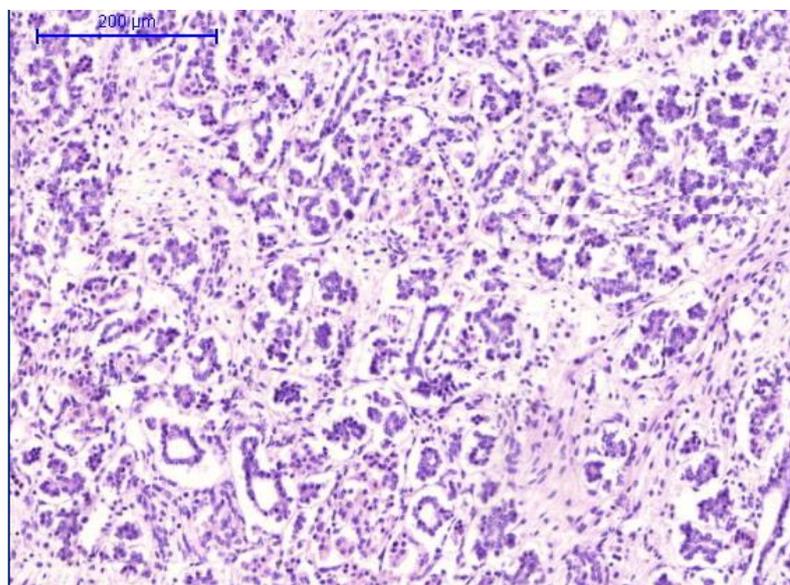


**Рисунок 116** – Макропрепарат. Эмбрион человека 13-14 АН

Следует отметить, что в бокаловидных клетках и некоторых эпителиоцитах первичной кишки отмечалась позитивная реакция с ЦК 20.



**Рисунок 117** – Эмбрион человека 13-14 АН. ПЖ хорошо визуализируется. Прилегает с одной стороны к печени, с другой стороны – к первичной кишке. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. x200



**Рисунок 118** – Эмбрион человека 13-14 АН. В зачатке ПЖ из эпителиально-подобных клеток сформирована фигура в виде «лозы винограда», с началом дифференцировки меж- и внутридольковых протоковых структур. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. x200

Эти данные свидетельствуют, что до 17-18 АН эпителий «энтодермальных протоков» сохраняет индифферентный характер.

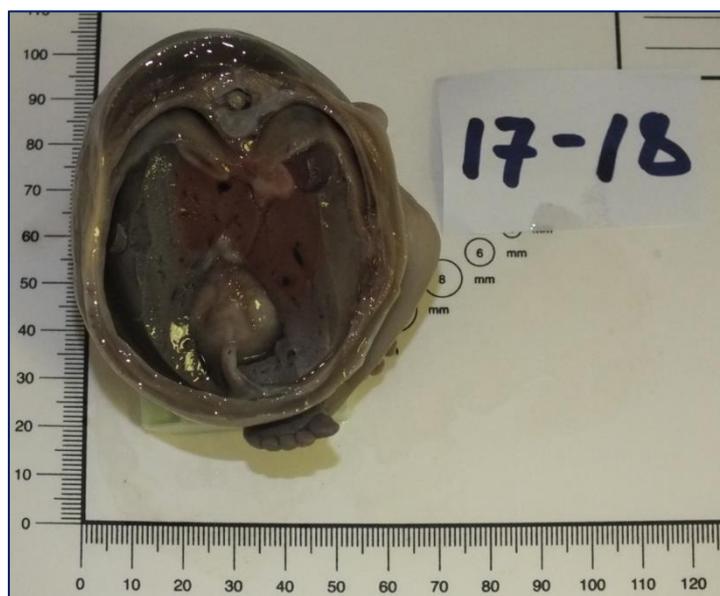


**Рисунок 119** – Эмбрион человека 13-14 АН. Эндокрино-подобный островок. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. 400.

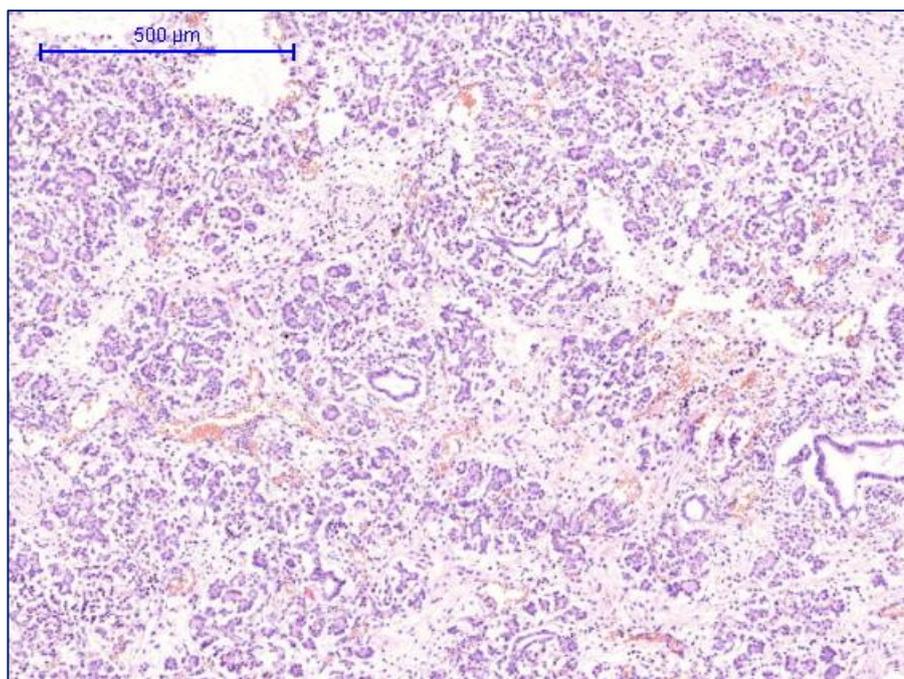
На 17-18 и 20-21 АН зачаток ПЖ макроскопически больше по размеру, достигает 3,5 см, также в виде тонкого серо-розового тяжа (рис.120). Микроскопически зачаток ПЖ напоминал по своему строению паренхиму ПЖ взрослого человека с началом формированием долек, протоковой системы железы, эндокринными островками (рис.121). Ацинарные клетки приобретали полигональную форму с более выраженной базофилией цитоплазмы в апикальном отделе (рис.122-123). Соединительнотканый тяж от первичной кишки к ПЖ в данный период развития полностью исчезает. Следует отметить, что просматривается тесная взаимосвязь ацинарной ткани поджелудочной железы с нервными ганглиями. Скорее всего, это и обуславливает высокую частоту интрапанкреатическое периневральной инвазии при протоковом раке поджелудочной железы (рис.124).

Иммуногистохимические реакции на 17-18 АН идентичны реакциям на 6-7 и 13-14 АН, однако, отмечено появление экспрессии муцина 5 типа в части

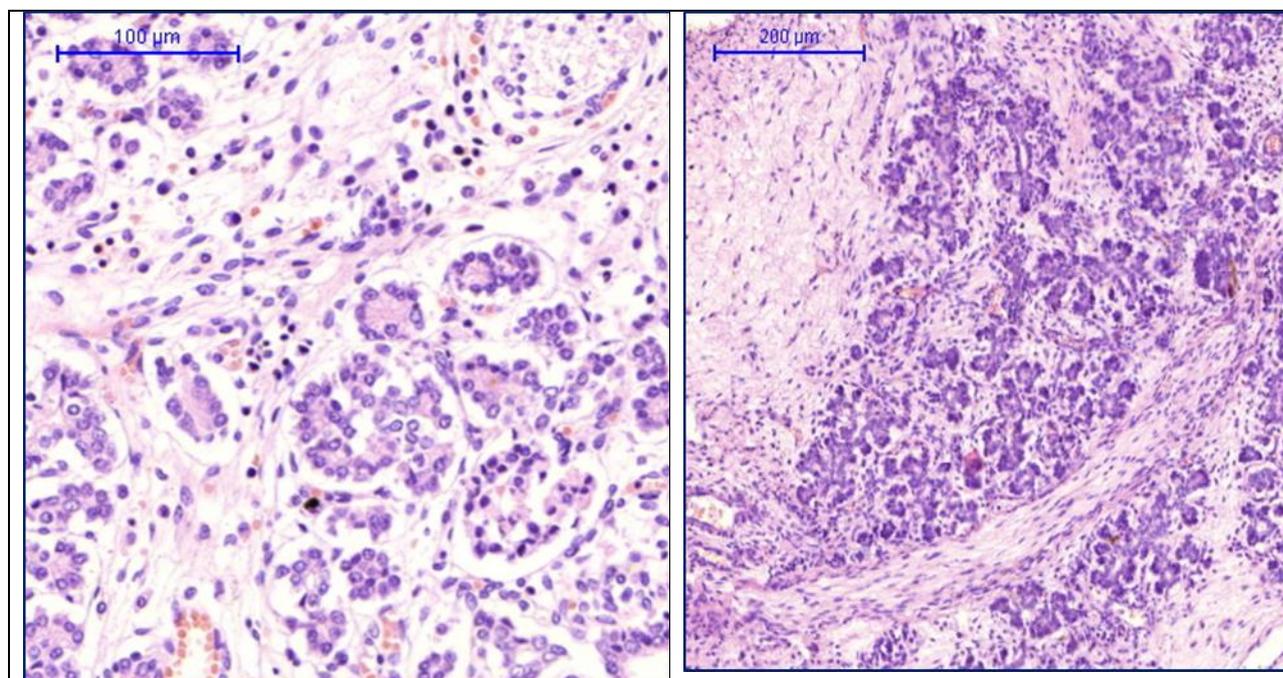
первичной кишки. В последующем, именно этот отдел первичной кишки в дальнейшем дифференцируется в желудок. На 20-21 АН впервые появляется цитоплазматическая реакция с цитокератином 7 в эпителии протоках ПЖ (рис.126), а также цитоплазматическая реакция в апикальном полюсе клетках эпителия протоков с муцином 1 типа (рис.127), что свидетельствует о начале специализации и спецификации эпителия и, вероятно, в необходимости собственного пищеварения плода. Выраженная экспрессия ЦК 20 обнаружена не только в бокаловидных клетках, но и на протяжении всей эпителиальной первичной кишки. В ПЖ реакция отрицательная. Дополнительно в части первичной кишки начинает появляться экспрессия с муцином 2 типа в бокаловидных клетках и этот отдел первичной кишки, по-видимому, в дальнейшем дифференцируется в тонкую кишку. Так же, как и на 17-18 АН, в части первичной кишки сохранена положительная реакция с муцином 5 типа.



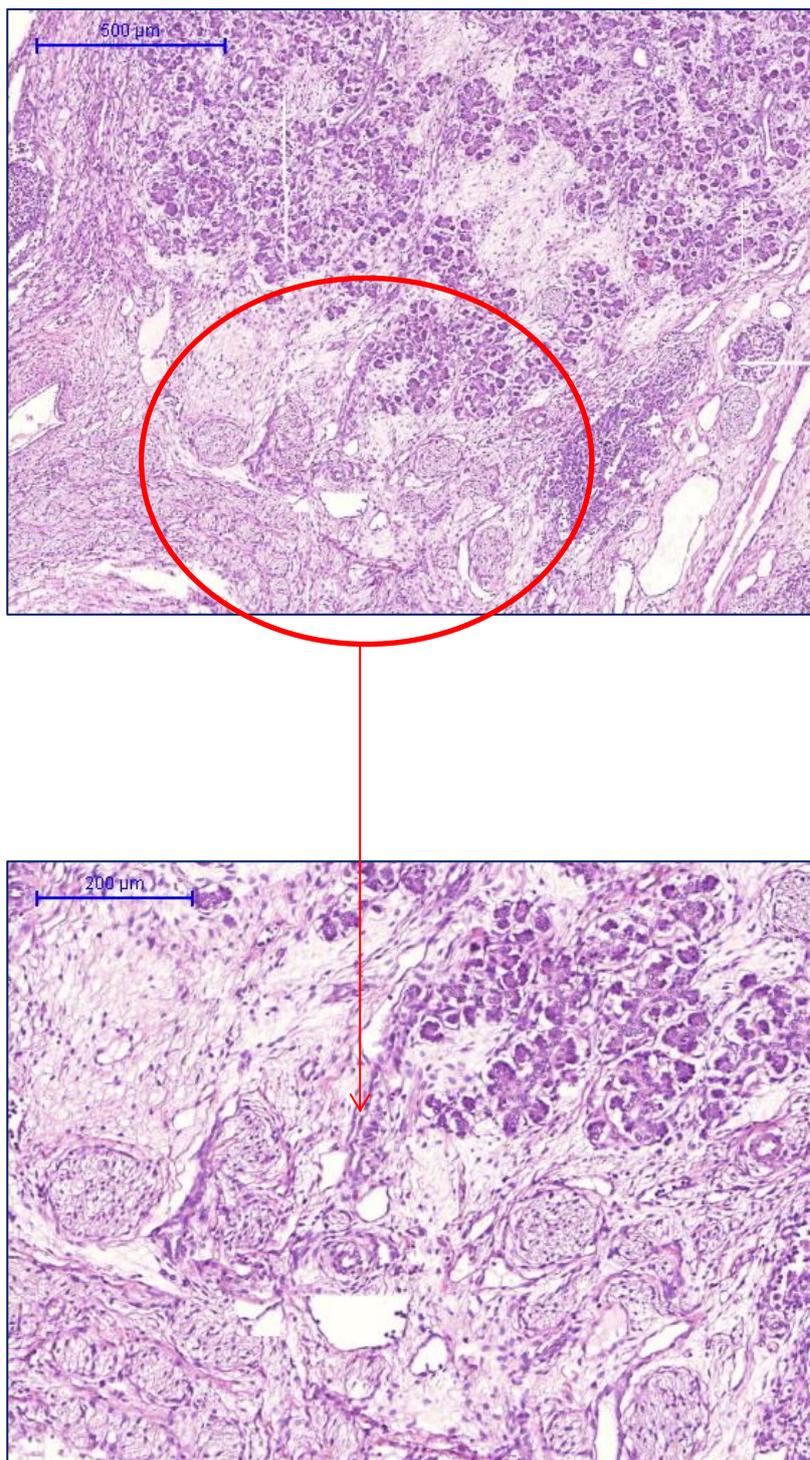
**Рисунок 120** – Макропрепарат. Эмбрион человека 17-184 АН



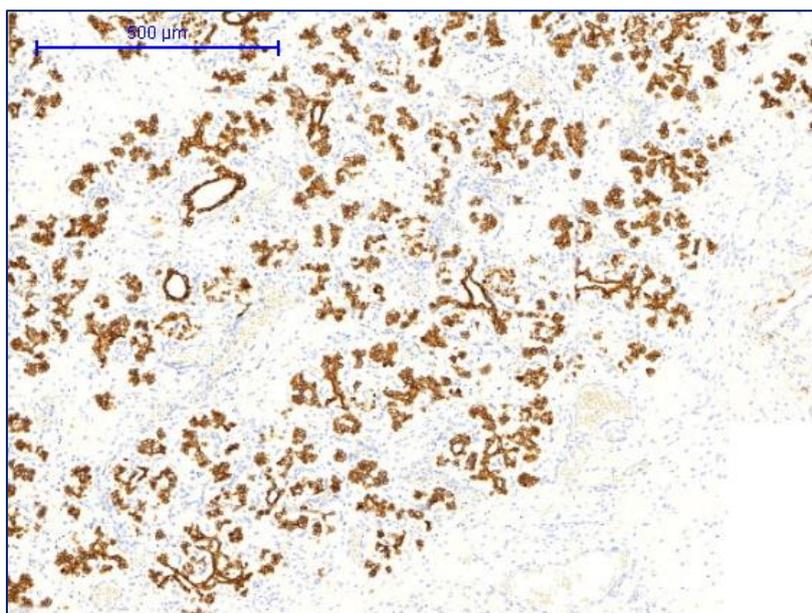
**Рисунок 121** – Эмбрион человека 17-18 АН. Зачаток ПЖ напоминает по своему строению паренхиму ПЖ взрослого человека с началом формированием долек, протоковой системы железы, эндокринными островками Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. 200



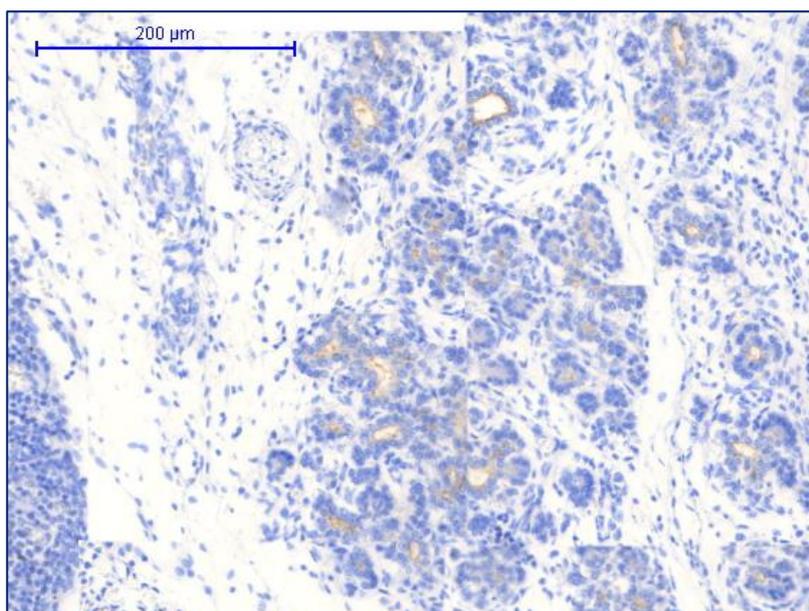
**Рисунки 122-123** – Эмбрион человека 17-18 АН. Ацинарные клетки приобретают полигональную форму с более выраженной базофилией цитоплазмы в апикальном отделе Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. 200



**Рисунки 124-125** – Эмбрион человека 17-18 АН. Тесная взаимосвязь с нервным аппаратом. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув. 200. Ув. 400

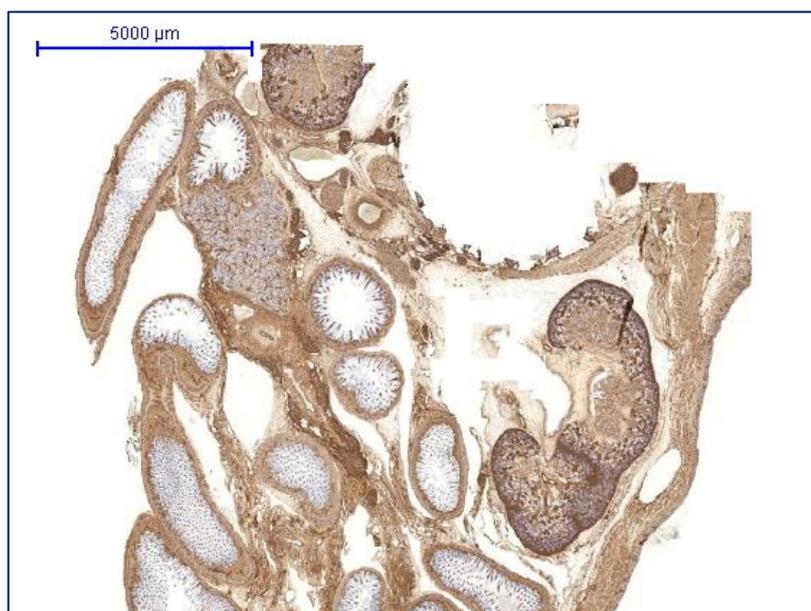


**Рисунок 126** – Эмбрион на 20-21 АН, впервые появляется цитоплазматическая реакция с цитокератином 7 в эпителии протоков ПЖ



