

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
“Институт хирургии имени А.В. Вишневского”**

На правах рукописи

Усова Елена Викторовна

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

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

**доктор медицинских наук,
профессор Чжао Алексей Владимирович**

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
 ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	 10
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика больных и методов исследования.....	36
2.2. Оценка эффективности лечения, соматического статуса и болевого синдрома	48
2.3. Статистический анализ.....	49
 ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МЕСТНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДАМИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	 50
3.1. Предоперационная оценка резектабельности рака поджелудочной железы и непосредственные результаты лучевых методов диагностики.....	50
3.2. Локорегионарные и отдаленные рецидивы рака поджелудочной железы по данным лучевых методов диагностики.....	63
 ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	 71
4.1. Характеристика видов и объема комбинированного лечения	71
4.2. Технические особенности хирургических вмешательств при раке поджелудочной железы	78
4.2.1. Резекционный этап при расширенной панкреатодуоденальной резекции и резекции головки-тела по поводу местнораспространенного рака головки поджелудочной железы	79

4.2.2. Резекционный этап при расширенной дистальной резекции поджелудочной железы по поводу местнораспространенного рака тела и хвоста.....	80
4.2.3. Особенности восстановления кровотока по магистральным сосудам во время реконструктивного этапа	81
4.3. Особенности паллиативных вмешательств при местнораспространенном раке поджелудочной железы.....	82

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Непосредственные результаты лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы	85
5.2. Отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы.....	88

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....

102

ВЫВОДЫ.....

108

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....

110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....

111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень изученности темы диссертационного исследования

В настоящее время по данным Международного агентства по изучению рака при ВОЗ рак поджелудочной железы (ПЖ) занимает 13 место в структуре онкологических заболеваний и 4 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 [1].

Согласно ВОЗ, протоковая аденокарцинома составляет 90% случаев рака ПЖ. 75% образований локализируются в головке ПЖ, 15-20% - в теле и 5-10% - в хвосте [1].

На момент выявления заболевания около 80% пациентов имеют локорегионарные и отдаленные метастазы и не подлежат хирургическому лечению [2].

Единственным радикальным методом лечения больных раком ПЖ остается хирургический. Актуальным является вопрос расширенных вмешательств с резекцией сосудов. По данным большинства авторов, резекция воротной и верхней брыжеечной вен при различных видах резекции ПЖ с целью достижения R0-резекции дает удовлетворительную 3-летнюю, а порой и 5-летнюю выживаемость и является целесообразной [47, 48, 49]. Однако вопрос артериальной резекции остается открытым. Согласно данным некоторых авторов, непосредственные и отдаленные результаты резекций ПЖ с резекцией чревного ствола и верхней брыжеечной артерии являются неудовлетворительными по сравнению с таковыми при резекционных вмешательствах без резекции артерий [59]. В то же время, результаты других мета-анализов и отдельных авторов продемонстрировали достаточно низкие показатели послеоперационных осложнений и летальности и хорошие отдаленные результаты [60, 61, 62, 63]. Большая роль в достижении

удовлетворительных результатов подобных вмешательств отведена неоадьювантной химиорадиотерапии и применению моноклональных антител [77].

В то же время, остается нерешенной проблема диагностики сосудистой инвазии при местнораспространенном раке ПЖ [17]. 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 – не получить необходимое ему радикальное лечение [18].

Очевидным является и 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. К факторам прогноза, достоверно ухудшающим отдаленные результаты, относят наличие в портальной крови циркулирующих опухолевых клеток [107, 108]. Кроме того, неблагоприятный прогноз при раке ПЖ обусловлен экспрессией стромальными клетками опухоли определенного вида белка, т.н. SPARK (secreted protein acidic and rich in cysteine) [110], однако последние исследования по применению моноклональных антител продемонстрировали обнадеживающие результаты [91, 111]. Предиктором ответа на химиотерапию гемцитабином и, соответственно, фактором, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость, является экспрессия опухолью белка HENT1, который способствует пенетрации препарата через клеточную мембрану [112]. Положительным фактором прогноза является верификация при иммуногистохимическом исследовании инфильтрации перипухолевой ткани CD4+- и CD8+-лимфоцитами [113].

Проведенный анализ данных литературы показал отсутствие абсолютных (патогномоничных) критериев инвазии сосудистых структур по данным инструментальных методов диагностики и систематизированных критериев отбора пациентов местнораспространенным раком ПЖ для расширенных хирургических вмешательств, что дает основания для последующего изучения, систематизации полученных результатов и выполнения настоящего диссертационного исследования.

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 применения 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 определяющих вид и объем необходимого хирургического вмешательства, а именно показанием к резекционному хирургическому вмешательстве 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 которых результаты лучевых методов исследования подтверждены интраоперационными данными и данными патоморфологических исследований. Для анализа результатов использованы соответствующие статистические методы.

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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время, по данным Международного агентства по изучению рака при ВОЗ, рак ПЖ занимает 13 место в структуре онкологических заболеваний и 4 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 [1].

Согласно ВОЗ, протоковая аденокарцинома составляет 90% случаев рака ПЖ. 75% образований локализируются в головке ПЖ, 15-20% - в теле и 5-10% - в хвосте [1]. На момент выявления заболевания около 80% пациентов имеют локорегионарные и отдаленные метастазы и не подлежат хирургическому лечению [2]. Сосудистая инвазия, по данным различных авторов, выявляется у 21-64% больных раком ПЖ [3,4]. Наиболее часто в опухолевый процесс вовлекаются верхние брыжеечные сосуды ввиду их анатомической близости к головке ПЖ [5,6]. В этой связи следует отдельно рассматривать рак головки, тела и хвоста ПЖ. При местнораспространенном раке (MPP) головки ПЖ в патологический процесс наиболее часто вовлекается верхняя брыжеечная артерия (ВБА), при раке тела ПЖ – чревный ствол (ЧС) [7].

Тем не менее, в связи с развитием хирургической техники и методов неoadьювантной и адьювантной терапии претерпела изменения трактовка резектабельности при MPP ПЖ, что отчетливо прослеживается при сравнении классификаций TNM 5 и 6 пересмотров [8,9]. В классификации TNM 5 пересмотра вовлечение любого из крупных сосудов в опухолевый процесс, за исключением селезеночных, являлось признаком нерезектабельности и классифицировалось как T₄, тогда как в классификации TNM 6 пересмотра опухолевая инфильтрация крупных сосудов (за исключением ЧС и ВБА – T₄) не является противопоказанием к резекции и

расценивается как T₃. Все эти преобразования классификации неразрывно связаны с развитием методов лучевой диагностики. Впервые термин погранично-резектабельный рак ПЖ встречается в статье Maurer et al. и определяется как промежуточная форма между резектабельным и местнораспространенным раком [10]. С тех пор данное определение претерпело значительные изменения.

В настоящее время MPP ПЖ представлен двумя типами: погранично-резектабельным и нерезектабельным, которые подразумевают ту или иную степень вовлечения в опухоль сосудистых структур, а именно ЧС, ВБА, печеночной артерии, воротной и верхней брыжеечной вен (ВВ/ВБВ), а также возможность их реконструкции [11]. Необходимо отметить, что до настоящего момента в литературе нет единого мнения относительно определения MPP ПЖ. Существует несколько различных классификаций, которые используются для предоперационного стадирования рака ПЖ, отражающих степень вовлечения в опухолевый процесс сосудистых структур. Классификация MDACC (The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center) была первоначально описана Е.М. Loyer et al. [12], однако впоследствии была модифицирована применительно к каждому из сосудов [13]. Также известны классификации АНРБА (Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association), NCCN (the National Comprehensive Cancer Network) и Alliance (The Alliance for Clinical Trials in Oncology). Сравнительные характеристики вышеуказанных классификаций представлены в Таблице 1 [13].

Таблица 1

Сравнительная характеристика различных классификаций MPP ПЖ

	АНРБА/SSAT/SSO	MD Anderson	NCCN 2012	Alliance
<i>ВБВ/ВВ</i>	Прилежание ¹ , охватывание ² или окклюзия	Окклюзия	Прилежание, контакт или сужение	Контакт между опухолью и сосудом 180°

				или более окружности стенки сосуда и/или окклюзия, поддающаяся реконструкции)
<i>ВБА</i>	Прилежание	Прилежание	Прилежание	Контакт между опухолью и сосудом менее 180° окружности стенки сосуда
<i>ОПА</i>	Прилежание или охватывание на коротком участке	Прилежание или охватывание на коротком участке	Прилежание или охватывание на коротком участке	Контакт между опухолью и сосудом любой степени на коротком участке, поддающемся реконструкции
<i>ЧС</i>	Отсутствие прилежания или охватывания	Прилежание	Отсутствие прилежания или охватывания	Контакт между опухолью и сосудом менее 180° окружности стенки сосуда

ANPBA/SSAT/SSO – Американская гепатопанкреатобилиарная ассоциация / Общество хирургов пищеварительного тракта / Общество хирургической онкологии

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ВВВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ВБА – верхняя брыжеечная артерия

ОПА – общая печеночная артерия

ЧС – чревный ствол

¹Прилежание – контакт с опухолью менее 180° окружности сосуда

²Охватывание – контакт с опухолью 180° и более окружности сосуда

Согласно рекомендациям NCCN 2014 погранично-резектабельные опухоли должны соответствовать следующим критериям: отсутствие отдаленного метастазирования, венозная инвазия ВВ/ВБВ с ограниченным сужением просвета сосуда или обструкцией, позволяющими выполнить резекцию, охватывание (encasement) гастродуоденальной артерии до уровня печеночной артерии либо с охватыванием короткого сегмента последней, либо непосредственное ее прилегание (abutment) без распространения на ЧС, прилегание опухоли к ВБА не более 180° ее окружности [14].

Наиболее общепринятой и наиболее поздней на момент написания диссертационной работы является классификация NCCN 2.2015. Данная классификация дает наиболее подробное представление о взаимоотношении опухоли с прилежащими сосудистыми структурами в зависимости от локализации патологического процесса (Таблица 2) [15].

Таблица 2

Критерии определения статуса резектабельности при раке ПЖ

Статус резектабельности	Артериальный	Венозный
Резектабельный	Отсутствие контакта опухоли с артерией (ЧС, ВБА, ОПА)	Отсутствие контакта опухоли с ВБА либо ВВ или контакт $\leq 180^\circ$ без неровности контура вены
Погранично резектабельный	<u>Головка ПЖ/крючковидный отросток:</u> - Единичный контакт опухоли с ОПА без распространения на ЧС или бифуркацию печеночной артерии, позволяющий выполнить безопасную и полную резекцию с реконструкцией. - Единичный контакт опухоли с ВБА $\leq 180^\circ$.	- Единичный контакт опухоли с ВБВ или ВВ $> 180^\circ$, контакт $\leq 180^\circ$ с неровностью контуров вены либо тромбоз вены, но с приемлемым проксимальным и дистальным вовлечением сосудов, позволяющим выполнить безопасную и полную резекцию и венозную реконструкцию. - Единичный контакт опухоли с нижней полостью

	- Наличие варианта артериальной анатомии (например, добавочная правая печеночная артерия, замещение правой печеночной артерии, замещение ОПА и начало замещенной или добавочной артерии), а также наличие и степень опухолевого контакта при его наличии должны быть указаны ввиду их влияния на планирование хирургического вмешательства. <u>Тело/хвост ПЖ:</u> - Единичный контакт опухоли с ЧС $\leq 180^\circ$. - Единичный контакт опухоли с ЧС $>180^\circ$ без вовлечения аорты и интактной или невовлеченной гастродуоденальной артерией [некоторые авторы считают данный критерий критерием нерезектабельности].	венной.
Нерезектабельный	Отдаленное метастазирование (в т.ч. метастазирование в нерегионарные лимфоузлы) <u>Головка</u> <u>ПЖ/крючководный отросток:</u> - Единичный контакт опухоли с ВБА $>180^\circ$ - Единичный контакт опухоли с ЧС $>180^\circ$ - Единичный контакт опухоли с первой тощекишечной ветвью	<u>Головка</u> <u>ПЖ/крючководный отросток:</u> - Невозможность реконструкции ВБВ/ВВ ввиду вовлечения в опухолевый процесс или окклюзии (может быть по причине опухолевого или доброкачественного тромбоза) - Контакт с наиболее проксимальной тощекишечной ветвью, впадающей в ВБВ <u>Тело и хвост ПЖ:</u>

	ВБА <u>Тело и хвост ПЖ:</u> - Единичный контакт опухоли с ВБА или ЧС >180° - Единичный контакт опухоли с ЧС и вовлечением аорты	-Невозможность реконструкции ВБВ/ВВ ввиду вовлечения в опухолевый процесс или окклюзии (может быть по причине опухолевого или доброкачественного тромбоза)
--	--	--

ВБВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ВБА – верхняя брыжеечная артерия

ОПА – общая печеночная артерия

ЧС – чревный ствол

Согласно авторам из клиники Charite, Берлин, которые преследуют агрессивную хирургическую тактику при МРР ПЖ, признаками нерезектабельности являются вовлечение в опухолевый процесс ЧС и общей печеночной артерии (за исключением выполнения дистальной резекции ПЖ с резекцией ЧС по поводу рака тела или хвоста ПЖ при условии отсутствия инвазии ВБА, гастродуоденальной и собственной печеночной артерий), собственной печеночной, аберрантной печеночной, ВБА, а также вовлечение ВВ/ВБВ (за исключением возможности их реконструкции), нижней полой и почечной вен [16].

В настоящее время остается нерешенной проблема диагностики сосудистой инвазии при МРР ПЖ [17]. 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 – не получить необходимое ему радикальное лечение [18].

Наибольшей информативностью в определении резектабельности при МРР ПЖ на дооперационном этапе обладают мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным усилением и

эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). За последние десятилетия МСКТ претерпела значительный прогресс. В частности, современные компьютерные томографы позволяют получить толщину среза менее 1 мм. Yoshimi et al. в 1995 году сообщили о 3D сосудистой реконструкции, которая позволяет повысить чувствительность МСКТ при опухолевой инвазии [19]. По мнению Lu et al. чувствительность МСКТ в определении резектабельности составляет 84%, специфичность - 98%. При этом отправной точкой служит контакт опухоли с сосудом более 50% его диаметра [20]. Однако проведенные мета-анализы продемонстрировали несколько другие результаты. Согласно результатам первого мета-анализа, проведенного Virat et al., чувствительность СКТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) в определении резектабельности при раке ПЖ составляет 81%, 82% и 83%, специфичность – 82%, 78% и 63% соответственно [21]. По данным более позднего мета-анализа, чувствительность СКТ и МРТ на предмет вовлечения сосудов в опухолевый процесс составила 71% и 67%, специфичность 92% и 94% соответственно [22]. На втором мета-анализе стоит остановиться более подробно. Согласно авторам, данные лучевой диагностики в обязательном порядке должны быть подтверждены хирургической эксплорацией либо данными и хирургического вмешательства, и патоморфологии. Также авторы не выявили значимой разницы между МСКТ и МРТ для определения сосудистой инвазии при МРР ПЖ. Однако данное исследование имеет ряд ограничений: оно объединяет лишь 296 клинических наблюдений, представленных 4 проспективными и 4 ретроспективными исследованиями и ни одно из них не было рандомизировано, и, наконец, в исследование были включены только пациенты с потенциально резектабельными опухолями.

В ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России ранее было проведено исследование по точности МСКТ в определении сосудистой инвазии при МРР ПЖ. Данное исследование касалось лишь артериальной инвазии. За 7-летний период было выполнено 135 резекций

ПЖ, в том числе у 11 пациентов по данным предоперационных лучевых методов исследования определялось циркулярное вовлечение артерии в опухолевый процесс. Следует отметить, что среди этих 11 больных лишь у 1 пациента была верифицирована истинная инвазия артериальной стенки [23].

Cassinotto et al. отметили, что неоадьювантная терапия значительно снижает точность МСКТ (диагностическая точность составила 39% в группе пациентов, получивших неоадьювантную химио- и/или радиотерапию по сравнению с контрольной группой - 78%) [24]. Подобные результаты были получены другими авторами с точностью 67% и 95% соответственно. Это, прежде всего, обусловлено развитием отека и фиброза, симулирующих опухолевую инфильтрацию [25].

По данным некоторых авторов, точность ЭУС превышает таковую при МСКТ в определении венозной инвазии при МРР ПЖ, однако данное обстоятельство не относится к вопросу определения артериальной инвазии [26, 27].

Ishikawa et al. предложили метод ангиографии для определения вовлечения в опухолевый процесс воротной вены в портальную фазу. Согласно его классификации было выделено 5 типов взаимоотношений сосуда с опухолью. Однако данный метод в 6% случаев был сопряжен с ложноположительной инвазией, а в 40% - с недооценкой инвазии сосудов опухолью [28]. А. Nakao et al. согласно данной классификации были проанализированы результаты хирургического лечения 671 пациента с раком ПЖ. При этом наблюдалась корреляция лучевых, патоморфологических данных и отдаленной выживаемости: инвазия сосудистой стенки не наблюдалась ни у одного из пациентов с нормальными контурами воротной вены (тип А) и наблюдалась у 51 % больных с унилатеральным сужением воротной вены (тип В). В обеих группах имела место хорошая отдаленная выживаемость. При типах С (билатеральное сужение воротной вены) и D (полная ее обструкция) инвазия наблюдалась в 74 и 93% соответственно [29].

Kaneko et al. в 2001 году был предложен метод внутрисосудистой ультрасонографии для определения сосудистой инвазии при раке ПЖ. Возможен как чреспеченочный доступ, так и чрезбрыжеечный во время хирургического вмешательства [30]. По данным тех же авторов чувствительность метода составила более 95%, специфичность – более 90% [31,32]. Однако недостатком данного метода является невозможность визуализации артериальной стенки. Использование данного метода в настоящее время носит ограниченный характер.

Что касается лапароскопического УЗИ, то оно не может быть рекомендовано в качестве метода диагностики сосудистой инвазии при МРР ПЖ – его чувствительность составляет около 50%, специфичность – 80% [33,34].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не показала хороших результатов в определении сосудистой инвазии при МРР ПЖ [35]. Информативность в подобных случаях может нести лишь ПЭТ/КТ.

Denecke et al. указывают, что несмотря на то, что хирургическая эксплорация до сих пор является золотым стандартом в определении вовлечения в опухолевый процесс сосудов, она обычно сопровождается пересечением ПЖ, вследствие чего неизбежная R2-резекция значительно повышает уровень периоперационных осложнений и летальности, не улучшая при этом прогноз [36]. В то же время, коллеги из клиники Гамбурга отмечают, что среди 100 выполненных ими расширенных резекций ПЖ с резекцией воротной вены у пациентов с морфологически подтвержденной аденокарциномой ПЖ, лишь у 77 больных при плановом гистологическом исследовании подтверждена истинная инвазия, в то время как у 23 наблюдалась периопухолевая воспалительная инфильтрация [37].

P. Pessaux и соавт. из клиники Страсбурга был предложен задний доступ, а впоследствии и комбинация переднего и заднего доступа к ВБА, известный в литературе под названием “artery first approach”, с целью определения ее

инвазии, однако данный прием не позволяет выполнить диссекцию сосуда на всем протяжении [38,39].

Длительное время стандартной опцией при выполнении резекционного вмешательства по поводу рака ПЖ являлось выполнение срочного гистологического исследования. Однако данные последних публикаций говорят в пользу отказа от данного вида исследования. Согласно N.L. Lad et al. и данным их ретроспективного одноцентрового исследования конверсия положительного края резекции в отрицательный посредством дополнительной резекции у больных с раком ПЖ не улучшает выживаемость [40]. Следовательно, край резекции должен быть тщательно определен на дооперационном этапе с использованием всех доступных лучевых методов исследования.

