

на правах рукописи

Усова Елена Викторовна

**ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.17. – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чжао Алексей Владимирович

Официальные оппоненты:

Восканян Сергей Эдуардович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача по хирургической
помощи, руководитель центра хирургии и
трансплантологии
Федерального
государственного бюджетного учреждения
"Государственный научный центр
Федеральный медицинский биофизический
центр имени А.И. Бурназяна" Федерального
медико-биологического агентства России,
заведующий кафедрой хирургии с курсами
онкологии, эндоскопии и хирургической
патологии Института последипломного
профессионального образования

Цвиркун Виктор Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача по научной работе
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения "Московский клинический
научный центр" Департамента
здравоохранения Москвы

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Защита состоится «_»_____2017 г. в _____ часов

на заседании диссертационного совета Д 208.–124.01 при ФГБУ «Институт
хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Адрес: 117977, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
хирургии им. А.В. Вишневского.

Автореферат разослан « _____ »____2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

С.В. Сапелкин

Актуальность темы

По данным Международного агентства по изучению рака при ВОЗ рак поджелудочной железы (ПЖ) занимает 13-е место в структуре онкологических заболеваний и 4-е – в структуре смертности от последних. Ежегодно регистрируется более 232 тыс. новых случаев заболевания. При этом 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 5% и является наиболее низкой среди онкологической патологии [World Cancer Report 2008]. На момент выявления заболевания около 80% пациентов имеют локорегионарные и отдаленные метастазы и не подлежат хирургическому лечению [Howlader N, et al., 2009].

В настоящее время остается нерешенной проблема диагностики сосудистой инвазии при местнораспространенном раке (МРР) ПЖ. Данные лучевых методов исследования не всегда коррелируют с интраоперационными и патоморфологическими данными, ввиду чего опухоль может быть признана нерезектабельной при истинной ее резектабельности, а пациент может не получить необходимое ему радикальное лечение [Wong JC, et al., 2010]. По данным одного из последних мета-анализов чувствительность мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на предмет вовлечения сосудов в опухолевый процесс составила 71% и 67%, специфичность – 92% и 94% соответственно [Zhang Y, et al., 2012].

Актуальным является вопрос расширенных вмешательств с резекцией сосудов. Один из последних литературных обзоров продемонстрировал рутинность выполнения резекций мезентерикопортального ствола при МРР ПЖ. В то же время выполнение артериальных резекций с или без последующей реконструкции возможно лишь у ограниченной категории пациентов [Hackert T., et al., 2016]. Кроме того, агрессивный подход с выполнением периваскулярной диссекции и резекции сосудов оправдан для достижения R0 резекции, хотя и является менее значимым фактором прогноза по сравнению со степенью дифференцировки опухоли и вовлечением лимфатических узлов [Takaori K., et al., 2016].

Очевидным является то, что в одних случаях при местнораспространенных формах рака ПЖ результаты комбинированного лечения пациентов сопоставимы с таковыми у больных при локализованных формах опухолевого процесса, тогда как у других больных медиана выживаемости после радикальных хирургических вмешательств незначительно превышает или равна медиане выживаемости после паллиативных. Не существует также единого мнения об оптимальных методах динамического наблюдения в отдаленные сроки после хирургического вмешательства с целью определения рецидива заболевания. Также остается открытым вопрос применения локорегионарных методов лечения при МРР ПЖ.

В связи с вышеуказанным, выбор методов диагностики и тактики лечения пациентов с МРР ПЖ является актуальной и требующей изучения проблемой.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы путем оптимизации использования комплекса диагностических методов и лечебной тактики при выборе объема хирургического вмешательства.

Задачи исследования:

1. Оптимизировать применение комплекса существующих методов лучевой диагностики на этапе дооперационного определения сосудистой инвазии при местнораспространенном раке ПЖ.
2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты различных вариантов хирургических вмешательств при местнораспространенном раке поджелудочной железы.
3. Изучить возможности и оценить эффективность использования локорегионарных методов хирургического лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы: обходных шунтирующих вмешательств, криоабляции и трансартериальной

химиоэмболизации (ТАХЭ).

Научная новизна исследования

Усовершенствовано применение комплекса существующих методов лучевой диагностики опухолевой инвазии магистральных сосудистых структур при местнораспространенном раке ПЖ.

Усовершенствованы показания к выбору метода и объема хирургического вмешательства у пациентов местнораспространенным раком ПЖ.

Всесторонне изучены и систематизированы методы локорегионарного лечения больных местнораспространенным раком ПЖ - криоабляции и ТАХЭ.

Практическая значимость

На основании результатов проведенных исследований для широкой клинической практики усовершенствован алгоритм комплексной диагностики и хирургической тактики у пациентов местнораспространенным раком ПЖ.

Предложен ряд критериев, объективно предопределяющих вид и объем необходимого хирургического вмешательства, а именно показанием к резекционному хирургическому вмешательству считаем локализованные формы рака ПЖ, а также инвазию сосудистых структур портальной системы. При инвазии магистральных артерий считаем необходимым проведение неoadъювантной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности. При наличии абсолютных противопоказаний к выполнению резекционного вмешательства или неэффективности неoadъювантного лечения методами выбора являются ТАХЭ или криоабляция либо их сочетание.