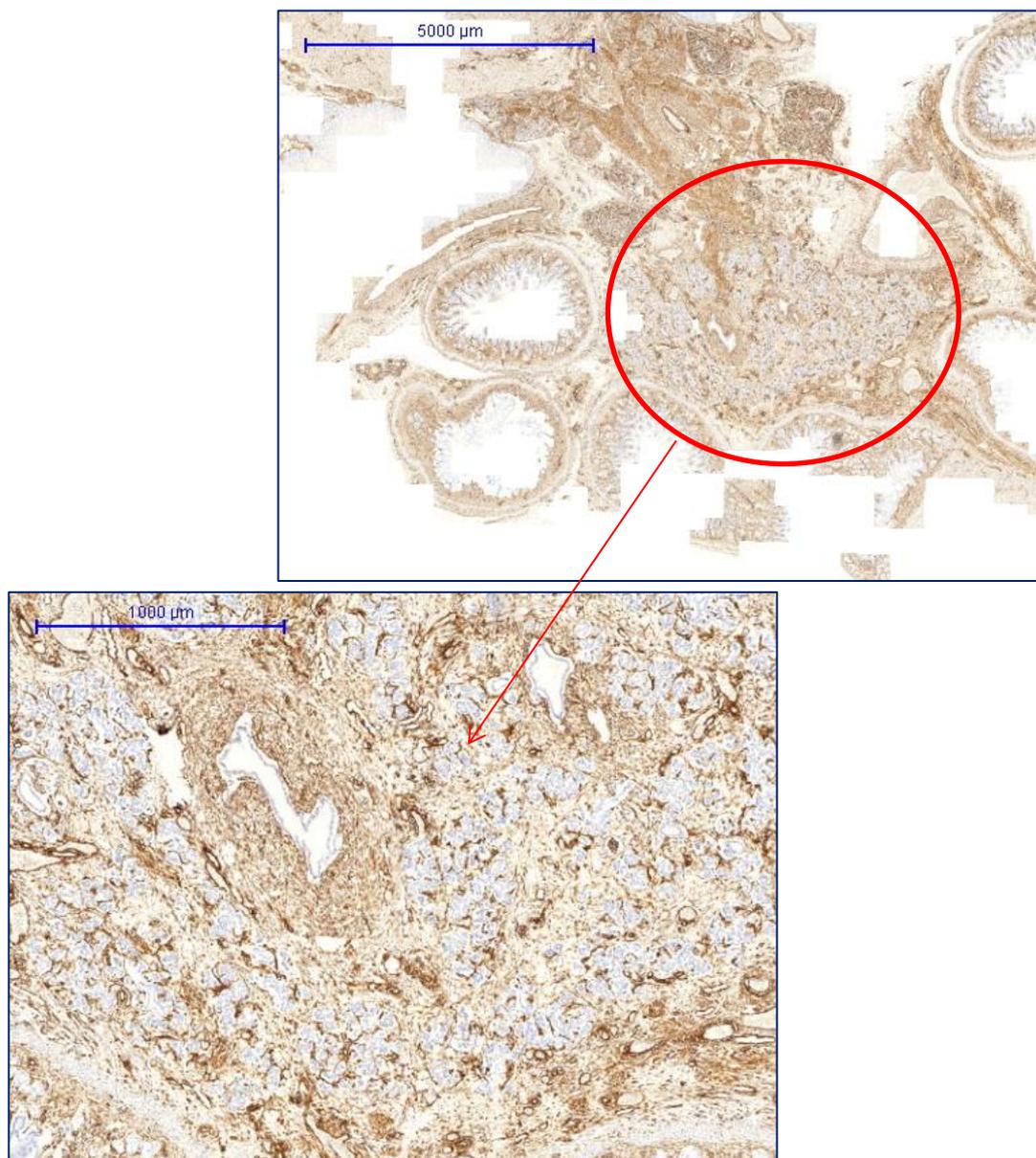
**Рисунок 127** – Эмбрион на 20-21 АН, впервые появляется цитоплазматическая реакция с муцином 1 типа в эпителии протоков ПЖ

На всех сроках АН в ПЖ отмечалась выраженная экспрессия виментина в соединительной ткани, к общему белку промежуточных филаментов мезодермального происхождения и гладкомышечного актина вокруг эпителиальных зачатков ПЖ, а также в клетках соединительнотканного тяжа между ПЖ и первичной кишкой, что подчеркивает тесную связь мезенхимального и эпителиального компонентов в эмбриогенезе и наличие процесса эпителиально-мезенхимального и мезенхимально-эпителиального перехода (рис.128-129). Следует отметить, что на протяжении внутриутробного развития плода соединительная ткань вокруг зачатка ПЖ подвергается резким изменениям. Так, у эмбриона 3-4 АН соединительная ткань составляет основную массу желез, но постепенно объем соединительной ткани отстает от объема паренхимы железы и снижается до 20-25% к 21 АН.



**Рисунок 128** – Эмбрион на 13-14 АН. ИГХ. Экспрессия виментина в соединительно-тканой строме. Ув.100. Ув.200

**Рисунок 129** – Эмбрион на 17-18 АН. ИГХ. Экспрессия виментина в соединительно-тканной строме. Ув.100.; Ув.200



С учетом полученных данных о морфологии ПЖ в эмбриогенезе и, проанализировав АК и ПАК ПЖ, очевидно, что для данных карцином характерен двойственный фенотип, т.е., наличие кишечного и/или

панкреатобилиарного типов. АК панкреатобилиарного или кишечного иммунофенотипа можно объяснить локализацией первичного опухолевого узла: для кишечного фенотипа более характерно ампулярно-двенадцатиперстная локализация, т.е., опухоль развивается из боковых поверхностей БДС; для панкреатобилиарного фенотипа – ампулярно-протоковая локализация, т.е., опухоль развивается из гибридного эпителия в зоне слияния панкреатобилиарного эпителия протоков и стенки двенадцатиперстной кишки [198]. Появление же кишечного фенотипа в протоковой аденокарциноме ПЖ является дискутабельным вопросом, для решения которого мы обратились к эмбриогенезу ПЖ. Проанализировав морфологию поджелудочной железы эмбрионов человека на разных сроках гестационного развития, пришли к выводу, что панкреатобилиарный тип эпителия является вторичным по срокам развития и, вероятно, более «специализированным». Данное наблюдение объясняется:

- субстратом для развития ПЖ является первичная кишка, которая по мере роста эмбриона дифференцируется в специализированные органы и ткани;
- тесной связью эпителиально-подобных скоплений ПЖ с мезенхимой, так как на всех сроках АН эпителиально-подобные скопления были окружены соединительной тканью, объем которой уменьшался по мере роста эмбриона. Доказано, что отсутствие стромальных компонентов в среде не ведет к правильной дифференцировке эпителиальных клеток ПЖ [49];
- экспрессией таких маркеров, как муцин 1 типа и ЦК7, подтверждающих панкреатобилиарный иммунофенотип эпителия первичных протоков на 20-21 АН.

В дополнение к данным фактам, согласно исследованию И.В. Маева и О.В. Зайратьянца, главным диагностическим признаком кишечной метаплазии желудка является наличие бокаловидных клеток, встречающихся при всех подтипах кишечной метаплазии. При неполной метаплазии выявляются полиморфизм ядер, увеличение ядерно-цитоплазматических

соотношений; поверхностные отделы желез практически не отличаются от глубоких, что говорит о нарушении созревания и аберрантной дифференциации. Все эти картины показывают сходство неполной кишечной метаплазии с дисплазией [22]. Основываясь на данном утверждении и сопоставляя имеющиеся морфологические данные при ПАК ПЖ с кишечным иммунофенотипом, можно утверждать лишь о неполной кишечной метаплазии эпителия, приводящей в дальнейшем к развитию рака, а не о появлении полноценной кишечной дифференцировки опухоли. Отсюда понятны и различия в 1-летней и 5-летней выживаемости у больных ампулярной карциномой и протоковой аденокарциномой ПЖ в зависимости от типа опухоли. На основании проведенного исследования можно предположить, что для протоковых аденокарцином поджелудочной железы с кишечным иммунофенотипом неприемлемо применять такую же схему лечения, как для ампулярных карцином, поскольку данный вид рака не обладает полноценной кишечной дифференцировкой, а приобретает лишь схожий иммуногистохимический профиль. Напротив, для АК с ПБТ иммунофенотипом применение стандартных схем лечения на основе гемцитабина является оправданным, поскольку данные опухоли развиваются из гибридного эпителия и сохраняют все свойства панкреатобилиарного эпителия. Поэтому, в повседневной практике при морфологическом исследовании необходимо обязательно определять иммунопрофиль ампулярных карцином на основании экспрессии различных типов муцинов для дифференцированного подхода к лечению данной группы больных.

### *3.2.3. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы vs. дистальная холангиокарцинома*

Это один из наиболее сложных диагностических вопросов, поскольку данные опухоли имеют не только схожую гистологическую картину, но и одинаковый иммунопрофиль при экспрессии муцинов. Мы считаем, что

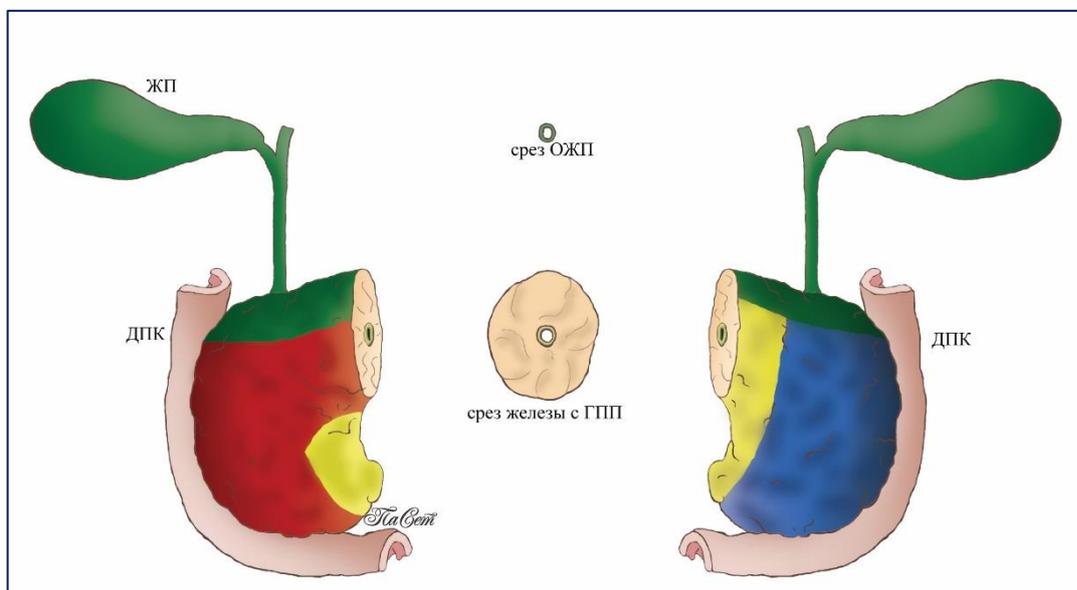
основными критерием дифференциальной диагностики является локализация опухоли. Истинная, дистальная холангиокарцинома растет изнутри с прорастанием всей стенки ОЖП и последующим вовлечением ткани ПЖ, с характерным кольцевидным ростом вокруг ОЖП и без формирования узла в головке ПЖ. Поэтому, макроскопическое исследование является особенно важным и должно быть тщательным и объективным (см. главу 3.3).

### **3.3. Диссекция органокомплекса при неопластических процессах панкреатодуоденальной зоны**

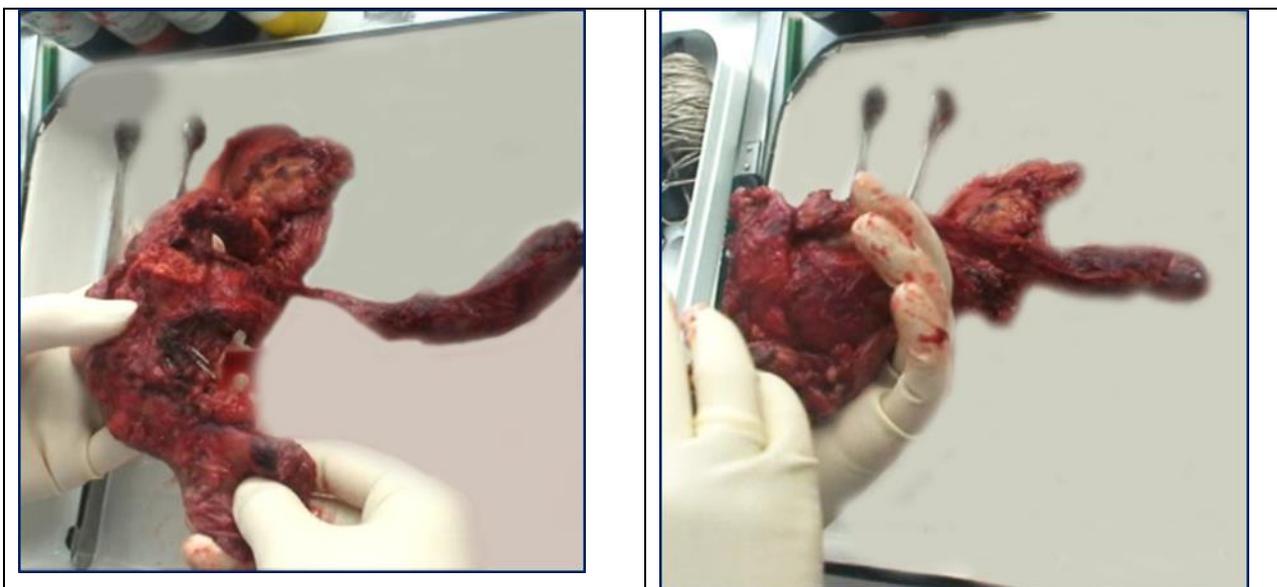
Начальным этапом макроскопического исследования является правильная ориентация резецированного комплекса с определением поверхностей железы. В зависимости от объёма оперативного вмешательства (гастро-панкреатодуоденальная резекция (ГПДР) или панкреатодуоденальная резекция (ПДР), в первую очередь, определяется проксимальный и дистальный концы резецированной кишечной трубки, которая подковообразно охватывая головку ПЖ, располагается слева. При ГПДР дистальная часть желудка (пилорус) лежит сверху головки ПЖ, а свободный отрезок двенадцатиперстной или тощей кишки – снизу. При ПДР в отрезке двенадцатиперстной кишки (ДПК) проксимальный конец всегда короче и располагается сверху, а более длинный отрезок ДПК или начальный отдел тощей кишки, то есть дистальный конец, находится снизу. Согласно такой ориентации органокомплекса, передняя поверхность ПЖ – более выпуклая, неровная, с прилежащей жировой клетчаткой, сверху железы располагается верхняя поверхность, с противоположной стороны от передней поверхности локализуется сглаженная задняя поверхность. Медиальная поверхность – это область от крючковидного отростка железы с участком, где проходят верхняя мезентериальная артерия и вена, с частичным переходом на заднюю поверхность ПЖ (рис.130-132).

После ориентации органокомплекса необходимо раскрыть ДПК вдоль, через антиампулярное (антипанкреатическое) ребро, для ревизии ампулярной

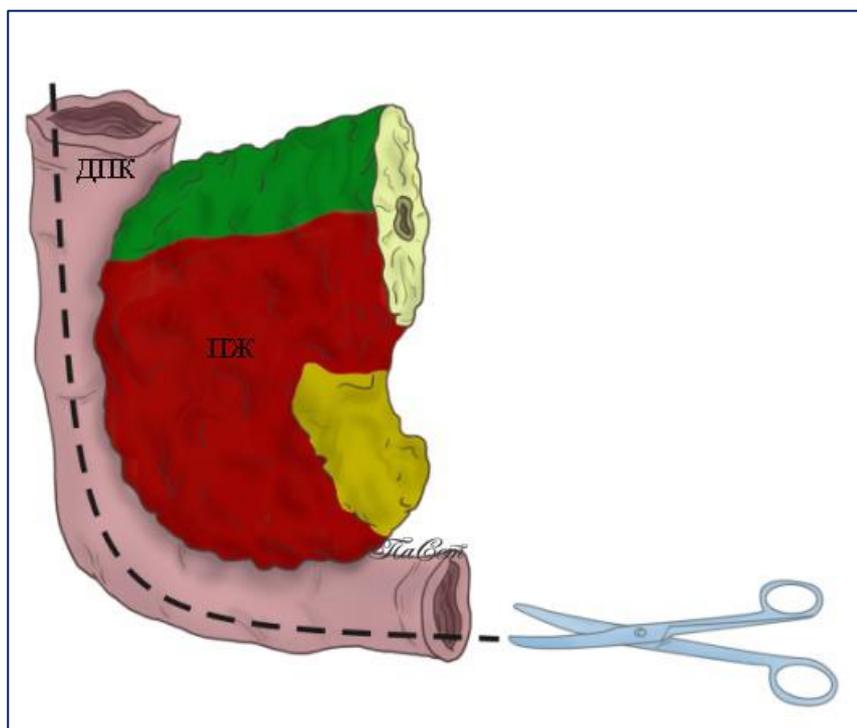
области и ДПК. При обнаружении макроскопических изменений в области ампулы следует их отметить. При наличии опухоли  $< 3$  см от ближайшего края резекции ДПК его необходимо забирать. Это особенно актуально для периапулярных карцином, которые растут преимущественно в просвете ДПК (рис.133-134).