Особый вопрос представляет собой выполнение тонкоигольной пункционной биопсии. Общепринятым является мнение о целесообразности выполнения данного вида исследования лишь в случаях распространенного опухолевого процесса с наличием отдаленного метастазирования с целью последующего применения нехирургических методов лечения. Наиболее оптимальным в данном случае является выполнение пункционной биопсии под контролем ЭУС, поскольку при выполнении чрескожной пункции достаточно высока вероятность развития имплантационного метастазирования. Кроме того, чувствительность данного вида исследования является невысокой и вероятность получения ложноотрицательных результатов достаточно высока [41].

ЛЕЧЕНИЕ

Единственным радикальным методом лечения больных раком ПЖ остается хирургический. Рандомизированные клинические исследования по сравнению хирургического и нехирургических методов лечения первично резектабельного рака ПЖ отсутствуют ввиду этических соображений [42].

Согласно проведенному в Японии многоцентровому рандомизированному исследованию, в котором сравнивались результаты только хирургического лечения с результатами химиорадиотерапии у больных с МРР ПЖ без артериальной инвазии и наличия отдаленных метастазов, резекция является методом, достоверно обеспечивающим значительно лучшую выживаемость по сравнению с химиорадиотерапией – годовая выживаемость 62% против 32%, медиана выживаемости 17 месяцев против 11 месяцев [43].

Касательно края резекции имеющиеся данные противоречивы. Данные проведенного мета-анализа по результатам четырех рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют об отсутствии различий выживаемости после R0- и R1-резекций [44]. В то же время Konstantinidis et al. получили несколько другие результаты. На большом количестве наблюдений (1084 пациента были подвергнуты хирургической эксплорации за 15-летний период) авторы показали, что выживаемость пациентов после R0-резекции значительно выше по сравнению с группой R1-резекции (медиана выживаемости 35 месяцев против 15 месяцев). Авторы также подчеркивают необходимость достоверности R0-резекции – отсутствие микроскопических данных наличия опухоли не менее 1 мм от края резекции [45].

Актуальным является вопрос расширенных вмешательств с резекцией сосудов. Значение термина “расширенная резекция” менялось на протяжении последних десятилетий. В настоящее время данный термин включает в себя, помимо стандартного объема, резекцию и реконструкцию венозных и/или артериальных структур [46].

По данным большинства авторов, резекция ВВ/ВБВ при различных видах резекции ПЖ с целью достижения R0-резекции показала удовлетворительную 3-летнюю, а порой и 5-летнюю выживаемость и является целесообразной [47,48,49]. Авторы из клиники Гамбурга показали, что непосредственные и отдаленные результаты расширенных резекций ПЖ с резекцией воротной вены сравнимы с таковыми без сосудистой резекции

при локализованных формах рака ПЖ, а медиана выживаемости этих пациентов значительно превосходит таковую у больных после паллиативных вмешательств [50]. Кроме того, заслуживают внимания 2 недавно проведенных мета-анализа по хирургическому лечению больных с МРР ПЖ в объеме расширенных резекций с резекцией сосудов. Первое исследование объединило 1458 пациентов в 28 ретроспективных исследованиях. По данным авторов, венозный тромбоз и артериальная инвазия явились противопоказанием к радикальному вмешательству в 62% и 71% случаев соответственно. Средний уровень послеоперационной летальности составил 4% (от 0% до 17%), средний показатель R0- и R1-резекций – 75% и 25%, медиана выживаемости – 15 мес. Таким образом, авторы показали, что результаты расширенных резекций ПЖ по поводу рака с венозной и/или ограниченной артериальной инвазией сравнимы с таковыми при стандартных резекциях при локализованных формах рака [51]. Во втором мета-анализе авторы обобщили результаты резекций ПЖ у 2247 больных. Различий в показателях периоперационных осложнений, летальности и 5-летней выживаемости при сравнении стандартных резекций и расширенных с резекцией вен отмечено не было [52]. Что касается международных рекомендаций по данному вопросу, то Международной группой по изучению хирургии ПЖ при участии Такаоги et al. одобрены резекционные вмешательства с резекцией магистральных вен при погранично-резектабельном раке ПЖ; в то же время резекции артерий должны выполняться в исключительных случаях [53].

Нельзя также не отметить совершенствование техники выполнения расширенных вмешательств. Накао в 1981 году предложил использование антитромботического шунт-катетера для предотвращения ишемии печени и нарушений портального кровотока при расширенной резекции ПЖ с сосудистой реконструкцией. При этом возможны три варианта шунтирования воротной вены: между верхней брыжеечной и бедренной венами, верхней

брыжеечной и пупочной венами и между верхней брыжеечной и воротной венами в области ворот печени [54,55,56,57].

Однако вопрос артериальной резекции остается открытым. Несмотря на то, что расширенная дистальная резекция ПЖ с резекцией ЧС была описана L.H. Appleby еще в 1953 г. [58], до настоящего времени она не получила широкого распространения. Согласно данным некоторых авторов, непосредственные и отдаленные результаты резекций ПЖ с резекцией ЧС и ВБА являются неудовлетворительными по сравнению с таковыми при резекциях без артериальной инвазии и последующей реконструкции [59].

В то же время, результаты других мета-анализов и отдельных авторов продемонстрировали достаточно низкие показатели послеоперационных осложнений и летальности и хорошие отдаленные результаты [60,61,62,63].

Один из последних литературных обзоров под авторством M.W. Büchler et al. 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 [64]. Пациенты с артериальной инвазией являются кандидатами на неоадьювантную терапию. В настоящее время не существует четких рекомендаций по данному виду лечения, однако наибольшее распространение получила химиотерапия с использованием гемцитабина в сочетании с лучевой терапией в дозе 50-60 Гр [65]. Что касается резекций ВБА, исследования по данной тематике представлены лишь пятью исследованиями из менее 30 пациентов, вследствие чего достоверно судить о результатах данных вмешательств не представляется возможным. В то же время резекционные вмешательства с выполнением резекции ЧС или печеночной артерии представлены порядка 200 наблюдениями [66]. Наиболее успешные результаты представили Yamamoto et al. – медиана выживаемости 20,8 месяцев при отсутствии послеоперационной летальности [67].

Hirano et al. сообщают о 5 летней выживаемости 42% и уровне R0-резекции 91% после расширенных резекций ПЖ с резекцией ЧС по поводу MPP тела ПЖ. Медиана выживаемости составила 21 мес. При этом сосудистая реконструкция не выполнялась и всем пациентам в предоперационном периоде производилась эмболизация общей печеночной артерии для стимуляции развития коллатерального кровотока [68]. Denescke et al. отмечают о необходимости выполнения предварительной эмболизации ЧС ввиду угрозы развития после операции Appleby таких летальных осложнений, как кровотечение из ишемической язвы желудка или ее перфорации [69]. Следует также отметить, что число публикаций по лечению больных с MPP тела ПЖ растет.

Нельзя также не упомянуть о регионарной панкреатэктомии, предложенной Fortner, который за 10-летний период выполнил 61 подобное вмешательство. Тип I регионарной панкреатэктомии наряду с тотальной или субтотальной панкреатэктомией и расширенной лимфодиссекцией предусматривает удаление единым блоком интрапанкреатического сегмента воротной вены, поперечной ободочной кишки, дистальной части желудка и внепеченочных желчных протоков. При типе II объем вмешательства, помимо предусмотренного типом I, дополняется резекцией печеночной артерии, ЧС или ВБА с дальнейшей реконструкцией артериального кровотока. Послеоперационная летальность в группе больных раком ПЖ была крайне высокой и составила 26%, медиана выживаемости – 15 мес. [70,71]. Несмотря на широкое распространение данного вмешательства в 1970 гг., в настоящее время оно выполняется крайне редко [72]. В то же время, тотальная панкреатэктомия оправдана и улучшает отдаленные результаты при положительном крае резекции при аденокарциноме ПЖ, а ее результаты сравнимы с таковыми при панкреатодуоденальной резекции [73,74].

Опыт выполнения расширенных резекций ПЖ и тотальных панкреатэктомий с резекцией магистральных сосудов при MPP ПЖ,

являющийся одним из наиболее крупных в России, принадлежит Восканяну С.Э. и соавт. В 2010 году авторами были представлены результаты 96 подобных вмешательств по поводу протоковой аденокарциномы. Спектр резецированных сосудов включал ВВ/ВБВ, селезеночную вены, нижнюю полую и левую почечную вены, ВБА и общую печеночную артерии, собственную печеночную и селезеночную артерии, ЧС. При этом более половины составили вмешательства с резекций магистральных висцеральных артерий. Во всех случаях у пациентов была достигнута первичная R0-резекция. Использовались различные виды реконструкций магистральных сосудов, в том числе с использованием временных венозных и аорто-артериальных шунтирований. Частота послеоперационных осложнений составила 41,7%, общей летальности – 11,5%. Сосудистые тромбозы имели место у 2 (2,1%) пациентов. Медиана выживаемости данной категории пациентов составила 13 мес. по сравнению с 1,5 мес. в группе пациентов МРР ПЖ, которым радикальное хирургическое вмешательство не выполнялось [75].

Крупный опыт в стране в лечении подобных пациентов также был представлен Файнштейном и соавт. Был обобщен опыт выполнения 103 расширенных вмешательств с резекцией сосудов – у 75 пациентов по поводу рака головки ПЖ, у 28 – по поводу рака тела и хвоста ПЖ. При этом число артериальных резекций составило 14 (18,6%) и 17 (60,7%) соответственно. Однако не все опухоли были представлены протоковой аденокарциномой. Частота осложнений после резекций магистральных сосудов по поводу рака головки ПЖ составила 33,8% и достоверно не отличалась от таковой без резекции последних. При этом медиана выживаемости составила 18,3 мес. в первой группе и 16 мес. во второй при резекциях по поводу рака головки ПЖ, 12,1 мес. и 14,3 мес. при резекциях по поводу рака тела и хвоста ПЖ соответственно [76].

Выполнение комбинированных резекций артериальных и венозных сосудов представлено единичными наблюдениями, вследствие чего судить о достоверности их результатов не представляется возможным.

Большая роль в достижении удовлетворительных результатов расширенных вмешательств отведена неоадьювантной химиорадиотерапии и применению моноклональных антител [77].

Существует большое количество исследований, доказывающих преимущества неоадьювантной химиорадиотерапии в снижении частоты локорегионарного рецидивирования и улучшении отдаленной выживаемости [78,79,80]. Неоадьювантная терапия при МРР ПЖ обоснована, прежде всего тем, что у большинства пациентов на момент установления диагноза уже имеются микрометастазы [81,82]. Кроме того, около 20% пациентов после хирургического вмешательства не получают адьювантную терапию ввиду развития послеоперационных осложнений или плохой ее переносимости [83]. Результаты ретроспективных исследований показали более высокий уровень R0-резекций после неоадьювантной терапии при МРР ПЖ (50,9% в группе после неоадьювантной терапии по сравнению с 25,6% без последней) [84]. Среди последних исследований по применению неоадьювантной химиотерапии с последующей химиорадиотерапией и резекционным вмешательством при МРР ПЖ следует отметить публикации Katz et al. и Barugola et al. Согласно результатам данных исследований неоадьювантная терапия позволяет достичь медианы выживаемости 40 мес. и 35 мес. соответственно и провести строгий отбор кандидатов на радикальное хирургическое вмешательство [85,86].

Gillen et al. из Университета Мюнхена в 2010 г. опубликовали мета-анализ по неоадьювантной терапии при раке ПЖ. Были проанализированы 111 ретро- и проспективных исследований по неоадьювантной химиорадио-, радио- и химиотерапии при раке ПЖ, опубликованных в период с 1966 по 2009 гг. Среднее количество пациентов в каждом исследовании составило 31. В первую группу вошли пациенты с резектабельной опухолью, во вторую – с

МРР ПЖ. Неоадьювантную химиотерапию получили 96,4% больных. Основными препаратами были гемцитабин, 5-фторурацил, митомицин С и препараты платины. Неоадьювантная лучевая терапия применялась у 93,7% больных в дозе от 24 до 63 Гр. Полный/частичный ответ наблюдался у 3,6%/30,6% и 4,8%/30,2% пациентов 1 и 2 групп соответственно, тогда как прогрессирование заболевания было отмечено у 20,9% и 20,8% соответственно. Резектабельность составила 73,6% и 33,2% в 1 и 2 группах соответственно. Уровень послеоперационных осложнений и летальности были ниже во 2 группе – 26,7% против 39,1% и 3,9% против 7,1%. Комбинированная химиотерапия у больных с нерезектабельной опухолью показала лучшие результаты по сравнению в монотерапией. Авторы резюмировали, что у пациентов с резектабельными опухолями результаты неоадьювантного лечения сопоставимы с таковыми при адьювантной терапии. В то время, как у больных МРР неоадьювантная терапия должна быть включена в протокол лечения с последующим рестадированием и пересмотром вопроса о хирургическом вмешательстве [87].

На конгрессе ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2014 были широко представлены различные схемы неоадьювантной терапии и их результаты. Ввиду разнородности представленных групп, а также небольшого количества больных преимущества одной схемы над другой определить сложно. Однако унифицированным мнением является необходимость проведения неоадьювантной терапии во всех случаях погранично-резектабельного МРР ПЖ, так как резектабельность, а соответственно и отдаленные результаты, были лучше в группах пациентов после неоадьювантного лечения [88].

Следует констатировать, что на момент завершения написания диссертационной работы отсутствуют рандомизированные клинические исследования, которые могли бы продемонстрировать преимущество одного режима, стратегии или последовательности неоадьювантной терапии над другим. Chen et al. продемонстрировали, что единственным фактором,

влияющим на общую выживаемость является ответ на неоадъювантную терапию. В то же время они показали, что пациенты с большим интервалом (более 20 недель) между окончанием неоадъювантной химиорадиотерапии и хирургическим вмешательством имеют более высокий уровень патологического ответа, R0-резекции и более длительную выживаемость по сравнению с теми больными, у которых этот интервал составил менее 10 недель. При этом после проведения химиорадиотерапии все пациенты получали химиотерапию перед хирургическим вмешательством. Недостатком исследования является его ретроспективный характер [89].

В последнее время все больше обсуждается вопрос режимов FOLFORINOX (лейковорин, фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) и гемцитабин + nab-paclitaxel в качестве неоадъювантного лечения. Ранее данные режимы показали хорошие результаты при раке ПЖ с наличием отделанного метастазирования, ввиду этого сейчас проводятся исследования по их применению при МРР ПЖ [90,91]. По данным одного из последних мета-анализов, режим FOLFIRINOX продемонстрировал высокую эффективность в лечении больных погранично-резектабельным и нерезектабельным раком ПЖ – общий уровень R0-резекций в обеих группах составил 39,4%, что составило 63,5% и 22,5% в каждой группе соответственно [92].

Проведено большое количество исследований по адъювантной терапии при раке ПЖ. Вопрос о ее проведении уже не является предметом дискуссии. Исследование Европейской группы по изучению рака ПЖ (ESPAC) продемонстрировало преимущества и необходимость проведения адъювантной химиотерапии при раке ПЖ [93]. При этом в разное время данная группа предлагала различные режимы адъювантного лечения: в исследовании ESPAC-1 медиана выживаемости при использовании 5-фторурацила с лейковорином составила 15,9 мес, тогда как в исследовании ESPAC-3 применялся гемцитабин с медианой выживаемости 23 месяца [94,95]. Существуют также исследования, проведенные авторами GITSG

(Gastrointestinal Tumor Study Group) и совместно авторами из Johns Hopkins Hospital и Mayo Clinic по адъювантной химиорадиотерапии с применением 5-фторурацила с медианой выживаемости 20 и 18,8 месяцев соответственно [96,97]. В наиболее последних из этих исследований - CONKO-001 и Asian JSAP-02 сравнивали эффективность хирургического лечения с сочетанием с адъювантной химиотерапией и без таковой. Результаты данных исследований подтвердили значительное повышение безрецидивной выживаемости, медианы выживаемости и 5-летней выживаемости при адъювантной терапии гемцитабином [98,99]. Заслуживает внимания недавно проведенное рандомизированное исследование по адъювантной химиотерапии, представленное авторами из Японии, охватившее 385 пациентов с I-III стадиями заболевания. Оценивалась эффективность перорального применения препарата S-1 (комбинация тегуфура, 5-хлоро-2,4-дигидроксипиридина и оксоната калия) по сравнению с гемцитабином. Преимущество препарата S-1 подтверждалось как общей 2-летней выживаемостью 70% по сравнению с 53%, так и безрецидивной – 49% против 29% [100].

В то же время, эффективность адъювантной химиорадиотерапии и иммунохимиорадиотерапии остается неоднозначной. По данным мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований не выявлено значимых преимуществ при проведении адъювантной химиорадиотерапии [101,102]. Более того, адъювантная химиорадиотерапия в сочетании с применением альфа-интерферона достоверно не улучшает выживаемость, но при этом обуславливает выраженные токсические эффекты [103].

Имеются сообщения по локорегионарной терапии у больных МРР ПЖ. Наиболее крупный опыт выполнения необратимой электропорации (НОЭ) при МРР ПЖ был представлен в проспективном исследовании Martin et al. Сравнивалась эффективность применения химио- либо химиорадиотерапии изолировано и в сочетании с данным методом. Безрецидивная выживаемость составила 14 мес. в группе с применением НОЭ против 6 мес. в группе без

последней, общая выживаемость 20 мес. против 13 мес. соответственно [104]. Опыт применения ТАХЭ у 32 пациентов МРР ПЖ был представлен Павловским. Медиана выживаемости у пациентов, получивших более 3 процедур ТАХЭ составила $14,3 \pm 1,9$ мес., тогда как в случае выполнения трех и менее процедур - $6,2 \pm 1,1$ мес. [105].

ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПЖ

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. Авторы из Кореи указывают, что одним из предопределяющих факторов прогноза является протяженность опухолевой инвазии. По их данным пациенты без вовлечения в опухолевый процесс конfluence воротной вены и с вовлечением венозного сосуда менее 2/3 диаметра имеют лучший прогноз, нежели больные с более обширным вовлечением мезентерикопортального ствола. Пациенты последней группы являются кандидатами на неoadъювантное лечение [106].

К факторам прогноза, достоверно ухудшающим отдаленные результаты, относят наличие в портальной крови циркулирующих опухолевых клеток [107,108]. Однако последние исследования показали, что данные клетки могут выявляться в периферической крови как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания [109]. Кроме того, неблагоприятный прогноз при раке ПЖ обусловлен экспрессией стромальными клетками опухоли определенного вида белка, т.н. SPARK (secreted protein acidic and rich in cysteine) [110], однако последние исследования по применению моноклональных антител продемонстрировали обнадеживающие результаты

[91,111]. Предиктором ответа на химиотерапию гемцитабином и, соответственно, фактором, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость, является экспрессия опухолью белка HENT1, который способствует пенетрации препарата через клеточную мембрану [112]. Положительным фактором прогноза является верификация при иммуногистохимическом исследовании инфильтрации перипухолевой ткани CD4+- и CD8+-лимфоцитами [113].

В литературе представлено много публикаций, посвященных лимфодиссекции при раке ПЖ. Согласно популяционному анализу, представленному Slidell et al. из Johns Hopkins Hospital и охватившему более 4 тысяч пациентов, вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс является фактором, достоверно ухудшающим выживаемость [114]. При этом авторы указывают, что для адекватного стадирования необходимо исследовать не менее 12 лимфатических узлов. В этой связи проведено много исследований по расширенной лимфодиссекции при раке ПЖ. Согласно данным проведенных многочисленных рандомизированных исследований расширенная лимфодиссекция не влияет на отдаленную выживаемость пациентов раком ПЖ [115,116,117].