Полученные результаты исследований и разработок существенно дополнили сведения и арсенал диагностики и хирургического лечения после радикальных хирургических вмешательств у больных местнораспространенным раком ПЖ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сочетание комплекса различных методов лучевой диагностики, а именно ультразвуковых, компьютерно-томографических, ангиографических и магнитно-резонансных, позволяет улучшить существующий алгоритм определения инвазии магистральных сосудов при местнораспространенном раке ПЖ.
2. Выполнение резекционного хирургического вмешательства как при локализованных формах рака ПЖ, так и при инвазии мезентерикопортального соустья позволяет получить сравнимые непосредственные результаты и удовлетворительную выживаемость пациентов при условии выполнения адъювантной терапии.
3. Методы локорегионарного воздействия – ТАХЭ и криоабляция применимы у пациентов при нерезектабельном местнораспространенном раке ПЖ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отдела абдоминальной хирургии ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, что позволило улучшить лечение больных местнораспространенным раком ПЖ.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается репрезентативностью и количеством (105) пациентов, у всех из них результаты лучевых методов исследования подтверждены интраоперационными данными и данными патоморфологических исследований. Для анализа результатов использованы соответствующие статистические методы: критерий χ^2 по Пирсону и точный критерий Фишера, непараметрические критерии Манна-Уитни (U), метод Kaplan-Meier, “лонг-ранговый” теста, оценка отношения шансов (OR).

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены

на следующих конгрессах и съездах:

1. XVI международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ “Актуальные проблемы хирургической гепатологии” 16-18 сентября 2009 года, г. Екатеринбург, Россия.
2. Международный конгресс Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO) “Avantguardia in the HPB surgery and liver transplantation: When East meets West” 6-8 июня 2014 года, г. Москва, Россия.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по «Хирургии органов брюшной полости» ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 24 марта 2017 года.

Личный вклад автора

Анализ данных литературы, ретро- и проспективный анализ историй болезни и результатов обследования пациентов, статистическая обработка и обобщение полученных результатов выполнены лично автором.

Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении (в том числе участие в выполнении хирургических вмешательств) пациентов раком ПЖ с начала обучения в аспирантуре по специальности “Хирургия” в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2013 года.

Публикация материалов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, получен 1 патент РФ на изобретение

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 110 листах, включает 30 таблиц и 16 рисунков. Библиографический указатель включает 137 источников литературы, из них 4 отечественных и 133 иностранных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – Хирургия, области исследования согласно пунктам 1,2.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В основе работы лежит ретро- и проспективный анализ результатов хирургического лечения 173 больных раком (аденокарциномой) ПЖ со IIА ($T_3N_0M_0$) -III ($T_4N_{0-1}M_0$) стадиями онкологического процесса согласно TNM-классификации злокачественных опухолей 7 (2010 г.), находившихся на лечении в отделении хирургической гепатологии и панкреатологии и отделении абдоминальной хирургии №1 отдела абдоминальной хирургии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России в период с января 2011 года по июнь 2015 года. Из общего числа были исключены пациенты, которым: не проводилась хирургическая эксплорация, заведомо выполнена R2-резекция, ранее выполнена пункционная биопсия, у которых имелись неполные либо некорректные данные гистологического исследования. Итоговое количество пациентов составило 105 человек.

Алгоритм обследования больных раком ПЖ предусматривал тщательный сбор анамнеза и выполнение комплекса клинических, лабораторных, иммунологических, инструментальных, патоморфологических и иммуногистохимических исследований, среди которых обязательными были общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня билирубинемии, фракций билирубина, уровня белка крови и его фракций, уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), мочевины и креатинина сыворотки крови, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, уровня гликемии, исследование коагулограммы, определение уровня онкомаркеров СА 19-9 и СЕА в крови. Исследование проводили по общепринятым методикам с использованием анализаторов ILab 650 фирмы Instrumentation Laboratory (Япония-Италия), ARCHITECT i1000SR

фирмы Abbott (США) и ACL 9000 фирмы Instrumentation Laboratory (США).

Бактериологические исследования желчи проводили у всех пациентов с наличием наружных либо наружно-внутренних дренажей с целью определения характера микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

Скрининговым методом исследования большинства пациентов было ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в сочетании с дуплексным сканированием сосудов брюшной полости, которое выполняли с использованием двухмерных эхосканеров Voluson 730 (США). Все аппараты были оснащены конвексными и линейными трансдюсерами с частотой 3,5-5 МГц. Данное исследование позволяло оценить состояние желчных протоков и паренхимы печени, ее размеры, состояние поджелудочной железы, селезенки, почек, выявить сопутствующие заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При билиарной гипертензии и механической желтухе выявляли расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков, увеличение в размерах желчного пузыря. Нередко верифицировали расширение главного панкреатического протока, увеличение в размерах головки, тела или хвоста поджелудочной железы в зависимости от локализации процесса, неоднородность их структуры и наличие очаговых образований, взаимоотношение очаговых образований с окружающими магистральными сосудами и органами.

Наиболее распространенным методом исследования пациентов была МСКТ органов брюшной полости с болюсным усилением, которая выполнялась с целью определения распространенности опухолевого процесса, взаимоотношения опухоли с окружающими сосудистыми структурами, органами и тканями, наличия признаков отдаленного метастазирования. Исследование производили на мультиспиральных компьютерных томографах Philips Diamond Select Brilliance 64 (Нидерланды) и Philips iCT. Лучевая семиотика МРР ПЖ представлена в соответствующей главе.