**Рисунок 130** – Ориентация органокомплекса с маркировкой поверхностей железы (схема)



**Рисунки 131-132** – Резецированная головка ПЖ. Более выпуклая передняя поверхность – слева, гладкая поверхность (задняя) – справа



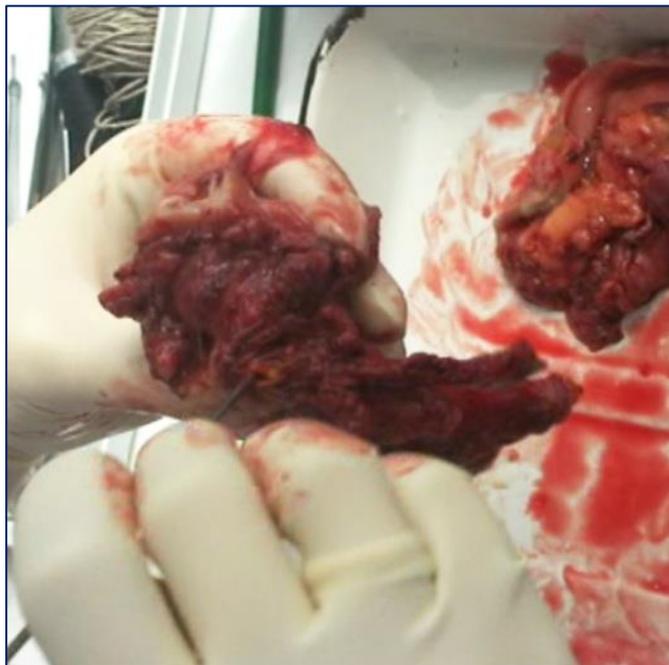
**Рисунок 133** – Раскрытие ДПК через антиампулярное/антипанкреатическое ребро (схема)



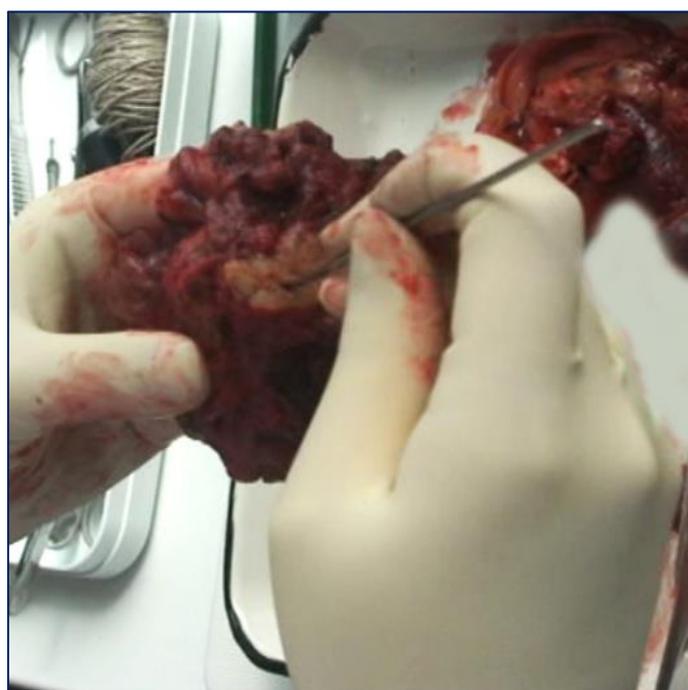
**Рисунок 134** – Макропрепарат. Раскрытие ДПК через антиампулярное/антипанкреатическое ребро. В области БДС обнаружены полиповидные разрастания

Необходимо исследовать край резекции общего желчного протока (ОЖП) (радиальный перидуктальный край). Для этого выделяют ОЖП по верхней поверхности железы, который часто прошит или клипирован. При снятии шовного материала или скоб видимый просвет ОЖП – округлой или овальной формы, диаметром около 1 см, слизистая – зеленоватая, прокрашена желчью. В связи с развитием в предоперационном периоде у больных раком ПЖ обтурационной желтухи, в просвете ОЖП может быть вставлен стент или дренаж. При наличии удаленного желчного пузыря в органоконплексе выделение ОЖП не вызывает трудностей, так как пузырьный проток в большинстве случаев впадает в ОЖП. При макроскопическом описании ОЖП отмечают его диаметр, затем, при помощи пуговчатого зонда, определяют проходимость и место впадения в ДПК (рис. 135). Далее, находят дистальный срез железы – хирургический край резекции, как правило, овальной формы, с хорошо просматривающейся тканью паренхимы железы и центрально расположенным главным панкреатическим протоком (ГПП). Также пуговчатым зондом определяют проходимость ГПП, его диаметр, место впадения в ДПК (рис.136). Эти два края резекции срезают до диссекции всего органоконплекса и маркируют в отдельные гистологические кассеты (рис.137-138).

Этот этап особенно важен, поскольку определяется не только проходимость протоков, но и распространение опухоли на протоки, а в некоторых случаях и локализация опухоли. Это актуально при не типичном впадении ГПП [30]. Так, при отдельном впадении ГПП в двенадцатиперстную кишку он открывается в малый дуоденальный сосочек и при наличии патологических изменений в его области необходимо заподозрить карциному МДС.



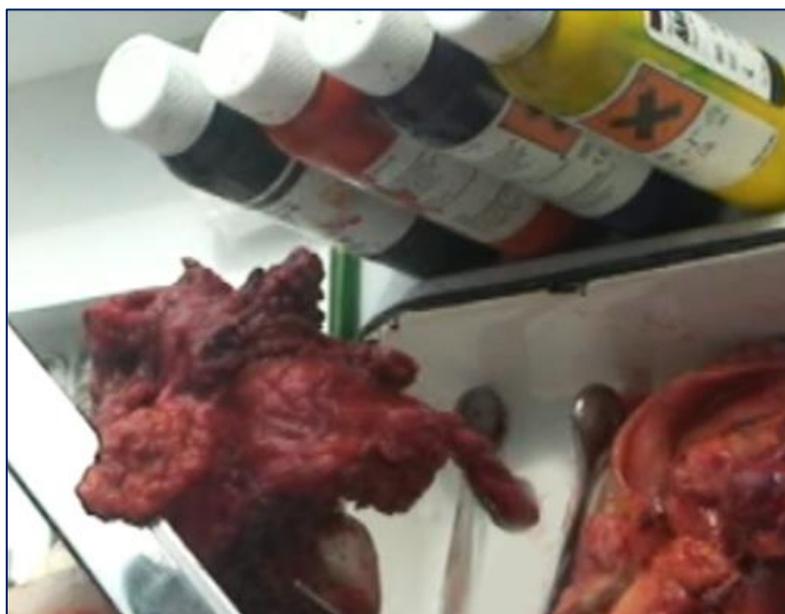
**Рисунок 135** – Макропрепарат, резецированная головка ПЖ. Определение проходимости ОЖП пуговчатым зондом



**Рисунок 136** – Макропрепарат, резецированная головка ПЖ. Определение проходимости и место открытия ГПП пуговчатым зондом



**Рисунок 137** – Взятие края резекции общего желчного протока – радиальный перидуктальный край



**Рисунок 138** – Взятие хирургического края резекции

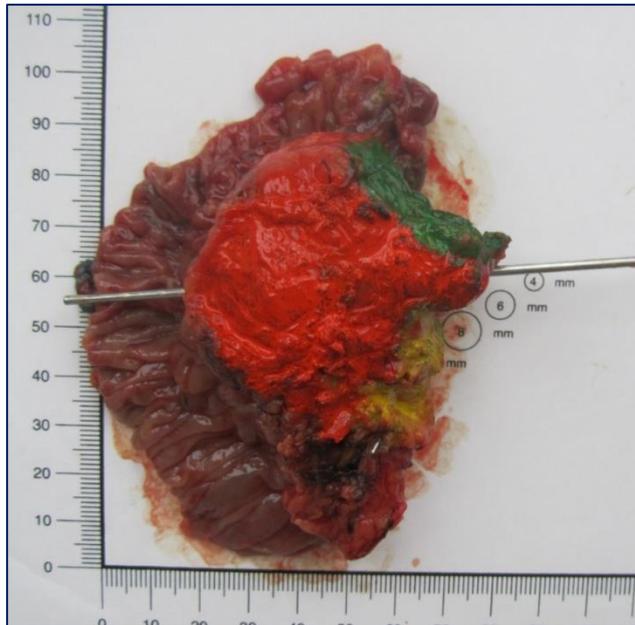
На следующем этапе выполняется маркировка поверхностей железы специальными чернилами, что помогает оценить R-статус при микроскопическом исследовании (рис.139-140).

После маркировки поверхностей железы производят:

- параллельные срезы толщиной 0,5 см в аксиальной плоскости железы, перпендикулярно к ДПК – для ПАК;
- сагиттальный разрез по зондам вдоль протоков, раскрывая железу на переднюю и заднюю поверхности – для ампулярной карциномы, карциномы МДС, внутрипротоковых опухолей и карциномы интрапанкреатической части ОЖП.

Затем описывают макроскопические параметры опухоли: размер, цвет, плотность, распространённость на смежные органы, наличие дегенеративных изменений (некроз, слизь). Отмечают также цвет и сохранность архитектоники паренхимы железы вне опухоли, плотность и равномерность. Для дальнейшего микроскопического исследования забирается весь объем опухоли.

Обязательно исследуются регионарные лимфатические узлы (не менее 10) и парапанкреатическая клетчатка со всех сторон вне зависимости. Общие анатомические группы лимфатических узлов поджелудочной железы представлены на рисунке 141. По нашему опыту, выявление и диссекция лимфатических узлов точнее на фиксированном материале. В дальнейшем операционный материал изучается на серийных или ступенчатых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.



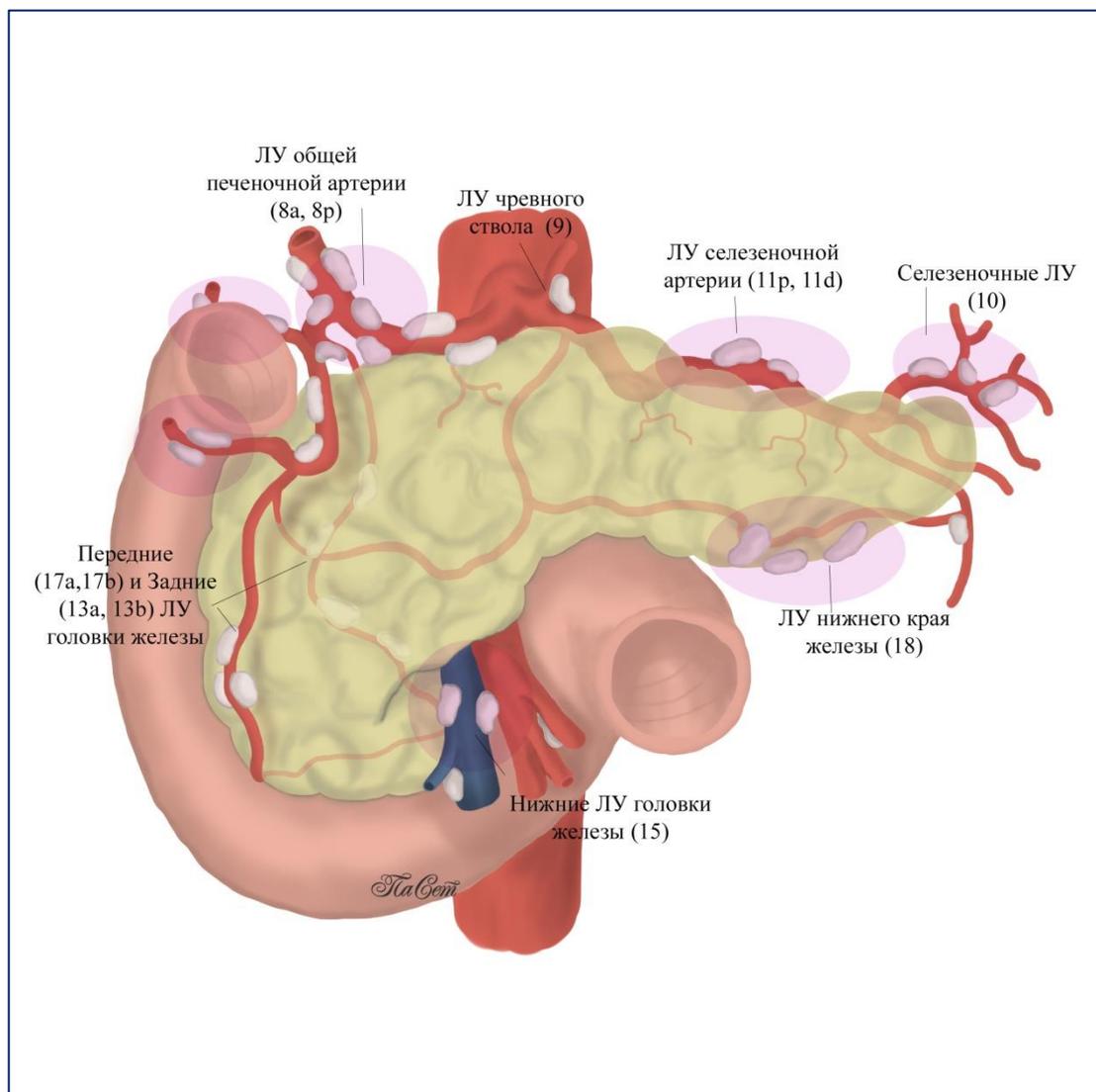
**Рисунок 139** – Макропрепарат. Резецированная головка ПЖ. Маркировка поверхностей железы: красная – передняя, зеленая – верхняя, желтая – медиальная

В алгоритм исследования обязательно включаются иммуногистохимические реакции с антителами к муцинам 1, 2, 5АС, 6, CDX2 типов для фенотипирования опухоли.



**Рисунок 140** – Макропрепарат, резецированная головка ПЖ. Маркировка поверхностей железы: желтая – медиальная, синяя – задняя

Полученные результаты фиксируют в протоколе гистологического заключения (приложение 1-3).



**Рисунок 141** – Общие группы лимфатических узлов (схема)

Далее остановимся на основных моментах диссекции для каждой нозологической группы повреждений протоковой системы ПЖ.

## ВНУТРИПРОТОВОКОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

После маркировки поверхностей железы производят сагиттальный разрез по зондам вдоль протоков, раскрывая железу на переднюю и заднюю поверхности. Произведенный таким образом разрез позволяет определить связь опухоли с ГПП. Макроскопическая дифференциальная диагностика внутрипротоковых опухолей приведена в таблице 18. Для дальнейшего микроскопического исследования забирается весь объем опухоли с окружающей паренхимой ПЖ.

**Таблица 18** – Макроскопическая дифференциальная диагностика истинных внутрипротоковых опухолей

<i>Признак</i>	<i>ВПМО</i>	<i>ВТПО</i>	<i>ВОПО</i>
Макроскопический вид	кистозно-расширенные протоки	Солидный узел, округлого вида плотно-эластичной консистенции	Однокамерная или многокамерная киста с мягко-эластичными красно-коричневыми массами в просвете
Связь с ГПП	при главном или смешанном типе	нет	Не всегда
Видимый муцин	есть всегда	нет	нет
Некрозы	нет	угревидные	нет

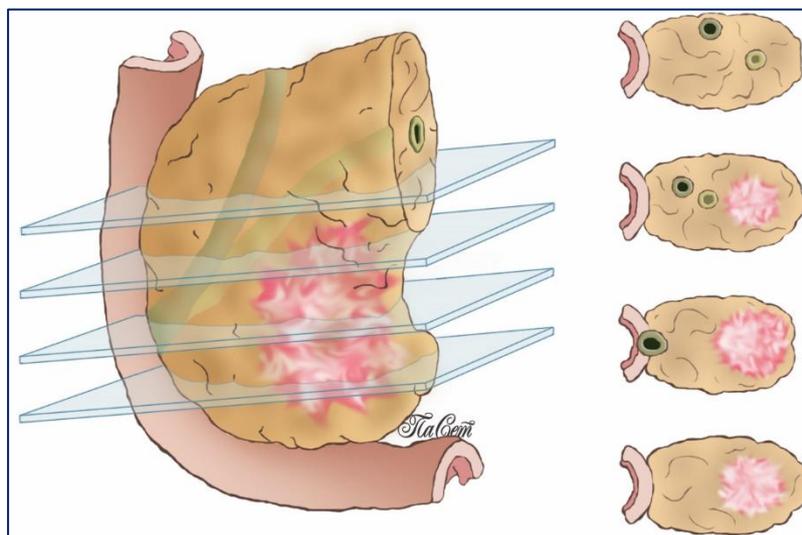
## ПЕРИАМПУЛЯРНЫЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

### Протоковая аденокарцинома ПЖ

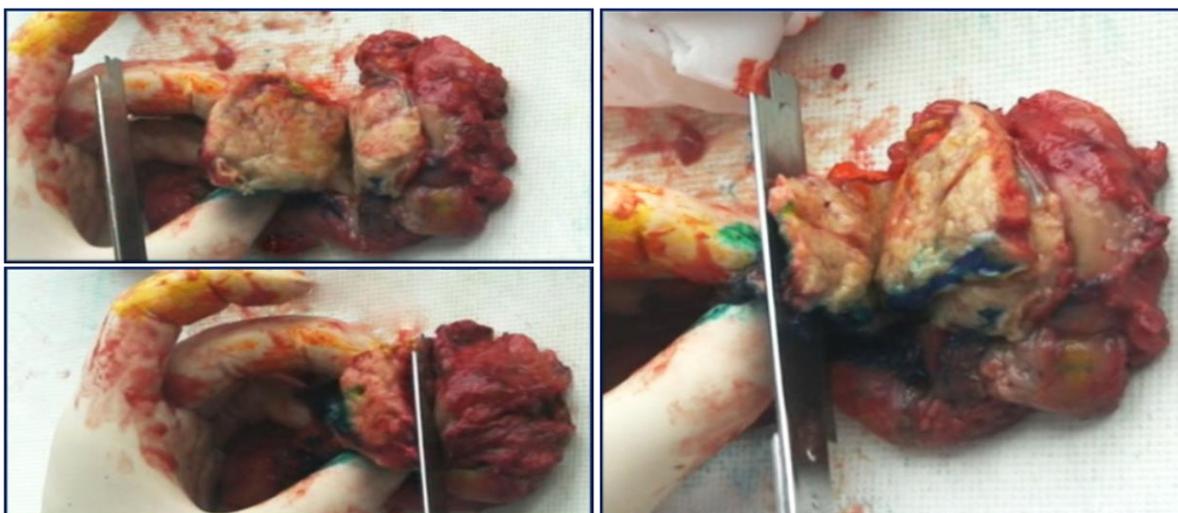
После маркировки выполняются параллельные срезы толщиной 0,5 см в аксиальной плоскости железы, перпендикулярно к ДПК, что обеспечивает хорошее представление о расположении опухоли по отношению к поверхностям железы, общему желчному и главному панкреатическому протокам (рис.142-146).

Для дальнейшего микроскопического исследования забирается весь объем опухоли с окружающей паренхимой ПЖ. При этом, срезы обязательно

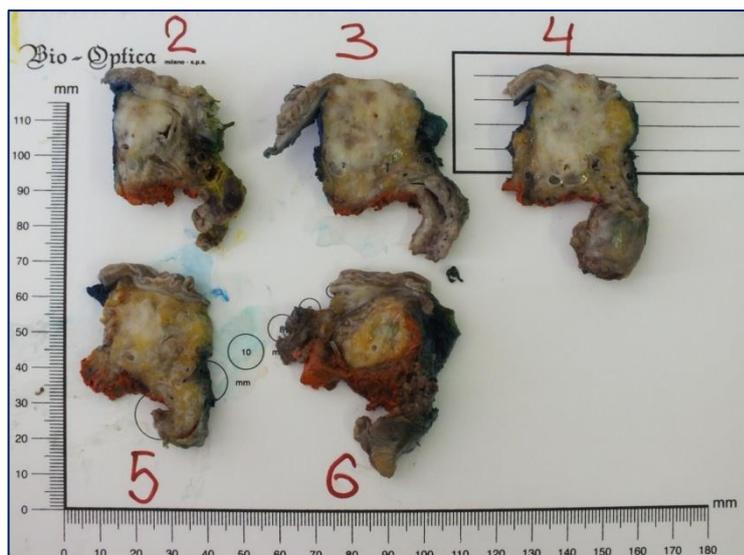
должны проходить через ампулу фатерова соска с захватом части стенки ОЖП, стенки ДПК (для определения стадии рТ) и всех маркированных поверхностей железы (для определения статуса R) (рис.147).