Мета-анализ, проведенный Iqbal et al., охвативший 16 исследований, 3 из которых были рандомизированными контролируемыми, подтвердил неэффективность расширенной лимфодиссекции при раке ПЖ. При этом было выявлено, что лимфодиссекция достоверно увеличивает риск гастростаза [118].

Miura et al. среди факторов независимо ухудшающих прогноз выделяют интраоперационную кровопотерю ≥ 940 мл, уровень тромбоцитов до операции $<150 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень СРБ $\geq 0,4$ мг/дл и уровень СА 19-9 ≥ 300 ед/мл, однако для прогнозирования оценивались лишь три последних. В группе пациентов, у которых отсутствовали данные факторы 1- и 5- летняя выживаемость составила 95,7% и 49,1%, в группе с 1 неблагоприятным фактором прогноза – 86,7% и 0%, суммарная медиана выживаемости в обеих

группах составила 50,6 мес. и 22,2 мес. соответственно. В то же время в группах с наличием двух или трех факторов 1- и 5-летняя выживаемость составила 33,3% и 0%, а медиана выживаемости – 7,7 мес. При этом всем 50 пациентам с раком тела ПЖ выполнялась дистальная резекция ПЖ с резекцией ЧС и рутинная предоперационная эмболизация печеночной артерии. Операция сопровождалась резекцией воротной вены у 32 пациентов. Уровень R0-резекции составил 92%. Неоадьювантная химиотерапия не проводилась. Адьювантную выполняли гемцитабином в стандартной дозировке [119].

Одно из последних исследований из Японии показало, что утрата экспрессии опухолью SMAD4 является предиктором распространения процесса. Пациенты с опухолевой инвазией воротной вены были SMAD4⁺ в 61,9% случаев, с инвазией общей печеночной артерии – в 76,5%, ВБА – в 80,8% [120].

Вероятно, значение при определении прогноза выживаемости также имеет количество генных мутаций, развивающееся у каждого конкретного пациента раком ПЖ (Таблица 3).

Таблица 3

Частота генных мутаций при раке поджелудочной железы [121]

CIN (chromosomal instability)	Частота
K-ras (12p12.1)	95%
CDKN2A (p16, 9p21.3)	98%
TP53 (p53, 17p13.1)	70%
SMAD4 (18q21.1)	45%
NCOA3 (AIB1, 20q12)	37–44%
RB1 (pRb, 13q14.2)	<6%
ERBB2 (HER-2/NEU, 17q11.2-12)	<27%
AKT2 (19q13.1-13.2)	11–20%
CCNE1 (Cyclin E1, 19q12)	<6%
DCC (deleted in colorectal carcinoma, 18q21.1-21.2)	6%
STK11 (LKB1, 19p13.3)	5%
MYB (c-myb, 6q23-24)	4–6%

MAP2K4 (MKK4, 17p11.2)	2–4%
EGFR (7p12)	0–4%
CCND1 (Cyclin D1, 11q13.3)	0–25%
ACVR1B	2%
BRCA2 (FANCD1, 13q12.3)	7%
FANCC (9q22.3)	2%
FANCG (9p13)	1%
GUCY2F	3%
NTRK3	2%
FBXW7	1%
ALK5	1%
TGFBR2	1%
MIN (microsatellite instability)	
MLH1 (3p22.3)	100%
TGFBR2 (3p24.1)	100%
ACVR2A (2q22.3-23.1)	100%
BRAF (7q34)	66%

По данным одного из проведенных рандомизированных исследований по применению моноклональных антител у больных метастатическом раком ПЖ, а именно ганитумаба, прогностическое значение имели уровни инсулиноподобных факторов роста (IGF) и связывающих их белков (IGFBP) в сыворотке или плазме крови. Так, выживаемость пациентов, которые получали данный препарат, была достоверно выше в группе с высоким уровнем IGF-1, IGF-2 и IGFBP-3, а именно 16 против 6,8 месяцев, 16 против 5,9 месяцев и 16 против 6,8 месяцев соответственно и у пациентов с низким уровнем IGFBP-2 – 12,7 против 6,6 месяцев. При этом наличие мутации KRAS не имело значения для общей выживаемости [122].

По данным проведенного исследования по клиническому применению бевацизумаба (авастина) данный препарат не показал улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости [123]. Однако в последующем исследовании, проведенном Alliance, было выявлено 3 маркера, предопределяющих прогноз при лечении бевацизумабом, а именно Ang-2,

SDF1 и VEGF-D. Согласно результатам данного исследования низкие уровни Ang-2 и SDF1 являлись предикторами плохого ответа на терапию бевацизумабом, в то время как при низком уровне VEGF-D наблюдалась высокая эффективность при лечении данным препаратом. Было установлено, что VEGF-D может связывать и активировать VEGFR2, обуславливающий резистентность к лечению бевацизумабом [124].

Для определения прогноза заболевания при раке ПЖ одним из факторов является экспрессия производного фактора стромальных клеток-1 (SDF-1). Авторами из США была показана достоверная разница в отдаленных результатах лечения у больных после выполненной панкреатодуоденальной резекции (ПДР): у 35% пациентов с наличием высокого уровня экспрессии SDF-1 ($\geq 10\%$) по данным иммуногистохимического исследования удаленного материала медианы общей и безрецидивной выживаемости составили 26,1 и 11,1 месяцев, в то время как у оставшейся части больных с низким уровнем экспрессии SDF-1 ($< 10\%$) данные показатели составили 44,3 и 22,3 месяцев соответственно [125].

Авторами из Memorial Sloan Kettering Cancer Center под руководством профессора Sir Murray F. Brennan выполнено исследование по прогнозированию онкологической смертности после выполнения ПДР. Среди 65 маркеров тканевого микроокружения было отобрано 13 наиболее подходящих. Для данного исследования были отобраны пациенты, которые после выполнения вмешательства прожили менее года и более 30 месяцев. Как результат, наиболее чувствительными маркерами оказались MUC1 (муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью) и MSLN (мезотелин) [126].

По данным одного из последних исследований одной из клиник США, значение в определении прогноза при раке ПЖ имеет магнитно-резонансная томография с использованием диффузионно-взвешенного изображения (МР ДВИ). В исследование вошли пациенты с потенциально резектабельным раком ПЖ. По результатам данного исследования было выявлено, что

исчисляемый коэффициент диффузии (ADC – Apparent diffusion coefficient) был значимо выше (161×10^{-5} мм²/с) у пациентов, ответивших на неоадьювантную химиорадиотерапию (деструкция более 90% опухолевых клеток), чем у неответчиков (125×10^{-5} мм²/с), у которых было выявлено более 10% жизнеспособной опухолевой ткани [127].

В разрезе резюмирования основных известных рекомендаций в конце 2015 года Международной панкреатологической ассоциацией (International Association of Pancreatology - IAP) и Европейским панкреатологическим клубом (European Pancreas Club - EPC) под авторством Takaori et al. были опубликованы данные по их пересмотру [128]. Для анализа были взяты 8 наиболее актуальных рекомендаций и клинические вопросы рассматривали по 9 пунктам, включая методы диагностики, варианты хирургического и комбинированного лечения, патоморфологии. Согласие достигнуто по 4 вопросам с достаточной клинической доказательностью и по 5 несмотря на недостаточную доказательность. По 22 из 36 вопросов согласия достигнуто не было, оставшиеся 5 не рассматривались в данных рекомендациях на необходимом уровне. Согласие было достигнуто по следующим вопросам, относящимся к MPP ПЖ:

- 1) МСКТ/МРТ не является оптимальным исследованием для скрининга рака ПЖ, однако подходит для дальнейшей пред- и послеоперационной оценки заболевания, за исключением оценки лимфатических узлов;
- 2) МСКТ является основным методом для диагностики и стадирования рака ПЖ, МРТ и ЭУС являются вспомогательными, рекомендованными к использованию в сочетании с МСКТ;
- 3) гистологическая верификация не требуется перед хирургическим вмешательством по поводу рака ПЖ, однако является необходимой перед проведением неоадьювантной терапии при нерезектабельном или метастатическом процессе, при этом пункция под контролем ЭУС

является более предпочтительной по причине большей информативности и безопасности;

- 4) 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, вовлечением лимфатических узлов, функциональным статусом, размерами опухоли и курением;
- 5) количество исследуемых лимфатических узлов должно составлять не менее 15. Их вовлечение в патологический процесс является независимым фактором неблагоприятного прогноза, однако расширенная лимфодиссекция не влияет на отдаленные результаты лечения больных. Коэффициент лимфатических узлов (соотношение количества вовлеченных лимфатических узлов к количеству исследованных) является более информативным предиктором прогноза по сравнению с общим количеством вовлеченных узлов.

Проведенный анализ данных литературы показал отсутствие достоверных методов диагностики инвазии сосудистых структур и систематизированных критериев отбора пациентов МРР ПЖ для расширенных хирургических вмешательств, что дает основания для дальнейшего изучения, систематизации полученных данных, изучения факторов риска неблагоприятного прогноза заболевания, а также выбора оптимального алгоритма диагностики и лечения больных МРР ПЖ и выполнения данного диссертационного исследования.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных и методов исследования

В основе работы лежит ретро- и проспективный анализ результатов хирургического лечения 173 больных раком (аденокарциномой) ПЖ со ПА ($T_3N_0M_0$) -III ($T_4N_{0-1}M_0$) стадиями онкологического процесса согласно TNM-классификации злокачественных опухолей 7 (2010 г.) [129], 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. Пациенты с другими формами рака ПЖ, такими как внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома, муцинозная цистаденокарцинома, аденосквамозная карцинома и другие не были включены в исследование. Кроме того, в исследование не вошли пациенты, которым были выполнены шунтирующие вмешательства, однако не имеющие местного распространения опухолевого процесса: у одной пациентки выполнение радикального вмешательства было невозможным ввиду прогрессирования сопутствующей патологии, второй пациент ранее перенес трансплантацию почки и находился на иммуносупрессивной терапии, консилиумом было принято решение воздержаться от радикального хирургического вмешательства ввиду его нецелесообразности и дальнейшей быстрой прогрессии заболевания на фоне приема иммуносупрессантов. Из исследования были исключены пациенты, которые не были подвергнуты хирургической эксплорации, поскольку последняя до настоящего времени является неотъемлемым этапом и “золотым” стандартом в определения сосудистой инвазии при раке ПЖ; обязательным условием включения в исследование считали выполнение эксплорации в нашем учреждении. Из исследования были также исключены пациенты, которым была заведомо выполнена циторедуктивная R2-резекция с оставлением опухолевой ткани

ввиду развития кровотечения из распадающейся опухоли либо выраженного болевого синдрома, не купирующегося наркотическими анальгетиками и при наличии противопоказаний к торакоскопической спланхниксимпатэктомии. Также из исследования были исключены пациенты, которым на дооперационном этапе была выполнена чрескожная пункционная биопсия в других лечебных учреждениях, поскольку основываясь как на данных авторов, так и на собственных наблюдениях считаем данное исследование таковым, которое обуславливает развитие имплантационных метастазов, а его выполнение возможным лишь у некоторых пациентов с наличием отдаленных метастазов с целью подбора оптимального режима паллиативного лечения. Клинический пример развития имплантационного метастазирования после трансабдоминальной пункционной биопсии головки ПЖ при раке последней приведен на Рисунке 1. Критерии включения и исключения из исследования представлены на Рисунке 2.



Рис. 1. Пациентка Т., 67 лет. МСКТ органов брюшной полости, венозная фаза. Развитие имплантационного метастаза в передней брюшной стенке через 6 месяцев после трансабдоминальной тонкоигольной пункционной биопсии опухоли ПЖ. За это время больная получила 5 курсов неоадьювантной химиотерапии препаратом гемцитабин.



Рис. 2. Схема включения пациентов в исследование.

Все 132 пациента были распределены по стадиям заболевания согласно TNM-классификации злокачественных опухолей 7 (распределение представлено в Таблице 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по стадиям (TNM)

Стадия заболевания		Количество пациентов	
		Абсолютное количество	%
IA	T ₁ N ₀ M ₀	0	0
IB	T ₂ N ₀ M ₀	0	0
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	26	19,7
IIB	T ₁₋₃ N ₁ M ₀	84	63,6
III	T ₄ N ₀₋₁ M ₀	22	16,7
Всего		132	100

Работа представляет собой комбинированное ретро- и проспективное исследование. Проведено изучение медицинской документации (историй

болезни, амбулаторных карт, данных лучевых методов исследования) пациентов ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России за период с января 2011 года по июнь 2015 года.

Все пациенты были госпитализированы в клинику Института при первичном обращении в плановом порядке.

Возраст пациентов составил от 44 до 81 года (средний возраст 61,6 года). Доля пациентов трудоспособного возраста (от 30 до 60 лет) составила 40,9%. 59,1% пациентов составили женщины, 40,9% - мужчины.

Среди клинических симптомов преобладали: механическая желтуха – у 81 (61,4%) больного, болевой синдром – у 42 (31,8%), сахарный диабет специфический тип – у 48 (36,4%), потеря массы тела – у 38 (28,8%).

Сопутствующие заболевания, которые отрицательно влияли на общее состояние пациентов, усложняли выбор оптимальной хирургической тактики и течение послеоперационного периода выявлены у 7 (5,3%) пациентов, среди которых наибольшее распространение получили заболевания сердечно-сосудистой системы у 3, сахарный диабет в стадии декомпенсации у 4.

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 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 части - 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 части - 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 ДВИ, в некоторых случаях 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 опухоли ДПК – выполнить биопсию. Исследование выполняли при помощи

видеосистемы EVIS EXERA II CV-180, гастроскопа Olympus GIF-H180 и дуоденоскопа Olympus TJF-160VR (Япония).

Все пациенты были распределены на 3 группы: одну основную и две группы сравнения. В основную группу вошли больные МРР ПЖ, которым была выполнена расширенная резекция ПЖ либо тотальная панкреатэктомия с резекцией магистральных сосудов, в группу сравнения 1 – больные 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 пациентами с МРР ПЖ, которым выполнена хирургическая эксплорация, паллиативные шунтирующие вмешательства либо локальная деструкция опухоли. 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.

Из 39 пациентов основной группы были исключены 9: у 2 пациентов имелись неполные либо некорректные данные гистологического исследования; у 1 пациента после резекционного вмешательства с резекцией венозных сосудов при плановом гистологическом исследовании инвазия последних не была подтверждена, у 4 статус V (венозная инвазия) и у 2 статус R (край резекции) вовсе не определялись, что потребовало исключения данных пациентов из исследования. В основную группу вошли 30 больных. 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 свою очередь из 67 пациентов группы сравнения 1 (группа 2) были исключены 17: у 4 имелись неполные или некорректные данные результатов гистологического исследования, у 13 статус R не определялся. Таким образом, в контрольную группу 1 вошли 50 пациентов.

Численность группы сравнения 2 составила 25, поскольку 1 пациентка была исключена после пересмотра планового гистологического исследования – диагноз рака головки-тела ПЖ cT4pN0cM0 с инвазией ВВ/ВБВ и ВБА был модифицирован на хронический панкреатит с преимущественным поражением головки ПЖ. 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.

Морфологическое исследование у пациентов с резекционными вмешательствами проводили в соответствии с протоколом исследования срезов у больных с экзокринным раком поджелудочной железы Колледжа американских патологов (2012 г.). Степень дифференцировки опухоли исследована у всех 80 пациентов, которые составили основную группу и группу сравнения 1. 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. Следует отметить, что высокодифференцированная аденокарцинома не была выявлена ни у одного из больных основной группы, а ее численность в группе сравнения 1 составила 3; в то же время анапластический рак (Grade 4) выявлен у 4 пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения 1 – лишь у 1. Наличие периневральной инвазии определяли у 62 (77,5%) из 80 пациентов основной группы и группы сравнения 1. Инвазия была верифицирована у 60 (96,8%) пациентов. Статус N определяли у 30 (100%) пациентов основной группы, 50 (100%) пациентов группы сравнения 1 и у 15

(60%) пациентов группы сравнения 2. Среднее число исследуемых лимфатических узлов в группах составило $15,1 \pm$, $13,9 \pm$ и $2,9 \pm$ соответственно (от 1 до 50). Количество больных, у которых было исследовано 12 и более лимфатических узлов в группах составило 17, 27 и 1 соответственно. Большинство (63 пациента – 60%) имели метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

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-тело выявлена у 6 (5,7%) пациентов, тело-хвост – у 4 (3,8%), тотальное поражение органа – у 6 (5,7%) пациентов.

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 (Таблица 5).

Таблица 5

Частота опухолевой инвазии магистральных сосудов

Сосуды	Количество наблюдений	
	Абсолютное количество	%
ВВ/ВБВ	29	52,7
ЧС	1	1,8
ВБА	3	5,5
ЧС + ВБА	4	7,3
ЧС + ВВ/ВБВ	9	16,4
ВБА + ВВ/ВБВ	8	14,5
ЧС + ВБА + ВВ/ВБВ	1	1,8
Всего	55	100

Предварительная билиарная декомпрессия выполнена у 47 (44,8%) пациентов (Таблица 6) 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. У 45 (95,7%) пациентов билиарная декомпрессия была выполнена в других лечебных учреждениях, в то время как у 2 (4,3%) данные вмешательства выполнены в Институте – в одном случае произведено транспапиллярное ретроградное стентирование, во втором – чрескожная чреспеченочная холецистостомия (ЧЧХС) под УЗ-контролем.

Таблица 6

Виды вмешательств, выполненных с целью билиарной декомпрессии

Вид билиарной декомпрессии	Количество наблюдений	
	Абсолютное количество	%
ЧЧХС	25	53,2
Ретроградное эндобилиарное стентирование	17	36,2
Формирование билиодигестивного анастомоза	5	10,6
Всего	47	100

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

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, R1-резекция – 22 (27,5%). Распределение пациентов по группам в соответствии со статусом R представлено в Таблице 7.

Таблица 7

Радикальность выполненных резекционных вмешательств в соответствии со статусом R

Статус края резекции R	Группа сравнения 1		Основная группа	
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%
R0	43	86	15	50
R1	7	14	15	50

Следует отметить, что частота R0-резекций была значимо большей в группе сравнения 1 и составила 86%, тогда как в основной группе R0-резекция была выполнена лишь у половины пациентов.

Среди пациентов группы сравнения 2 преобладали шунтирующие вмешательства в сочетании с локальными методами деструкции либо без

таковых. Собственно шунтирующие вмешательства выполнены 10 (40%) пациентам, в сочетании с локальными методами деструкции – 8 (32%), криоабляция опухоли – 4 (16%), эксплоративная лапаротомия в сочетании со спланхниксимпатэктомией или без таковой – 3 (12%). Всем пациентам, которым не была ранее выполнена холецистэктомия, последняя считалась обязательным этапом при выполнении хирургического вмешательства. Исключение составили пациенты, у которых распространенность опухолевого процесса не позволяла выделить гепатикохоledох и внутреннее дренирование билиарного тракта выполнялось посредством холецистоэнтеростомии.

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.

2.2. Оценка эффективности лечения, соматического статуса и болевого синдрома

С целью оценки эффективности лечения использовали такие критерии, как общая выживаемость и безрецидивная выживаемость. Для определения последней в качестве методов диагностики использовали УЗИ органов брюшной полости, МСКТ органов брюшной полости с болюсным усилением либо МРТ органов брюшной полости, при которых признаками прогрессирования заболевания считали наличие локорегионарного рецидива, метастатическое поражение печени и других органов, появление асцита, плеврита или канцероматоза.

При оценке болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу.

