

Л.М. Захарцева<sup>1</sup>  
 В.М. Копчак<sup>2</sup>  
 М.В. Дятел<sup>1</sup>  
 Е.А. Пекур<sup>1</sup>  
 К.В. Копчак<sup>2</sup>  
 Л.А. Перерва<sup>2</sup>  
 А.А. Квасивка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Киевский городской  
 клинический онкологический  
 центр МЗ Украины

<sup>2</sup>ГУ «Национальный институт  
 хирургии и трансплантологии  
 им. А.А. Шалимова»  
 НАМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** солидно-  
 псевдопапиллярная  
 неоплазия поджелудочной  
 железы, клиническая  
 характеристика, морфология,  
 иммуногистохимический  
 профиль, критерии  
 малигнизации.

## СОЛИДНО- ПСЕВДОПАПИЛЛЯРНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Солидно-псевдопапиллярная неоплазия поджелудочной железы (СПНПЖ) — редкое заболевание; гистологическое строение и иммуногистохимический профиль этой опухоли варьируют; отсутствуют четкие критерии малигнизации. В настоящее время СПНПЖ относится к новообразованиям с неясным злокачественным потенциалом. Цель: изучение клинической и морфологической характеристики СПНПЖ для формирования на этой основе критериев диагностики этого заболевания. Объект и методы: проанализированы клинические данные, гистологические и иммуногистохимические особенности СПНПЖ 6 пациентов (5 женщин, 1 мужчина) в возрасте от 13 до > 40 лет (средний возраст 31,5 года). Результаты: анамнестические и клинические данные, локализация и размер опухоли варьировали (последний — от 3–4 до 11–12 см с распространением за пределы органа). Гистологическое строение СПНПЖ характеризуется наличием кист с папиллярными разрастаниями внутри и участками солидного строения. Отличительной гистологической чертой СПНПЖ является отсутствие атипичи клеток. Во всех случаях заболевания выявлена экспрессия белков Cytokeratin pan, Cytokeratin 7, Chromogranin A, Synaptophysin разной интенсивности, в одном случае — экспрессия S-100. Уровень экспрессии Ki-67 колебался от 2 до 80% опухолевых клеток (медиана 9%). Вывод: критерии малигнизации СПНПЖ требуют дальнейшего изучения с увеличением количества наблюдений. В настоящее время СПНПЖ следует отнести к опухолям с неясным злокачественным потенциалом.*

Солидно-псевдопапиллярная неоплазия поджелудочной железы (СПНПЖ) — довольно редкое заболевание. В структуре всех опухолей поджелудочной железы (ПЖ) болезнь составляет 2,5%, среди панкреатических кистозных опухолей — 5%, а среди экзокринных опухолей органа — 1–2% [1, 2]. Эта опухоль впервые описана более 50 лет назад [3], но до конца еще не изучена. Известно, что в 90% случаев СПНПЖ возникает у женщин в возрасте от 21 до 38 лет [1, 4–7].

Существует ряд синонимов СПНПЖ: солидно-кистозная опухоль, папиллярно-кистозная опухоль, папиллярная эпителиальная неоплазма, папиллярная цистнеоплазма, солидная папиллярная эпителиальная неоплазма, солидная цистацинарная опухоль, папиллярная солидная неоплазма, папиллярная цисткарцинома, солидная цистпапиллярная опухоль, солидная псевдопапиллярная опухоль или карцинома, опухоль Грубера — Франца. В классификации ВОЗ (1996 г.) это заболевание получило название Solid pseudopapillary neoplasm (SPN), то есть солидная псевдопапиллярная неоплазия [8], и соответственное кодирование: ICD-O code 8452/1 — для доброкачественной и 8452/3 — для злокачественной СПНПЖ. Следует отметить, что, по данным литературы, нет четких гистологических критериев этой опухоли и ее малигнизации [2].