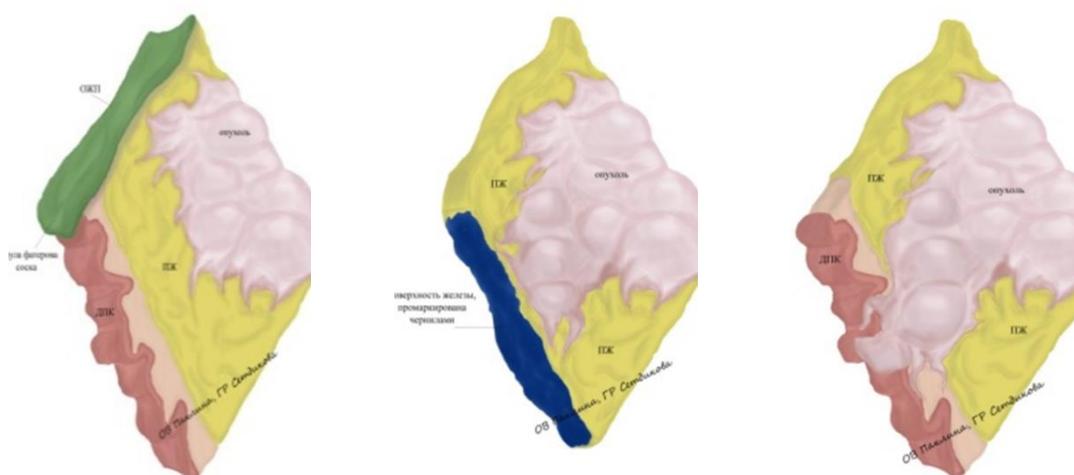
**Рисунок 142** – Производимые разрезы железы при протоковой аденокарциноме ПЖ (схема)



**Рисунки 143-145** – Техника выполнения параллельных срезов в аксиальной плоскости железы на нативном резецированном органоккомплексе



**Рисунок 146** – Резецированный органокомплекс при протоковом раке ПЖ после проведенных параллельных разрезов в аксиальной плоскости железы



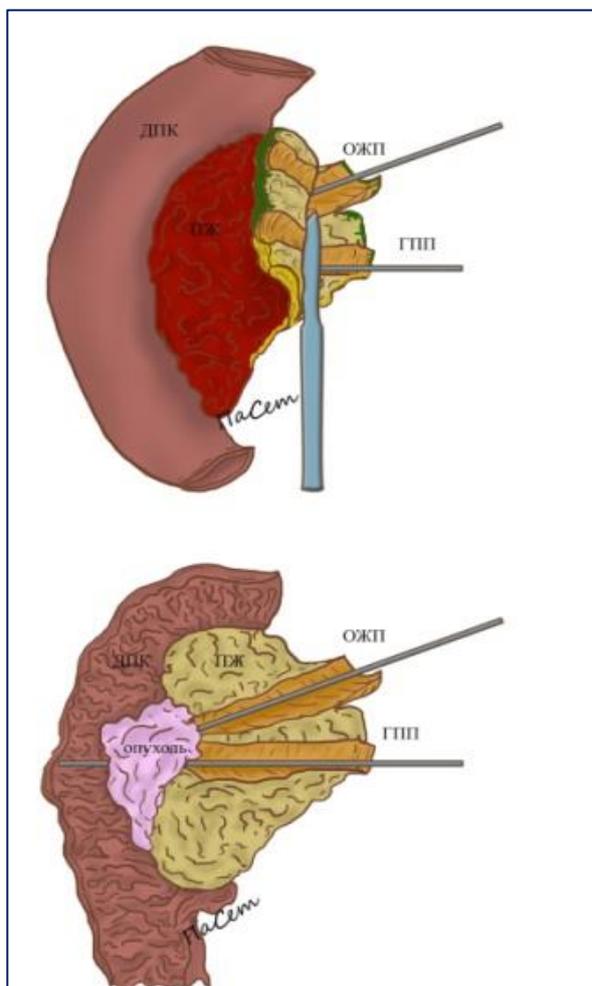
**Рисунок 147** – Схематические срезы через ампулу фатерова соска с захватом части стенки ОЖП, стенки ДПК и всех маркированных поверхностей железы.

### Ампулярная карцинома

После маркировки поверхностей железы производят сагиттальный разрез по зондам вдоль протоков, раскрывая железу на переднюю и заднюю поверхности (рис.148-149). Затем описывают макроскопические параметры опухоли: макроскопический тип АК по ВОЗ [224] (интраампулярная,

периампулярная, смешанная экзофитная, смешанная изъязвленная), размер, цвет, плотность, распространённость на смежные органы, наличие дегенеративных изменений (некроз, слизь). А также отмечают цвет и сохранность архитектоники паренхимы ПЖ, плотность и равномерность. Для дальнейшего микроскопического исследования забирается весь объем опухоли. Производят параллельные срезы толщиной 0,5 см перпендикулярно к стенке ДПК. При этом, срезы обязательно должны проходить через ампулу фатерова соска с захватом части стенки ОЖП, стенки ДПК (для определения стадии pT) и всех маркированных поверхностей железы (для определения статуса R) (рис.150).

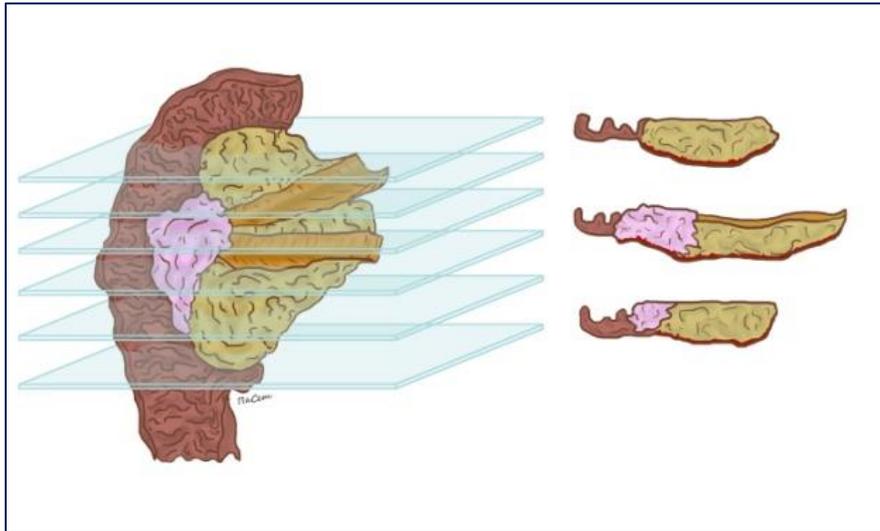
Произведенный разрез в сагиттальной плоскости железы позволяет оценить распространённость опухоли на протоки, ткань поджелудочной железы, а также определить макроскопический тип ампулярной карциномы. Это особенно важно при наличии интраампулярной АК с узлообразованием в головке ПЖ и панкреатобилиарным гистологическим типом, имитирующим протоковую аденокарциному ПЖ, что может существенно влиять на показатели, как общей, так и безрецидивной выживаемости больных, а также не позволит дифференцированно подойти к лечению данных пациентов. Кроме того, при сагиттальном разрезе железы хорошо заметно отношение опухолевого узла и «groove» области. Это, несомненно, важно, т.к. влияет на pT стадию. Точное стадирование pT невозможно произвести без микроскопического исследования, однако, в результате неправильной маркировки или ее отсутствии возможно завышение или занижение pT стадии. Поскольку «groove» зона представляет собой жировую клетчатку между ПЖ и стенкой ДПК на задней поверхности, то и инвазию опухоли в эту область можно трактовать, как распространение в перипанкреатические мягкие ткани, что согласно системе TNM соответствует pT4; либо стадировать как pT3, т.к. стенка ДПК имеет субсерозную оболочку, толщиной около 0,5 см. В данном случае применение маркировочных чернил позволит не завышать стадию онкологического заболевания.



**Рисунок 148** – Диссекция органоконплекса при ампулярной карциноме (схема)



**Рисунок 149** – Макропрепарат, резецированная головка ПЖ. Диссекция органоконплекса при ампулярной карциноме

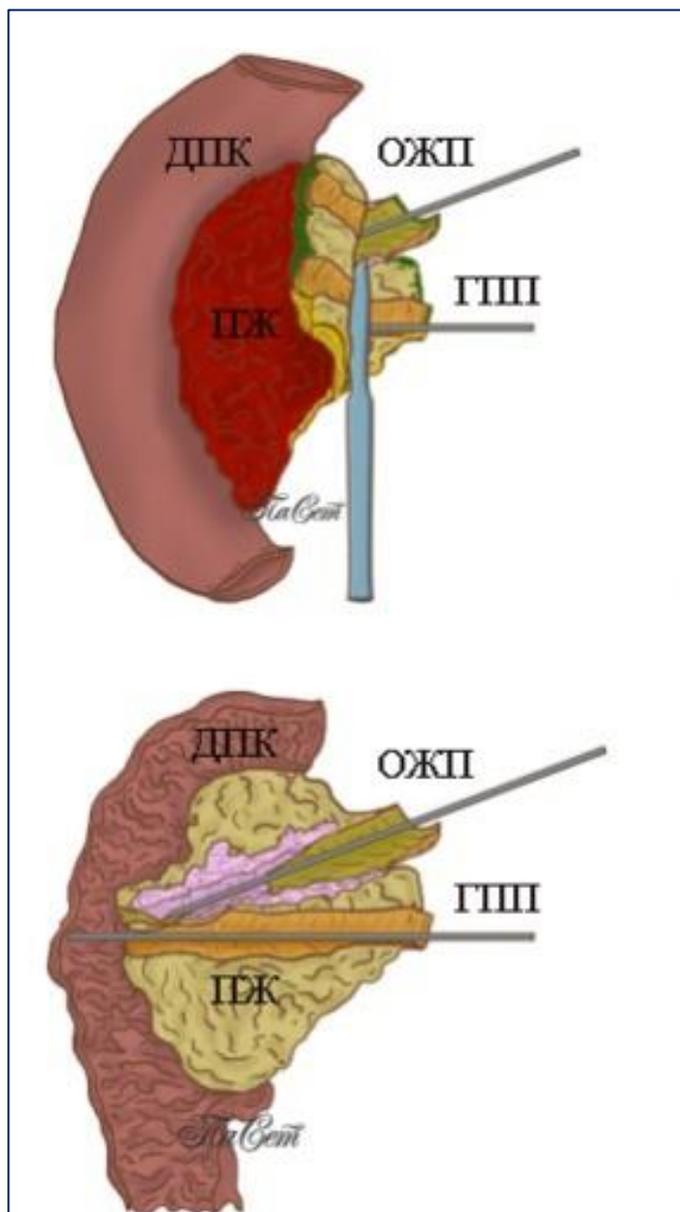


**Рисунок 150** – Техника проведения параллельных срезов в сагитальной плоскости при ампулярной карциноме (схема)

### **Карцинома интрапанкреатической части ОЖП (дистального отдела ОЖП)**

Поскольку диагностика карциномы дистального отдела ОЖП довольно трудна на микроскопическом этапе, т.к. гистологически схожа с протоковой аденокарциномой ПЖ, необходимо тщательное макроскопическое исследование с правильным забором материала.

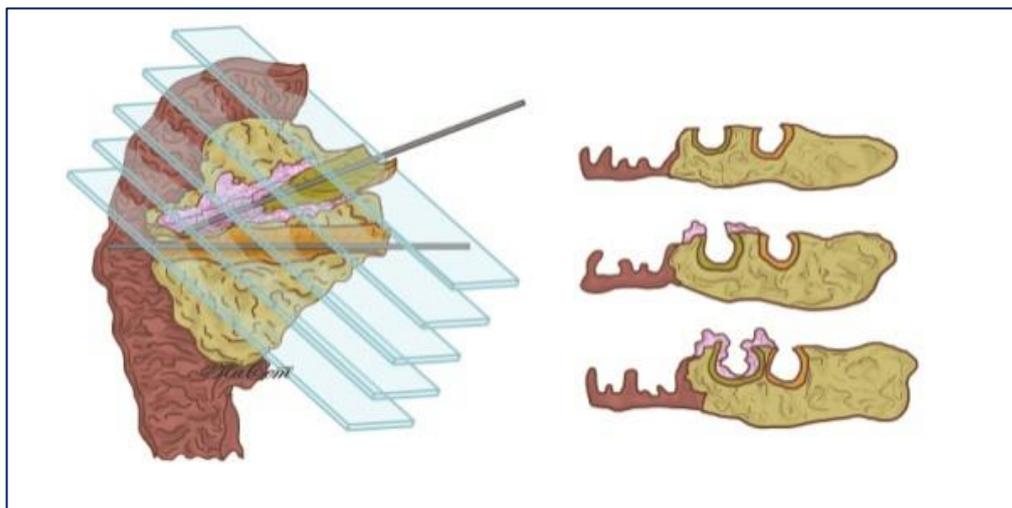
После маркировки поверхностей железы производят сагиттальный разрез по зондам вдоль протоков, раскрывая железу на переднюю и заднюю поверхности (рис.151), аналогично, как при АК.



**Рисунок 151** – Диссекция органокомплекса при дистальной холангиокарциноме (схема)

Затем описывают макроскопические параметры опухоли: макроскопический тип (полиповидная, узловая, скirrosно-сдавливающая, диффузно-инфильтративная), размер, цвет, плотность, распространённость на смежные органы, наличие дегенеративных изменений (некроз, слизь). Также отмечают цвет и сохранность архитектоники паренхимы ПЖ, плотность и равномерность. Далее производят параллельные срезы толщиной 0,5 см перпендикулярно к стенке ОЖП по всей его длине от радиального

перидуктального края до стенки ДПК (рис.152). Для дальнейшего микроскопического исследования забирается весь проток с обязательной маркировкой его частей.



**Рисунок 152** – Техника проведения параллельных срезов при дистальной холангиокарциноме (схема)

### **Карцинома малого дуоденального сосочка**

Диссекция органокомплекса производится аналогично, как при карциноме ампулярной области. Срезы обязательно должны проходить через малый дуоденальный сосочек с захватом части стенки ГПП, стенки ДПК и всех маркированных поверхностей железы.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема рака ампулярной и периапулярной локализации приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности, а также в связи с трудностями дифференциальной диагностики, как на дооперационном этапе, так и при морфологическом исследовании. Актуальной остается проблема «замены/подмены» понятий «ампулярных и периапулярных карцином». Несмотря на имеющееся четкое определение ампулярной карциномы [224], в отечественной литературе данные опухоли зачастую встречаются под термином «рак большого дуоденального сосочка», заведомо сужая «морфологические границы» АК. Термин «периапулярные карциномы» довольно широк и объединяет карциномы нескольких анатомических локализаций – малый дуоденальный сосочек, головка поджелудочной железы, дистальная часть общего желчного протока. Безусловно, в повседневной практики данный термин практически не употребляется и применим только в научных публикациях. Дистальная холангиокарцинома или карцинома дистального отдела общего желчного протока также не является распространенным термином в отечественных публикациях и для данных злокачественных новообразований чаще применим термин «опухоль терминального отдела общего желчного протока». Однако, мы считаем, что данный термин неправомерно применять в данном контексте, поскольку терминальная часть ОЖП является интраампулярной частью БДС и, соответственно, входит в определение ампулярной карциномы.

В основу работы положены результаты изучения ретроспективного операционного материала от 177 больных, находившихся на лечении в КБ 119 ФМБА России, ГБУЗ им. С.П. Боткина ДЗМ, ГКБ №1 им. Н.Н. Пирогова, среди которых:

- ПАК ПЖ (головка ПЖ) – 100 случаев;
- ампулярная карцинома – 30 случаев;

- внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль – 10 случаев;
- внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль – 2 случая;
- карцинома дистального отдела ОЖП – 4 случая;
- опухоль МДС – 1 случай.

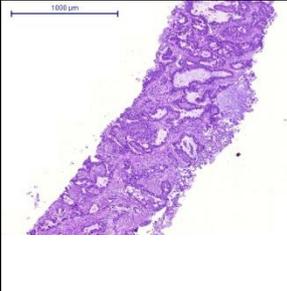
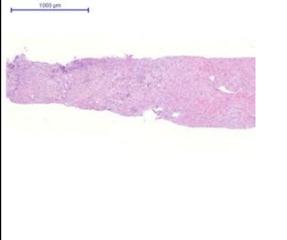
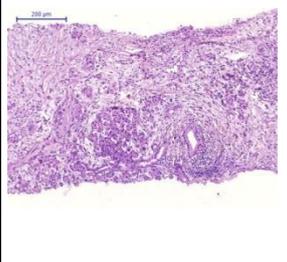
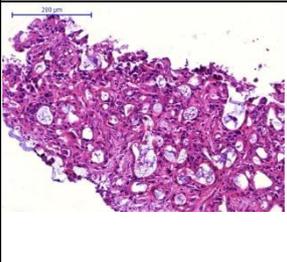
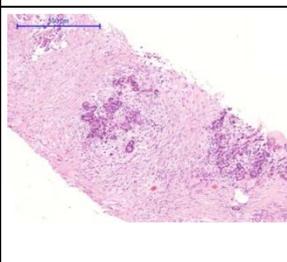
Кроме того, изучены 12 эмбрионов человека на разных этапах эмбрионального развития (абортный материал). Также просмотрены и изучены ретроспективные гистологические заключения резецированных органокомплексов при ампулярных и периампулярных карциномах.

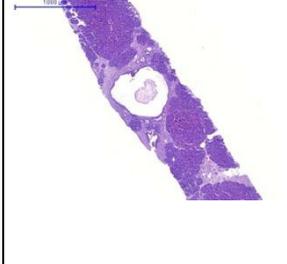
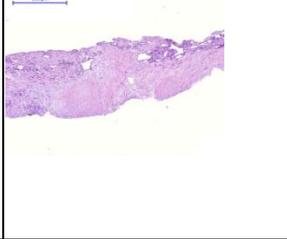
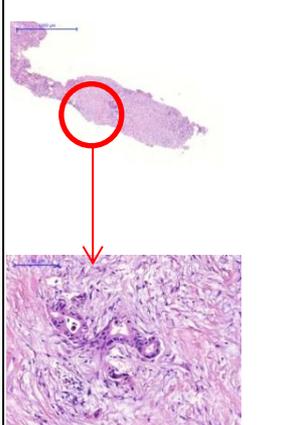
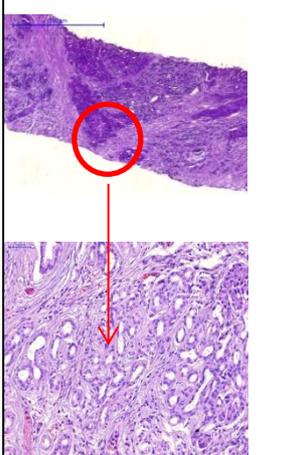
Из периампулярных карцином лидирующее место по частоте встречаемости занимает протоковая аденокарцинома поджелудочной железы. В 85-90% случаев как клинический, так и морфологический диагноз не вызывал трудностей за счет наличия «узнаваемых» морфологических признаков. В связи с развитием эндосонографии на дооперационном этапе встает вопрос о дифференциальной диагностике между псевдотуморозным ХП, аутоиммунным панкреатитом и протоковым раком поджелудочной железы. Сложность дифференциальной диагностики новообразований ПЖ при толсто-игольных биопсиях (core-biopsy) объясняется выраженностью фиброзных изменений в поджелудочной железе (до 80% объема всего биоптата), которые, как правило, хорошо развиты, как при хроническом панкреатите, так и при протоковом раке поджелудочной железы и ограниченностью поля исследования [67]. Немало трудностей возникает с интерпретацией криостатных срезов (frozen sections) железы, поскольку, с одной стороны, при их изготовлении проявляется гиперхромазия и увеличение ядер клеток – эффект «раздавленного ядра» без визуализации хроматина и ядрышек, а с другой стороны ПАК ПЖ зачастую ассоциирована с хроническим или обструктивным панкреатитом, для которых характерна атрофия паренхимы, фиброзные и реактивные изменения в виде формирующихся тубулоостровковых и тубулоацинарных комплексов. В

международной литературе не мало работ по гистологической дифференциальной диагностике хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, но, несмотря на это, в повседневной практике это остается наиболее сложным, а иногда и неразрешимым вопросом для врачей-патологоанатомов [129]. Исходя из этих данных одной из задач данной диссертационной работы явилось выделение наиболее значимых клинико-морфологических критериев дифференциальной диагностики головчатого ХП и ПАК головки ПЖ на основании исследования операционного материала для дальнейшего их использования при гистологическом исследовании толсто-игольных биопсий (core-biopsy) или криостатных срезов (frozen sections) поджелудочной железы. Периневральная или сосудистая инвазия, т.е., критерии, достоверно подтверждающие диагноз рака поджелудочной железы, как правило отсутствуют при толсто-игольных биопсиях и/или криостатных срезах, поэтому врач должен ориентироваться непосредственно по железисто-стромальному соотношению в биоптате. При проведении множественного регрессионного анализа выявлено, что достоверными признаками дифференциальной диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы считаются: архитектоника (дольковая, рассеянная) ( $p=0,03$ ), форма желез (правильная, неправильная/уродливая; полная, неполная) ( $p=0,01$ ), стромальный компонент (упорядочный, не упорядочный (хаотичный)) ( $p<0,05$ ), фигуры митоза ( $p=0,04$ ).