2.3. Статистический анализ

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

Для расчета статистической значимости различия между группами применяли критерий χ^2 по Пирсону и точный критерий Фишера, непараметрические критерии Манна-Уитни (U).

Для анализа выживаемости использовали метод Kaplan-Meier. При этом продолжительность жизни определяли от момента хирургического вмешательства до даты смерти пациента. Анализ показателей выживаемости производили с использованием “лонг-рангового” теста. Для прогностической оценки влияния отдельных клинических характеристик на вероятность летального исхода за исследуемый период использовали оценку отношения шансов (OR) Данные о живых пациентах и о наличии прогрессирования заболевания определялись посредством их обращения в поликлинику Института, телефонного контакта либо выполнения контрольного УЗИ, МСКТ или МРТ в Институте, а также при контакте с органами ЗАГСа. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Глава 3

ОЦЕНКА МЕСТНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДАМИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

3.1. Предоперационная оценка резектабельности рака поджелудочной железы и непосредственные результаты лучевых методов диагностики

При обследовании пациентов на пред- и послеоперационном этапах использовали различные методы лучевой диагностики или их комбинации. Для определения вовлечения в опухолевый процесс сосудистой стенки считаем необходимым применение как минимум двух методов визуализации.

На этапе предоперационного обследования УЗИ с дуплексным сканированием сосудов брюшной полости выполнили у 91 (86,7%) пациентов: у 26 (86,7%) основной группы, 42 (84%) группы сравнения 1 и 23 (92%) группы сравнения 2. Оценку сосудистой инвазии проводили согласно классификации NCCN 2.2015. Прицельное сканирование магистральных сосудов выполняли по стандартной методике с задержкой дыхания на высоте вдоха (Рисунок 3).

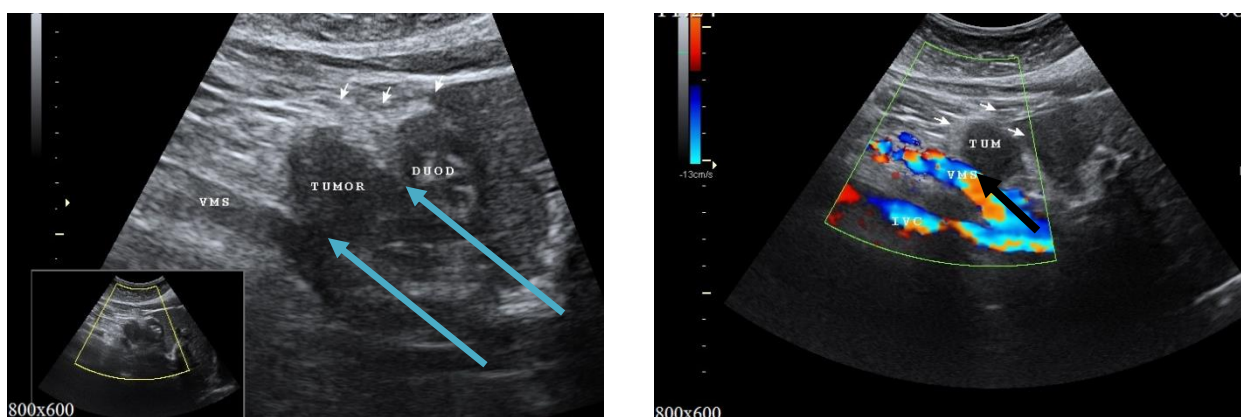


Рис. 3. Пациентка Б., 60 лет. А. УЗИ органов брюшной полости. Контакт опухоли с верхней брыжеечной веней и ДПК. Б. Дуплексное сканирование сосудов брюшной полости. УЗ-признаки инвазии конfluence воротной вены опухолью.

Чувствительность УЗИ при определении венозной инвазии составила $31/39=0,795$ или 79,5%, при определении артериальной $14/24=0,583$ или 58,3%. При этом специфичность составила $29/49=0,592$ или 59,2% и $54/65=0,831$ или 83,1% соответственно.

У 3 пациентов основной группы и у 2 группы сравнения 1 выполняли УЗИ органов брюшной полости с контрастированием. Для этого использовали контрастный препарат 2-го поколения SonoVue (гексафторид фосфолипида серы). Готовый контрастный препарат получали путем смешивания 25 мг порошкообразного содержимого флакона с 5 мл изотонического раствора натрия хлорида непосредственно перед использованием с последующим взбалтыванием. Максимальное контрастирование паренхимы ПЖ в сочетании с фазой плато наступало в период от первой до второй мин. после введения (Рис. 4). Период полувыведения препарата составляет 6 мин. При выполнении данного исследования более четко определяются границы опухоли и, соответственно, становится возможным более четкое определение диаметра и протяженности опухолевой инвазии.

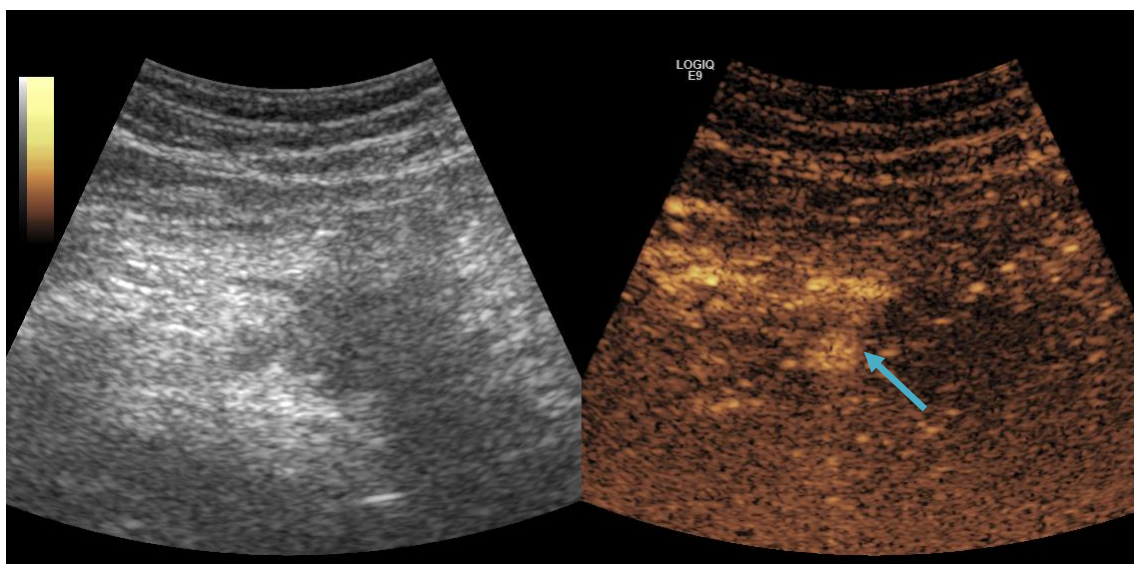


Рис. 4. Пациентка Л., 68 лет. УЗИ органов брюшной полости в В-режиме и с контрастным усилением. При контрастировании визуализируются более четкие границы опухоли по отношению к ВБА и окружающим тканям.

У большинства пациентов 93 (88,6%) выполняли четырехфазную МСКТ органов брюшной полости с болюсным усилением и, при необходимости, с трехмерной реконструкцией магистральных сосудов (Рисунок 5). Данное исследование произведено у 26 (86,7%) больных основной группы, 44 (88%) группы сравнения 1 и у 23 (92%) группы сравнения 2.

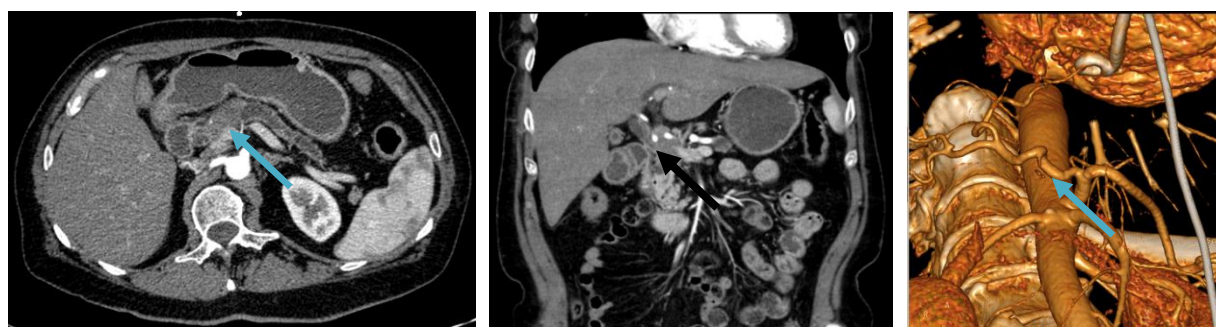


Рис. 5. Пациентка С., 62 года. МСКТ органов брюшной полости. Опухоль головки ПЖ с тесным прилеганием к воротной вене. А. Аксиальный срез. Б. Фронтальный срез. В. Трехмерная реконструкция магистральных артерий брюшной полости. Неровность контуров общей печеночной артерии.

Чувствительность стандартного 4-фазного МСКТ органов брюшной полости с болюсным усилением при определении сосудистой инвазии составила $28/41=0,683$ или 68,3% для венозной инвазии и $13/23=0,565$ или 56,5% для артериальной; специфичность $41/52=0,789$ или 78,9% и $66/69=0,957$ или 95,7% соответственно. Характеристики традиционных лучевых методов диагностики при определении инвазии магистральных сосудов у больных с МРР ПЖ согласно нашим данным представлена в Таблице 8.

Таблица 8

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

У 9 (6,8%) пациентов использовали низкодозовую МСКТ перфузию ПЖ (Рисунок 6) для получения физиологических параметров рака головки ПЖ и хронического панкреатита с преимущественным поражением головки ПЖ. Отличительными особенностями опухолевого поражения были значимо более низкая перфузия по сравнению с неопухоловой тканью. В данной диссертационной работе низкодозовую МСКТ перфузию использовали как дополнительный метод подтверждения наличия опухолевого процесса.

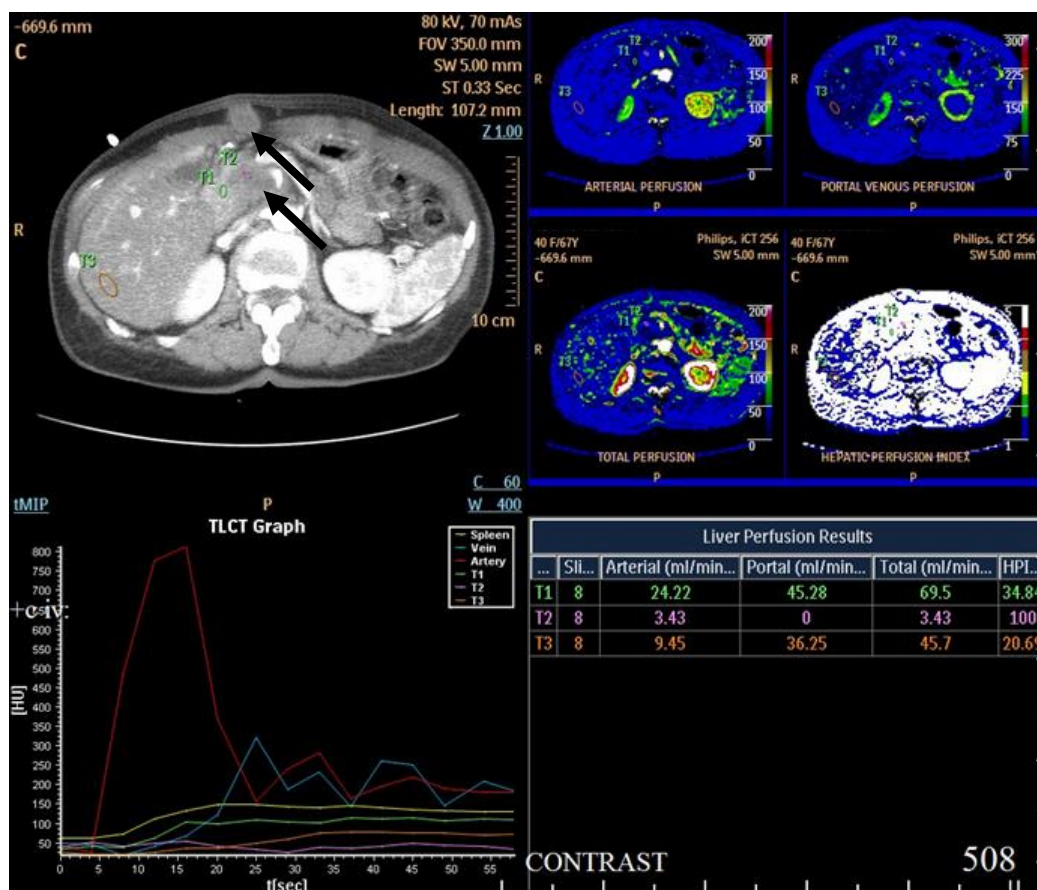


Рис. 6. Больная Т., 67 лет. Низкодозовая МСКТ-перфузия. Рак головки поджелудочной железы с наличием имплантационного метастатического узла передней брюшной стенки.

При обследовании части (58-55,2,3%) больных использовали ЭУС (Рисунок 7). В основной группе ЭУС выполнили 23 (76,7%) пациентам, в группе сравнения 1 – 20 (40%), в группе сравнения 2 – 15 (60%). Чувствительность ЭУС при определении венозной инвазии составила $21/32=0,656$ или 65,6%, при определении артериальной инвазии – $10/16=0,625$ или 62,5%; специфичность составила $18/26=0,692$ или 69,2% и 0,952 или 95,2% соответственно. Расчет производили по стандартной формуле $TP/TP+FN$, где TP – истинно положительный результат, FN – ложно отрицательный результат.

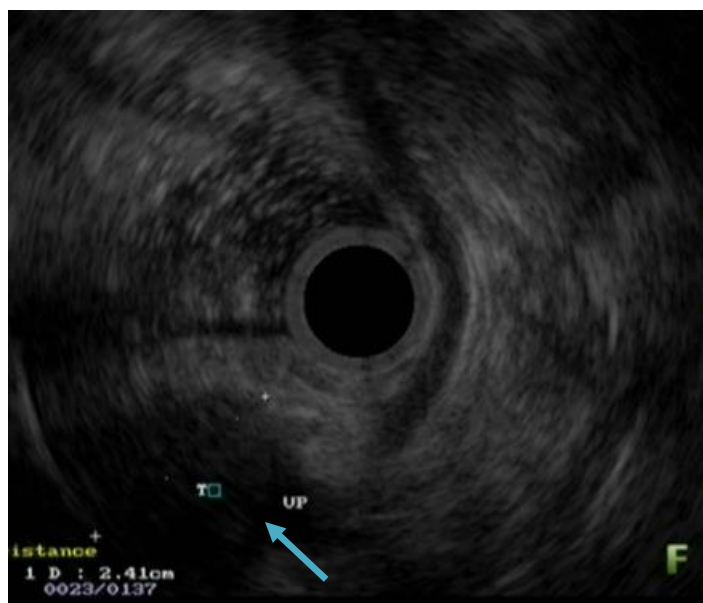


Рис. 7. Больная С., 62 года. ЭУС. Контакт опухоли со стенкой воротной вены около 50% (180^0) окружности последней.

МРТ органов брюшной полости выполнили 29 (27,6%) больным – 8 (26,7%) основной группы, 11 (22%) группы сравнения 1 и 10 (40%) группы сравнения 2. В ряде случаев (у 11 пациентов – 39,3%) МРТ дополняли сканированием в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) (Рисунок 8). Чувствительность МРТ при определении инвазии сосудов составила: для вен $10/16=0,625$ или 62,5%, для артерий $6/10=0,6$ или 60%, специфичность $10/13=0,769$ или 76,9% и $19/19=1$ или 100% соответственно.

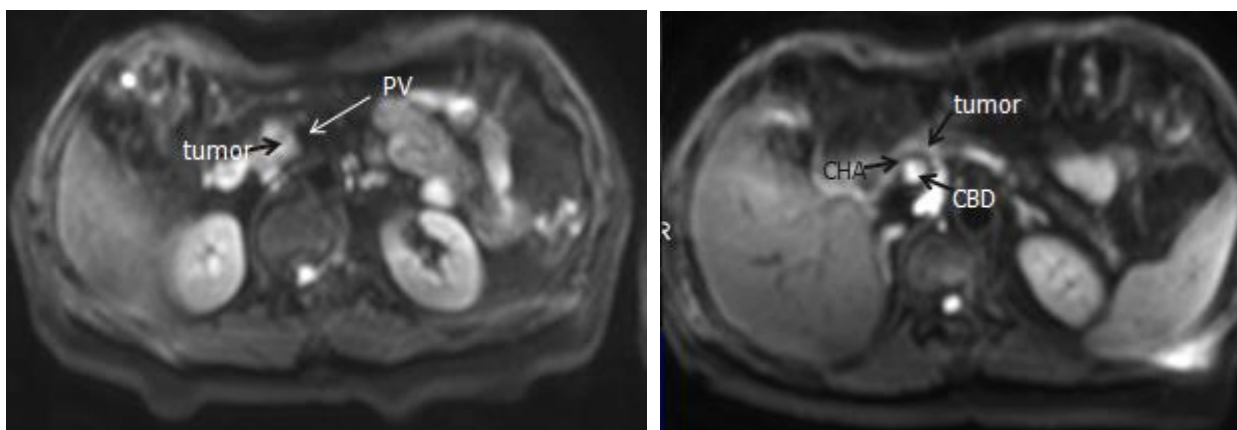


Рис. 8. Та же больная. МР ДВИ. А. Прилежание опухоли к стенке воротной вены. **Б.** Частичное охватывание опухолью общей печеночной артерии.

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 [130]. Методика требует дальнейшего накопления опыта для получения убедительных результатов.

Сравнительная характеристика результатов полученных лучевых, интраоперационных и патоморфологических данных по указанным трем пациентам представлена в Таблице 9.

Таблица 9

Вид исследования и данные / Пациент	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Локализация	головка-перешеек	тотальное поражение	головка
УЗИ органов брюшной полости	инвазия ВВ	инвазия чревного ствола и ВВ	прилежание ВВ
МСКТ органов брюшной полости	прилежание к общей печеночной артерии и ВВ	инвазия ВВ, правой и левой печеночной, селезеночной артерий	прилежание ВВ
МРТ органов брюшной полости	прилежание к общей печеночной артерии и ВВ	--	прилежание ВВ
ЭУС	инвазия ВВ и общей печеночной артерии	инвазия чревного ствола, ВБА и ВВ	инвазия ВВ
МСКТ-АГ с возвратной МСКТ-ПГ	инвазия собственной	инвазия левой печеночной и	отсутствие инвазии

	печеночной артерии и ВВ	селезеночной артерий, ВВ	
Интраоперационные данные (в т.ч. УЗИ)	инвазия собственной печеночной артерии и ВВ	инвазия левой печеночной и селезеночной артерий, ВВ	отсутствие инвазии
Патоморфологические данные	--	инвазия левой печеночной и селезеночной артерий, ВВ	отсутствие инвазии

Пример клинического применения:

Больная Г., 73 лет, госпитализирована в Институт 21.01.2014 года с жалобами на боли в верхних отделах живота на протяжении последних 2 лет. В анамнезе имеет сахарный диабет, специфический тип.