У 18 (17,1%) пациентов использовали низкодозовую МСКТ с перфузией,

которая позволяла в спорных случаях дифференцировать рак головки ПЖ от хронического панкреатита с преимущественным поражением головки ПЖ.

При обследовании 58 (55,2%) больных использовали ЭУС, которая является высокоэффективным неинвазивным методом диагностики рака головки ПЖ. Метод позволял не только верифицировать опухолевое поражение, но и по сравнению с трансабдоминальным УЗИ более точно определить глубину инвазии, распространенность процесса на окружающие органы и сосуды, прогнозировать возможность выполнения радикального хирургического вмешательства. Исследование выполняли с использованием видеопроцессора Fujifilm EPX-4450HD с УЗ-процессором Sonart и эхоэндоскопов Fujinon EG-530UR и Fujinon EG-530UT (Япония) с ультразвуковым радиальным и конвексным трансдюсерами с частотой 7,5 МГц с глубиной проникновения ультразвуковых волн до 8 см.

МРТ с диффузионно-взвешенным изображением (ДВИ), в некоторых случаях с магнитно-резонансной панкреатохолангиографией (МРПХГ) позволяла не только оценить взаимоотношения опухоли и магистральных сосудов, дифференцировать воспалительные изменения от опухолевых, но и проводить дифференциальную диагностику между различными типами злокачественных опухолей ПЖ. Исследование выполняли на томографе Philips Diamond Select Achieva 3.0T (Нидерланды).

Комплекс обязательных исследований предусматривал выполнение эзофагогастродуоденоскопии и дуоденоскопии с использованием боковой оптики, которые позволяли изучить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), при прорастании опухолью ДПК – выполнить биопсию. Исследование выполняли при помощи видеосистемы EVIS EXERA II CV-180, гастроскопа Olympus GIF-H180 и дуоденоскопа Olympus TJF-160VR (Япония).

Характеристики основных используемых методов лучевой диагностики относительно сосудистой инвазии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики лучевых методов диагностики при оценке инвазии в магистральные сосуды брюшной полости

Тип инвазии	Вид исследования					
	Чувствительность, %			Специфичность, %		
	УЗИ	МСКТ	МРТ	УЗИ	МСКТ	МРТ
Венозная инвазия	79,5	68,3	62,5	59,2	78,9	76,9
Артериальная инвазия	58,3	56,5	60	83,1	95,7	100

Учитывая решающее значение определения опухолевой инвазии магистральных сосудистых структур (чревного ствола, верхней брыжеечной артерии и мезентерикопортального ствола) для выполнения радикального хирургического вмешательства, нами предложен новый способ диагностики сосудистой инвазии при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны, позволяющий на дооперационном этапе определить вовлечение в опухолевый процесс крупных сосудов. Выполняли селективную катетеризацию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии с последующей МСКТ-артериографией (АГ) и одномоментной возвратной МСКТ-портографией (ПГ). При этом контрастное вещество вводили в два этапа с учетом времени максимального контрастирования воротной вены и ее притоков, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. МСКТ-АГ с одномоментной возвратной МСКТ-ПГ позволяла одновременно выполнить контрастирование артериальных и венозных сосудов с хорошей визуализацией как наружных, так и внутренних контуров сосудистой стенки и определить ее инвазию опухолью. При этом визуализация всех хирургически значимых сосудистых структур происходила в одну фазу сканирования, что обеспечивало минимально возможную лучевую нагрузку на организм пациента с максимально возможной информативностью. Исследование проведено у 3 пациентов раком ПЖ. На метод получен патент Российской Федерации (пат. № 2014115027 РФ). Методика требует дальнейшего накопления опыта для получения убедительных результатов.

Усовершенствованный алгоритм предоперационной лучевой

диагностики представлен на рис. 1.



Рис. 1. Схема алгоритма предоперационной лучевой диагностики с учетом дальнейшей лечебной тактики.

Среди гистологических вариантов наиболее часто встречалась умереннодифференцированная аденокарцинома – у 55 (68,8%) больных, затем следовали низкодифференцированная – у 17 (21,3%), высокодифференцированная – у 3 (3,7%) и недифференцированная (анapластический рак) аденокарцинома – у 5 (6,2%) больных. У большинства пациентов – 75 (71,4%) опухоль локализовалась в головке ПЖ, у 9 (8,6%) – в теле, у 5 (4,8%) – в хвосте; локализация головка-телo выявлена у 6 (5,7%) пациентов, телo-хвост – у 4 (3,8%), тотальное поражение органа – у 6 (5,7%) пациентов. Предварительная билиарная декомпрессия выполнена у 47 (44,8%) пациентов в сроки от 16 до 237 суток (в среднем 69,4 суток) перед

выполнением хирургического вмешательства. Показанием к выполнению последней считали уровень билирубинемии выше 200 мкмоль/л.

Среди 105 больных раком ПЖ местнораспространенные формы имели место у 55 (52,4%) пациентов. Из них у 29 (52,7%) выявлена инвазия только ВВ/ВБВ, у 8 (14,6%) – только артериальная инвазия (ЧС, ВБА, ОПА), у 18 (32,7%) – артериальная в сочетании с инвазией ВВ/ВБВ.