СПНПЖ может поражать любой отдел ПЖ, но чаще локализуется в хвосте. В литературе описано

небольшое количество случаев с различной частотой локализации СПНПЖ в органе. Так, по данным ретроспективного анализа с участием 18 пациентов с СПНПЖ, в 9 случаях опухоль располагалась в головке, в 7 — в хвосте и только в 2 — в теле ПЖ [5]. Другая группа авторов при исследовании 10 случаев СПНПЖ получила следующий результат: у 50% больных опухоль находилась в хвосте, у 40% — в теле и только у 10% — в головке ПЖ [1].

СПНПЖ, как правило, имеет благоприятное клиническое течение. Метастазы и рецидивы отмечают приблизительно в 15% случаев [9]. Причем наиболее часто метастазы выявляют в печени [5, 10]. В основном метастаз единичный, он медленно растет и подлежит хирургическому удалению. Таким образом, радикальное удаление опухоли и ее метастазов (при наличии) является правильной стратегией выбора лечения, приводит к относительно благоприятному клиническому прогнозу даже при большом размере новообразования [2, 5, 6, 11, 12].

Ввиду того, что СПНПЖ достигает большого объема, содержит очаги некроза, кровоизлияния, иногда прорастает в стенку сосудов и окружающие органы, эту опухоль часто путают с аденокарциномой ПЖ, которая имеет значительно худший клинический прогноз и лечится с применением химиотерапии.

Целью данной работы является изучение клинической и морфологической характеристики СПНПЖ, формирование на ее основе критериев диагностики заболевания, что позволит повысить эффективность лечения пациентов.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы клинические данные, а также морфологические, иммуногистохимические особенности СПНПЖ 6 больных, обследование и лечение которых проведено в Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины. Опухоли верифицировали в патологоанатомическом отделении Киевского городского клинического онкологического центра.

За период с 2011 по 2014 г. выявлено 6 случаев СПНПЖ, из них 5 — у женщин и 1 — у мужчины. Большая часть пациентов были молодого возраста: 2 больные — 13 и 15 лет, еще 2 пациентки — 24 и 27 лет и 2 пациентов — старше 40 лет. Таким образом, средний возраст больных составил 31,5 года (медиана — 25,5 года).

В работе использованы стандартные клинический, гистологический и иммуногистохимический методы исследования с дальнейшей статистической обработкой.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

5 пациентов при поступлении жаловались на боль в эпигастральной области, ощущение дискомфорта в животе. У 2 больных отмечены общая слабость, отсутствие аппетита, горечь во рту, желтушность кожи и склер. У 1 пациента выявлено уменьшение массы тела на 5 кг за 2 нед. Длительность клинических симптомов составила от нескольких месяцев до 3 лет. Только 1 пациент не предъявлял жалоб, опухоль выявлена случайно на профилактическом осмотре. Как правило, не было значительных отклонений в показателях общего анализа крови и биохимических показателях крови. Только у 2 пациентов отмечено повышение уровня нейтронолазы в крови. У 2 больных выявлено повышение содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, а также высокие значения скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, что было связано с компрессией опухолью дистального отдела желчевыводящего протока с возникновением билиарной гипертензии и холангита.

В 3 случаях из 6 опухоль располагалась в хвосте ПЖ, в 2 случаях — в головке; у 1 больного СПНПЖ занимала несколько отделов ПЖ. Размер опухоли составлял от 4,2 × 3,6 см до 12,7 × 11,7 см. Пациентам выполнены следующие оперативные вмешательства: у 2 больных — дистальная резекция ПЖ (в одном случае с сохранением селезенки), у 2 — пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция; у 1 больного опухоль оказалась нерезектабельной, поэтому проведена ее интраоперационная биопсия; у 1 пациентки новообразование удалили.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), все опухоли были неоднородными, неомогенными, со сниженной плотностью, содержали кисты с жидкостью (рис. 1, 2). Опухоль прилежала к крупным сосудам (стволу воротной вены, чревному стволу, общей печеночной артерии, правой ветке печеночной артерии), сдавливала верхнюю брыжеечную вену. Отмечали накопление контраста от 15 до 50 Ед и кольцо контрастного усиления вокруг образования. Первичный клинический диагноз у всех больных — кистозная опухоль ПЖ.