Для объективной оценки работы выработанных нами критериев в исследовании хирургической патологии ПЖ для верификации 10 толсто-игольных биоптатов ПЖ были привлечены врачи-патологоанатомы со стажем работы более 5 лет. На первом этапе биоптаты исследовались субъективно, без применения критериев. Варианты ответов приведены в таблице 19.

**Таблица 19** – Распределение вариантов ответов при диагностике  
ТОЛСТО-ИГОЛЬНЫХ БИОПСИЙ

<b>№</b>	<b>Микро-</b>	<b>Описание</b>	<b>Правильный диагноз</b>	<b>Ответ (Э1), n</b>	<b>Ответ (Э2), n</b>
1.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 56 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Рак	Рак - 10	Рак -10
2.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 61 год.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Фиброзная ткань	Не видно - 2 Фиброз - 8	Фиброз - 10
3.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 47 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	ХП- 8 Рак - 2	ХП - 10
4.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 69 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Рак (коллоидны й)	Рак ПКР	Рак -9 ПКР-1
5.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 72 года.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	ХП - 9 Рак - 1	ХП-10

6.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 50 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	ХП - 7 Рак - 3	ХП - 9 Рак - 1
7.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 65 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Ретенционная киста	Хп - 8 Киста - 1 СЦА - 1	ХП - 8 СЦА - 2
8.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 54 года.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	СЦА	Рак - 10	Рак - 10
9.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 71 год.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Рак	ХП- 1 Рак - 9	Рак - 10
10.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 46 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	Рак - 3 Пролиферация протоков - 2 ХП - 5	Пролиферация протоков - 2 ХП - 8

Как видно из таблицы 19, наибольшие трудности вызвали образцы под №№ 8, 9,10. Серозную цистаденому (образец 8) не диагностировали ни в

одном случае. В 7 случаях на первом этапе ответы были завышены (т.е., выставлен диагноз рак), при этом, процент завышения диагноза в самой подгруппе различался от минимального до 30%. На втором этапе ответы были завышены в 2 случаях, при этом, процент завышения диагноза в самой подгруппе не превышал 10%. Данные критерии позволяют более объективно и унифицировано подойти к исследованию биоптатов ПЖ, тем самым уменьшая процент гипер- или гиподиагностики.

В настоящее время большинство научных работ сосредоточено на изучении эпителиально-стромальных взаимоотношений, играющих важную роль в прогрессии эпителиальных опухолей в сторону недифференцированного, т.е., более злокачественного биологического фенотипа [215]. Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в изучении протокового рака поджелудочной железы и развитии подходов к его хирургическому лечению, выживаемость больных остается на низком уровне [185]. Одной из причин этого является выраженная десмопластическая реакция стромы опухоли, составляющая до 70 - 80% объема опухолевой ткани [206, 226], проявляющаяся в гиперэкспрессии белков внеклеточного матрикса и пролиферацией миофибробластов [147]. Ряд исследований подчеркивают важную роль развитой десмопластической стромы рака ПЖ в «защите» от химиотерапии опухоли и/или увеличении риска метастазирования опухолевых клеток [146, 225]. Классический вариант протоковой аденокарциномы поджелудочной железы по своей гистологической структуре, как правило, неоднородная опухоль, представленная полями различной дифференцировки от высокой до низкой, включая анапластический компонент. В исследуемой серии анапластический компонент присутствовал в 19,0% (19/100) случаев. По нашему убеждению, его необходимо выделять даже при минимальном его объеме от общей массы опухоли, поскольку опухоли с анапластическим компонентом имеют не только различия в гистологическом строении, но и в злокачественном потенциале, а также по экспрессии эпителиальных, миоэпителиальных и

мезенхимальных иммуно-гистохимических маркеров. Гистологически десмоплазия стромы, которая характерна для протокового рака поджелудочной железы, полностью отсутствует в анапластических участках. Опухолевые клетки, плотно располагаясь, друг к другу, как бы создают «стромальный каркас» из самих себя. Кроме того, выявленная в анапластических клетках диффузная экспрессия с виментином, гладкомышечным актином и p63 подтверждает, что в процессе потери дифференцировки опухолевые клетки приобретают миоэпителиальный и/или мезенхимальный фенотип. Данный факт, вероятно, связан с эпителиально-мезенхимальным переходом в опухоли, основными критериями которого являются утрата полярности эпителия, разделение на отдельные клетки и дисперсия при приобретении клеточной подвижности. При этом, происходит разрушение плотных адгезионных контактов (редукция и изменение экспрессии E-кадгерина) и реорганизация комплексов, обеспечивающих прикрепление клетки к субстрату. Однако, частично сохраненная экспрессия цитокератинов и эпителиально-мембранного антигена свидетельствует о сохранении цитокератиновых рецепторов и возможной обратной трансформации при изменении микроокружения. В работе Ayano Kabashima-Niibe et al. показано, что ингибирование трансформирующего фактора роста -  $\beta$  в протоковом раке поджелудочной железы может приводить к обратному мезенхимально-эпителиальному переходу и потере мезенхимального и восстановление эпителиального фенотипа [141]. Наличие анапластического компонента в опухоли существенно влияет на продолжительность жизни больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, снижая ее более, чем в два раза. Медиана жизни у больных в группе без анапластического компонента составила 14 месяцев, против 6 месяцев при его наличии ( $p=0,00016$ ) [7]. Имеются работы, показывающие неоднозначную роль экспрессии виментина в опухолевых клетках рака различных органов, поскольку следует учитывать источник их эмбрионального развития.

В связи с этим относительно благоприятно протекающие светлоклеточные раки почек характеризуются очень высокой частотой экспрессии виментина. В раках желудка и легких с развитием эпителиально-мезенхимального перехода и сходной средней частотой экспрессии виментина имеются различия в зависимости от гистологического строения опухоли, которое может быть обусловлено или гистогенезом, как в раках легкого, или особенностями онкогенеза, как в раках желудка. В этих органах экспрессия виментина в опухолевых клетках, возможно, имеет прогностическое значение [44]. Следовательно, обнаруженная нами выраженная экспрессия виментина в анапластическом компоненте при классическом варианте ПАК ПЖ свидетельствует о приобретении мезенхимального фенотипа опухолевыми клетками, а также является неблагоприятным фактором для прогноза жизни больных. Так как ПЖ формируется из вентрального и дорсального зачатков, происходящих из эндодермы двенадцатиперстной кишки, в норме для поджелудочной железы не характерна экспрессия виментина.

При анализе эмбрионального развития поджелудочной железы проясняется механизм появления кишечного иммунофенотипа в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, обнаруженный только в 11% (11/100) случаев. При сравнении рака двенадцатиперстной кишки, колоректального рака, ампулярной карциномы кишечного иммунофенотипа и ПАК, кишечного иммунофенотипа были найдены отличия. Данные приведены в таблице 20.

Как видно из таблицы 20, в опухолевых клетках ПАК сохранялась эозинофильная цитоплазма и округлое ядро, при этом, эпителий становился призматическим, обнаруживались бокаловидные клетки, а также скопление вне- и внутриклеточного муцина. Согласно исследованию И.В. Маева и О.В. Зайратьянца, главным диагностическим признаком кишечной метаплазии желудка является наличие бокаловидных клеток, встречающихся при всех подтипах кишечной метаплазии.

При неполной метаплазии выявляются полиморфизм ядер, увеличение ядерно-цитоплазматических соотношений; поверхностные отделы желез практически не отличаются от глубоких, что говорит о нарушении созревания и aberrантной дифференциации.

**Таблица 20** – Дифференциальная диагностика кишечной метаплазии и карцином различной локализации с кишечным иммунофенотипом

<i>признак</i>	<i>Кишечная метаплазия</i>	<i>ДПК</i>	<i>КРК</i>	<i>АК</i>	<i>ПАК</i>
<i>Цитоплазма</i>	базофильная	базофильная	базофильная	базофильная	эозинофильная
<i>Ядра</i>	Овальные, псевдостратификация	Овальные, псевдостратификация	Овальные, псевдостратификация	Овальные, псевдостратификация	округлые
<i>Эпителий</i>	цилиндрический	цилиндрический	цилиндрический	цилиндрический	цилиндрический
<i>Бокаловидные клетки</i>	+	+		+	+
<i>Каемчатые, адсорбирующие клетки и клетки Панета</i>	+	-	-	-	-
<i>ЛУ</i>	-	Метастатическое распространение	Метастатическое распространение	Метастатическое распространение	Прямое распространение (инфильтративный рост), метастатическое распространение
<i>ПНИ</i>	-	-/+	-/+	-/+	++/-
<i>СИ</i>	-	+	+	-/+	+
<i>строма</i>	-	Не выражена	Не выражена	Не выражена	Выражена десмоплазия
<i>Дополнения</i>	-		некрозы		

Все эти картины показывают сходство неполной кишечной метаплазии с дисплазией [22]. Сопоставляя все имеющиеся данные, при ПАК ПЖ с кишечным иммунофенотипом можно говорить лишь о неполной кишечной метаплазии, приводящей в дальнейшем к развитию рака, а не об «истинной» кишечной дифференцировке опухоли.

Двойственный иммунофенотип характерен как для ампулярной карциномы, так и для дистальной холангиокарциномы. По нашим данным, КиТ АК встречался в два раза чаще по сравнению с ПБТ. При этом, при сравнении ПБТ ампулярной карциномы и протоковой аденокарциномы нами выявлены различия. Так, отсутствие аббераций гена МУС и «истинного» панкреато-билиарного типа (экспрессия муцина 1 типа всегда сочеталась с экспрессией муцина 5 АС типа), подтверждает менее агрессивную биологическую природу ампулярных карцином по сравнению с протоковым раком поджелудочной железы. Следовательно, АК кишечного типа развиваются из эпителия большого дуоденального сосочка, а именно, эпителия боковых его поверхностей, имея при этом «истинную» кишечную дифференцировку. А опухоли с ПБТ развиваются из гибридного эпителия в интраампулярном компоненте. По литературным данным, в дистальной холангиокарциноме также выявлен кишечный иммунофенотип [114]. Однако, за счет редкости данного новообразования, в нашем материале дистальная холангиокарцинома представлена только панкреатобилиарным иммунофенотипом. Оговоримся, что для опухолей ДПК характерен только кишечный иммунофенотип [163].

Рассматривая тему кишечного и панкреатобилиарного иммунофенотипа эпителия в опухоли, становится очевидным, что фенотип опухоли напрямую зависит от эмбриогенеза. Отсюда понятны и различия в 1-летней и 5-летней выживаемости у больных ампулярной карциномой и протоковой аденокарциномой ПЖ со схожим иммунофенотипом (табл. 21) [26, 34].

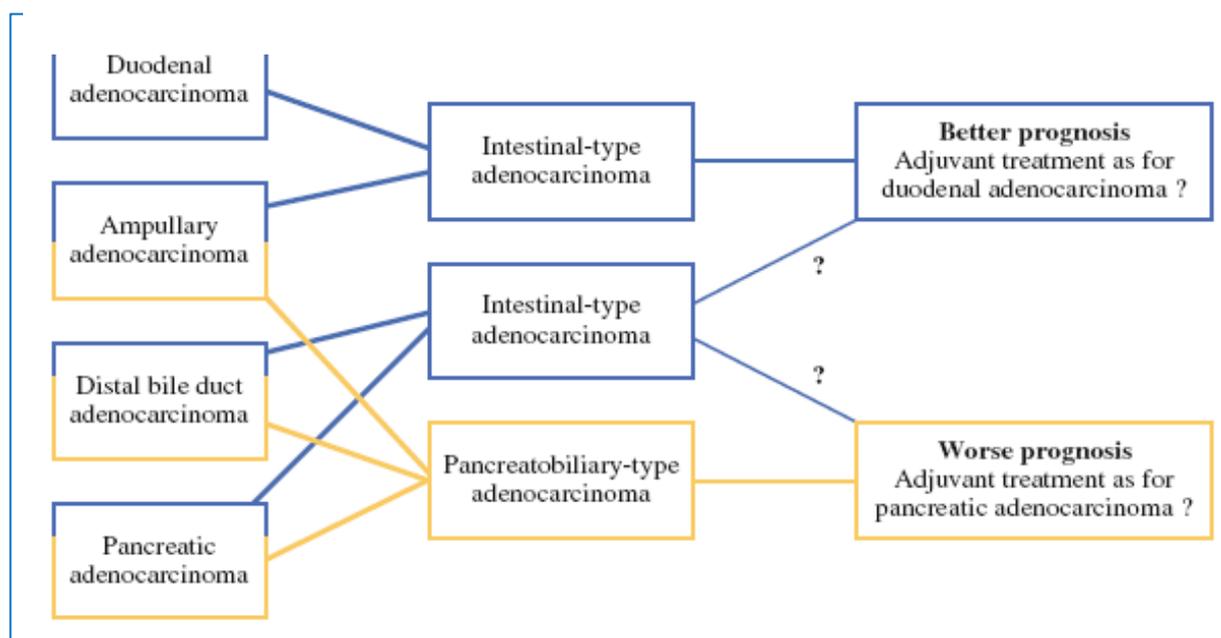
Несмотря на различия в иммунофенотипе АК или ПАК ПЖ, больные получали одинаковое химиотерапевтическое лечение по стандартным схемам (гемцитабин, 5-фторурацин, ксилода). Однако, в мировой литературе имеются сообщения о применении различных схем лечения в зависимости от иммунофенотипа опухоли (рис.153), но за счет малочисленных групп выборки ПАК и дистальной холангиокарциномы кишечного иммунофенотипа, достоверных данных по общей и отдаленной выживаемости нет [114].

**Таблица 21** – Соотношение 1-летней и 5-летней выживаемости у больных ампулярной карциномой и протоковой аденокарциномой ПЖ

	АК (n=30)	ПАК (n=74)	
<b><i>ПбТ</i></b>		<i>ПАК 1А</i>	<i>ПАК 1Б</i>
<i>1-летняя</i>	100%	80%	25%
<i>5-летняя</i>	57%	0	0
<b><i>КиТ</i></b>			
<i>1-летняя</i>	100%		100%
<i>5-летняя</i>	80%		10%

Однако, мы считаем, что для ПАК с кишечным иммунофенотипом неприемлемо применять схему лечения, как для ампулярной карциномы, поскольку данный вид рака не обладает истинной кишечной дифференцировкой, а приобретает лишь схожие иммуногистохимические особенности. Напротив, для АК с ПбТ иммунофенотипом применение гемцитабина является оправданной мерой, поскольку данные опухоли развиваются из гибридного эпителия и сохраняют все свойства панкреатобилиарного эпителия. Вероятно, панкреатобилиарный тип можно отнести к более специализированному типу эпителия по сравнению с кишечным.

Эти данные и наше исследование еще раз подтверждает, что в повседневной практике необходимо обязательно определять иммунопрофиль при морфологическом исследовании ампулярных карцином на основании экспрессии различных типов муцинов для дифференцированного подхода к лечению данных больных.



**Рисунок 153** – Предлагаемый алгоритм лечения для ампулярных и периапулярных карцином (по: А. Westgaard, Е. Pomianowska, Clausen) (схема)

Проведенное исследование показало, что для достоверного определения иммунопрофиля ампулярных и периапулярных карцином необходимо использовать иммуногистохимическое исследование с генами муцинами. Это позволяет избежать искусственно завышенного уровня смешанного типа, т.е., коэкспрессии маркеров кишечной и панкреатобилиарной дифференцировки.

Именно только с использованием генов муцинов стало понятна причина разницы общей выживаемости у больных АК и ПАК с панкреатобилиарным типом. Оказывается, при АК экспрессия муцина 1 типа во всех случаях сочеталась с экспрессией муцина 5 AC типа, т.е., отсутствовал «истинный» панкреатобилиарный тип, характерный для ПАК, что невозможно

определить с использованием цитокератинов.

Кроме того, повысить долю достоверных и объективных гистологических заключений невозможно без правильно обработанного на макроскопическом этапе органокомплекса. За счет того, что опухоли анатомически располагаются близко относительно друг друга, на макроскопическом этапе возможны ошибки в установлении первичной локализации. Поэтому, еще одной важной задачей данной работы для достижения поставленной цели являлась разработка алгоритма морфологического исследования операционного материала, полученного при хирургических вмешательствах для опухолей панкреатодуоденальной зоны. До недавнего времени гастро- или панкреатодуоденальная резекции (ГПДР или ПДР) были редки из-за анатомической сложности панкреатодуоденальной зоны и вследствие высокой послеоперационной смертности. Однако, в последние годы в результате улучшения хирургических техники, а также пред-, и интраоперационной диагностики, стало возможным снижение процента послеоперационной летальности (менее 2%) [174]. В связи с увеличением количества данных операций возросла частота патологоанатомических исследований панкреатодуоденального комплекса. Несмотря на это, четкие критерии диссекции органокомплекса при АК или периампулярных карциномах в настоящее время отсутствуют. Поэтому, внедрение алгоритма морфологического исследования резецированного органокомплекса позволит правильно оценить результаты хирургического лечения (R-статус, стадия заболевания). Актуальность данной задачи не вызывает сомнений, поскольку мы ретроспективно изучили, как макро- так и микроскопические описания в одной из ведущих клиник г. Москвы и пришли к выводу, что они не только неполные, но и в некоторых случаях не корректны. Ниже приведены несколько примеров макроскопического описания (табл. 22).

Как видно из данной таблицы, при макроскопическом описании отсутствует единство и последовательность описания основных

характеристик не только опухоли, но и самого ПДК. Отсутствует описания протоков (ОЖП и ГПП), их проходимость, место впадения, диаметр. Не промаркированы края резекции. Также в большинстве случаев не понятна из представленного макроскопического описания первичная локализация опухоли, а поскольку опухоли могут имитировать друг друга, то процент объективно достоверных гистологических заключений заведомо меньше.

**Таблица 22** – Примеры макроскопического описания резецированного органокомплекса при АК и периапулярных карциномах

<i>№ n/n</i>	<i>Клинический диагноз</i>	<i>Макро-</i>
#1	Рак головки ПЖ	Органокомплекс из части желудка 6х5см, ДПК с невыраженной складчатостью, ЖП 6х3х3 см, заполнен желчью, желчные пути проходимы, тощая кишка с сероватой складчатостью. ПЖ дольчатая имеется участок отечной, однородной серовато-розовой ткани, в пилорическом канале стенка утолщена, выстлана гиперплазированной тслизистой общий ЖП расширен.
#2	Рак БДС	ЖП 11х3,5 с блестящей серозой, слизистая зеленая бархатистая стенка толщиной 0,1 см. Участок купулообразной кишки 5х3 см с блестящей серозой. Стенка толщиной до 0,2 см. Участок кишки длиной 40 см с блестящей серозой и фрагментом антрального отдела желудка 8х10. Слизистая сероватая подвижная. Фатеров сосок прошит нитью на разрезе слизистая толщиной 0,5 см. К кишке прилежит участок ПЖ 4 см дольчатый, серовато-розовый.
#3	Рак БДС	ЖП 9 см, часть желудка по малой кривизне 8см по большой 12 см. Слизистая гладкая складки не обнаружены ДПК в виде дуги 13 см. Голвка ПЖ надсечена. Участок уплотнения 2 см, сероватого цвета
#4	Рак головки ПЖ	ЖП 8х3см сероза блестящая. Слизистая с холестерозом. ОЖП расширен жидкой желчью. Головка ПЖ плотная диаметром 7 см. на разрезе желтоватая мелкодольчатая, с очагами жировых некрозов. Вокруг протока серовато-желтые плотные участки со стертой дольчатостью, очаг диаметром 2 см.