Все пациенты были распределены на 3 группы: одну основную и две группы сравнения. В основную группу вошли 30 больных МРР ПЖ, которым была выполнена расширенная резекция ПЖ либо тотальная панкреатэктомия с резекцией магистральных сосудов. Эти больные были распределены на две подгруппы: в основную 1 (группа 1.1) вошли 26 пациентов МРР ПЖ и наличием венозной инвазии, в основную 2 (группа 1.2) – 4 пациента МРР ПЖ и артериальной инвазией в сочетании с венозной. В группу сравнения 1 были включены 50 больных с локализованными формами рака ПЖ, которым выполнено стандартное резекционное вмешательство на ПЖ либо тотальная панкреатэктомия без резекции магистральных сосудов (за исключением селезеночной артерии и вены). Группа сравнения 2 была представлена 25 пациентами с МРР ПЖ, которым выполнена хирургическая эксплорация, паллиативные шунтирующие вмешательства либо локальная деструкция опухоли. Из этой группы было выделено две подгруппы: в первую подгруппу группы сравнения 2 (группа 3.1) вошли 13 пациентов, которым выполнялась эксплорация или обходные шунтирующие вмешательства; во вторую подгруппу группы сравнения 2 (группы 3.2) были включены 12 больных, которым помимо вышеуказанных вмешательств выполнялось локальное воздействие на опухоль – криоабляция, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), либо поочередно оба варианта. Все группы были репрезентативными по полу, возрасту (средний возраст составил 61,1 год, 62,4 года и 60,6 лет соответственно) и наличию сопутствующей патологии.

Среди пациентов основной группы резекция венозных сосудов выполнена 26 (86,7%), сочетанных артериальных и венозных 4 (13,3%)

пациентам.

Большинству пациентов из группы сравнения 1 – 33 (66%) выполнена пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР), дистальная резекция ПЖ со спленэктомией – 6 (12%), тотальная дуоденопанкреатэктомия (ТДПЭ) – 3 (6%).

Средняя продолжительность хирургических вмешательств составила: в основной группе – 402 мин, в группе сравнения 1 – 313 мин, группе сравнения 2 – 185 мин. Средний объем кровопотери составил 1000 мл, 380 мл и 193 мл соответственно.

У всех пациентов, которым выполнены резекционные вмешательства, радикализм операции определялся статусом R. Таким образом, R0-резекция выполнена 58 (72,5%) больным (15 пациентам – 50% из основной группы и 43 – 86% из группы сравнения 1), R1-резекция – 22 (27,5%) больным (15 – 50% и 7 – 14% соответственно).

Отдаленные результаты отслежены у 98 (93,3%) пациентов. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 52 месяцев.

Около половины наблюдаемых пациентов после резекционных вмешательств получали комбинированное лечение: у 35 (47,3%) из 74 больных резекционное вмешательство сочеталось с проведением адъювантной химиотерапии по месту жительства. Кроме того, в группе больных, которым выполнялись паллиативные вмешательства, химиотерапия выполнена 5 (20,8%) из 24 пациентов.

Анализ результатов диссертационного исследования проводили с использованием программы “STATISTICA 10.0” MS и STATA 12.

Лучевая оценка отдаленных результатов лечения пациентов раком ПЖ произведена у 14 (46,7%) пациентов основной группы, у 22 (44%) группы сравнения 1 и у 8 (32%) группы сравнения 2. МСКТ за время наблюдения выполнено 12 (40%) пациентам основной группы, 20 (40%) больным группы сравнения 1 и 8 (32%) группы сравнения 2. МРТ органов брюшной полости были подвергнуты 3 (10%) пациента основной группы и 3 (6%) пациента

группы сравнения 1.

Критериями лучевых признаков рецидива и прогрессии заболевания считали критерии RECIST 1.1. Прогрессия заболевания имела место у 23 (52,3%) пациентов: у 6 (42,9%) основной группы, 9 (40,9%) группы сравнения 1 и 8 (100%) группы сравнения 2. Стабилизация заболевания не была отмечена ни у одного пациента. Частичный ответ имел место лишь у 1 пациента группы сравнения 1. Полный ответ по данным лучевых методов отмечен у 20 (45,5%) пациентов: у 8 (57,1%) больных основной группы и у 12 (54,6%) больных группы сравнения 1. Полный ответ не был отмечен ни у одного пациента из группы сравнения 2.

Среди пациентов основной группы резекция венозных сосудов выполнена 26 (86,7%) пациентам, сочетанные резекции артериальных и венозных 4 (13,3%). У всех пациентов, которым выполнены вмешательства на магистральных артериях, выполнялась циркулярная резекция последних. В то же время резекция вен была как циркулярной – у 21 больного (70%), так и краевой – у 9 (30%). Большинству пациентов из группы сравнения 1 – 33 (66%) выполнена пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР). Среди пациентов группы сравнения 2 преобладали шунтирующие вмешательства в сочетании с локальными методами деструкции либо без таковых.

Отдаленные результаты отслежены у 98 (93,3%) пациентов. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 52 месяцев.

Большинство из наблюдаемых пациентов получали комбинированное лечение: у 35 (47,3%) из 74 больных резекционное вмешательство сочеталось с проведением адъювантной химиотерапии по месту жительства. В группе больных, которым выполнялись паллиативные вмешательства, химиотерапия выполнена 5 (20,8%) из 24 наблюдаемых пациентов.