Рис. 1. Визуализация СПНПЖ при КТ: опухоль размерами 43,2 × 29,8 мм расположена в хвосте ПЖ. Обращает на себя внимание неоднородность новообразования, чередование кистозных и солидных участков



Рис. 2. Визуализация СПНПЖ при КТ: кистозная опухоль с плотной капсулой в хвосте ПЖ

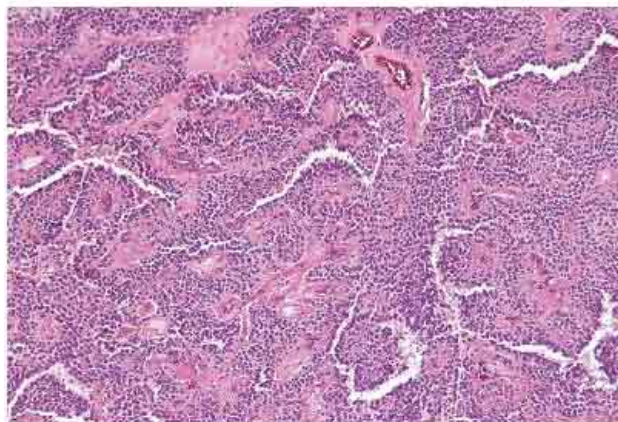
Макроскопический вид СПНПЖ отличался неоднородностью строения (рис. 3). Поверхность разреза опухоли часто была дольчатая, с чередованием светло-коричневых солидных зон, очагов некроза, кровоизлияний и кистозных полостей, заполненных детритом. Содержимое кистозных полостей часто было геморрагическим. Геморрагические и кистозные изменения в некоторых случаях захватывали почти все новообразование, напоминая псевдокисту. Стенка СПНПЖ в двух случаях содержала кальцинаты. У 1 пациента опухоль поражала всю ПЖ, прорастала в окружающую клетчатку и портальную вену.

Отмечены особенности микроскопического строения СПНПЖ. В 3 случаях опухолевые клетки (ОК) формировали солидные структуры с участками псевдопапиллярной архитектоники (рис. 4, 5). В 2 случаях опухоль представлена грубососочковыми структурами, покрытыми многоядным цилиндрическим эпителием. У 1 пациента в опухоли преобладала грубоволокнистая фиброзная строма

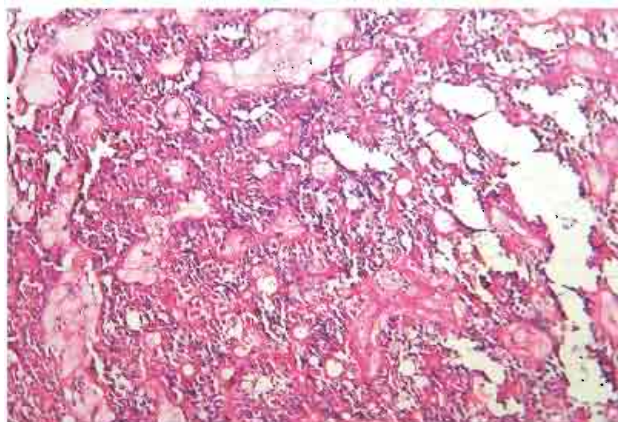
с участками гиалиноза. ОК располагались на фоне этой стромы в виде цепочек или мелких скоплений, что имитировало карциному (рис. 6).