При микроскопическом описании также отсутствовала структурность гистологического диагноза. Практически во всех ответах отсутствовало pTNM стадирование, описание R-статуса, наличие распространения опухоли в виде экстрапанкреатической перинеуральной инвазии, не указан тип распространения, а также иммунофенотип опухоли. Все это создает предпосылки для разработки унифицированного алгоритма гистологического исследования панкреатодуоденального комплекса, резецированного при ампулярных и периампкулярных карциномах. Безусловно, разработанный нами алгоритм исследования ПДК трудоемкий, как правило, процесс макроскопического исследования одного ПДК занимает около 1 часа. Мы приводим пошаговую обработку ПДК для конкретных опухолей, что делает данный алгоритм легко воспроизводимым и более объективным при дальнейшем изучении неопластического процесса.

Так, начальным этапом макроскопического исследования является правильная ориентация резецированного комплекса с определением поверхностей железы. Нами приведены все необходимые параметры, согласно которым легко сориентировать ПДК. Далее необходимо раскрыть ДПК, определить проходимость протоков. Эти этапы особенно важны, поскольку определяется не только проходимость протоков, но и распространение опухоли на протоки, а в некоторых случаях и локализация опухоли. Это актуально:

- ✓ при не типичной протоковой системе (*pancreas divisum*). При наличии патологических изменений в области МДС необходимо заподозрить карциному МДС.
- ✓ при подозрении на дистальную холангиокарциному, поскольку данные опухоли имеют не только схожую гистологическую картину, но и одинаковый иммунопрофиль при экспрессии муцинов. Мы считаем, что основным критерием дифференциальной диагностики является локализация

опухоли. Истинная, дистальная холангиокарцинома растет изнутри с прорастанием всей стенки ОЖП и последующим вовлечением ткани ПЖ, с характерным кольцевидным ростом вокруг ОЖП и без формирования узла в головке ПЖ.

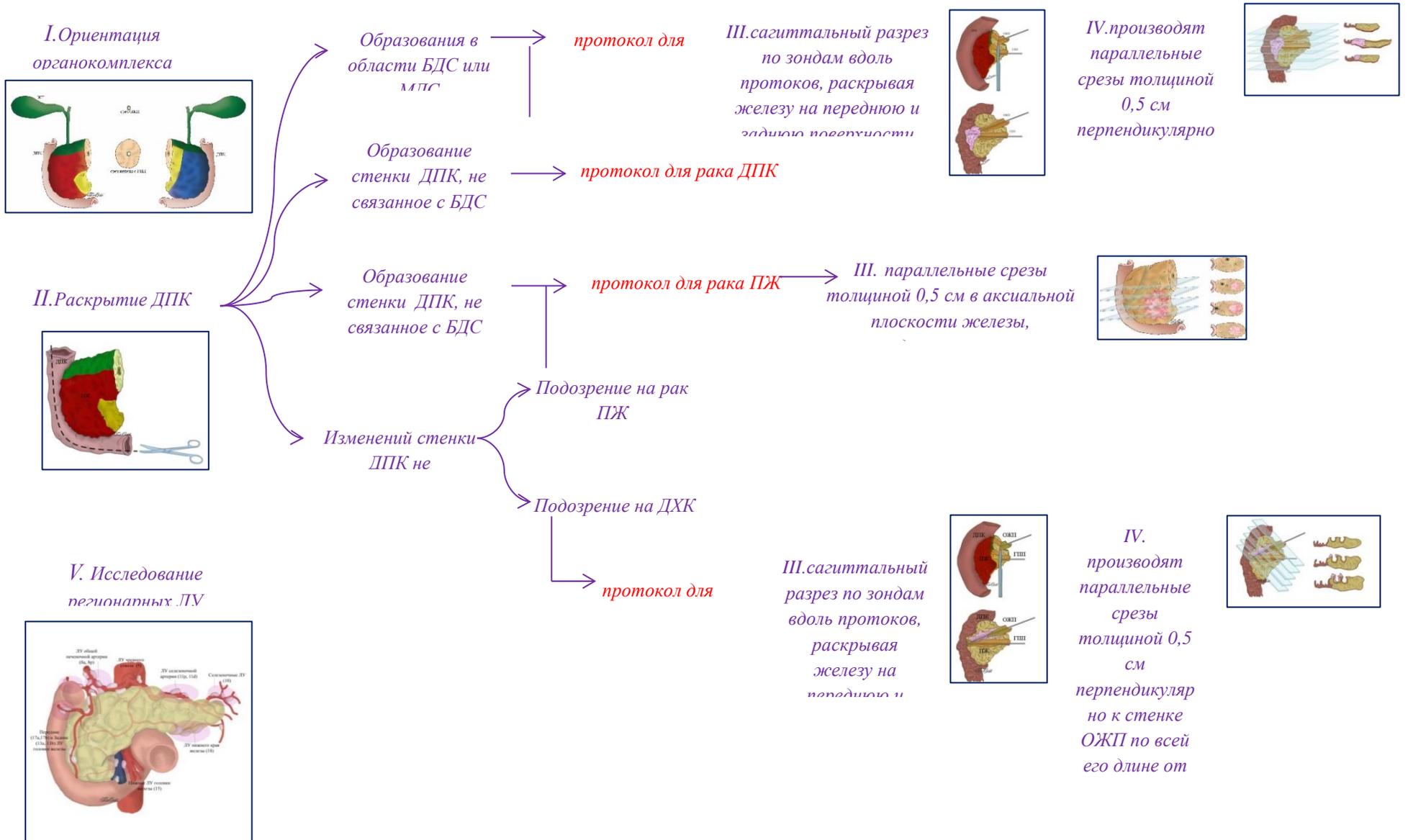
- ✓ при дифференцировке истинных внутрипротоковых опухолей и ВПО при вторично-вовлеченных процессах (ПАК, АК, ДХК).

Для дальнейшего микроскопического исследования забирается весь объем опухоли, поскольку опухоль достаточно неоднородна, чтобы более достоверно прогнозировать продолжительность жизни больных и оценивать потенциал опухоли. Это важно для ПАК с анапластическим компонентом, объем которого может быть минимален.

Разработанный нами алгоритм диссекции органокомплекса позволяет не только добиться более объективного морфологического исследования, но и унифицировать гистологическое заключение, поскольку мы предлагаем и протоколы гистологического заключения, которые понятны для дальнейшей интерпретации как морфологам, так и специалистам смежных специальностей (хирурги, онкологи и др.). Данные протоколы содержат всю необходимую клиническую информацию по больному (ФИО, пол, возраст, № истории болезни, № гистологии, клинический диагноз), полное макроскопическое и расширенное микроскопическое описание с гистологическим заключением, с обязательным pTNM стадированием и указанием международных кодов (ICD-O) (приложения 1-3).

Ниже приведен алгоритм исследования.

## Алгоритм исследования ПДК при ампулярных и периапулярных карциномах



## ВЫВОДЫ

1. Ампулярные и периапулярные карциномы панкреатодуоденальной зоны – это группа злокачественных опухолей, различных по своему морфогенезу и биологическому потенциалу, но близких по анатомической локализации, имеющих четкие макро-, микроскопические, иммуногистохимические дифференциально-диагностические критерии.
2. Ампулярная карцинома и дистальная холангиокарцинома, как правило, однородные по своей гистологической структуре опухоли с минимальным стромальным компонентом. Гетерогенность протокового рака характеризовалась появлением анапластического (саркомоподобного) компонента, в котором прослеживается способность эпителиальных опухолевых клеток приобретать свойства мезенхимальных клеток, не требующих стромы и обладающих агрессивным злокачественным потенциалом.
3. Иммунофенотипы ампулярных и периапулярных карцином необходимо определять на основании иммуногистохимического исследования экспрессии муцинов 1, 2 и 5АС типов, для выделения «истинного» кишечного и панкреатобилиарного типов. Так для кишечного иммунофенотипа характерна экспрессия муцина 2 типа. Для панкреатобилиарного типа – экспрессия муцина 1 типа или/и коэкспрессия муцина 5 Ас типа.
4. При периапулярных карциномах поджелудочной железы с кишечным иммунофенотипом выявляется только «неполная» кишечная метаплазия эпителия протоков, приводящей в дальнейшем к развитию рака, а не «истинная» кишечная дифференцировка опухоли, что диктует необходимость индивидуального подхода к тактике лечения данных групп больных.

5. В ампулярных карциномах профиль гена МУС – диплоидный, вне зависимости от иммунофенотипа и степени гистологической злокачественности. Напротив, в периапулярных карциномах имеет место амплификация гена МУС. Выявленные молекулярные нарушения подтверждают агрессивную природу периапулярных карцином с истинным панкреатобилиарным типом эпителия по сравнению с кишечным или гибридным в ампулярных карциномах.
6. Достоверными гистологическими признаками дифференциальной диагностики хронического панкреатита и периапулярных карцином, а именно аденокарцином протокового типа при использовании на материале core-биопсий или криостатных срезов считаются: архитектоника (дольковая, рассеянная), форма желез (правильная, неправильная/уродливая; полная, неполная), стромальный компонент (упорядочный, не упорядочный (хаотичный), фигуры митоза.
7. Применение унифицированного алгоритма макроскопического исследования и протоколов диссекции органокомплекса является ключевым моментом в дифференциальной диагностике ампулярных и периапулярных карцином и корректном заключительном морфологическом диагнозе.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анапластический компонент является частью классической протоковой аденокарциномы, который необходимо выделять при минимальном его объеме от общей массы опухоли, поскольку в нем проявляется эпителиально-мезенхимальный переход в виде приобретения опухолевыми клетками миоэпителиальных и мезенхимальных свойств.
2. Разработанные клиничко-морфологические критерии дифференциальной диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы на основании исследования операционного материала для дальнейшего их использования при гистологическом исследовании толсто-игольных биопсий (core-biopsy) или криостатных срезов (frozen sections) поджелудочной железы позволяют более объективно и унифицировано подойти к исследованию материала ПЖ, тем самым уменьшая процент гипер- или гиподиагностики.
3. Соблюдение в повседневной работе последовательного алгоритма исследования операционного материала с подробным, как макроскопическим, так и микроскопическим анализом играет ведущую роль для постановки более объективного, достоверного и точного диагноза после проведенного хирургического лечения. Точное определение стадии онкологического процесса позволяет выбрать наиболее правильную тактику дальнейшего лечения больного

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

**АК** – ампулярная карцинома

**БДС** – большой дуоденальный сосочек

**БПДЗ** – билиопанкреатодуоденальная зона

**ВПМО** – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль

**ВТПО** – внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль

**ГМ** – гематогенные метастазы

**ГПДР** – гастропанкреатодуоденальная резекция

**ГПП** – главный панкреатический проток

**ДПК** – двенадцатиперстная кишка

**ДХК** – дистальная холангиокарцинома

**ИГХИ** – иммуногистохимическое исследование

**ИПНИ** – интрапанкреатическая периневральная инвазия

**КДВ** – кумулятивная доля выживших

**КиТ** – кишечный иммунофенотип

**ЛУ** – лимфоузел

**МДС** – малый дуоденальный сосочек

**ОЖП** – общий желчный проток

**ПАК** – протоковая аденокарцинома

**ПанИн** – панкреатическая интраэпителиальная неоплазия

**ПБТ** – панкреатобилиарный иммунофенотип

**ПДК** – панкреатодуоденальный комплекс

**ПЖ** – поджелудочная железа

**ПЗ** – поле зрения

**ПНИ** – периневральная инвазия

**РПЖ** – рак поджелудочной железы

**ЭМП** – эпителиально-мезенхимальный переход

**ЭПНИ** – экстрапанкреатическая периневральная инвазия

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абелев, Г.И. Дифференцировочные антигены в опухолях - зависимость от механизмов канцерогенеза и прогрессии (гипотеза) [Текст] / Г.И. Абелев // Молекулярная биология. – 2003. – Т. 37, №1. – С. 1-8.
2. Абелев, Г.И. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост [Текст] / Г.И. Абелев // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С. 127- 138.
3. Анапластический рак поджелудочной железы с остеокластоподобными гигантскими клетками: особенности течения, лечение и прогноз [Текст] / Ю.И. Патютко [и др.] // Анналы хирургии. – 2015. – №4. – С. 34-38.
4. Быков В.Л. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас [Электронный ресурс] / В.Л. Быков, С.И. Юшканцева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. Волкова, О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека [Текст] / О.В. Волкова, М.И. Пекарский. – М.: Медицина, 1976. – 413 с.
6. Выявление K-ras-мутаций в парааортальных лимфоузлах и их прогностическое значение после хирургического лечения рака поджелудочной железы [Текст] / Б.А. Агаев [и др.] // Хирургия. – 2008. – №9. – С.64-69.
7. Гистологические и ультраструктурные критерии злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [Текст] / И.А. Чекмарева [и др.] // Клиническая морфология. – 2013. – Т. 3, № 7. – С. 9-15.
8. Гистология, эмбриология, цитология [Электронный ресурс] / Н.В. Бойчук [и др.]; под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
9. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ [Текст] / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2014. – 226 с.
10. Егиев, В.Н. Лапароскопическое ультразвуковое исследование в оценке распространенности рака периампулярной зоны [Текст] / В.Н. Егиев, М.Н. Рудакова, Е.П. Сакеев // Тез. конференции, посвященной 5-летию больницы МОР АН в г. Троицке (Москва, 13 мая). – М., 2000. – С. 97.

11. Карселадзе, А.И. Реакция флуоресцентной *in situ* гибридизации в диагностике онкологических заболеваний [Текст] / А.И. Карселадзе // Архив патологии. – Приложение. – М., 2009. – 40 с.
12. Кирпатовский, И.Г. Клиническая анатомия [Текст] / И.Г. Кирпатовский, Э.Д. Смирнова. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – Кн. 1. – 421 с.
13. Классификация опухолей экзокринной части поджелудочной железы [Текст] / О.В. Паклина [и др.] // Архив патологии. – 2005. – Т.67, №3. – С. 45-50.
14. Клиническая и сравнительная морфология большого сосочка двенадцатиперстной кишки [Текст] / А.А. Должиков [и др.]. – Белгород, 2002. – 121 с.
15. Кочатков, А.В. Молекулярно-генетические факторы при раке поджелудочной железы [Текст] / А.В. Кочатков, В.А. Кубышкин, И.Б. Зборовская // Хирургия. – 2003. – №4. – С.61-66.
16. Кубышкин, В.А. Кистозные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение [Текст] / В.А. Кубышкин, Г.Г. Кармазановский, С.А. Гришанков. – М.: ВИДАР, 2013. – 328 с.
17. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы [Текст] / В.А. Кубышкин // *Consilium medicum*. Хирургия. – 2003. – Приложение 2. – С. 20-23.
18. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы [Текст] / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003. – 386 с.
19. Лядов, В.К. Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы / [Текст] / В.К. Лядов, Й. Маттиас-Лер, Оке Андрен-Сандберг. – М.: ИД Медпрактика-М, 2010.
20. Лядов, В.К. Радикальные онкологические вмешательства на желудке, печени и поджелудочной железе у пациентов в возрасте 80 лет и старше [Текст] / В.К. Лядов, И.А. Козырин, З.А. Коваленко // Хирургия. – 2017. – №2. – С. 54-58.
21. Маев, И.В. Болезни поджелудочной железы [Текст] / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 736 с.

- 22.Маев, И.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему [Текст] / И.В. Маев, О.В. Зайратьянц, Ю.А. Кучерявый // РЖГГК. – 2006. – №4. – С. 38-48.
- 23.Малярчук, В.И. Билио-панкреато-дуоденальный рак: монография [Текст] / В.И. Малярчук, А.Е. Климов, Ю.Ф. Пауткин. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – 444 с.
- 24.Молдавская, А.А. Современные тенденции в изучении морфологии поджелудочной железы в эмбриогенезе [Текст] / А.А. Молдавская, А.В. Савищев // Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С.211-217.
- 25.Молдавская, А.А. Эмбриогенез органов пищеварительной системы человека: атлас [Текст] / А.А. Молдавская. – М., 2008. – 175 с.
- 26.Морфологические и молекулярно-биологические особенности ампулярной карциномы [Текст] / О.В. Паклина [и др.] // Хирург. – 2014. – №2. – С.4-11.
- 27.Никонов, А.А. Эндокринные клетки в раке фатерова соска [Текст] / А.А. Никонов // Арх. патологии. – 1978. – Т. 40, № 5. – С. 15–19.
- 28.Орел, Н.Ф. Химиотерапия рака поджелудочной железы [Текст] / Н.Ф. Орел // Рус. мед. журн. – 2005. – Т.13, №13. – С.879-883.
- 29.Паклина, О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [Текст] / О.В. Паклина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21, №2. – С. 88-90.
- 30.Паклина, О.В. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы [Текст] / О.В. Паклина, Г.Г. Кармазановский, Г.Р. Сетдикова. – М.: Видар-М, 2013. – 181 с.
- 31.Панкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы [Текст] / В.А. Кубышкин [и др.] // Хирургия. – 2013. – №3. – С. 11-16.
- 32.Патютко, Ю.И. Лечение больных протоковым раком поджелудочной железы [Текст] / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т.13, №5. – С.75-81.

- 33.Патютко, Ю.И. Хирургия рака органов билио-панкреато-дуоденальной зоны [Текст] / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников. – М., 2007.
- 34.Прогностическая ценность внутриклеточных муцинов при протоковом раке поджелудочной железы [Текст] / Г.Р. Сетдикова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 99-102.
- 35.Путов, Н.В. Рак поджелудочной железы [Текст] / Н.В. Путов, Н.Н. Артемьева, Н.Ю. Коханенко. – СПб.: Питер, 2005.
- 36.Рак панкреатодуоденальной зоны (вопросы диагностики и паллиативного лечения) [Текст] / А.П. Седов [и др.]. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2008. – 168 с.
- 37.Рак поджелудочной железы: клиника, диагностика и лечение [Текст] / А.З. Альмяшев [и др.] // Актуальные проблемы клинической онкологии. – Саранск: Тип. «Красный Октябрь», 2004. – С.104.
- 38.Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.
- 39.Саклаков, В.С. Диагностика и классификация повреждений поджелудочной железы [Текст] / В.С. Саклаков // Хирургия. – 2004. – №3. – С.10-12.
- 40.Сапин, М.Р. Анатомия человека [Текст] / М.Р. Сапин. – 5-е изд. – М.: Медицина, 2001. – Т. 1. – 640 с.
- 41.Тарасенко, С.В. Случай сложной дифференциальной диагностики хронического панкреатита и рака головки поджелудочной железы [Текст] / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, А.А. Копейкин // Трудный диагноз: сб. науч. тр. / под ред. В.Г. Аристархова, М.Ф. Сауткина; РязГМУ. – Рязань, 2008. – С.225-227.
- 42.Тарасенко, С.В. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и периампулярной зоны [Текст] / С.В. Тарасенко, С.Н. Соколова, М.П. Пыленок // Диагностика и лечение больных онкологического профиля: межрегион. сб. науч. тр. / под ред. Е.П. Куликова; РязГМУ; Рязан. обл. клинич. онкол. диспансер. – Рязань, 2004. – С.214-216.