Виды адъювантного лечения в группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Виды адъювантного лечения

Схемы адъювантной терапии	Основная группа		Группа сравнения 1		Группа сравнения 2	
	п	%	п	%	п	%
Гемцитабин	4	14,3	17	36,9	1	4,15
Полихимиотерапия	10	35,7	2	4,4	3	12,5
Кселода	0	0	1	2,2	0	0
Гемцитабин + амброксан + лучевая терапия	1	3,6	0	0	0	0
Лучевая терапия	0	0	0	0	1	4,15
Не получали	13	46,4	26	56,5	19	79,2
Всего	28	100	46	100	24	100

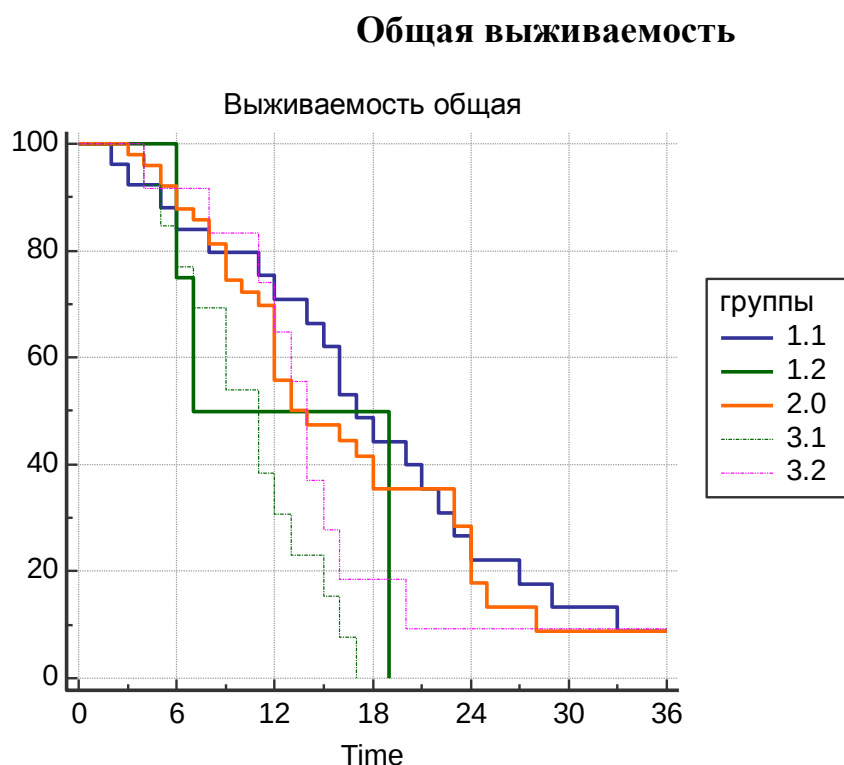
Результаты и их обсуждение. У 14 (46,7%) больных основной группы и у 24 (48%) группы сравнения 1 в раннем послеоперационном периоде после выполненных резекционных вмешательств имели место осложнения. Число пациентов, у которых развились осложнения после расширенных резекционных вмешательств было сравнимо с числом таковых после стандартных и составило 14 (46,7%) по сравнению с 24 (48%). Число больных группы сравнения 2, у которых развились осложнения в послеоперационном периоде, составило 7 (28%). Все три группы оказались сравнимыми по количеству осложнений ($p=0.2264$; $\chi^2=2.971$). Общее число осложнений у больных степени III-b и более по классификации Dindo-Demartines-Clavien составило 10: по 4 (13,3% и 8%) в основной группе и группе сравнения 1 и 2 (8%) в группе сравнения 2 ($p=0.7021$; $\chi^2=0.7074$), которые послужили причиной послеоперационной летальности у 1 (3,3%), 2 (4%) и 1 (4%) пациентов соответственно ($p=0.9871$; $\chi^2=0.02599$).

Среди факторов, определяющих общую выживаемость пациентов, нами

были выделены и оценены вовлечение в опухолевый процесс магистральных вен, артерий, край резекции R (радикальность выполненного хирургического вмешательства), величина кровопотери, наличие осложнения в послеоперационном периоде тяжести III-b и более по классификации Dindo-Demartines-Clavien, степень дифференцировки опухоли Grade, вовлечение в процесс лимфатических узлов N, наличие периневральной инвазии, наличие нео- и адъювантного лечения. Наиболее статистически значимыми из них (помимо сосудистой инвазии, которая ниже рассмотрена подробно) оказались статус края резекции R, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов N, степень дифференцировки опухоли Grade, а также проведение адъювантной терапии.

Определяли 6-, 12-, 18-, 24-, и 36-месячную общую выживаемость, которые составили: в основной группе 81,3%, 64,9%, 43,2%, 21,6%, и 8,7%; в группе сравнения 1: 89,0%, 53,3%, 37,0%, 20,5% и 10,3%; в группе сравнения 2: 83,3%, 48,9%, 8,9%, 4,4% и 4,4% соответственно (рис. 2).

Рисунок 2



Среднее значение и медиана общей выживаемости представлены в таблице

3.