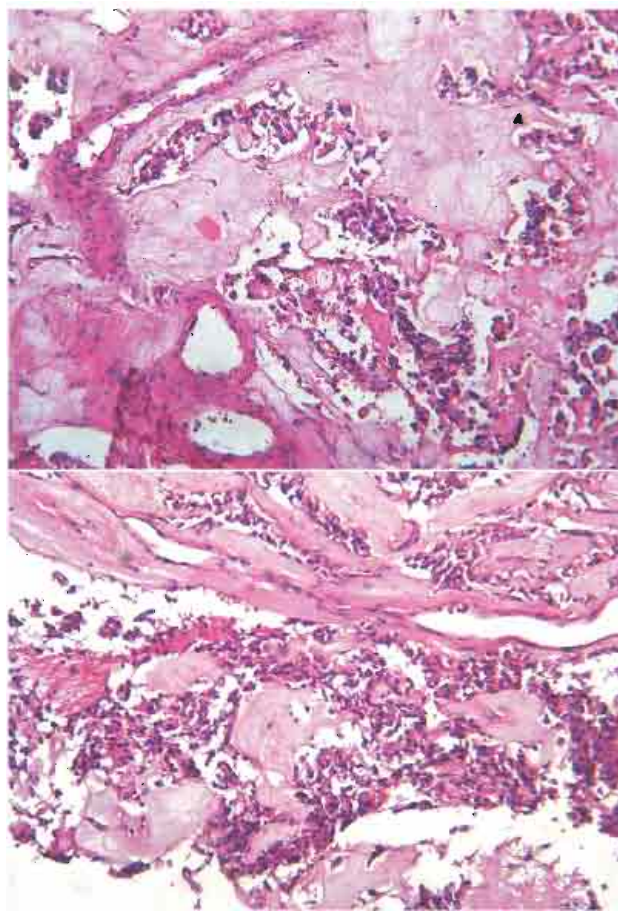
**Рис. 3.** Внешний вид СПНПЖ: сочетание кровоизлияний, кистозных полостей, заполненных детритом, и плотных белесоватых участков, расположенных по периферии опухоли



**Рис. 4.** Микроскопическое строение СПНПЖ. Опухоль состоит из мономорфных полигональных клеток, радиально расположенных вокруг сосудисто-волокнистых пучков и окруженных нежной фиброваскулярной стромой. ОК местами формируют розетки, напоминающие эпендимальные. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$



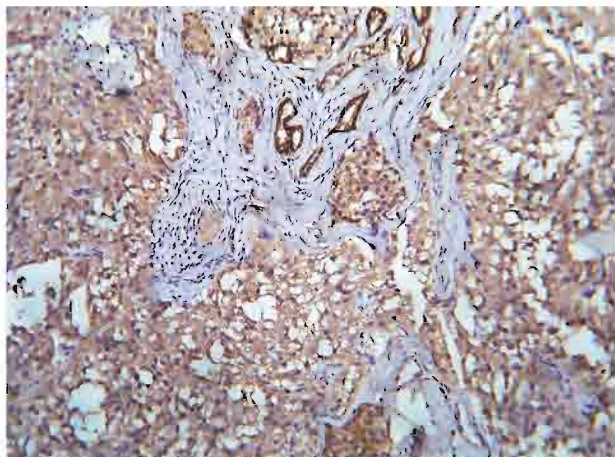
**Рис. 5.** Микроскопическое строение СПНПЖ. Участок опухоли, состоящий из мономорфных полигональных клеток, расположенных в нежной фиброваскулярной строме. Видны также комплексы ОК с пенистой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$



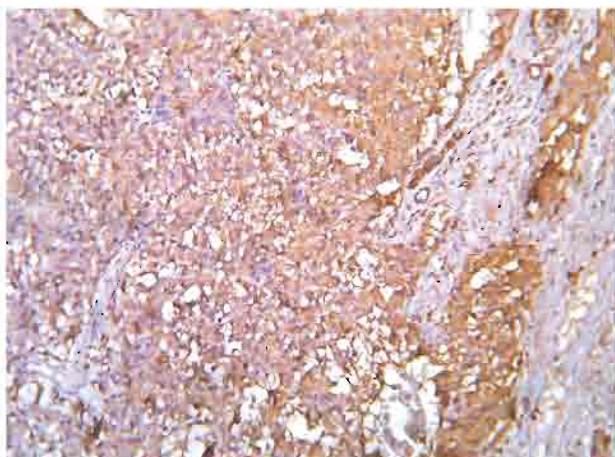
**Рис. 6.** Микроскопическое строение СПНПЖ. Представлены 2 участка опухоли с солидным типом роста: ОК расположены в волокнистой фиброзной строме, местами формируют цепочки или мелкие скопления, что имитирует карциному. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Во всех случаях ОК имели эозинофильную или вакуолизированную цитоплазму, округлое или овальное ядро, содержащее рассеянный хроматин. Митозы редки, хотя в отдельных участках отмечали повышенную митотическую активность. В 1 случае выявили инвазию сосудов. У 5 пациентов ткань опухоли была окружена капсулой, у 1 больного зафиксировали инвазию опухоли в ткань ПЖ.