*При МСКТ выявлено тотальное поражение ПЖ, представленной опухолевым многоузловым конгломератом, поперечными размерами 48*32*32мм, с неровными бугристыми контурами. В нативную фазу плотность солидного компонента образования составляет 30ед.Н. При болюсном контрастном усилении градиент накопления преимущественно по периферии узлов, плотность составляет: в артериальную, венозную и отсроченную фазы 80, 90 и 61ед.Н соответственно. Центральные имеют зоны некроза, которые не накапливают контрастный препарат. Прилежащая клетчатка уплотнена, с элементами массивной инфильтрации в проекции малого сальника и лимфоузлами, расположенными паранепанкреатически, парааортально, в проекции гепатодуоденальной связки, малого сальника, диаметром от 6мм до 8мм. В толще инфильтрированной клетчатки по верхнезаднему контуру пораженной железы прослеживаются чревный ствол в области бифуркации, общая*

печеночная артерия с бифуркацией на гастродуоденальную и левую печеночную артерии, частично – селезеночная артерия. Жировые прослойки отсутствуют. Общая печеночная и селезеночная артерии проходимы, стенки относительно ровные, контрастирование однородное. Инфильтрированная ткань охватывает стенки сосудов циркулярно без явной деформации просвета. Гастродуоденальная и левая печеночная артерии с неровными стенками, контрастирование неоднородное, просветы на локальных участках нитевидные. Верхняя брыжеечная артерия прослеживается кзади, отделена жировой прослойкой, стенки ровные, контрастирование однородное. От данной артерии отходит правая печеночная артерия – проходима, в области ворот на локальном участке на протяжении 11мм имеется циркулярное сужение стенки, контрастирование в этой зоне неоднородное. Внепеченочная часть ствола воротной вены расширена, с просветом 16мм, на протяжении 27мм вена с зоной конfluence интимно прилежат к образованию, стенка в зоне прилегания уплощена, неровная, контрастирование вены сохранено. Конfluence – 17мм, брыжеечная вена 17мм, проходимы (Рис 9А,Г). Селезеночная вена вблизи конfluence не прослеживается на протяжении 16мм, далее просветом 5-6мм, прослеживается по контуру пораженной железы; жировые прослойки отсутствуют, контур вены в зоне прилегания неровный, контрастирование неоднородное. В воротах селезенки и вдоль стенки желудка имеются извитые венозные коллатерали. Нижняя полая вена на уровне панкреатодуоденальной зоны щелевидно сужена, проходима, отделена от зоны инфильтрации жировыми прослойками.

В проекции крючковидного отростка на фоне уплотненной клетчатки дифференцируются сохранившиеся дольки ПЖ низкой плотности (20ед.Н), накапливающие контрастный препарат до 60ед.Н. Между долек и в проекции большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БС ДПК) дифференцируются жидкостные скопления, диаметром до 9мм, вероятнее фрагменты панкреатического протока с густым секретом, проступающего

в проекции БС ДПК. В проекции образования главный панкреатический проток не дифференцируется. Жировая прослойка между головкой и нисходящей ветвью ДПК на протяжении 20мм не прослеживается. На протяжении 44мм патологическая ткань железы интимно прилежит к стенке желудка по малой кривизне, инфильтрируя и частично прорастая стенку до подслизистого слоя.

Как видно из данных стандартного МСКТ исследования, имеется высокая вероятность внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли и экстравазальной компрессии хирургически значимых сосудистых структур, а именно артериальных.

По данным ЭУС образование прорастает в селезеночную артерию, вену, конfluence воротной вены, на ограниченном участке в верхнюю брыжеечную артерию. Трифуркация чревного ствола не визуализируется, по всей вероятности расположена в структуре описанного новообразования.

Следовательно, ввиду расхождения результатов МСКТ и ЭУС, достоверно сказать о прорастании сосудистой стенки артериальных структур не представляется возможным, в соответствии с руководством NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 2.2015 опухоль расценена как погранично резектабельная.

МСКТ-АГ с возвратной МСКТ-ПГ выявила инфильтрацию трифуркации чревного ствола с признаками инвазии левой печеночной, селезеночной артерий, конfluence воротной и верхней брыжеечной вен, тромбоз селезеночной вены (Рис.9Б, Д).

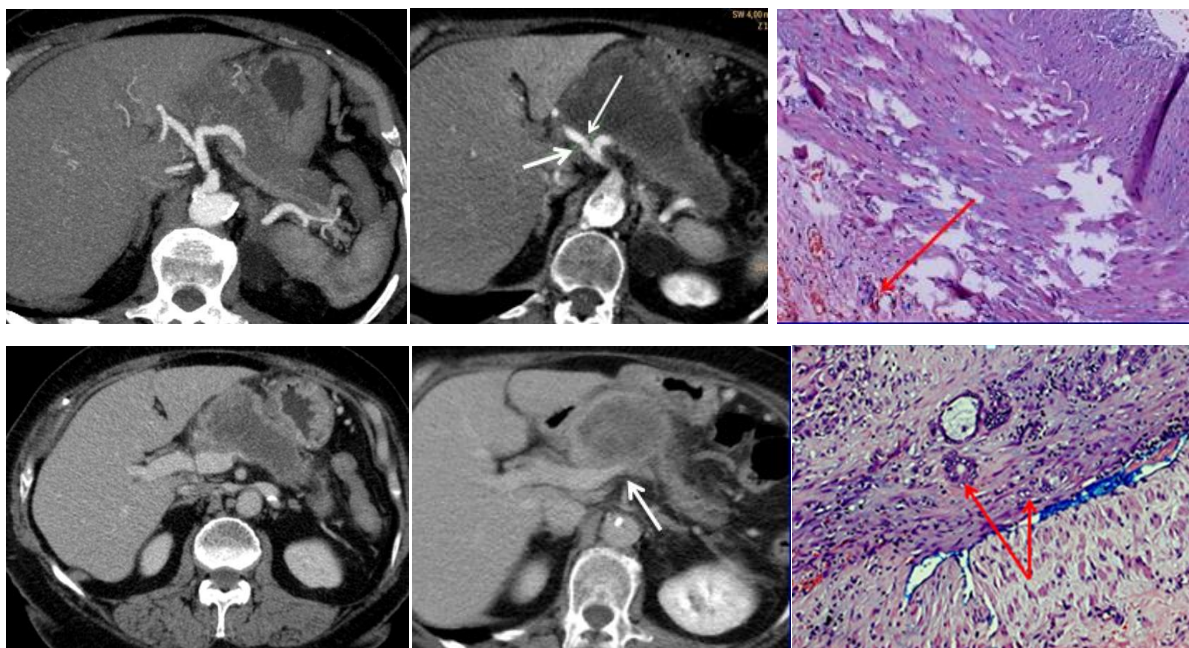


Рис. 9. Больная Г., 74 года. А. Традиционная МСКТ с болюсным усилением. Ровность контуров печеночной артерии и ее ветвей. **Б.** МСКТ-АГ. Инвазия стенки левой печеночной артерии. **В.** Инвазия адвентиции левой печеночной артерии. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. **Г.** Традиционная МСКТ. Предполагаемая инвазия ствола воротной вены. **Д.** МСКТ-ПГ. Прямые признаки инвазии конfluence воротной вены, верхней брыжеечной вены, тромбоза селезеночной вены. **Е.** Инвазия стенки воротной вены. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$.

Больной выполнена тотальная панкреатэктомия с резекцией верхней брыжеечной и воротной вен и левой печеночной артерии.

При плановом патогистологическом исследовании опухоль имела строение недифференцированного протокового (анapластического) рака тела и хвоста ПЖ с обширными участками некрозов, периневральной и сосудистой инвазией, прорастанием стенки воротной вены, серозной оболочки желудка, начальной инвазией в адвентицию левой печеночной артерии $pT_3N_1(2/25)cM_0$; $V1$; $Pn1$; $R0$ (Рис.9В,Е). Ввиду соматических

противопоказаний пациентка не получала адъювантную терапию. Общая выживаемость составила 6 месяцев.

МСКТ-АГ с МСКТ-ПГ выполнили 3 пациентам раком ПЖ. У первой пациентки по данным традиционной МСКТ имело место тесное прилегание опухоли к ВВ/ВБВ и ОПА без признаков инвазии, по данным МРТ – сходное взаимоотношение магистральных сосудов с опухолью. При ЭУС определена инвазия ВВ/ВБВ без визуализации ОПА. При МСКТ-АГ с МСКТ-ПГ выявлена инвазия ВВ/ВБВ и ОПА, которая была подтверждена во время лапаротомии и интраоперационного УЗИ с дуплексным сканированием. Второе наблюдение описано выше. В третьем случае по данным МРТ органов брюшной полости имелось прилегание опухоли к стенке ВВ/ВБВ без достоверных признаков инвазии, однако при трансабдоминальном УЗИ с дуплексным сканированием сосудов имела место краевая инвазия ВВ/ВБВ. По данным МСКТ-АГ с МСКТ-ПГ инвазия магистральных сосудов не выявлена, что было подтверждено во время хирургического вмешательства - ПДР и при плановом гистологическом исследовании.

Усовершенствованный алгоритм предоперационной лучевой диагностики представлен на Рис. 10.



Рис. 10. Схема алгоритма предоперационной лучевой диагностики с учетом дальнейшей лечебной тактики.

3.2. Локорегионарные и отдаленные рецидивы рака поджелудочной железы по данным лучевых методов диагностики

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.

Местный рецидив или локальная прогрессия заболевания диагностированы у 7 (20,6%) больных, отдаленные метастазы – у 9 (26,5%), их сочетание – у 7 (20,6%). Частота рецидивов представлена в Таблице 10.

Таблица 10

Частота и локализация локорегионарного и отдаленного метастазирования при рецидиве (прогрессии) заболевания

Локализация	Основная группа		Группа сравнения 1		Группа сравнения 2	
	п	%	п	%	п	%
Локорегионарный рецидив	2	14,3	2	9,1	4	50
Метастазирование в печень	3	21,4	1	4,55	0	0
Метахронный локорегионарный рецидив + метастазирование в печень	1	7,2	0	0	1	12,5
Синхронный локорегионарный рецидив + метастазирование в печень	0	0	2	9,1	0	0
Синхронный локорегионарный рецидив + метастазирование в легкие	0	0	1	4,55	0	0
Метахронное метастазирование в печень и легкие	0	0	1	4,55	0	0
Синхронное метастазирование в печень и легкие	0	0	1	4,55	0	0
Синхронный локорегионарный рецидив + метастазирование в печень +	0	0	1	4,55	0	0

метастазирование в легкие						
Асцит + канцероматоз	0	0	1	4,55	1	12,5
Локорегионарный рецидив + асцит + плеврит	0	0	0	0	1	12,5
Метастазирование в кости	0	0	0	0	1	12,5
Без рецидива	8	57,1	12	54,5	0	0
Всего	14	100	22	100	8	100

Критериями лучевых признаков рецидива и прогрессии заболевания считали критерии RECIST 1.1 [131]. Соотношение пациентов по критериям RECIST 1.1 представлено в Таблице 11.

Таблица 11

Оценка динамики заболевания согласно критериям RECIST 1.1

Ответ	Основная группа		Группа сравнения 1		Группа сравнения 2	
	N	%	n	%	n	%
Полный ответ	8	57,1	12	54,6	0	0
Частичный ответ	0	0	1	4,5	0	0
Прогрессия заболевания	6	42,9	9	40,9	8	100
Стабилизация заболевания	0	0	0	0	0	0
Всего	14	100	22	100	8	100

Прогрессия заболевания (Рисунок 11) 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.

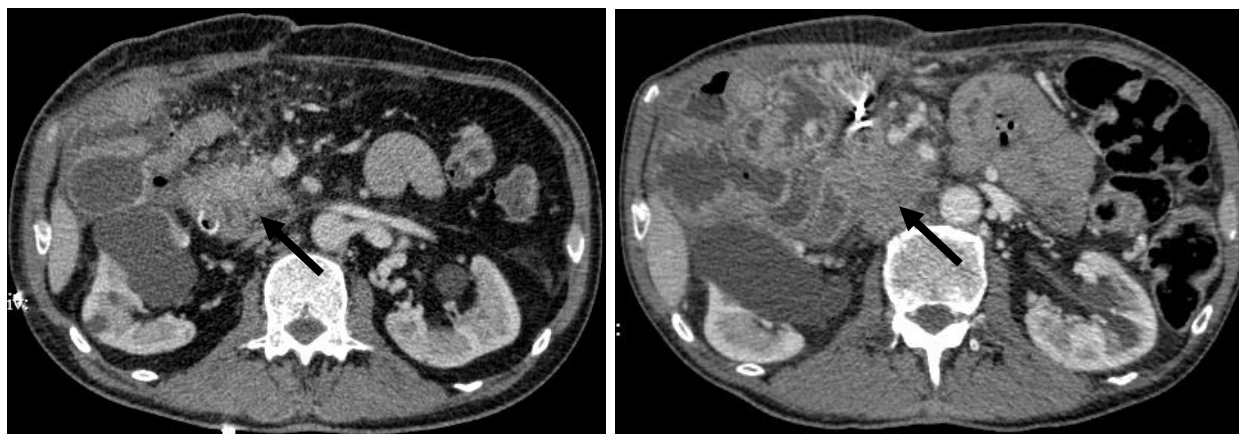


Рис. 11. Пациент Ш., 63 лет. Прогрессия заболевания после комбинированного лечения – криоабляции опухоли + холецистоэнтеростомии и гастроэнтеростомии на петле тонкой кишки, выключенной по Брауну + ТАХЭ + полихимиотерапии (2 курса 5-фторурацила + лейковорина + оксалиплатина). **А.** МСКТ органов брюшной полости спустя 2 месяца после криоабляции опухоли ПЖ размерами 20*25 мм. **Б.** МСКТ органов брюшной полости спустя 6 месяцев после криоабляции опухоли головки ПЖ и 3 месяца после ТАХЭ. Размеры опухолевого инфильтрата 45*50 мм.

Стабилизация заболевания не была отмечена ни у одного пациента.

Частичный ответ (Рисунок 12) имел место лишь у 1 (2,3%, или 4,5% всех пациентов данной группы) пациента группы сравнения 1, который имел место после развития рецидива заболевания в сроки спустя 5 месяцев после выполнения стандартного резекционного вмешательства, что можно также расценивать как продолженный рост, поскольку данному пациенту была выполнена R1-резекция.

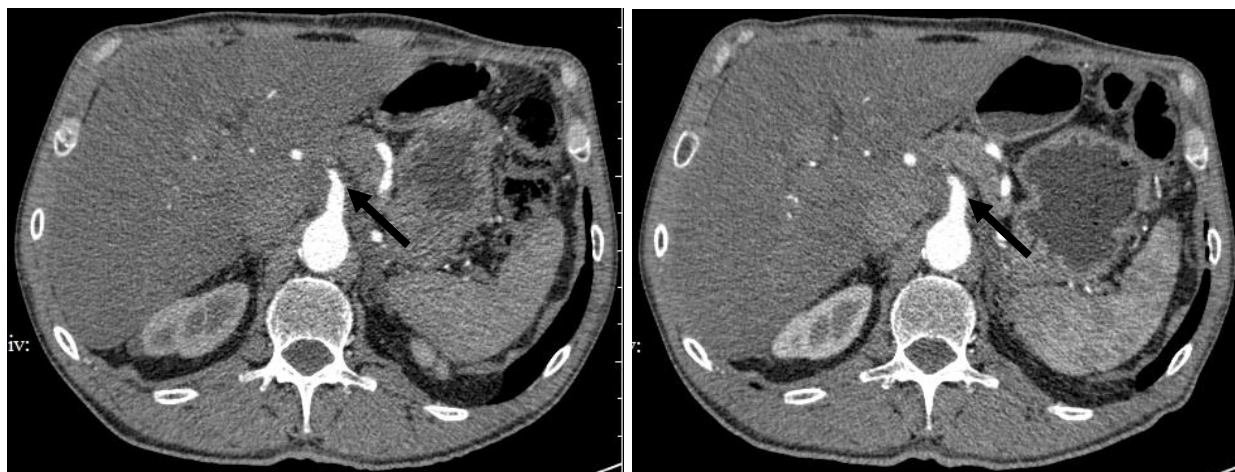


Рис. 12. Пациент X., 61 год. Частичный ответ в виде уменьшения опухолевой инфильтрации ВБА. **А.** МСКТ органов брюшной полости через 8 месяцев после ПДР. Рецидив заболевания в виде муфтообразной опухолевой инфильтрации ВБА толщиной 5 мм. **Б.** МСКТ спустя 47 дней после предыдущего. Толщина инфильтрата уменьшилась до 3 мм.

Полный ответ (Рисунок 13) 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.

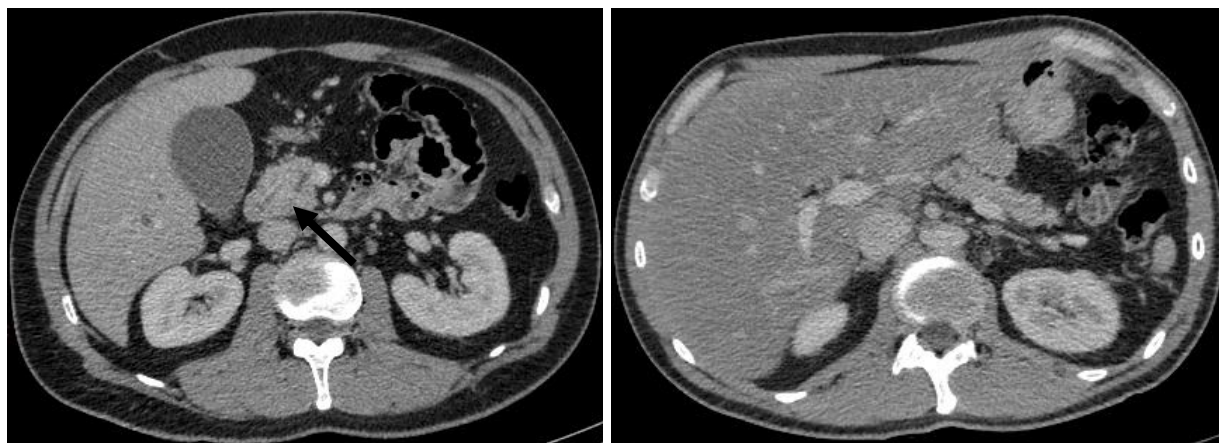


Рис. 13. Пациент К., 44 года. Полный ответ после комбинированного лечения – ППДР + полихимиотерапия (6 курсов гемцитабина + 2 курса оксалиплатина с 5-фторурацилом). **А.** МСКТ органов брюшной полости за 6 дней до хирургического вмешательства. **Б.** МСКТ спустя 8 месяцев после операции – отсутствие признаков местного и локорегионарного метастазирования, как и увеличенных лимфатических узлов (10 мм и более).

К ранним лучевым признакам рецидива заболевания относим:

1. по данным повторных МСКТ:
 - 1.1. появление инфильтративных изменений, распространяющихся за зону резекции, деформирующих контур культи железы и инфильтрирующих паравазальную жировую клетчатку забрюшинного пространства;
 - 1.2. снижение оптической плотности в зоне опухоли при контрастном усилении;
 - 1.3. появление периневральной инвазии, которую расцениваем по инфильтрации вокруг сосудов, особенно по переднему контуру абдоминального отдела аорты в области устья чревного ствола и верхней брыжеечной артерии;
 - 1.4. появление метастатических очагов в печени, парааортальных лимфоузлах, экстраабдоминальных очагов (преимущественно в

легких), канцероматоз брюшины, а также асцит как проявление последнего;

2. по данным МРТ:

- 2.1. гипоинтенсивные зоны на T2 взвешенных изображениях и при контрастном усилении;
- 2.2. яркий сигнал на ДВИ с высоким b-фактором (более 600), в том числе при поражении лимфатических узлов;
- 2.3. сигнал низкой интенсивности (темные зоны) на картах исчисляемого коэффициента диффузии (ADC-map).