Таблица 3

Общая выживаемость (среднее значение и медиана в мес)

Группы	Среднее	SE	95% ДИ*	Медиана общей выживаемости
1.1	19,584	2,897	13,906 - 25,262	16,000
1.2	12,750	3,130	6,615 - 18,885	13,000
2.0	18,535	2,329	13,969 - 23,101	14,000
3.1	10,250	1,203	7,893 - 12,607	6,000
3.2	15,259	2,563	10,236 - 20,282	12,000
Всего	17,201	0,716	15,797 - 18,604	10,000
р	$\chi^2=11,0865$; $p=0,0256$			

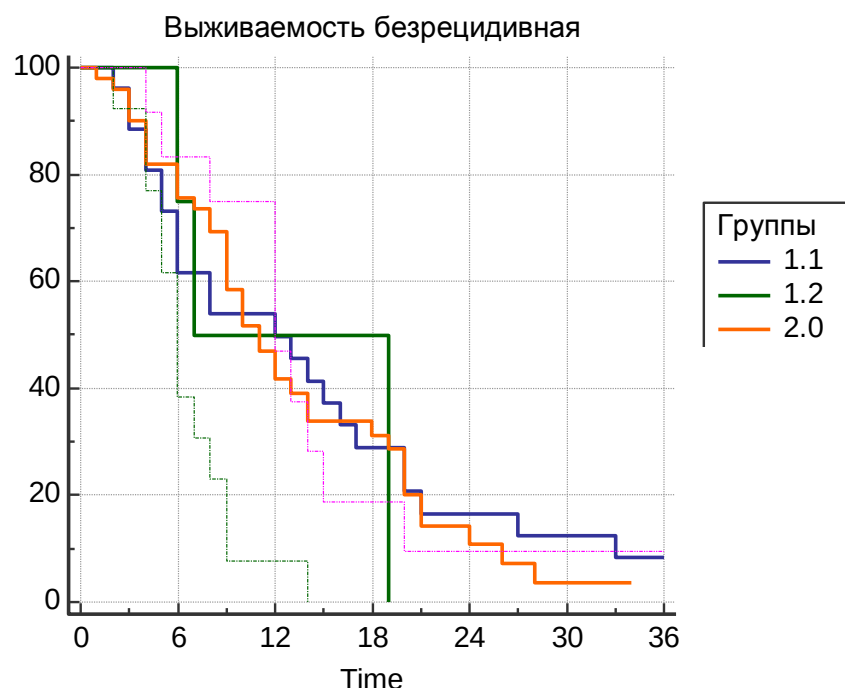
Различия между подгруппами являются статистически значимыми ($p<0,05$)

*ДИ – доверительный интервал

Из указанных выше данных следует, что медиана общей выживаемости в подгруппе 1.1 группы 1 была достоверно выше таковой в группе 2.0 на 2 месяца. Причиной разницы вероятно является различие режимов химиотерапии в этих группах: монокимиотерапию препаратом гемцитабин получили 4 (14,3%) пациентов группы 1 и 17 (36,9%) группы 2, в то время как полихимиотерапию получили 10 (35,7%) и 2 (4,4%) больных соответственно.

Данные по безрецидивной выживаемости представлены на рисунке 3.

Безрецидивная выживаемость



При анализе среднего значения и медианы безрецидивной выживаемости отмечено, что медиана безрецидивной выживаемости, а также среднее значение были наиболее высокими в группе 1.1, даже в сравнении с группой 2 (таблица 4). При этом различия явились статистически значимыми ($p < 0,05$). Как и в случае общей выживаемости, разница обоснована различиями режимов химиотерапии.

Таблица 4

Безрецидивная выживаемость (среднее значение и медиана в мес)

Группы	Mean	SE	95% доверительный интервал	Медиана безрецидивной выживаемости
1.1	19,679	2,651	14,484 to 24,875	17,000
1.2	12,750	3,130	6,615 to 18,885	13,000
2.0	18,028	2,083	13,944 to 22,111	14,000
Всего	16,819		11,681 to 21,957	15,000
p	$\chi^2=12,49$; $p=0,0140$			

Различия между подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$)

Анализ общей выживаемости проводили по 4 основным факторам: R, N, уровень дифференцировки опухоли Grade (1-2 или 3-4) и наличие или отсутствие адъювантной терапии.

Сводные данные по влиянию приведенных выше факторов на общую выживаемость представлены на рисунке 4. Следует отметить, что согласно представленным данным в группе больных при наличии положительного края резекции R1 повышен риск летального исхода за 3-летний период в 1 группе в 5,2 раза, во 2 группе в 1,5 раза по сравнению с группой пациентов, у которых по данным патоморфологического исследования край резекции был оценен как R0. В свою очередь, в группе больных при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N1) в 1,67 раза повышен риск летального исхода за 3-летний период в 1 группе и в 1,6 раза во 2 группе по сравнению с группой без такового (N0). Наиболее значимым показателем у исследуемых пациентов явилось проведение адъювантной терапии. Необходимо подчеркнуть, что при проведении адъювантной терапии (которая во всех случаях была представлена химиотерапией за исключением одной пациентки в группе сравнения 2, которая получила адъювантную радиотерапию без химиотерапии) в 1 группе на 57% (1-0,43), во 2 группе на 96,5% (1-0,035), а в 3 группе на 78% (1-0,22) снижен риск летального исхода за 3-летний период после получения адъювантной терапии по сравнению с группой без проведения таковой.

В группе больных с дифференцировкой опухоли, представленной Grade 3-4, повышен риск летального исхода за 3-летний период в 2,57 раза в 1 группе и в 3,4 раза во 2 по сравнению с группой пациентов с наличием высокодифференцированной опухоли.