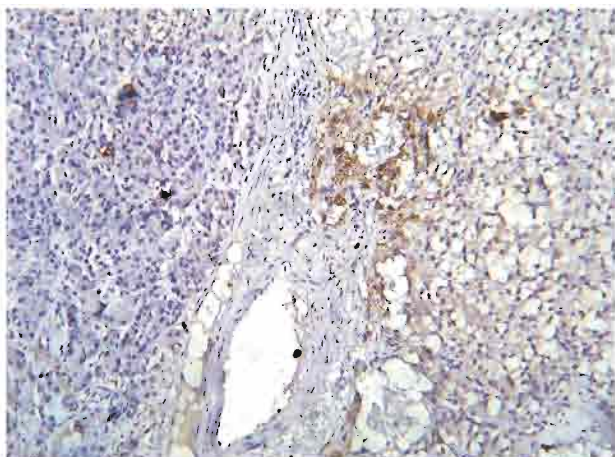
С учетом наличия в опухоли очагов некроза и кровоизлияний во всех описанных нами случаях заболевание первично было диагностировано патологоанатомами как аденокарцинома ПЖ. Для дифференциальной диагностики между СПНПЖ и аденокарциномой ПЖ, кроме характерного морфологического строения, используют результаты иммуногистохимического исследования (ИГХИ). Во всех случаях СПНПЖ выявлена экспрессия белков Cytokeratin pan, Cytokeratin 7 (рис. 7), Synaptophysin (рис. 8), Chromogranin A (рис. 9), в одном случае — S100. Индекс пролиферативной активности (процент клеток, экспрессирующих белок Ki-67) колебался от 2 до 80% (медиана 9%) (рис. 10). Высокий уровень экспрессии белка Ki-67 в СПНПЖ зарегистрировали у пациента с опухолью большого размера, инфильтрирующей окружающую ПЖ клетчатку и перитуморальные сосуды.



**Рис. 7.** Экспрессия СК7 (клон OV-TL12/30, «Dako») в клетках СПНПЖ. ИГХИ, система визуализации EnVision, хромоген DAB,  $\times 400$



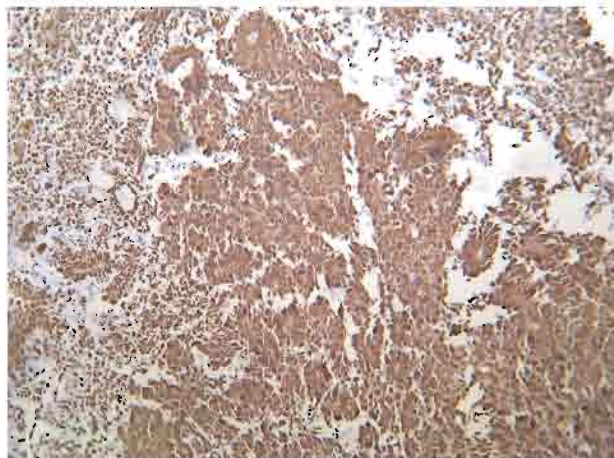
**Рис. 8.** Экспрессия синаптофизина (клон SY38, «Dako») в клетках СПНПЖ. ИГХИ, система визуализации EnVision, хромоген DAB,  $\times 400$