Следует отметить, что у всех 6 пациентов, которым была выполнена МРТ органов брюшной полости с ДВИ в послеоперационном периоде, данные исследования соответствовали таковым УЗИ и/или МСКТ, выполненным с интервалом от 3 дней до 1 месяца, а также клиническому течению заболевания (Таблица 12).

Таблица 12

Динамика заболевания у пациентов, которым в послеоперационном периоде выполнялась МРТ органов брюшной полости

№ п/п	Объем хирургического вмешательства	МРТ динамика заболевания	Сроки рецидива/наблюдения (мес)
1	ППДР	отсутствие рецидива	11
2	ППДР	отсутствие рецидива	26
3	ППДР	асцит, канцероматоз	10
4	Корпорокаудальная резекция с резекцией ВВ	локорегинарный рецидив	17
5	Корпорокаудальная резекция с резекцией ВВ	локорегинарный рецидив	11
6	ППДР с резекцией и протезированием ВВ	метастазы в печень	4

Не смотря на то, что критерии RECIST претерпели значимые изменения после модификации (1.0 по сравнению с 1.1), ведущая роль при

послеоперационной оценке динамики заболевания отведена МСКТ исследованиям. В данном диссертационном исследовании мы отследили возможность использования МРТ с ДВИ как приоритетного метода, не имеющего лучевой нагрузки, но, при этом дающего удобоваримую оценку динамики заболевания. Кроме того, МРТ имеет несомненные преимущества у пациентов с нарушением почечной функции и наличием аллергической реакции на йодсодержащие препараты. Также данное исследование применимо с целью ранней (в любые сроки после выполнения хирургического вмешательства) диагностики рецидива, в то время как МСКТ является информативным не ранее 3 месяцев после выполненной операции и требует оценки в динамике.

ПЭТ-КТ применима не ранее 6 недель после хирургического или малоинвазивного вмешательства, завершения химио- или лучевой терапии ввиду того, что воспалительные изменения после указанных процедур и интервенций также обуславливают захват фтордезоксиглюкозы [132].

Необходимость же последовательных МСКТ объясняется невозможностью отличить опухолевые инфильтративные изменения от воспалительных по данным однократно выполненного исследования [132].

Глава 4

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. Характеристика видов и объема комбинированного лечения

Среди пациентов основной группы резекция венозных сосудов выполнена 26 (86,7%) пациентам, сочетанные резекции артериальных и венозных 4 (13,3%). Виды расширенных резекций и реконструкций приведены в Таблицах 13 и 14.

Таблица 13

Виды выполненных расширенных резекционных вмешательств

Вид расширенной резекции	Количество наблюдений	
	Абсолютное количество (n)	%
ППДР + краевая резекция ВВ/ВБВ	5	16,8
ГПДР + краевая резекция ВВ/ВБВ	1	3,3
Дистальная резекция ПЖ + краевая резекция ВВ/ВБВ	1	3,3
Дистальная резекция ПЖ + циркулярная резекция ВВ/ВБВ	3	10
ППДР + циркулярная резекция ВВ/ВБВ	8	26,7
ГПДР + циркулярная	1	3,3

резекция ВВ/ВБВ		
ППДР + резекция тела ПЖ + циркулярная резекция ВВ/ВБВ	1	3,3
ТДПЭ + краевая резекция ВВ/ВБВ	1	3,3
ТДПЭ + циркулярная резекция ВВ/ВБВ	5	16,8
Дистальная резекция ПЖ + циркулярная резекция ВВ/ВБВ + резекция ОПА	1	3,3
Дистальная резекция ПЖ + краевая резекция ВВ/ВБВ + резекция ЧС	1	3,3
Дистальная резекция ПЖ + циркулярная резекция ВВ/ВБВ + резекция ЧС	1	3,3
ТДПЭ + циркулярная резекция ВВ/ВБВ + резекция ЛПА	1	3,3
Всего	30	100

Таблица 14

**Варианты реконструктивных вмешательств на магистральных
сосудах**

Вариант сосудистой реконструкции	Количество наблюдений	
	Абсолютное количество (n)	%
Продольная пластика вены	9	30
Анастомозирование вены “конец в конец”	11	36,7
Протезирование вены синтетическим графтом	7	23,3
Протезирование вены аутовеной	2	6,7
Анастомозирование вен и артерий “конец в конец”	1	3,3
Всего	30	100

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%).

Средняя протяженность сосудистой инвазии у пациентов основной группы составила 2,44 см для венозных сосудов и 2,25 см для артериальных.

У 1 пациента основной группы, помимо основного резекционного вмешательства, выполнена аппендэктомия ввиду подпеченочного

расположения червеобразного отростка и трудностями его мобилизации от прилегающей ДПК.

Большинству пациентов из группы сравнения 1 – 33 (66%) выполнена пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР). Виды хирургических вмешательств, выполненные пациентам группы сравнения 1, представлены в Таблице 15. У 2 пациентов данной группы основное резекционное хирургическое вмешательство сопровождалось резекцией левого надпочечника ввиду прорастания ткани последнего опухолью. Кроме того, у 1 пациента на 7 послеоперационный день после ПДР развилось аррозионное внутрибрюшное кровотечение по причине панкреатического свища, Bassi C и он был подвергнут экстирпации культи ПЖ.

Таблица 15

Виды выполненных стандартных резекционных вмешательств

Вид резекции	Количество наблюдений	
	Абсолютное количество (n)	%
ППДР	33 (в т.ч. 1 лапароскопически ассистированная)	66
ГПДР	8	16
Дистальная резекция ПЖ	6 (в т.ч. 1 лапароскопическая и 1 роботическая)	12
ТДПЭ	3	6
Всего	50	100

У большинства пациентов после резекционных хирургических вмешательств на этапе реконструкции была выполнена

панкреатоеюностомия – 48 (60%); панкреатогастростомия выполнена у 9 (11,3%) больных. Формирование билиодигестивного анастомоза во время реконструктивного этапа выполнено у 78 (97,5%) пациентов, в то время как у 2 (2,5%) данное соустье было сформировано ранее во время первичного декомпрессионного вмешательства в других учреждениях.

Среди пациентов группы сравнения 2 преобладали шунтирующие вмешательства в сочетании с локальными методами деструкции либо без таковых. Спектр выполненных паллиативных вмешательств представлен в Таблице 16. Всем пациентам, которым не была ранее выполнена холецистэктомия, последняя считалась обязательным этапом при выполнении хирургического вмешательства. Исключение составили пациенты, у которых распространенность опухолевого процесса не позволяла выделить гепатикохоледох, и внутреннее дренирование билиарного тракта выполнялось посредством холецистоэнтеростомии.

Таблица 16

Виды выполненных паллиативных и эксплоративных хирургических вмешательств

Вид вмешательства	Количество наблюдений	
	Абсолютное количество (n)	%
Эксплоративная лапаротомия	2	8
Эксплоративная лапаротомия + торакоскопическая билатеральная спланхниксимпатэктомия	1	4

Гепатикоеюностомия	5	20
Холецистоэнтеростомия	1	4
Гастроэнтеростомия	1	4
Гепатикоеюностомия + гастроэнтеростомия	2	8
Холецистоэнтеростомия + гастроэнтеростомия	1	4
Криоабляция опухоли	4	16
Криоабляция опухоли + гепатикоеюностомия	1	4
Криоабляция опухоли + гастроэнтеростомия	1	4
Криоабляция опухоли + гепатикоеюностомия + гастроэнтеростомия	4	16
Криоабляция опухоли + гастроэнтеростомия + ТАХЭ	1	4
Криоабляция опухоли + холецистоэнтеростомия + гастроэнтеростомия + ТАХЭ	1	4
Всего	25	100

Отдаленные результаты отслежены у 98 (93,3%) пациентов. Среди них одна пациентка на момент наблюдения была жива, однако отказалась предоставлять данные об отдаленных результатах и полученном

адьювантном лечении. 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 адьювантной химиотерапии по месту жительства; кроме того, в группе больных, которым выполнялись паллиативные вмешательства, химиотерапия выполнена 5 (20,8%) из 24 наблюдаемых пациентов.

Схемы адьювантной терапии включали монокимиотерапию препаратом гемцитабин у 22 (22,4%) больных, полихимиотерапию препаратами гемцитабин, оксалиплатин, 5-фторурацил, тутобин, тарцева, кселода, лейковорин, наб- паклитаксел и схему FOLFIRINOX (лейковорин, фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) в различных комбинациях – у 15 (15,3%), химиотерапию гемцитабином в комбинации с лучевой терапией – у 1 (1,0%) больного и лучевую терапию – у 1 (1,0%); кроме того, у 1 (1,0%) пациента была проведена адьювантная химиотерапия препаратом кселода в сочетании с неoadьювантной химиотерапией препаратом гемцитабин. Виды адьювантного лечения в группах представлены в Таблице 17.

Таблица 17

Виды адьювантного лечения

Схемы адьювантной 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

Пациенты получали нео- и адъювантное лечение в других лечебных учреждениях, зачастую в региональных центрах по месту жительства. Рекомендации по адъювантной терапии, указываемые в выписном эпикризе, носят рекомендательный характер, по причине чего не все пациенты получали адъювантное лечение.

4.2. Технические особенности хирургических вмешательств при раке поджелудочной железы

После выполнения срединной лапаротомии и, при наличии спаечного процесса, разделения сращений производили ревизию брюшной полости и малого таза. Посредством рассечения желудочно-ободочной связки получали доступ к сальниковой сумке и поджелудочной железе. В случае ПДР и резекции головки-тела ПЖ выполняли мобилизацию правой половины ободочной кишки и ДПК по Кохеру. После этого выполняли тщательную ревизию ПЖ с оценкой местного распространения опухолевого процесса (Рисунок 13). При отсутствии инвазии ВВ/ВБВ, ЧС, ВБА или их ветвей, а также корня брыжейки последовательно выполняли холецистэктомию при отсутствии последней в анамнезе, мобилизацию панкреатодуоденального комплекса с лимфаденэктомией (для последующего стадирования патологического процесса). Выполняли пересечение ДПК на 2 см ниже привратника, общего печеночного протока, мезопакреас. Реконструкцию выполняли на одной петле посредством позадиободочной панкреатоеюностомии “конец в конец” либо панкреатикоюностомии “конец в бок” с использованием монофиламентных нитей 4/0-6/0, гепатикоеюностомии “конец в бок” однорядным узловым либо непрерывным швом (в зависимости от диаметра протока) с использованием

рассасывающейся монофиламентной нити 4/0-5/0. Впередободно осуществляют формирование дуоденоюноанастомоза “конец в бок” однорядным швом. В случае дистальной резекции проксимальную культю ПЖ ушивают непрерывным швом, а главный панкреатический проток при возможности его визуализации ушивают изолированно. Брюшную полость дренировали двумя дренажами в области подпеченочного пространства и панкреатоеюноанастомоза (ложе резекции ПЖ при ее дистальной резекции).

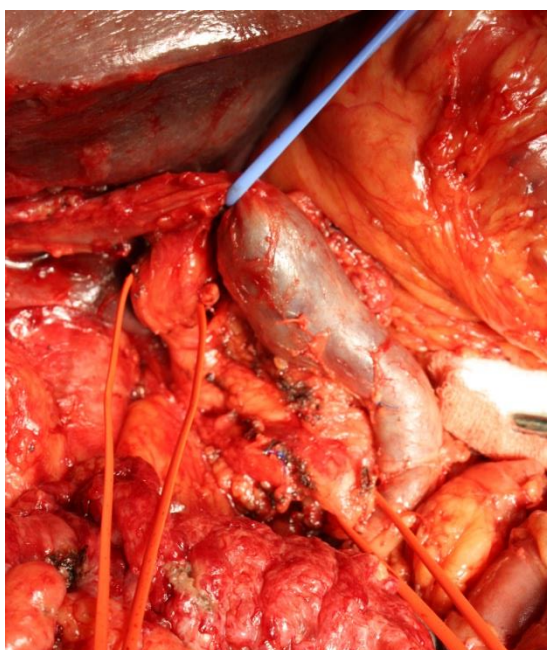


Рисунок 13. Больной Д., 64 года. Этап мобилизации при ППДР. На держалки взяты воротная вена и общая печеночная артерия. Инвазии опухоли в магистральные сосуды и окружающие ткани не выявлено.

4.2.1. Резекционный этап при расширенной ПДР и резекции головки-тела по поводу MPP головки ПЖ

После мобилизации и полной ревизии поджелудочной железы при верификации опухолевой инвазии магистральных сосудов выполняли стандартную мобилизацию панкреатодуоденального комплекса с отступом не менее 1 см до места опухолевого контакта. Затем осуществляли

сосудистую резекцию en bloc с комплексом. При краевой резекции ВВ/ВБВ производилось боковое его отжатие сосудистым зажимом, при циркулярной – полное пережатие проксимальной и дистальной культи с фиксацией времени остановки портального кровотока. Во всех случаях предполагаемого местного распространения опухолевого процесса выполняли интраоперационное УЗИ с дуплексным сканированием сосудов (Рисунок 14).

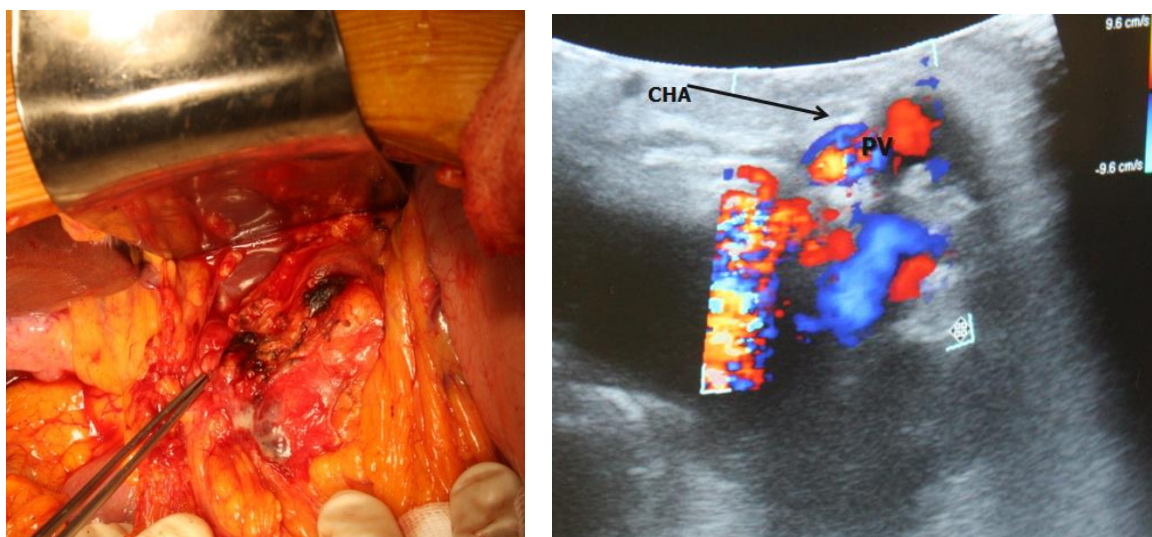


Рисунок 14. Больная С., 62 года. А. Этап интраоперационной ревизии. Верификация инвазии общей печеночной артерии и воротной вены. Б. Интраоперационное УЗИ. Подтверждена инвазия указанных сосудов.

4.2.2. Резекционный этап при расширенной дистальной резекции ПЖ по поводу МРР тела и хвоста

После полной мобилизации и ревизии ПЖ при верификации инвазии ЧС или печеночной артерии выполняли пробное пережатие последней с последующим дуплексным контролем оценки кровотока печени. При сохранении адекватного печеночного кровотока и нормальной окраски паренхимы печени принималось решение о выполнении резекционного вмешательства. Во всех случаях при выполнении дистальных резекций в объем вмешательства входила спленэктомия. При инвазии ВВ/ВБВ их выполняли резекцию.

При выполнении тотальной панкреатодуоденэктомии с или без резекции магистральных сосудов, данное вмешательство объединяло в себе этапы проксимальной и дистальной резекций ПЖ.

4.2.3. Особенности восстановления кровотока по магистральным сосудам во время реконструктивного этапа

Реконструкция ВВ/ВБВ

Вид реконструкции ВВ/ВБВ выбирали в зависимости от протяженности и типа его резекции. При краевой резекции выполняли продольную пластику монофиламентной нитью 5/0-6/0. При циркулярной резекции в зависимости от диастаза проксимального и дистального концов и разницы их диаметров производили их анастомозирование “конец в конец” либо протезирование (Рисунок 15). Адекватность кровотока контролировали посредством дуплексного сканирования.

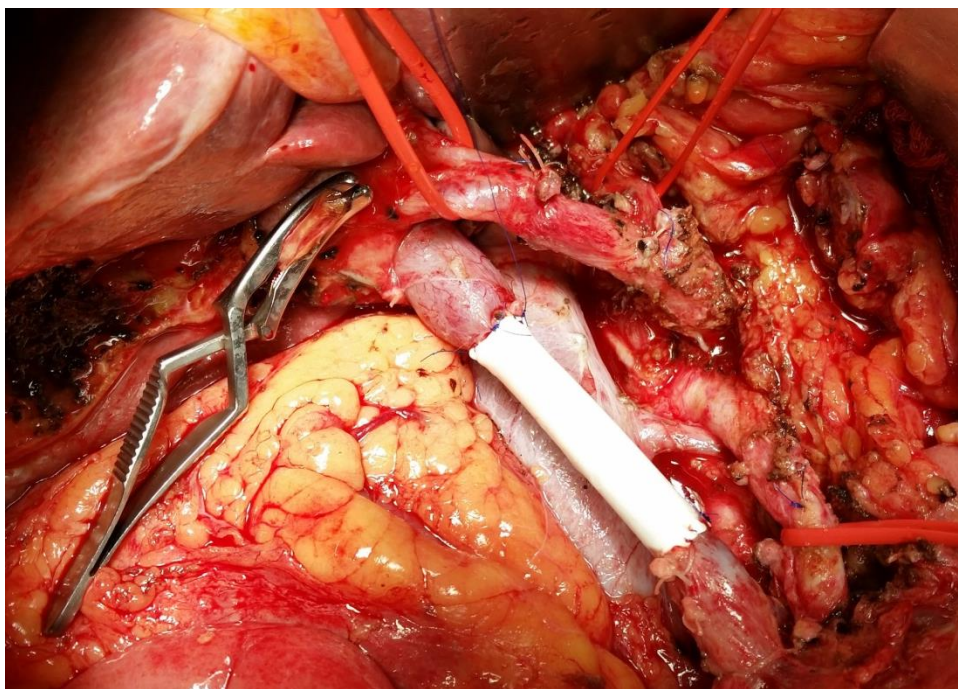


Рисунок 15. Пациентка Б., 60 лет. Реконструкция портального кровотока после циркулярной резекции ВБВ/ВВ посредством протеза GORE-TEX.

Артериальная реконструкция

При выполнении артериальной резекции у 2 (50%) из 4 пациентов выполнена циркулярная резекция ЧС (операция Appleby) с дальнейшим ушиванием его культи. При контрольном дуплексном сканировании показатели печеночного кровотока находились в пределах нормы. У одной пациентки (25%) выполнена циркулярная резекция общей печеночной артерии также без дальнейшей реконструкции кровотока. Еще у одной пациентки после циркулярной резекции левой печеночной артерии потребовалась реконструкция последней посредством анастомозирования ее культи с культей ЧС конец в конец; при этом правая печеночная артерия отходила от ВБА.

4.3. Особенности паллиативных вмешательств при МРР ПЖ

После окончательной ревизии и установления нерезектабельности опухолевого процесса у пациентов с ранее невыполненным внутренним дренированием желчных протоков отдавали предпочтение гепатикоеюностомии. При технических сложностях, связанных с опухолевой инфильтрацией в этой зоне и невозможности выделения гепатикохоледоха при наличии желчного пузыря выполняли холецистоэнтеростомию. Гастроэнтеростомию с формированием анастомоза впередиободочно выполняли с целью профилактики развития в дальнейшем дуоденальной непроходимости вследствие опухолевой инфильтрации.