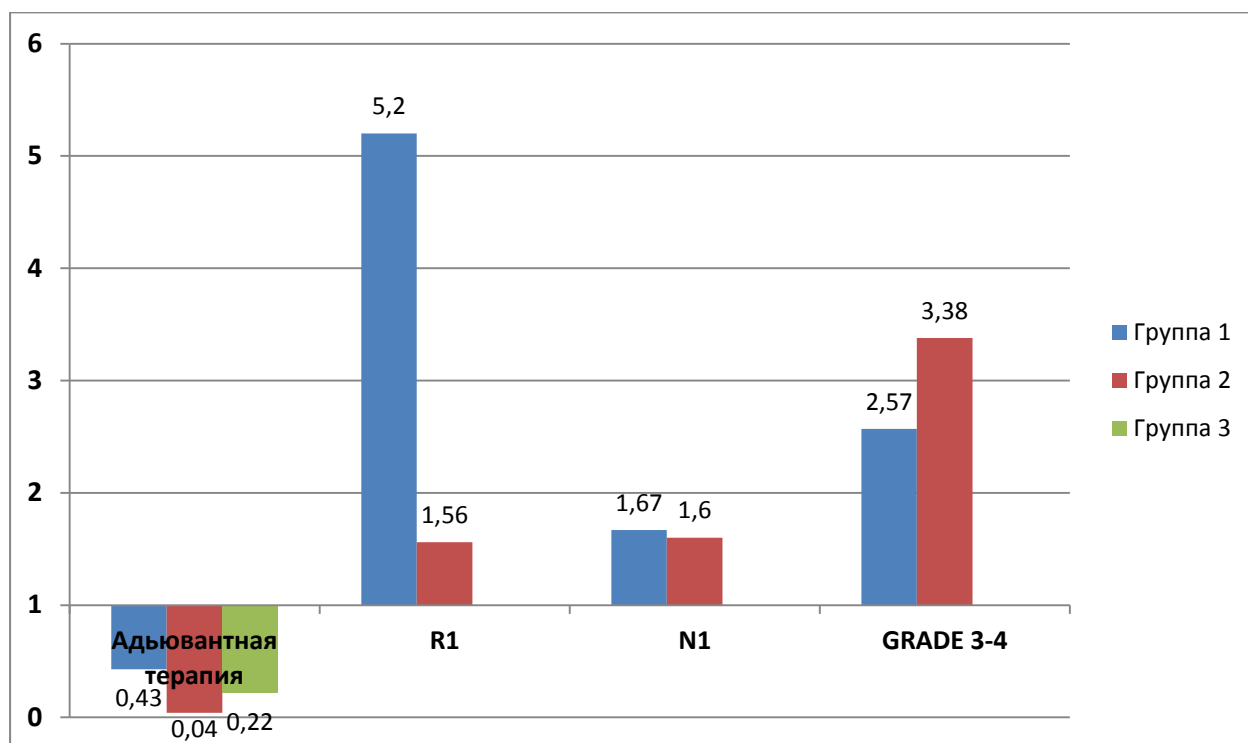


Рис. 4. Прогностическая оценка влияния отдельных признаков на общую выживаемость (Hazard ratio)

Из вышеуказанных данных следует, что факторами неблагоприятного прогноза являются отсутствие адьювантной химиотерапии, наличие опухолевых клеток в крае резекции, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и низкая дифференцировка опухоли. Однако, первые два фактора являются модифицируемыми.

***** Резюме**

Настоящее диссертационное исследование подтверждает актуальность проблем диагностики и лечения МРР ПЖ. Критериями для принятия решения об объеме хирургического вмешательства и его целесообразности совокупно по данным литературы и нашим данным является сочетание двух и более лучевых методов диагностики. При этом хирургическая эксплорация остается неотъемлемым этапом верификации сосудистой инвазии. В настоящее время расширенная резекция ПЖ с резекцией мезентерикопортального ствола является рутинным вмешательством и выполняется наряду со стандартными

резекциями, в то время как резекционные вмешательства по поводу инвазии магистральных артерий требуют накопления опыта для достоверной оценки их целесообразности. Оптимальным и наиболее перспективным методом оценки течения послеоперационного периода считаем МРТ с ее несомненными преимуществами отсутствия лучевой нагрузки и возможностью выполнения на любых сроках послеоперационного периода.

ВЫВОДЫ

1. Использование комплекса современных методов лучевой визуализации – УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием магистральных сосудов, МСКТ и МРТ с ДВИ при МРР ПЖ позволяют на предоперационном этапе судить о наличии венозной (чувствительность 79,5%, 68,3%, 62,5%, специфичность 59,2%, 78,9%, 76,9%) и артериальной (чувствительность 58,3%, 56,5%, 60%, специфичность 83,1%, 95,7%, 100%) инвазии. Оптимизация данного комплекса посредством применения метода МСКТ-артериографии с одномоментной возвратной МСКТ-портографией является перспективным направлением в верификации сосудистой инвазии и требует дальнейшего накопления опыта.
2. Уровень послеоперационных осложнений (46,7% и 48%; $p=0.2264$) и летальности (3,3% и 4%; $p=0.9871$) после расширенных резекций поджелудочной железы сравним с таковыми после стандартных. Частота осложнений и летальность после паллиативных вмешательств составили 28% и 4% соответственно. Частота послеоперационных осложнений степени III-b и более по классификации Dindo-Demartines-Clavien в группах составила 13,3%, 8% и 8% соответственно ($p=0.7021$). Отдаленные результаты лечения пациентов раком ПЖ подтверждают необходимость выполнения расширенных резекций поджелудочной железы при наличии

опухолевой инвазии венозной стенки; общая выживаемость данной категории больных равна таковой у пациентов после стандартных резекций по поводу локализованных форм рака ПЖ (медиана 16 и 14 месяцев соответственно, $p=0,0256$) и превышает таковую у пациентов после паллиативных вмешательств: обходных шунтирующих вмешательств или эксплорации с или без локального воздействия на опухоль - криоабляции или ТАХЭ (медиана 12 и 6 месяцев соответственно, $p=0,0256$).