**Рис. 9.** Фокальная экспрессия хромогранина А (клон DAK-A3, «Dako») в клетках СПНПЖ. ИГХИ, система визуализации EnVision, хромоген DAB,  $\times 400$

Таким образом, СПНПЖ не имеет специфических клинических симптомов. Больные, как правило, жалуются на боль или дискомфорт в животе. УЗИ и КТ позволяют определить опухолевое образование в области ПЖ или рядом с ней. Учитывая это, дифференциальную диагностику проводят с опухо-

лями коры надпочечников, эндокринными опухолями ПЖ, псевдокистами ПЖ. Следует отметить, что последние чаще возникают у мужчин старшего возраста (нередко с панкреатитом в анамнезе), в то время как СПНПЖ чаще выявляют у женщин молодого возраста [13]. Отсутствие патогномоничных клинических признаков, большой размер опухоли с некрозами и кистами в центре приводит к тому, что до операции большинство СПНПЖ чаще трактуют как аденокарциномы.



**Рис. 10.** Индекс пролиферативной активности (экспрессия Ki-67, клон MIB-1, «Dako»). ИГХИ, система визуализации EnVision, хромоген DAB,  $\times 400$

Макроскопически эти опухоли также не имеют характерных признаков. По данным большинства авторов, СПНПЖ представляет собой округлую солидную массу больших размеров (в среднем 8–10 см, описаны случаи до 18 см), иногда с признаками флюктуации. Опухоль обычно инкапсулирована и хорошо отграничена от окружающей ткани ПЖ. Для СПНПЖ большого размера типичны некрозы, сохранную ткань опухоли выявляют лишь на периферии, под фиброзной капсулой.

Множественные опухоли исключительно редки. Описаны лишь единичные случаи метастазирования СПНПЖ, обычно в регионарные лимфатические узлы, печень, брюшину и большой сальник.

Большой размер опухоли, наличие обширных очагов некроза и кровоизлияний подкрепляют мнение клиницистов о злокачественности процесса. Только микроскопическое исследование строения опухоли из мноморфных зрелых клеток, без типичных для рака атипических митозов, позволяет верифицировать СПНПЖ.

Строение опухоли чаще папиллярное с участками солидного строения, которые вариабельно представлены в различных СПНПЖ. Сплошные участки в основном располагаются по периферии опухоли, окружены склерозом разной степени выраженности. Ближе к центру отмечен псевдопапиллярный тип роста. Иногда разные типы гистологического строения перемежаются друг с другом. Однако при обоих типах роста опухоль состоит из мноморфных полигональных клеток, окруженных нежной, часто

гиалинизированной фиброваскулярной стромой с мелкими сосудами. ОК, радиально расположенные вокруг мелких сосудисто-волокнистых пучков, формируют розетки, напоминающие эпендимальные. В участках солидного роста могут возникать комплексы ОК с пенистой цитоплазмой или кристаллы холестерина, окруженные многоядерными клетками типа инородных тел. Пространства между псевдопапиллярными структурами заполнены эритроцитами. Гиалинизированные соединительнотканнные участки могут содержать кальцилаты.

В нашем исследовании во всех случаях СПНПЖ зафиксирована экспрессия белков Cytokeratin pan, Cytokeratin 7, Chromogranin A, Synaptophysin с разной интенсивностью окрашивания ОК. По данным литературы, Cytokeratin чаще имеет слабую фокальную экспрессию, такую реакцию наблюдают в 30% случаев. Профиль Cytokeratin соответствует клеткам протоков ПЖ (СК 7, 8, 18 и 19). Для иммуногистохимического типирования СПНПЖ также полезны альфа-1-антитрипсин, альфа-1-антихемотрипсин (позитивны в мелких кластерах клеток или отдельных клетках), нейронспецифическая энолаза (обычно отмечают диффузную окраску), виментин (диффузная окраска) (рис. 11) и рецепторы прогестерона [7, 12]. Изредка отмечают экспрессию S-100, которую в нашем исследовании зафиксировали только в одном случае.