Криоабляцию выполняли как с использованием аппарата “Крио-1” (Рисунок 14), так и с помощью отдельных аппликаторов. Производили абляцию двух- или трехкратно, время экспозиции - по 3 мин, диаметр аппликатора подбирали в зависимости от размеров опухоли.

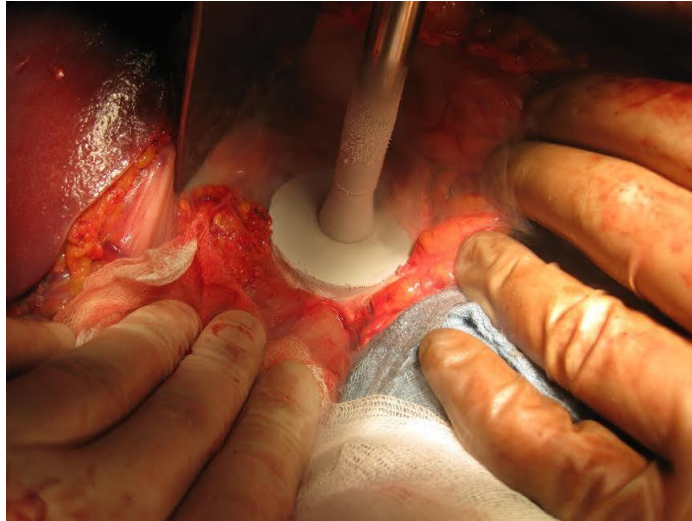


Рис. 14. Больная С., 62 лет. Криоабляция нерезектабельной опухоли головки ПЖ при раке последней.

Трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) выполняли посредством катетеризации бедренной либо плечевой артерии по Сельдингеру. Последовательно контрастировали ЧС и ВБА для визуализации возможных коллатералей. Выполняли селективную катетеризацию гастродуоденальной либо одной из панкреатодуоденальных артерий с последовательным введением гемцитабина в дозе 1000 мг и липиодола в объеме 5 мл. Выполняли контрольную ангиографию с целью контроля эмболизации соответствующих сосудов (Рисунок 15).

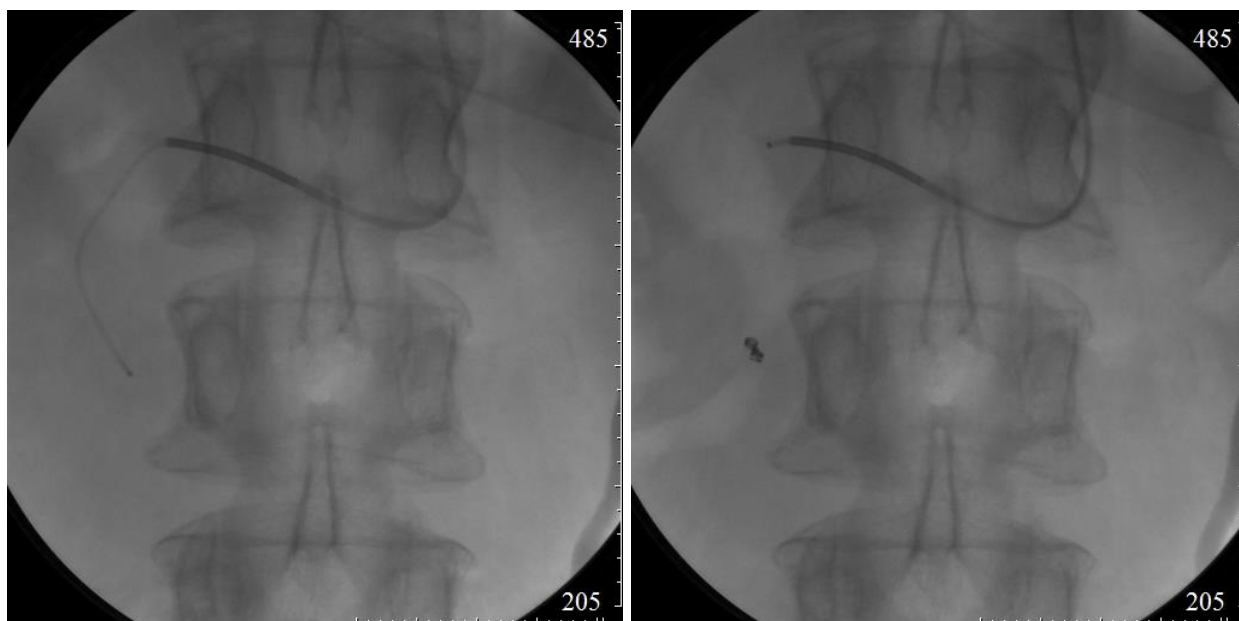


Рисунок 15. Пациент Ш., 63 лет. ТАХЭ гастродуоденальной артерии при помощи препаратов гемцитабин и липиодол. А. Катетеризация гастродуоденальной артерии, которая отходит от общей печеночной артерии.
Б. Визуализирован эмбол липиодола после выполненной ТАХЭ.

Глава 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Непосредственные результаты лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы

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, среди которых наиболее распространенными были панкреатический свищ – у 15,65% и 22,5%, экссудативный плеврит – у 18,7% и 8,2%, гастростаз – у 6,25% и 18,4%, желчеистечение – у 12,5% и 6,1% пациентов соответственно. В то же время у пациентов группы сравнения 2 среди послеоперационных осложнений доминировали гастростаз – у 33,4% больных и панкреатический свищ – у 16,8%. Следует отметить, что 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 ($p=0.2264$; $\chi^2=2.971$). Следует также отметить, что 5 (71,4%) пациентам из 7 группы сравнения 2, у которых развились послеоперационные осложнения, была выполнена криоабляция опухоли ПЖ. Подробно виды и частота послеоперационных осложнений представлены в Таблице 18.

Таблица 18

Послеоперационные осложнения после хирургических вмешательств

Осложнение	Основная группа		Группа сравнения 1		Группа сравнения 2	
	n	%	n	%	n	%
Панкреатический свищ, Bassi B	3	9,4	9	18,4	2	16,8
Панкреатический свищ, Bassi C	2	6,25	2	4,1	0	0
Желчеистечение, grade B	3	9,4	2	4,1	0	0
Желчеистечение, grade C	1	3,1	1	2,0	1	8,3
Тромбоз сосудистого графта или анастомоза	3	9,4	0	0	0	0
Внутрибрюшное кровотечение	2	6,25	3	6,1	0	0
Желудочно-кишечное кровотечение	0	0	2	4,1	1	8,3
Псевдоаневризма гастродуоденальной артерии	0	0	1	2,0	0	0
Инфаркт селезенки	0	0	0	0	1	8,3
Перфорация тонкой кишки	1	3,1	1	2,0	0	0
Лимфорея	2	6,25	2	4,1	1	8,3
Гастростаз	2	6,25	9	18,4	4	33,4
Полиорганная недостаточность	1	3,1	2	4,1	0	0
Пневмония	1	3,1	3	6,1	0	0
Экссудативный плеврит	6	18,8	4	8,2	1	8,3
Эвентрация	0	0	1	2,0	0	0
Нагноение послеоперационной раны	1	3,1	3	6,1	0	0
Асцит	0	0	2	4,1	1	8,3
Тромбоз в месте стояния	2	6,25	2	4,1	0	0

центрального венозного катетера						
Тромбоз или тромбофлебит вен нижних конечностей	2	6,25	0	0	0	0
Всего осложнений	32	100	49	100	12	100
Общее число пациентов с осложнениями	14	46,7	24	48	7	28

Послеоперационные осложнения классифицировали в соответствии с системой Dindo-Demartines-Clavien [133]. Термин “панкреатический свищ” использовали согласно определению Международной группы по изучению панкреатического свища (International Study Group on Pancreatic Fistula) [134]. Для подтверждения развития последнего определяли уровень амилазы отделяемого по дренажу из брюшной полости на 3 и более послеоперационный день, который в случае наличия данного осложнения превышал уровень амилаземии в 3 и более раз. Желчеистечение классифицировали в соответствии с классификацией ISGLS (International Study Group of Liver Surgery) - Международной группы по изучению операций на печени [135]. При подозрении данного осложнения определяли уровень билирубина в отделяемом по дренажу из брюшной полости на 3 и более послеоперационный день, который при наличии желчеистечения превышал в 3 и более раз уровень билирубинемии.

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 ($p=0.9871$; $\chi^2= 0.02599$).

Причиной смерти всех пациентов в ближайшем послеоперационном периоде стала прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН). У

первого пациента из основной группы причиной последней стал разлитой гнойный перитонит как результат панкреатического свища, Bassi C, сопровождающийся острой почечной недостаточностью. У второй пациентки из группы сравнений 1 ПОН явилась результатом множественных осложнений в виде внутрибрюшного и желудочно-кишечного кровотечений, синдрома Мендельсона с последующей двусторонней пневмонией, которые также сопровождались двусторонним гидротораксом, асцитом и гастростазом. У третьей пациентки из той же группы причиной ПОН был также комплекс осложнений, сочетающий гидроцефалию, правостороннюю пневмонию и панкреатический свищ, Bassi B. Причиной ПОН у четвертой больной из группы сравнения 2 стали сочетание желудочно-кишечного кровотечения, гидроцефалии и асцита-перитонита.

5.2. Отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы

Отдаленные результаты лечения и сроки отслежены у 98 (93,3%) больных путем телефонного контакта с пациентом или родственниками, а также посредством контакта с органами ЗАГСа: у 28 (93,3%) из основной группы, у 46 (92%) из группы сравнения 1 и у 24 (96%) из группы сравнения 2. Для удобства группы и подгруппы обозначены следующим образом:

1. основная группа: 30 пациентов, которым выполнены расширенные резекции с резекцией сосудов при наличии инвазии последних:
 - 1.1. 26 пациентов, у которых имела место инвазия воротной вены или ее притоков (за исключением селезеночной вены);
 - 1.2. 4 пациента, у которых помимо венозной опухолевой инфильтрации имела инвазия артериальной стенки (ВБА, ЧС);
2. группа сравнения 1: 50 пациентов с локализованным опухолевым процессом, которым выполнены стандартные резекционные вмешательства;

3. группа сравнения 2: 25 пациентов, которым выполнена хирургическая эксплорация с или без паллиативного вмешательства:

3.1. 12 пациентов, которым выполнена эксплорация с/без шунтирующих вмешательств с локальным воздействием на опухоль (криоабляция или ТАХЭ);

3.2. 13 пациентов, которым выполнена только хирургическая эксплорация с/без шунтирующих вмешательств.

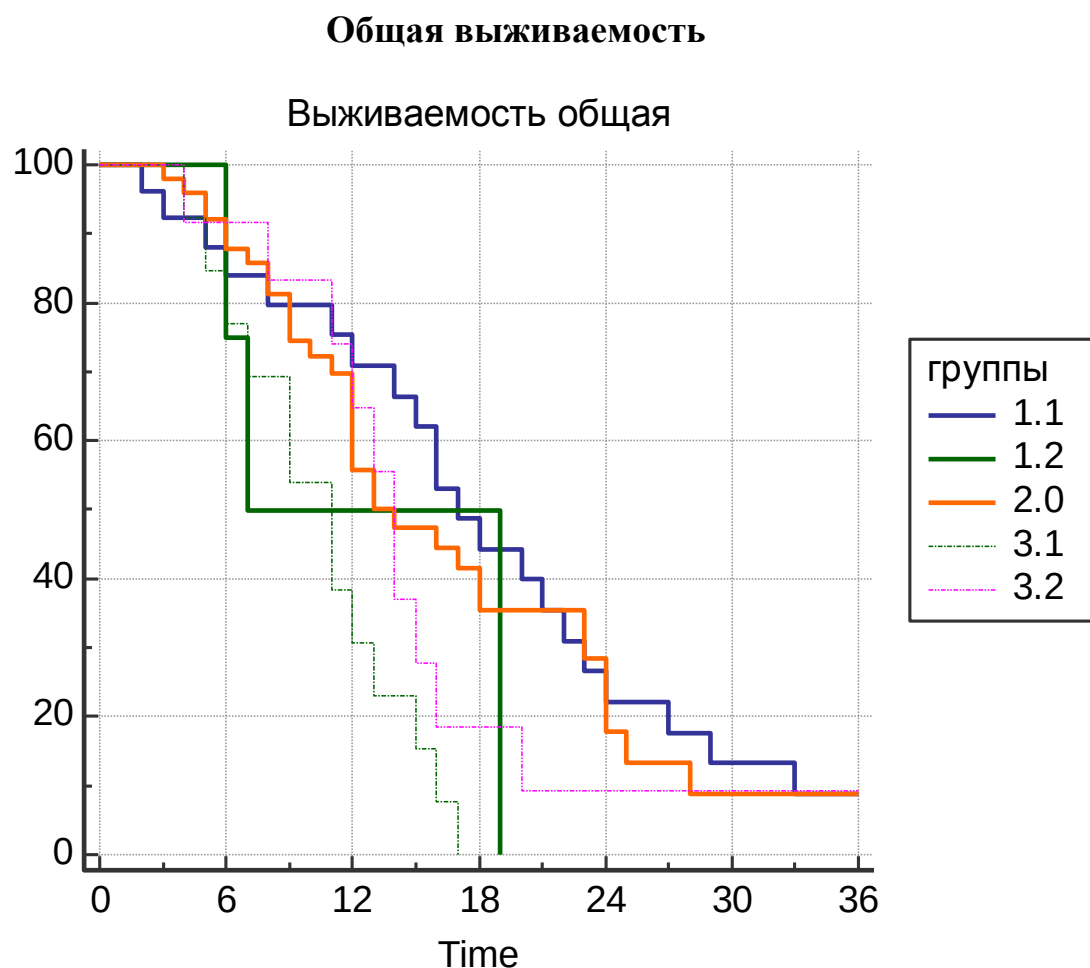
Среди факторов, определяющих общую выживаемость пациентов, нами были выделены и оценены вовлечение в опухолевый процесс магистральных вен, артерий, край резекции R (радикальность выполненного хирургического вмешательства), величина кровопотери, наличие осложнения в послеоперационном периоде тяжести III-b и более по классификации Dindo-Demartines-Clavien, степень дифференцировки опухоли Grade, вовлечение в процесс лимфатических узлов N, наличие периневральной инвазии, наличие нео- и адьювантного 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 адьювантной терапии.

Общую и безрецидивную выживаемость определяли по методу Kaplan-Meier. Временным интервалом был избран период в 6 месяцев. За время наблюдения умерли 76 (75,2%) из 101 наблюдаемых пациентов – 23 (79,3%) больных в основной группе, 31 (64,6%) и 22 (91,7%) больных в группах сравнения 1 и 2 соответственно, живы – 6, 17 и 2 пациентов соответственно. Следует отметить, что у одного пациента основной группы и у двух пациентов группы сравнения 1 имела место смерть от неонкологической патологии; первый пациент умер спустя месяц после выполнения тотальной дуоденопанкреатэктомии с резекцией воротной вены и ее протезированием через неделю после выписки из стационара по причине неконтролируемой гипогликемии; двое пациентов из группы сравнения 1 умерли от острой

сердечной (вследствие острого инфаркта миокарда) и почечной недостаточности в сроки через 5 и 8 месяцев после выполненного хирургического вмешательства соответственно. Для достоверности онкологических показателей этих пациентов не включали при определении отдаленных результатов.

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. На Графике 1 представлена общая выживаемость по группам и подгруппам.

График 1



Общая выживаемость по подгруппам представлена в Таблице 19.

Таблица 19

Общая выживаемость

Группы	Число умерших		Цензурированные (не умерли)		Всего
	N	%	N	%	
1.1	19	79,17	5	20,83	24
1.2	3	75,00	1	25,00	4
2.0	29	63,04	17	36,96	46
3.1	12	100,00	0	0,00	12
3.2	10	83,33	2	16,67	12
Всего	73	74,49	25	25,51	98

Также были оценены среднее значение и медиана общей выживаемости, которые представлены в Таблице 20.

Таблица 20

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
p	$\chi^2=11,0865$; $p=0,0256$			

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

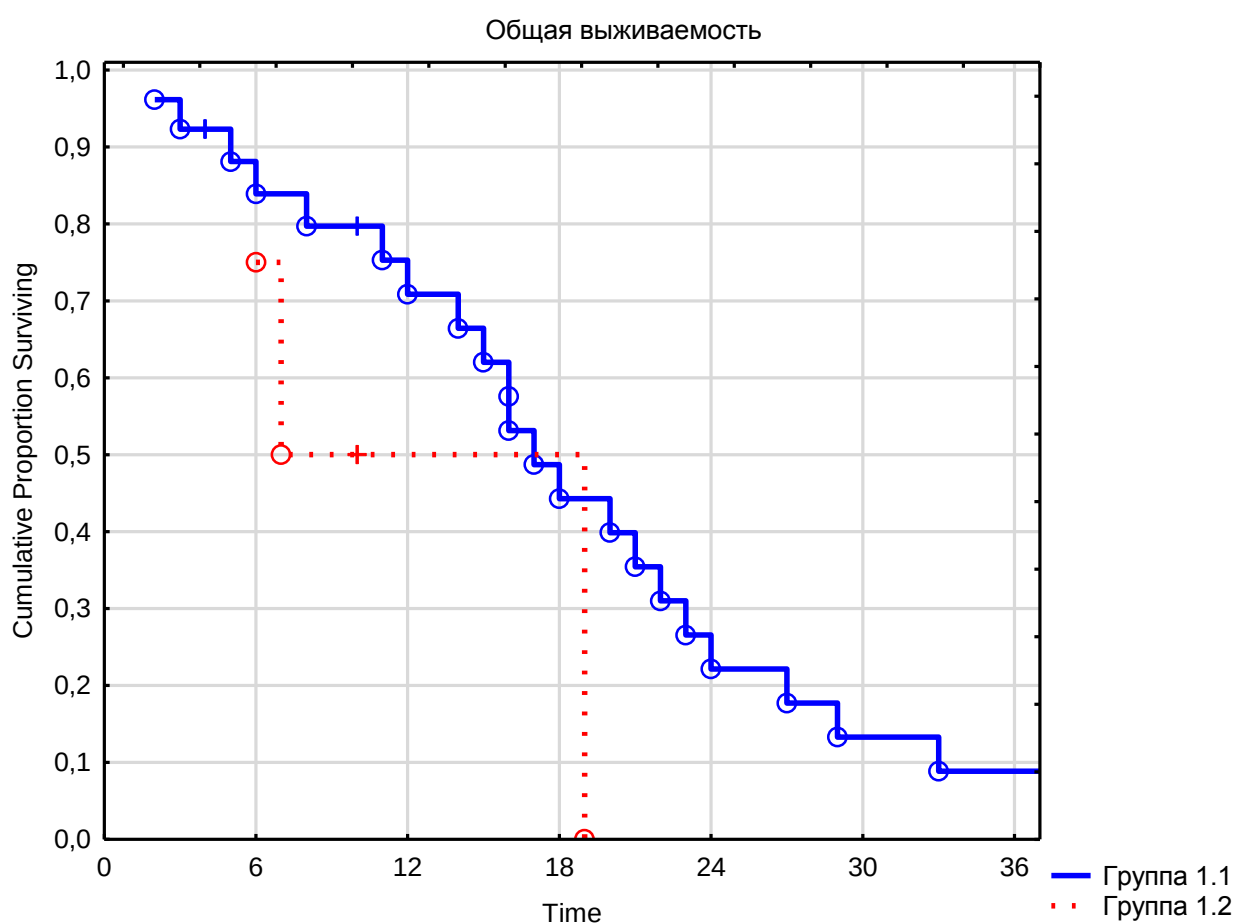
*ДИ – доверительный интервал

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.