- 43.Фалин, Л.И. Эмбриология человека: атлас [Текст] / Л.И. Фалин. – М.: Медицина, 1976. –544 с.
- 44.Экспрессия виментина в опухолевых клетках раков различных органов и разного гистологического строения / И.В. Василенко [и др.] // Патология. – 2014. – №1 (30). – С. 84–86.
- 45.A case of osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas [Text] / S.H. Cho [et al.] // J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 45, № 6. – P.441-5.
- 46.A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer [Text] / T.J. Howard [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2006. – Vol. 10, № 10. – P. 1338–1345.
- 47.Adenocarcinoids tumor of extra hepatic biliary tree [Text] / M. Costantini [et al.] // Int J Surg Pathol. – 2008. – Vol.16. – P. 455–57.
- 48.Aguirre, A.J. Advances in the Genetics and Biology of Pancreatic Cancer [Text] / A.J. Aguirre, E.A. Collisson // Cancer J. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 315-320. doi: 10.1097/PPO.0000000000000286.
- 49.Ahlgren, U. The morphogenesis of the pancreatic mesenchyme is uncoupled from that of the pancreatic epithelium in IPFI/PDXI-deficient mice [Text] / U. Ahlgren, J. Jonsson, H. Edlund // J. Development. – 1996. – Vol. 122, №5. – P. 28-33.
- 50.AJCC Cancer Staging Manual [Text] / S.B. Edge [et al.]. – 7th ed. – New York: Wiley & Liss, 2011.
51. Alguacil-Garcia, A. The histologic spectrum, prognosis, and histogenesis of the sarcomatoid carcinoma of the pancreas [Text] / A. Alguacil-Garcia, L.H. Weiland // Cancer. – 1977. – Vol.39. – P. 1181-89.
52. American Cancer Society website. – URL <http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-key-statistics>. Updated June 11, 2014. Accessed September 3, 2014
- 53.Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an

- analysis of 249 cases [Text] / V. Adsay [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – Vol. 36, № 11. – P.1592-608.
54. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms [Text] / R.H. Hruban [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 977–987.
55. Andea, A. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / A. Andea, F. Sarkar, V.N. Adsay // *Mod Pathol.* – 2003. – Vol.16. – P. 996–1006.
56. Andea, A.A. Pancreatic intra-epithelial neoplasia: current clinicopathological and molecular considerations [Text] / A.A. Andea, O. Basturk, N.V. Adsay // *Curr Diagn Pathol.* – 2005. – Vol.11. – P. 80–94.
57. Anthropometric Changes in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Preoperative Therapy and Pancreatoduodenectomy [Text] / J.M. Cloyd [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – Dec 11. doi: 10.1007/s11605-017-3618-4. [Epub ahead of print]
58. Asayama, Y. Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver [Text] / Y. Asayama, T. Tajima, D. Okamoto // *Eur J Radiol.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. e120-5.
59. Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology [Text] / G. Morris-Stiff [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 746–750.
60. Association of Histopathologic Phenotype of Periapillary Adenocarcinomas With Survival [Text] / J.L. Williams [et al.] // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152, № 1. – P. 82-88. doi: 10.1001
61. Blechacz, B.R. Cholangiocarcinoma [Text] / B.R. Blechacz, G.J. Gores // *Clin Liver Dis.* – 2008. – Vol.12. – P. 131–50.
62. Brockie, E. Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma [Text] / E. Brockie, A. Anand, J. Albores-Saavedra // *Ann Diagn Pathol.* – 1998. – Vol. 2. – P. 286–92.

63. Cancer history: A predictor of IPMN subtype and dysplastic status? [Text] / R.A. Carr [et al.] // *Am J Surg.* – 2017. – Nov 13. pii: S0002-9610(17)31094-2. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.11.014. [Epub ahead of print]
64. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic-immunohistochemical classification and follow-up [Text] / H. Zhou [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P.875–882.
65. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors [Text] / M.C. Bragazzi [et al.] // *Transl Gastrointest Cancer.* – 2012. – Vol.1. – P. 21–32.
66. Chow, L.T. Signet-ring mucinous adenocarcinoma of the pancreas [Text] / L.T. Chow, W.H. Chow // *Chin. Med. Sci. J.* –1994. – Vol.9. – P. 176-8.
67. Chronic pancreatitis or pancreatic ductal adenocarcinoma? [Text] / N.V. Adsay [et al.] // *Semin Diagn Pathol.* – 2004. – Vol. 21. – P. 268–276.
68. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis [Text] / J.M. Winter [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 14. – P. 379–387.
69. Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma [Text] / M.P. Doepker [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 114, № 2. – P. 170-5. doi: 10.1002/
70. Clinicopathological Study of Carcinoma of the Ampulla of Vater with Special Reference to MUC1, MUC2 and MUC5AC Expression [Text] / M.M. Kulkarni [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol. 11, № 5. – P. EC17-EC20. doi: 10.7860/JCDR/2017/26842.9830. Epub 2017 May 1
71. Colloid carcinoma of the pancreas [Text] / N.V. Adsay [et al.] // *Am. J. Pathology.* – 2001. – Vol. 25. – P. 26-426.
72. Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer [Text] / R. Wilkowski [et al.] // *JOP.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 34-40.
73. Cubilla, A.L. Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer [Text] / A.L. Cubilla, P.J. Fitzgerald // *Cancer Res.* – 1976. – Vol. 36. – P. 2690–8.

74. Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years [Text] / B.K. Goh [et al.] // *Am J Surg.* – 2006. – Vol. 192. – P. 148–154.
75. Dhakhwa, R. Histopathologic Analysis of Pancreaticoduodenectomy Specimen [Text] / R. Dhakhwa, N. Kafle // *J Nepal Med Assoc.* – 2016. – Vol. 55, № 204. – P. 79-85
76. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater [Text] / W. Kimura [et al.] // *Jpn J Cancer Res.* – 1994. – Vol. 85. – P.161–166.
77. Differentiation and prognostic markers in ampullary cancer: Role of p53, MDM2, CDX2, mucins and cytokeratins [Text] / I. Perysinakis [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2016. – Vol. 212, № 11. – P. 1039-1047. doi: 10.1016
78. Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis by PAM4 immunohistochemistry [Text] / C. Shi [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2014. – Vol. 138. – P.220–8.
79. Disease Spectrum of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm with an Associated Invasive Carcinoma [Text] / Mee Joo Kang [et al.] // *J. Pancreas.* – 2013.
80. Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies? [Text] / M.G. Hurtuk [et al.] // *Am J Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 348–352.
81. Does the surgical waiting list affect pathological and survival outcome in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma? [Text] / G. Marchegiani [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2017. – Nov 27. pii: S1365-182X(17)31130-9. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.017. [Epub ahead of print]
82. Dougan, S.K. The Pancreatic Cancer Microenvironment [Text] / S.K. Dougan // *Cancer J.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 321-325. doi: 10.1097/PPO.0000000000000288.
83. Downstream of mutant KRAS, the transcription regulator YAP is essential for neoplastic progression to pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / W. Zhang [et al.] // *Science Signaling.* – 2014. – Vol. 7, № 324. – P.ra42. DOI: 10.1126/scisignal.2005049.

84. Duct- and Acinar-Derived Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Show Distinct Tumor Progression and Marker Expression [Text] / R.M.M. Ferreira [et al.] // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 966-978. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.093.
85. Duct changes and K-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution [Text] / J. Lüttges [et al.] // *Virchows Arch.* – 1999. – Vol. 435. – P. 461–8.
86. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer [Text] / T.A. Brentnall [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol.131. – P. 247–55.
87. Ehdai, B. Synergistic action of Smad4 and Pten in suppressing pancreatic ductal adenocarcinoma formation in mice [Text] / B. Ehdai, N. Ohara // *Oncogene.* – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 674-86.
88. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation [Text] / A.D. Rhim [et al.] // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, № 1-2. – P. 349-61.
89. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors [Text] / H.R. Shin [et al.] // *Cancer Sci.* – 2010. – Vol. 101. – P. 579–85.
90. Everhart, J.E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas [Text] / J.E. Everhart, C.E. Ruhl // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 1134-44.
91. Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma [Text] / J.S. Park [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 95. – P.286–290.
92. Factors, predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience [Text] / N. Dusch [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2014. – Vol.18. – P. 674–681.
93. Fischer, H.P. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater [Text] / H.P. Fischer, H. Zhou // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2004. – Vol. 11. – P. 301–309.
94. Five key lncRNAs considered as prognostic targets for predicting Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [Text] / J. Song [et al.] // *J Cell Biochem.* – 2017. – Dec 13. doi: 10.1002/jcb.26598. [Epub ahead of print]

95. Freeny, P.C. Moving beyond morphology: new insights into the characterization and management of cystic pancreatic lesions [Text] / P.C. Freeny, M.D. Saunders // *Radiology*. – 2014. – Vol. 272. – P. 345–363.
96. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry [Text] / K. Maruyama [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 51–66.
97. Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [Text] / R.F. Dunne [et al.] // *Hematol Oncol Clin North Am*. – 2015. – Vol. 29, №4. – P. 595–608.
98. Giant cell tumor ("osteoclastoma") of the pancreas: a tumor of epithelial origin [Text] / R.W. Trepeta [et al.] // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48 (Suppl. 9). – P. 2022–8.
99. Global cancer statistics [Text] / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J Clin*. – 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.
100. Global Cancer Statistics, 2002 [Text] / D. Max Parkin [et al.] // *CA Cancer J Clin*. – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
101. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update [Text] / S.A. Khan [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – P. 1657–1669.
102. Halling, K.C. Fluorescence in situ hybridization in diagnostic cytology [Text] / K.C. Halling, B.R. Kipp // *Hum Pathol*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1137–44.
103. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas [Text] / G. Klöppel [et al.]. – Berlin: Springer-Verlag, 1996.
104. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions [Text] / P. Ruemmele [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2009. – Vol. 33. – P. 691–704.
105. Hruban, R.H. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs [Text] / R.H. Hruban, N. Fukushima // *Mod Pathol*. – 2007. – Vol. 20. – P. S61–S70.
106. Hruban, R.H. Tumors of the pancreas: AFIP Atlas of tumor pathology [Text] / R.H. Hruban, M.B. Pitman, D.S. Klimstra. – Washington, 2007. – Series 4.
107. Imaging mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / N.S. Gandhi [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2017. – Oct 16. doi: 10.1007/s00261-017-1330-1. [Epub ahead of print]

108. Imaging of intraductal tubular tumors of the pancreas [Text] / K.Ishigami [et al.] // Am J Roentgenol. – 2008. – Vol. 191. – P. 1836-1840.
109. Imbalance of desmoplastic stromal cell numbers drives aggressive cancer processes Journal of Pathology [Text] / R. Kadaba [et al.] // J Pathol. – 2013. – Vol. 230. – P. 107–117.
110. Immunohistochemical Classification of Ampullary Carcinomas: Critical Reappraisal Fails to Confirm Prognostic Relevance for Recently Proposed Panels, and Highlights MUC5AC as a Strong Prognosticator [Text] / Y. Xue [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2017. – Vol. 41, № 7. – P. 865-876. doi: 10.1097/PAS.0000000000000863.
111. Important prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater [Text] / M.C. Lowe [et al.] // Am Surg. – 2009. – Vol. 75. – P. 754–760.
112. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis [Text] / K. Burak [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, № 3. – P. 523-6.
113. Increased prevalence of precursor lesions in familial pancreatic cancer patients [Text] / C. Shi [et al.] // Clin Cancer Res. – 2009. – Vol. 15. – P. 7737–7743.
114. Intestinal-type and Pancreatobiliary-type Adenocarcinomas: How Does Ampullary Carcinoma Differ from Other Periampullary Malignancies? [Text] / A. Westgaard [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2013. – Vol. 20. – P. 430–439.
115. Intraductal and cystic tubulopapillary adenocarcinoma of the pancreas--a possible variant of intraductal tubular carcinoma [Text] / I. Königsrainer [et al.] // Pancreas. – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 92-95.
116. Intraductal oncocytic papillary neoplasms of the pancreas [Text] / N.V. Adsay [et al.] // Am J Surg Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 980–94.
117. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology [Text] / C.M. Schmidt [et al.] // Ann Surg. – 2007. – Vol. 246. – P. 644-651.

118. 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 [Text] / F. Sessa [et al.] // *Virchows Arch.* – 1994. – Vol. 425. – P. 357-673.
119. Intraductal tubular adenocarcinoma of the pancreas diagnosed before surgery by transpapillary biopsy: case report and review [Text] / K. Ito [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 61. – P. 325-329.
120. Intraductal tubular carcinoma in an adenoma of the main pancreatic duct of the pancreas head [Text] / K. Itatsu [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 702-705.
121. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas on fine needle aspiration: Case Report with Differential Diagnosis [Text] / H. Guan [et al.] // *Diagn Cytopathol.* – 2012. – August 4. DOI: 10.1002/dc.22894
122. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic study of 6 cases [Text] / X.-Y. Chang [et al.] // *Chinese Journal of Pathology.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 248-251.
123. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms [Text] / H. Yamaguchi [et al.] // *Am J SurgPathol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1164–1172.
124. Intrapancreatic distal common bile duct carcinoma: Analysis, staging considerations, and comparison with pancreatic ductal and ampullary adenocarcinomas [Text] / R.S. Gonzalez [et al.] // *Mod Pathol.* – 2016. – Vol. 29, № 11. – P. 1358-1369. doi: 10.1038/modpathol.
125. Ishida, M. Characteristic clinicopathological features of the types of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas [Text] / M. Ishida // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 348-35.
126. Khan, S.A. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma [Text] / S.A. Khan, M.B. Toledano, S.D. Taylor-Robinson // *HPB.* – 2008. – Vol. 10. – P. 77–82.

127. Kimura, W. Neoplastic diseases of the papilla of Vater [Text] / W. Kimura, N. Futakawa, B. Zhao // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2004. – Vol. 11. – P.223–231.
128. Klimstra, D. K-ras mutations in pancreatic ductal proliferative lesions [Text] / D. Klimstra, D.S. Longnecker // *Am J Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 1547–50.
129. Klöppel, G. Chronic Pancreatitis and the Differential Diagnosis Versus Pancreatic Cancer [Text] / G. Klöppel, N. Volkan Adsay // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* – 2009. – Vol. 133, № 3. – P. 382-387.
130. Kloppel, G. Pancreatic, non-endocrine tumours [Text] / G. Klöppel // *Pancreatic pathology.* – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984. – P.79-113.
131. KRAS mutation as a prognostic factor in ampullary adenocarcinoma: a meta-analysis and review [Text] / B.J. Kim [et al.] // *J. Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 36. – P. 58001-58006. doi: 10.18632
132. KRAS2 mutations in human pancreatic acinar–ductal metaplastic lesions are limited to those with PanIN: implications for the human pancreatic cancer cell of origin [Text] / C. Shi [et al.] // *Mol Cancer Res.* – 2009. – Vol. 7. – P. 230–236.
133. Lack, E.E. Pathology of the pancreas, gallbladder, extrapancreatic biliary tract and ampullary region [Text] / E.E. Lack. – Oxford, 2003. – 586 p.
134. Lazaridis, K.N. Cholangiocarcinoma [Text] / K.N. Lazaridis, G.J. Gores // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1655–67.
135. Liu, B. Neural invasion in pancreatic carcinoma [Text] / B. Liu, K.Y. Lu // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 469–476.
136. Local recurrence of pancreatic cancer after primary surgical intervention: how to deal with this devastating scenario? [Text] / I.D. Kyriazanos [et al.] // *Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 20. – P. e133–e142.
137. Longnecker, D.S. The quest for preneoplastic lesions in the pancreas [Text] / D.S. Longnecker // *Arch Pathol Lab Med.* – 1994. – Vol. 118. – P. 226.
138. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes [Text] / M. Sierzega [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 100. – P. 19–24.

139. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: Clinicopathologic features and surgical outcomes [Text] / K. Hirohashi [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – Vol. 49. – P. 326–9.
140. Matricellular proteins and survival in patients with pancreatic cancer: A systematic review [Text] / S. Fiorino [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Nov 4. pii: S1424-3903(17)30860-8. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.001. [Epub ahead of print]
141. Mesenchymal stem cells regulate epithelial–mesenchymal transition and tumor progression of pancreatic cancer cells [Text] / A. Kabashima-Niibe [et al.] // *Cancer Sci*. – 2013. – Vol. 104. – P. 157–164.
142. Molecular and cellular mechanisms of chemoresistance in pancreatic cancer [Text] / A. Adamska [et al.] // *Adv Biol Regul*. – 2017. – Nov 22. pii: S2212-4926(17)30176-8. doi: 10.1016/j.jbior.2017.11.007. [Epub ahead of print]
143. Molecular biology of pancreatic cancer [Text] / M. Zavoral [et al.] // *Molecular biology of pancreatic cancer*. – 2011. – Vol.17, № 24. – P. 2897–2908.
144. Moskaluk, C.A. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma [Text] / C.A. Moskaluk, R.H. Hruban, S.E. Kern // *Cancer Res*. – 1997. – Vol. 57. – P. 2140–3.
145. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas [Text] / Y. Kitagawa [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 12-18.
146. Mürköster, S. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta [Text] / S. Mürköster, K. Wegehenkel, A. Arlt // *Cancer Res*. – 2004. – Vol. 64, № 4. – P. 1331-7.
147. Myofibroblasts are responsible for the desmoplastic reaction surrounding human pancreatic carcinomas [Text] / T.W. Yen [et al.] // *Surgery*. – 2002. – Vol. 131. – P. 129.
148. Nai, G.A. Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas associated with mucus-secreting adenocarcinoma. Case report and discussion of the histogenesis

- [Text] / G.A. Nai, E. Amico, V.R. Gimenez // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5. – P.279-284.
149. Nodal involvement as an indicator of postoperative liver metastasis in carcinoma of the papilla of Vater [Text] / T. Moriya [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. – 2006. – Vol. 13. – P. 549–555.
150. Non-ampullary-duodenal carcinomas: clinicopathologic analysis of 47 cases and comparison with ampullary and pancreatic adenocarcinomas [Text] / Y. Xue [et al.] // *Mod Pathol*. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 255-266. doi: 10.1038/modpathol
151. Nugent, F.W. Adjuvant and neoadjuvant therapy in curable pancreatic cancer [Text] / F.W. Nugent, K. Stuart // *Surg Clin North Am*. – 2010. – Vol. 90. – P. 323–339.
152. Ohhashi, K. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer (abstr) [Text] / K. Ohhashi, Y. Murakami, T. Takekoshi // *Prog Diagn Endosc*. – 1982. – Vol. 20. – P. 348-512.
153. Olnes, M.J. A review and update on cholangiocarcinoma [Text] / M.J. Olnes, R. Erlich // *Oncology*. – 2004. – Vol. 66. – P. 167–79.
154. Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas with ductal adenocarcinoma: case report with novel data on histogenesis [Text] / T. Hansen [et al.] // *J.Pancreas*. – 2002. – Vol. 5, № 3. – P.317-20.
155. Osteoclastoid giant cell carcinoma of the pancreas [Text] / L.F. Fernández García [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2003. – Vol. 95, № 4. – P. 292-5.
156. Palliative pancreaticoduodenectomy in pancreatic and periampullary adenocarcinomas [Text] / S.-E. Wang [et al.] // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41. – P. 882–887.
157. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome [Text] / W. Hartwig [et al.] // *Ann Surg*. – 2011. – Vol. 254, № 2. – P. 311–9.