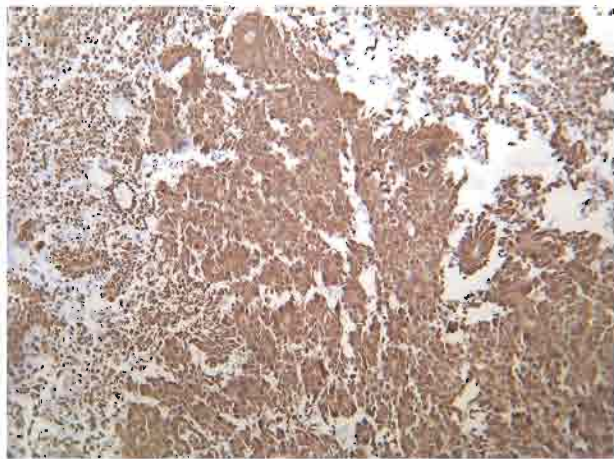


Рис. 11. Экспрессия виментина (клон Vim3B4, «Dako») в клетках СПНПЖ. ИГХИ, система визуализации EnVision, хромоген DAB,  $\times 200$

Однако не все исследования подтверждают такой иммуногистохимический профиль опухоли. Описана фокальная позитивная реакция в ОК глюкогона, соматостатина и/или инсулина. Следует отметить, что результаты ИГХИ достаточно противоречивы. В большинстве исследований не выявляли реакции с хромогранинном А, СЕА и альфа-фетопротенином [12], экспрессию СА 19-9, СЕА, виментина, альфа-1-антитрипсина и хромогранина [7]. Описано диффузное позитивное окрашивание на виментин, CD10 и прогестерон [11]. Эти же авторы отмечают СПНПЖ с резкой позитивной реакцией с CD10, виментином, нейронспецифической энолазой и про-

гестероном при слабой очаговой реакции с синаптофизинном, хромогранинном САМ5.2. [11]. В отличие от протоковых аденокарцином ПЖ изучаемая неоплазма, по всей видимости, имеет диккий тип гена *KRAS* и не экспрессирует p53.

Прогноз СПНПЖ, в целом, хороший. После полного удаления опухоли более 95% пациентов полностью излечиваются. Местное распространение или диссеминация по брюшине возможны в результате травмы брюшной полости или разрыва опухоли. Даже у пациентов с местным распространением опухоли, рецидивами или метастазами отмечали длительный безрецидивный период после проведенного лечения. Лишь небольшое число больных умирают от метастазирования [10].

Хотя критерии малигнизации СПНПЖ четко не определены, перинеуральная инвазия, инвазия сосудов, прорастание в окружающую ткань ПЖ являются признаками злокачественного течения. В таком случае опухоль расценивают как **солидную псевдопапиллярную карциному** (ICD-O code 8452/3). Также с малигнизацией связаны высокий митотический индекс и некробиотические изменения клеточных гнезд (клетки с пикнотическим ядром и эозинофильной цитоплазмой). Однако опухоли без указанных признаков злокачественности также могут метастазировать [10]. Таким образом, солидные псевдопапиллярные образования следует рассматривать как опухоли с неясным злокачественным потенциалом.

## ВЫВОДЫ

1. Размер опухоли может варьировать от 3–4 см до 12–13 см с распространением за пределы ПЖ. Как правило, СПНПЖ имеет одну или несколько кистозных полостей, которые хорошо видны при УЗИ и КТ.

2. Гистологическое строение СПНПЖ характеризуется наличием кист с папиллярными разрастаниями внутри и участками солидного строения. Отличительной гистологической чертой СПНПЖ является отсутствие атипичии клеток.

3. Очаги некроза и кровоизлияния обусловлены большим размером опухоли и не являются признаком малигнизации.

4. Иммуногистохимический профиль опухоли варьирует. Отсутствуют четкие критерии малигнизации.