3. ТАХЭ и криоабляция опухоли ПЖ либо их сочетание являются методами выбора при наличии абсолютных противопоказаний к выполнению резекционных вмешательств либо при неэффективности неoadъювантного лечения и требуют дальнейшего накопления опыта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для верификации опухолевой инвазии стенки магистральных сосудов необходимо использовать весь арсенал доступных лучевых методов диагностики, включая УЗИ с дуплексным сканированием сосудов брюшной полости, МСКТ, МРТ с ДВИ, а также современные методы, такие как МСКТ-артериография с одномоментной возвратной МСКТ-портографией, МСКТ-перфузия и УЗИ с контрастным усилением.
2. Расширенная резекция ПЖ с резекцией венозной стенки должна выполняться в специализированных центрах и инвазия сплено-порто-мезентериального ствола не является противопоказанием к выполнению расширенных хирургических вмешательств. При выполнении хирургических вмешательств по поводу рака хирургу необходимо стремиться к выполнению R0 резекции, поскольку

статус края резекции имеет непосредственное влияние на общую выживаемость пациентов.

3. Проведение адъювантной полихимиотерапии является обязательным условием комбинированного лечения пациентов раком ПЖ и должно выполняться при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к ее проведению. При наличии же таковых методом выбора паллиативного лечения является криоабляция опухоли с или без сочетанной ТАХЭ.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Транспапиллярные эндоскопические вмешательства в комплексном лечении больных с механической желтухой бластоматозного генеза / Ничитайло М.Е., Захараш М.П., Огородник П.В., Захараш Ю.М., **Усова Е.В.** // Ліки України. - 2008. - № 2 (118) приложение. – С. 48-49.
2. Роль эндобилиарного стентирования в комплексном лечении стриктур желчных протоков различного генеза / **Усова Е.В.** // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. - 2008. - № 3. – С. 287-288.
3. Методы билиарной декомпрессии и стентирование в комплексном лечении больных с механической желтухой, обусловленной раком головки поджелудочной железы / Захараш М.П., Ничитайло М.Е., Захараш Ю.М., **Усова Е.В.** // Украинский журнал хирургии. - 2009. - №3. – С. 70-72.
4. Применение миниинвазивных и электросваривающих технологий в диагностике и комплексном лечении больных с механической желтухой опухолевого генеза / Захараш М.П., Ничитайло М.Е., Огородник П.В., Литвиненко А.Н., Захараш Ю.М., **Усова Е.В.** // Тезисы докладов XVI международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ “Актуальные проблемы хирургической гепатологии”. - 2009. – С. 17.
5. Лечебно-диагностическая тактика у больных со злокачественным опухолевым поражением органов панкреатодуоденальной зоны с синдромом механической желтухи / **Усова Е.В.** // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. - 2009. - № 3. – С. 410-411.
6. Тотальная панкреатэктомия в лечении больных раком поджелудочной железы / Захараш М.П., Захараш Ю.М., **Усова Е.В.** // Анналы хирургической гепатологии. - 2010. - Т. 15, №1. – С. 84-89.
7. Хирургическое лечение больных раком органов

панкреатодуоденальной зоны с синдромом механической желтухи с применением миниинвазивных и электросваривающих технологий / Ничитайло М.Е., Захараш М.П., Скумс А.В., Огородник П.В., Литвиненко А.Н., Захараш Ю.М., **Усова Е.В.** // Вестник Винницкого национального медицинского университета. - 2010. - №14 (2). – С. 271-275.

8. Detection of vascular invasion in locally advanced pancreatic cancer / **Usova E.V.**, Karmazanovsky G.G., Vishnevsky V.A. // Hepato-Gastroenterology. - 2014. - N 132(61). Suppl. 1. – P. 97-98.

9. Пат. 2014115027 РФ. Способ диагностики сосудистой инвазии при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны / **Усова Е.В.**, Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Вишневский В.А., Цыганков В.Н.; приоритет на изобретение 16.04.2014.

10. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография с одномоментной мультиспиральной компьютерно-томографической возвратной портографией в предоперационном стидировании местнораспространенного рака поджелудочной железы / **Е.В. Усова**, G.G. Karmazanovsky, A.V. Chzhao, V.N. Cigankov, N.V. Tarbaeva, A.B. Varava, E.M. Filippova // Russian Electronic Journal of Radiology. - 2016. - N 6(1). – P. 107-114.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПЖ - поджелудочная железа

МРР - местнораспространенный рак

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ТАХЭ - трансартериальная химиоэмболизация

УЗИ - ультразвуковое исследование

ДВИ - диффузионно-взвешенное изображение

МРПХГ - магнитно-резонансная панкреатохолангиография

ДПК - двенадцатиперстная кишка

АГ – ангиография

ПГ – портография

ВВ/ВБВ – воротная вена/верхняя брыжеечная вена

ЧС - чревный ствол

ВБА - верхняя брыжеечная артерия

ОПА - общая печеночная артерия