158. Pancreatic development and maturation of the islet  $\beta$ -cell studies of pluripotent islet cultures [Text] / Ole D. Madsen [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1996. – Vol. 242, №3. – P. 435-445.
159. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men [Text] / N.A. Ottenhof [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2009. – Vol. 133. – P. 375–381.
160. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated [Text] / B. Sipos [et al.] // *Pancreatology.* – 2009. – Vol. 9. – P. 45–54.
161. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions [Text] / R.H. Hruban [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 579-86.
162. Pancreatic Adenocarcinoma Therapeutic Targets Revealed by Tumor-Stroma Cross-Talk Analyses in Patient-Derived Xenografts [Text] / R. Nicolle [et al.] // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 21, № 9. – P. 2458-2470. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.003.
163. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma [Text] / A. Westgaard [et al.] // *BMC Cancer.* – 2008. – №.8. – P.170.
164. Pathologic Subtypes of Ampullary Adenocarcinoma: Value of Ampullary MDCT for Noninvasive Preoperative Differentiation [Text] / A.M. Ivanovic [et al.] // *Am J Roentgenol.* – 2017. – Vol. 208, № 3. – P. W71-W78.
165. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept [Text] / Y. Nakanuma [et al.] // *World J Hepatol.* – 2010. – Vol. 2, № 12. – P. 419-27.
166. Pelosi, E. Pancreatic Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells [Text] / E. Pelosi, G. Castelli, U. Testa // *Biomedicines.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. pii: E65. doi: 10.3390/biomedicines5040065. Review.
167. Periampullary cancers: are there differences? [Text] / J.M. Sarmiento [et al.] // *Surg Clin North Am.* – 2001. – Vol. 81, № 3. – P. 543–555.

168. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductaladenocarcinoma [Text] / M.A. Lowery [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2017. – Vol. 89. – P. 19-26. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.004. [Epub ahead of print]
169. Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications [Text] / I. Kohler [et al.] // *Am J Clin Pathol*. – 2012. – Vol. 135. – P. 202–211.
170. Pittman, M.E. Classification, Morphology, Molecular Pathogenesis, and Outcome of Premalignant Lesions of thePancreas [Text] / M.E. Pittman, R. Rao, R.H. Hruban // *Arch Pathol Lab Med*. – 2017. – Vol. 141, № 12. – P. 1606-1614. doi: 10.5858/arpa.2016-0426-RA. Review.
171. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition [Text] / C. Bassi [et al.] // *Surgery*. – 2005. – Vol.138, № 1. – P. 8–13.
172. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer [Text] / H.P. Hsu [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2007. – Vol.14. – P.50–60.
173. Predictors of clinical outcomes of resected ampullary adenocarcinoma: a single-institution experience [Text] / A. Lazaryan [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2011. – Vol. 37. – P. 791–797.
174. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma [Text] / R.D. Kim [et al.] // *J Am Coll Surg*. – 2006. – Vol. 202. – P.112–119.
175. Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced PancreaticCancer who Underwent Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX [Text] / T. Michelakos [et al.] // *Ann Surg*. – 2017. – Dec 7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002600. [Epub ahead of print]
176. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy [Text] / I. Hatzaras [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2010. – Vol. 17. – P. 991–997.

177. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer [Text] / A. Chawla [et al.] // HPB (Oxford). – 2017. – Dec 5. pii: S1365-182X(17)31124-3. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.011. [Epub ahead of print]
178. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas [Text] / F.A. Wenger [et al.] // Dig Surg. – 2000. – Vol.17. – P.29–35.
179. Prognostic Impact of Circulating Tumor Cells in Patients with Ampullary Cancer [Text] / B. Sun [et al.] // J Cell Physiol. – 2017. – Dec 7. doi: 10.1002/jcp.26353. [Epub ahead of print]
180. Prognostic impact of perineural invasion following pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma [Text] / T. Sudo [et al.] // Dig Dis Sci. – 2008. – Vol. 53. – P. 2281–2286.
181. Prognostic relevance of lymph node status for patients with ampullary adenocarcinoma after radical resection followed by adjuvant treatment [Text] / J. Kwon [et al.] // Eur J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 43, № 9. – P. 1690-1696. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.024. Epub 2017 Jun 15.
182. Radical nerve dissection for the carcinoma of head of pancreas: report of 30 cases [Text] / Lin Qing [et al.] // Chin J Cancer Res. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 429–434.
183. Regulation of Proliferation by a Mitochondrial Potassium Channel in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells [Text] / R. Peruzzo [et al.] // Front Oncol. – 2017. – Vol. 7. – P. 239. doi: 10.3389/fonc.2017.00239. eCollection 2017.
184. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma [Text] / S. Kozuka [et al.] // Cancer. – 1979. – Vol. 43. – P. 1418–28.
185. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators [Text] / T.A. Sohn [et al.] // J. Gastrointest Surg. – 2000. – Vol. 4. – P. 567–579.
186. Retrospective study of ampullary adenocarcinomas: overall survival and responsiveness to fluoropyrimidine based chemotherapy [Text] / Z.V.G. Jiang [et al.]

- // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – P. 2349–2353.  
doi:10.1093/annonc/mdt191
187. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [Text] / S. Fritz [et al.] // *Br J Surg*. – 2011. – Vol. 98. – P. 104–110.
188. Sadler, T.W. *Langman's medical embryology* [Text] / T.W. Sadler. – 17th ed. – Baltimore: Williams and Williams, 1995. – 460 p.
189. Savagner, P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition [Text] / P. Savagner // *Bioessays*. – 2001. – Vol. 23, № 10. – P. 912-23.
190. Shaib, Y. The epidemiology of cholangiocarcinoma [Text] / Y. Shaib, H.B. El-Serag // *Semin Liver Dis*. – 2004. – Vol. 24. – P. 115–25.
191. Signet ring cell carcinoma of the pancreas: a case report [Text] / M. Marcy [et al.] // *Ann Pathol*. – 2002. – Vol. 22 (Suppl. 4). – P. 314-6.
192. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: report of a case [Text] / T. Akatsu [et al.] // *Surg Today*. – 2007. – Vol.37. – P.1110-4.
193. Singh, M. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications [Text] / M. Singh, A. Maitra // *Pancreatology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 9–19.
194. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless [Text] / S. Fritz [et al.] // *Ann Surg*. – 2012. – Vol. 256. – P. 313–320.
195. Staging of pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and unresectable disease [Text] / E.V. Soloff [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2017. – Dec 2. doi: 10.1007/s00261-017-1410-2. [Epub ahead of print]
196. Stathis, A. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges [Text] / A. Stathis, M.J. Moore // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 7. – P. 163–172.

197. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [Text] / S.T. Chary [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 1500-74.
198. Sumi, S. Frontiers of pancreas regeneration [Text] / S. Sumi, K. Tamura // *J. Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2000. – Vol. 7, №3. – P. 286-294.
199. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / J. Kleeff [et al.] // *Ann Surg*. – 2009. – Vol. 245. – P. 566–572.
200. Surgery for small and asymptomatic branch-duct IPMNs [Text] / C.F. Fernandez-del Castillo [et al.] // *Ann Surg*. – 2014. – Vol. 259. – P. e47.
201. Surveillance of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with and without pancreatectomy with special reference to the incidence of concomitant pancreatic ductaladenocarcinoma [Text] / K. Date [et al.] // *Surgery*. – 2017. – Dec 5. pii: S0039-6060(17)30687-6. doi: 10.1016/j.surg.2017.09.040.
202. Survival in ampullary cancer: potential role of different KRAS mutations [Text] / N.P. Valsangkar [et al.] // *Surgery*. – 2015. – Vol. 157, № 2. – P. 260-8. doi: 10.1016
203. Survival prediction in pancreatic cancer patients with no distant metastasis: a large-scale population-based estimate [Text] / N. Pu [et al.] // *Future Oncol*. – 2017. – Dec 11. doi: 10.2217/fon-2017-0380. [Epub ahead of print]
204. Synchronous occurrence of carcinoid, signet-ring cell carcinoma and heterotopic pancreatic tissue in stomach: A case report and literature review [Text] / L. Yang [et al.] // *J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 12, № 44. – P.7216-20.
205. Tampi, C.S. Reporting the margin in pancreaticoduodenectomies: R0 versus R1 [Text] / C.S. Tampi, S. Nilkanth, P. Jagannath // *Indian J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 81-87. doi: 10.1007/s12664-017-0742-8.
206. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / M. Erkan [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2008. – Vol. 6. – P. 1155–1161.
207. The clinical utility of immunoglobulin G4 in the evaluation of autoimmune pancreatitis andpancreatic adenocarcinoma [Text] / L.M. Pak [et al.] // *HPB*

- (Oxford). – 2017. – Oct 9. pii: S1365-182X(17)30955-3. doi: 10.1016/j.hpb.2017.09.001. [Epub ahead of print]
208. The clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis [Text] / Y.H. Roh [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – Vol. 54. – P. 1641–1644.
209. The Efficacy of Preoperative Adjuvant Treatment for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based on the Resectability Criteria according to JPS 7th [Text] / T. Shinkai [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2017. – Vol. 44, № 10. – P. 837-844.
210. The histopathologic type predicts survival of patients with ampullary carcinoma after resection: A meta-analysis [Text] / Y. Zhou [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 273-278. doi: 10.1016
211. The Impact of Positive Resection Margins on Survival and Recurrence Following Resection and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [Text] / P. Ghaneh [et al.]; European Study Group for Pancreatic Cancer // *Ann Surg*. – 2017. – Oct 24. doi: 10.1097/SLA.0000000000002557. [Epub ahead of print]
212. The K-ras mutation pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma usually is identical to that in associated normal, hyperplastic, and metaplastic ductal epithelium [Text] / J. Lüttges [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 85. – P. 1703–10.
213. The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006 [Text] / C. Verslype [et al.] // *Ann Oncol*. – 2007. – Vol. 18 (Suppl. 7). – P. vii1–vii10.
214. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer [Text] / M. Sierzega [et al.] // *Pancreas*. – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 240–5.
215. Thiery, J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression [Text] / J.P. Thiery // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 442-54.

216. To systematize the concept of "surgical margin" with ductal carcinoma pancreas to determine the prognostic value of regional lymph node and perineural invasion in these patients [Text] / I. Esposito [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P.1651–1660.
217. Tripeptidyl Peptidase II Is Required for c-MYC-Induced Centriole Overduplication and a Novel Therapeutic Target in c-MYC-Associated Neoplasms [Text] / S. Duensing [et al.] // *Genes Cancer*. – 2010. – Vol. 1, № 9. – P.883-92.
218. Tumor budding is a prognostic factor linked to epithelial mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma. Study report and literature review [Text] / E. Chouat [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Nov 21. pii: S1424-3903(17)30885-2. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.010. [Epub ahead of print]
219. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival [Text] / J.T. Carter [et al.] // *J Am Coll Surg*. – 2008. – Vol. 207. – P.210–218.
220. Venkatesan, P. Biomarkers for subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / P. Venkatesan // *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. e718.
221. Verbeke, C.S. Resection margins in pancreatic cancer [Text] / C.S. Verbeke // *Pathologie*. – 2013. – Vol. 34. – P. 241-7.
222. Waters, A.M. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer [Text] / A.M. Waters, C.J. Der // *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2017. – Dec 11. pii: a031435. doi: 10.1101/cshperspect.a031435. [Epub ahead of print]
223. Weber, M. Profiles of DNA methylation in normal and cancer cells [Text] / M. Weber // *Med Sci (Paris)*. – 2008. – Vol.24. – P.731–734.
224. WHO classification of tumours of the digestive system // Squamous cell carcinoma of the oesophagus / eds: F.T. Bosman [et al.]. – 4th edn. – Lyon: IARC Press. – P. 18–24.

225. Xu, X. Synergistic action of Smad4 and Pten in suppressing pancreatic ductal adenocarcinoma formation in mice [Text] / X. Xu, B. Ehdaie, N. Ohara // *Oncogene*. – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 674-86.
226.  $\alpha$ -Smooth muscle actin expressing stroma promotes an aggressive tumor biology in pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / H. Fujita [et al.] // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 1254–1262.

## ПРОТОКОЛ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### протоковый рак ПЖ

Ф.И.О.

История болезни

№ гистологии

Дата операции

Пол

 М  Ж

Возраст

.

#### МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задняя

Передняя

Медиальная

Верхняя

Первичная опухоль

размер

Общий желчный проток

.

Главный панкреатический проток

Добавочный/

Санторини проток

ТИП впадения

 V-тип

 U-тип

 Y-тип

 в ОЖП на расстоянии от БДС см

Вариант взаимодействия протоков поджелудочной железы

 А

 В 1

 С

 D


Дополнения

**Распространение опухоли**

опухоль в пределах поджелудочной железы;

опухоль инфильтрирует ампулу фатерова соска или сфинктер Одди;

опухоль инфильтрирует стенку двенадцатиперстной кишки;

опухоль инфильтрирует парапанкреатические мягкие ткани:  
(указать локализацию)

опухоль инфильтрирует соседние органы или структуры:  
\_\_\_\_\_ (указать локализацию)

---

**Степень радикальности резекции**

R0 \_\_\_\_\_ мм;  R1 \_\_\_\_\_ мм;  R2;

**Позитивный(ые) край (ая) резекции**

срез общего желчного протока;

срез главного панкреатического протока и ткани поджелудочной железы;

срез задней поверхности поджелудочной железы;

срез передней поверхности поджелудочной железы;

срез верхней поверхности поджелудочной железы;

срез медиальной поверхности поджелудочной железы;

другое \_\_\_\_\_;

**Периневральная инвазия**

интрапанкреатическая  панкреатическая вне опухольная  экстрапанкреатическая

общее количество: \_\_\_\_\_  позитивные: \_\_\_\_\_  ЛУ+/ЛУобщ=

ЛУ передняя поверхность  всего \_\_\_\_\_  позитивные \_\_\_\_\_

**Регионарные лимфатические узлы**

ЛУ задняя поверхность  всего \_\_\_\_\_  позитивные \_\_\_\_\_

ЛУ верхняя поверхность  всего \_\_\_\_\_  позитивные \_\_\_\_\_

**Тип распространения**

прямое  локорегионарное  смешанное

**Отдаленные метастазы**

Mx  M0  M1 локализация \_\_\_\_\_

**Стадия**

pT \_\_\_\_\_; pN \_\_\_\_\_; pM \_\_\_\_\_;

**Иммунофенотип**

Муцин 1 типа  Муцин 2 типа  Муцин 5AC типа

**Дополнительно**

панкреатическая интраэпителиальная неоплазия: PanIn \_\_\_\_\_;

хронический панкреатит;  другое \_\_\_\_\_;

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Дата исследования

**Патологоанатом:**

**ПРОТОКОЛ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

**ампулярная карцинома**

Ф.И.О.

История болезни

№ гистологии  
Дата операции

Пол  М  Ж

Возраст

**МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Макроскопическая классификация  интраампулярная;  периапулярная;  
 смешанная экзофитная;  смешанная изъязвленная;

Первичная опухоль размер  Инвазивный компонент см  
 Не инвазивный компонент см

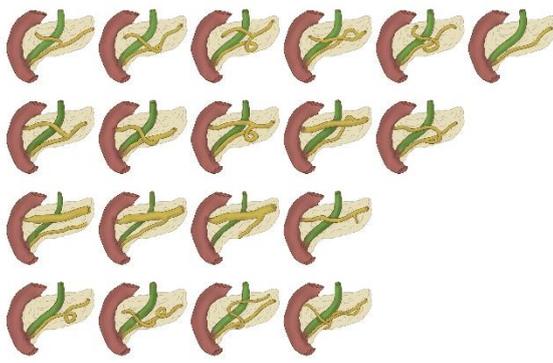
Общий желчный проток

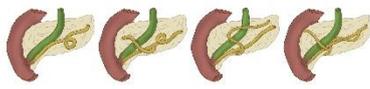
Главный панкреатический проток

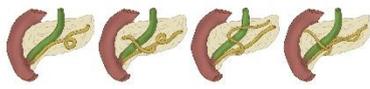
Добавочный/Санторини проток

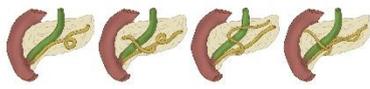
ТИП впадения  V-тип  U-тип  Y-тип  в ОЖП на расстоянии от БДС см

**Вариант взаимодействия протоков поджелудочной железы**

A 

B 1 

C 

D 

Дополнения

**МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Распространение опухоли**

опухоль ограничена ампулой фатерова соска или сфинктера Одди;

опухоль инфильтрирует стенку двенадцатиперстной кишки;

опухоль инфильтрирует поджелудочную железу;

опухоль инфильтрирует перипанкреатические мягкие ткани:

\_\_\_\_\_ (указать локализацию)

опухоль инфильтрирует соседние органы или структуры:

\_\_\_\_\_ (указать локализацию)

**Степень радикальности резекции**

R0 \_\_\_\_\_ мм;  R1 \_\_\_\_\_ мм;  R2;

**Позитивный(ые) край(ая) резекции**

края резекции ДПК

срез задней поверхности поджелудочной железы;

срез передней поверхности поджелудочной железы;

срез верхней поверхности поджелудочной железы;

срез медиальной поверхности поджелудочной железы;

другое \_\_\_\_\_;

**Периневральная инвазия**

есть  нет

**Регионарные лимфатические узлы**

общее количество: \_\_\_\_\_  позитивные: 0

**Отдаленные метастазы**

Mx  M0  M1 локализация \_\_\_\_\_

**Стадия**

\_\_\_ pT ; pN ; pM ;

**Иммунофенотип**

Муцин 1 типа  Муцин 2 типа  Муцин 5AC типа

кишечный тип;  панкреатобилиарный тип;

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

.

Дата исследования

**Патологоанатом:** .

**ПРОТОКОЛ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ**  
**карцинома общего желчного протока**

Ф.И.О.

История болезни

№ гистологии

Дата операции

**Пол**  М  Ж **Возраст** \_\_\_\_\_

**Локализация в ОЖП**  экстрапанкреатическая  интрапанкреатическая  другое \_\_\_\_\_

**Первичная опухоль** **Размер** \_\_\_ см х \_\_\_ см х \_\_\_ см  
 полиповидная  узловая  сдавливающая **Grade**  
 диффузно-инфильтративная  Gx  G1  G2  G3  G4

**Распространение опухоли**  
 карцинома in situ  
 опухоль ограничена желчными протоками  
 опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока  
 опухоль инфильтрирует стенку двенадцатиперстной кишки  
 опухоль инфильтрирует ткань поджелудочной железы  
 опухоль распространяется на желчный пузырь  
 другое \_\_\_\_\_

**Степень радикальности резекции**  R0 \_\_\_\_\_ мм;  R1 \_\_\_\_\_ мм;  R2;

**Позитивный(ые) край (ая) резекции**  
 срез общего желчного протока;  
 срез главного панкреатического протока и ткани поджелудочной железы;  
 срез поверхности поджелудочной железы \_\_\_\_\_;  
 другое \_\_\_\_\_;

**Периневральная инвазия**  интрапанкреатическая  панкреатическая вне опухолевая  экстрапанкреатическая

**Регионарные лимфатические узлы**  общее количество: \_\_\_\_\_  позитивные: \_\_\_\_\_

**Отдаленные метастазы**  Mx  M0  M1 локализация \_\_\_\_\_

**Стадия** \_\_\_\_\_ pT; pN; pMx;

**Иммунофенотип**  Муцин 1 типа  Муцин 2 типа  Муцин 5AC типа

**Дополнительно**  
 первичный склерозирующий холангит;  
 билиарные камни  хронический панкреатит;  другое \_\_\_\_\_;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