5. СПНПЖ необходимо отнести к опухолям с неясным злокачественным потенциалом, хотя клинический прогноз заболевания хороший: после радикального удаления новообразования > 95% пациентов полностью излечиваются.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yagci A, Yakan S, Coskun A, *et al.* Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: experience of one single institution from Turkey. *World J Surg Oncol* 2013; **11**: 308.

2. Дронов ОИ, Горлач АИ, Крючина ЄА. Кістозні неоплазми підшлункової залози (огляд літератури). Укр журн хірург 2008; (2): 115–26.
3. Frantz VK. Tumors of the pancreas. In: Atlas of tumor pathology, Section VII, Fascicles 27 and 28. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1959: 32–3.
4. de Castro SMM, Singhal D, Aronson DC, et al. Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms. World J Surg 2007; 31 (5): 1130–5.
5. Chang H, Gong Y, Xu J, et al. Clinical strategy for the management of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: aggressive or less? Int J Med Sci 2010; 7 (5): 309–13.
6. Vassos N, Agaimy A, Klein P, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas: case series and literature review on an enigmatic entity. Int J Clin Exp Pathol 2013; 6 (6): 1051–9.
7. Dan D, Rambally R, Cawich SO, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a report of two cases. Case Rep Med 2014; 2014. Article ID 356379. 5 p.
8. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas: World Health Organization international histological classification of tumors. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer-Verlag, 1998. 876 p.
9. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case report and literature review. World J Gastroenterol 2007; 13 (38): 5158–63.
10. Vollmer CM Jr, Dixon E, Grant DR. Management of a solid pseudopapillary tumor of the pancreas with liver metastases. HPB (Oxford) 2003; 5 (4): 264–7.
11. Adkisson CD, Harris AS, Bridges MD, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: report of five cases. Int J Hepatobil Pancr Dis 2012; 2 (1): 9–14.
12. Shuja A, Alkimawi KA. Solid pseudopapillary tumor: a rare neoplasm of the pancreas. Gastroenterol Rep 2014; 2 (2): 145–9.
13. Zuriarrain A, Nir I, Bocklage T, et al. Pseudopapillary tumor of the pancreas in a 17-year-old girl. J Clin Oncol 2011; 29 (14): e395–e396.

### SOLID PSEUDOPAPILLARY NEOPLASM OF THE PANCREAS

L.M. Zakhartseva, V.M. Kopchak,  
M.V. Dyatel, E.A. Pekur, K.V. Kopchak,  
L.A. Pererva, A.A. Kvasivka

**Summary.** *Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas (SPNP) is a rare disease; histology and*

*immunohistochemical profile of these tumors vary; there are no clear criteria for malignancy. Currently SPNP are tumors of uncertain malignant potential. The aim: to study the clinical and morphological characteristics of SPNP and to form the basis criteria of this for the diagnosis of this disease. Object and methods: the clinical data, histological and immunohistochemical characteristics SPNP of 6 patients (5 women, 1 male) aged from 13 to > 40 years (mean age 31.5 years) were analyzed. Results: the medical history and clinical data, localization and tumor size was varied (the latter — from 3–4 to 11–12 cm spread beyond the organ). Histological structure SPNP characterized by cysts with papillary growths inside and solid portions of the structure. The characteristic histologic feature of SPNP is the lack cell atypia. In all cases, the expression of proteins identified SPNP Cytokeratin pan, Cytokeratin 7, Chromogranin A, Synaptophysin were of different intensity, in one case — the expression of S-100. The expression level of Ki-67 ranged from 2 to 80% of the tumor cells (median of 9%). Conclusion: the criteria for malignancy SPNP need further study of increasing number of observations. Currently SPNP should be attributed to tumors of uncertain malignant potential.*

**Key Words:** solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, clinical characteristics, morphology, immunohistochemical profile, criteria for malignancy.

**Адрес для переписки:**

Захарцева Л.М.  
03115, Киев, ул. Верховинная, 69  
Киевский городской клинический онкологический центр МЗ Украины  
E-mail: lmz@list.ru

Получено: 18.05.2015