Проведена также оценка общей выживаемости по группам и подгруппам. При сравнении подгрупп 1.1 и 1.2 общая выживаемость пациентов подгруппы 1.1 была выше таковой подгруппы 1.2, однако ввиду малого количества наблюдений последней разница не была статистически значимой ($Z = 0,8640336$, $p = 0,38757$) (График 2).

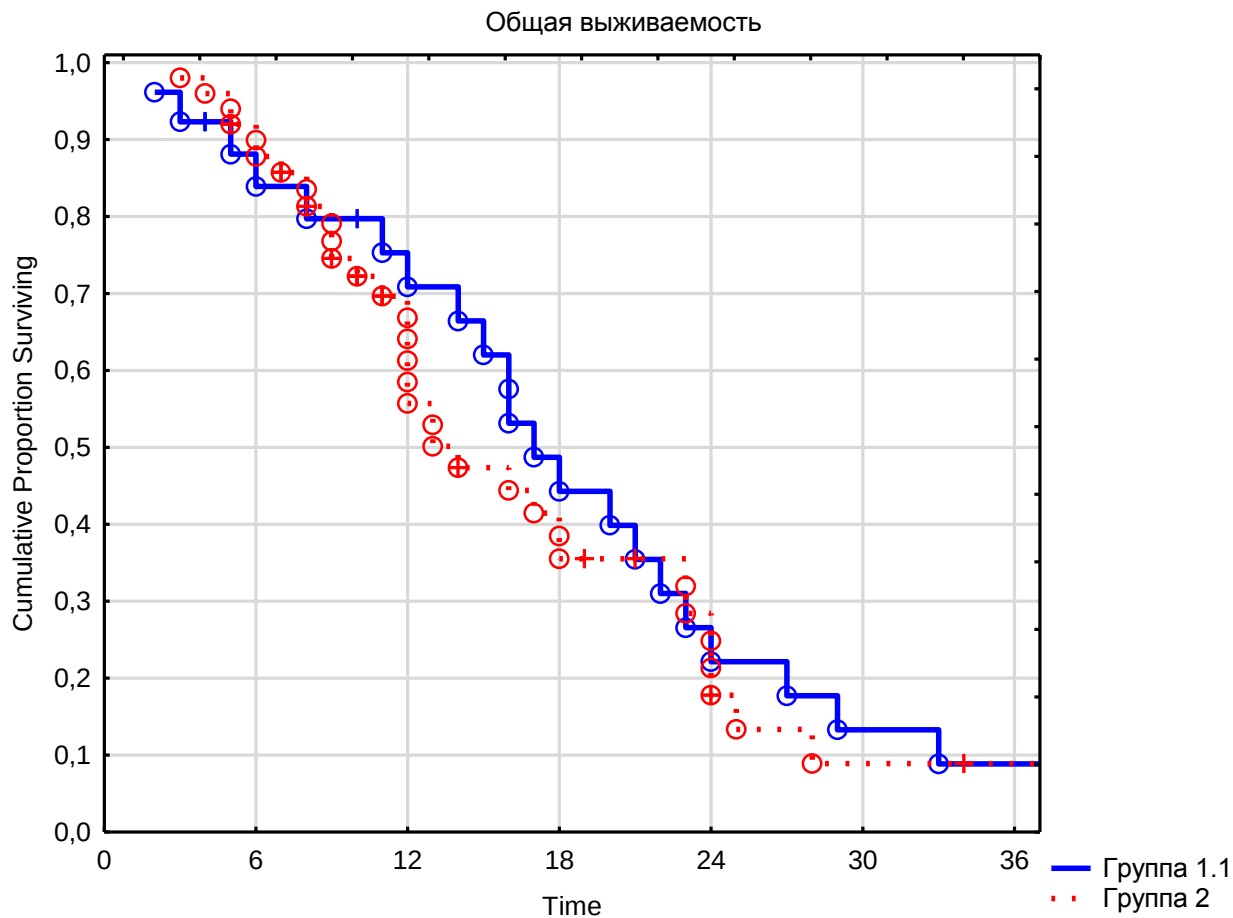
График 2

Общая выживаемость подгрупп 1.1 и 1.2



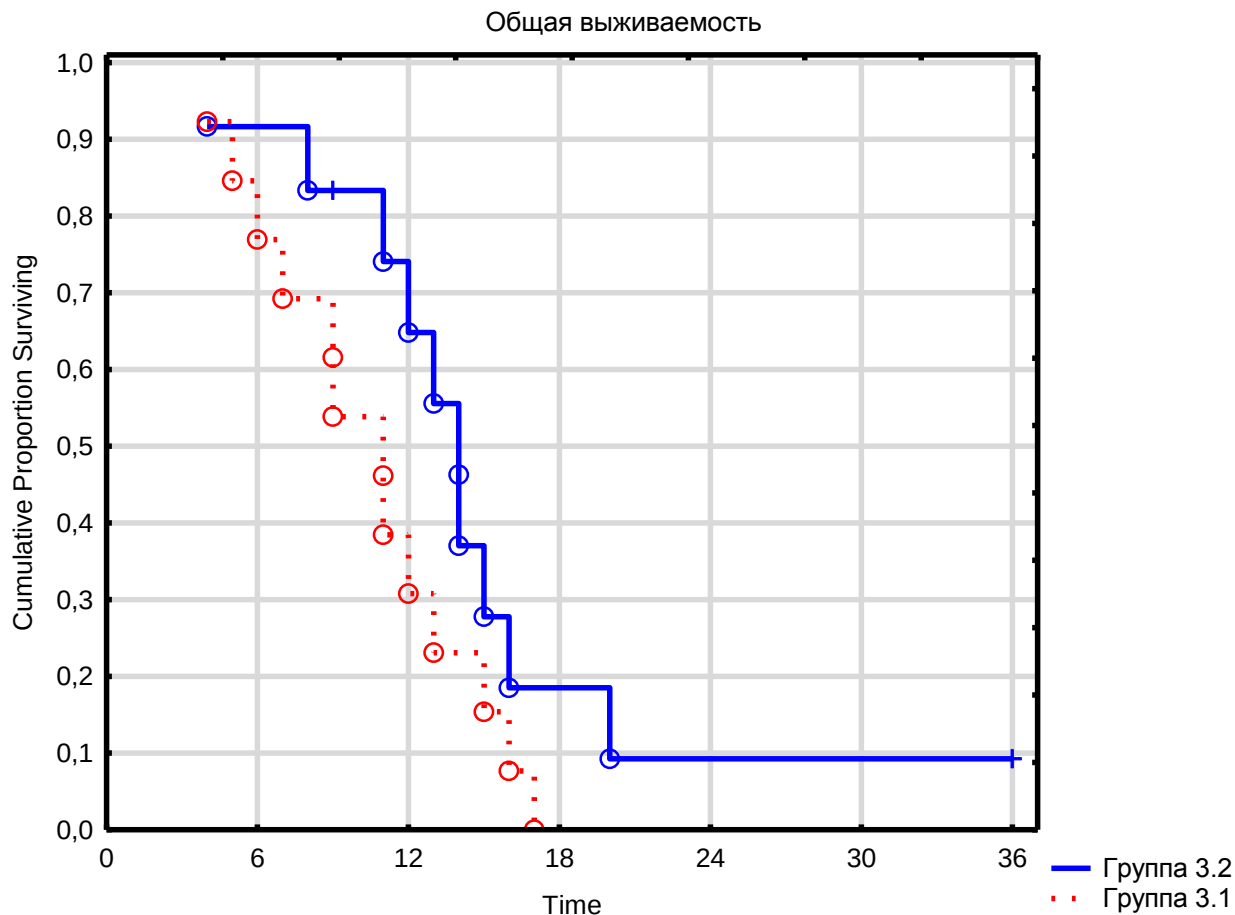
В то же время при сравнении подгруппы 1.1 с группой 2 выявлено, что общая выживаемость пациентов после выполнения расширенных резекционных вмешательств с резекцией венозной стенки была не ниже таковой в группе стандартных ($Z = 0,4943169$; $p = 0,62108$) (График 3). Это, в свою очередь, дает основания для широкого применения расширенных резекций у пациентов с инвазией стенки мезентерикопортального соустья.

Общая выживаемость подгруппы 1.1 и группы 2



Что касается сравнения отдаленных результатов лечения у подгрупп 3.1 и 3.2, то общая выживаемость пациентов была сравнимой в обеих группах ($Z = 1,595969$; $p = 0,11050$), следовательно, для большей достоверности результатов подгруппы 3.1 и 3.2 можно рассматривать как единую группу 3 (График 4).

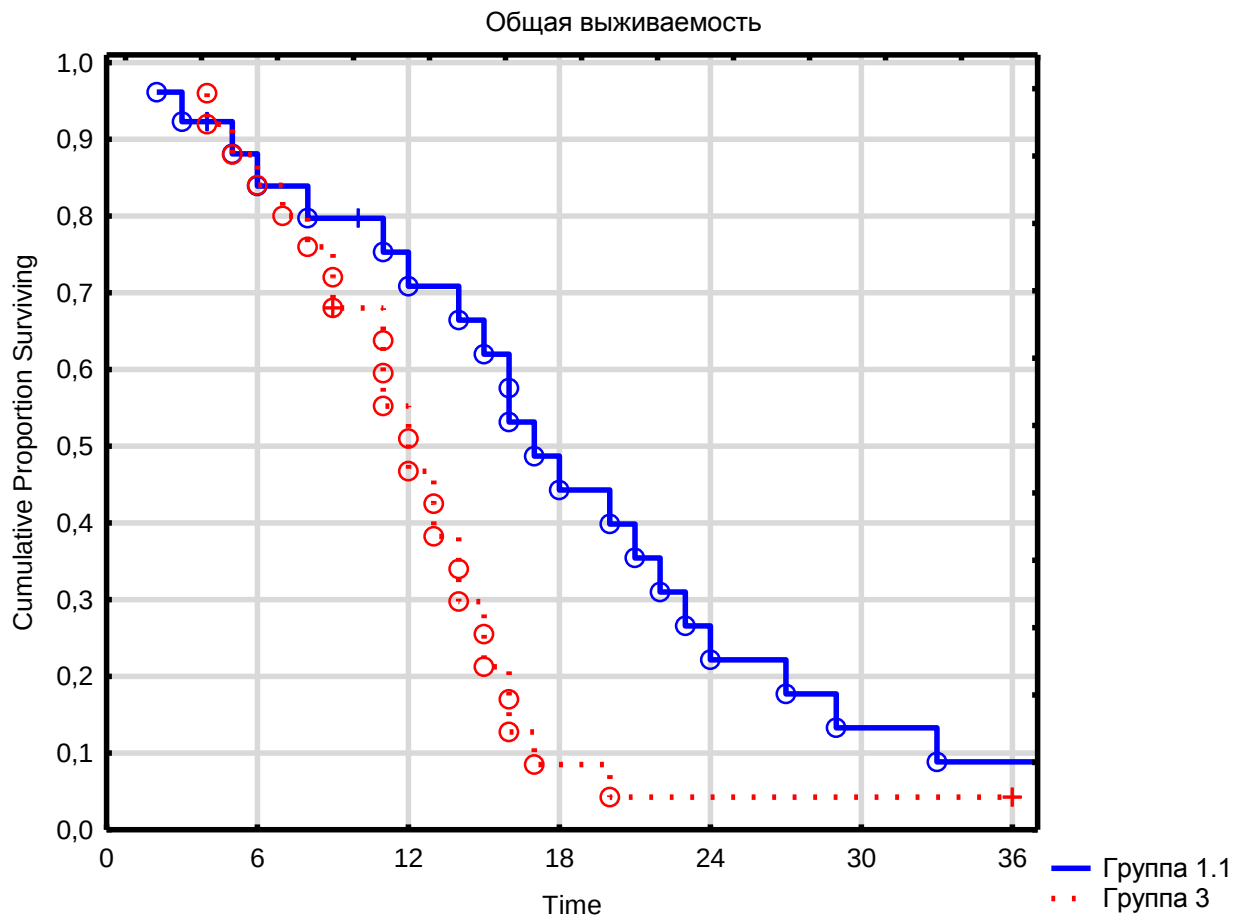
Общая выживаемость подгрупп 3.1 и 3.2



Для сравнения были также избраны подгруппа 1.1 и 3 (График 5). Результаты отдаленной выживаемости в данных группах явились статистически значимыми ($Z = 2,211349$; $p = 0,02701$) и подтвердили целесообразность выполнения расширенных резекционных вмешательств ПЖ при ее раке с резекцией венозной стенки при инвазии последней ввиду значимо лучших отдаленных результатов у пациентов основной группы по сравнению с контрольной 2.

График 5

Общая выживаемость подгруппы 1.1 и группы 3

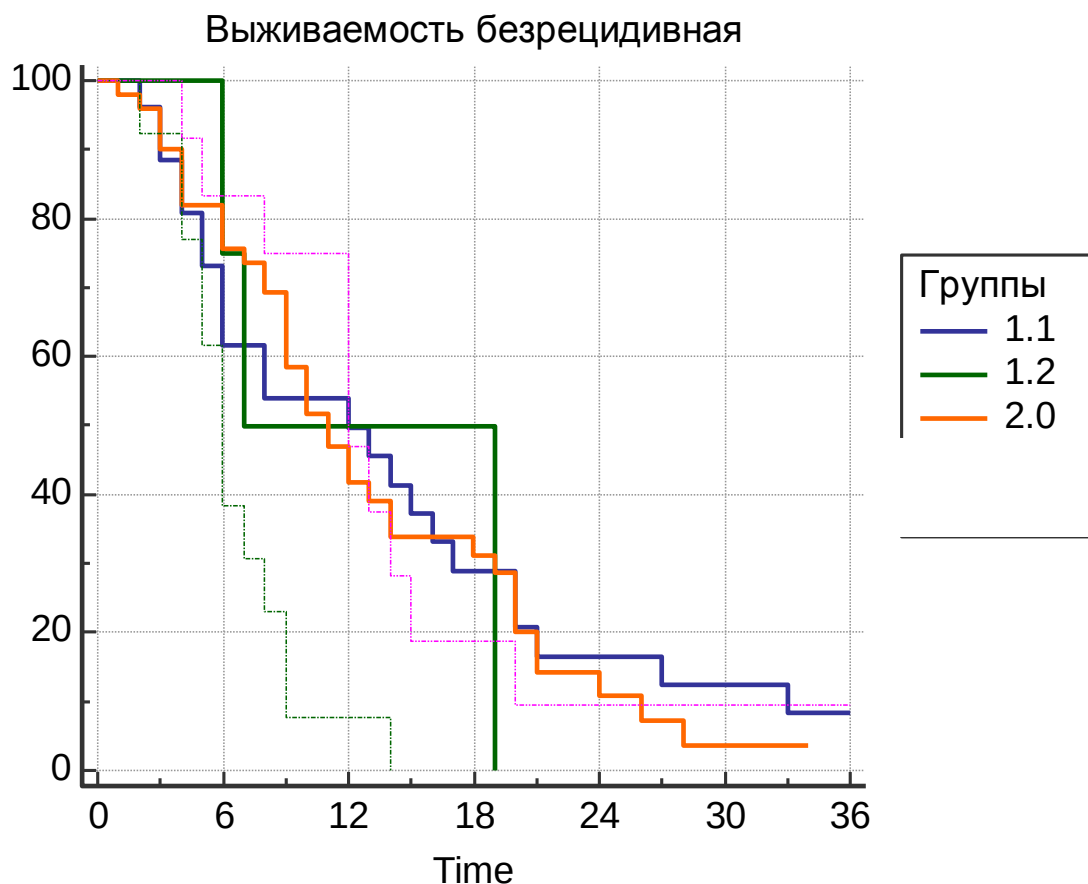


Данные по безрецидивной выживаемости представлены в Таблице 21 и Графике 6.

Таблица 21

Безрецидивная выживаемость

Группы	Число умерших и имевших рецидив		Цензурированные (не умерли, без рецидива)		Всего
	N	%	N	%	
1.1	22	91,67	2	8,33	24
1.2	3	75,00	1	25,00	4
2.0	36	78,26	10	21,74	46
Всего	61	81,64	13	18,36	74

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 22). При этом различия явились статистически значимыми ($p < 0,05$). Как и в случае общей выживаемости, разница обоснована различиями режимов химиотерапии.

Таблица 22

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.

Смертность согласно фактору R показана в таблице 23.

Таблица 23

Количество больных согласно статусу края резекции R

R1	Число умерших		Число выживших		Общее число
	N	%	N	%	
0	34	64,15	19	35,85	53
1	18	85,71	3	14,29	21
Overall	52	70,27	22	29,73	74

При этом среднее значение и медиана общей выживаемости составили 20,75 и 17 месяцев для пациентов со статусом R0 и 10,43 и 9 месяцев для пациентов со статусом R1 соответственно (Таблица 24). Следовательно, при выполнении резекционных вмешательств по поводу рака ПЖ необходимо максимально стремиться к выполнению R0-резекции, которая является благоприятным фактором отдаленных результатов.

Таблица 24

Средняя арифметическая и медиана общей выживаемости (по статусу R)

Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median
0	20,750	1,747	17,326 to 24,175	17,000
1	10,430	0,897	8,671 to 12,189	9,000
Overall	17,051	0,672	15,733 to 18,369	14,000

Положительный статус N (наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах) выявлен у 59 (79,7%) больных. Распределение больных согласно статусу инвазии регионарных лимфатических узлов представлено в Таблице 25.

Таблица 25

Количество больных согласно статусу инвазии регионарных лимфатических узлов N

N1	Число умерших		Число выживших		Общее число
	N	%	N	%	
0	9	60,00	6	40,00	15
1	43	72,88	16	27,12	59
Overall	52	70,27	22	29,73	74

В свою очередь, среднее значение и медиана выживаемость по статусу инвазии лимфатических узлов показали, что инвазия в регионарные лимфатические узлы является достоверным неблагоприятным фактором отдаленной выживаемости (Таблица 26).

Таблица 26

Средняя арифметическая и медиана общей выживаемости (по статусу N)

N1	Mean	SE	95% CI for the mean	Median
0	24,072	3,157	17,886 to 30,259	21,000
1	13,712	0,882	11,982 to 15,442	12,000
Overall	17,051	0,672	15,733 to 18,369	14,000

Аналогично подсчитаны показатели по степени дифференцировки опухоли Grade 1-2 против Grade 3-4. Медиана выживаемости пациентов со степенью дифференцировки Grade 1-2 была выше таковой у пациентов со степенью дифференцировки 3-4 (15 и 12 месяцев соответственно), однако разница является статистически незначимой ($p = 0,5164$). Данные по показателям дифференцировки опухоли отражены в Таблицах 27,28.

Таблица 27

Количество больных согласно статусу Grade

Grade	Число умерших		Число выживших		Общее число
	N	%	N	%	
1-2	34	64,15	19	35,85	53
3-4	18	85,71	3	14,29	21
Overall	52	70,27	22	29,73	74

Таблица 28

Средняя арифметическая и медиана общей выживаемости (по статусу Grade)

Grade	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	
1-2	17,343	1,418	14,564 to 20,122	15,000	
3-4	15,292	2,471	10,448 to 20,136	12,000	
Overall	17,051	0,672	15,733 to 18,369	14,000	

Решающая роль для общей выживаемости пациентов выявлена при сравнении показателей адъювантной терапии. Медиана выживаемости пациентов, получавших адъювантную терапию, составила 17 месяцев, тогда как у больных, не получавших данный вид лечения этот показатель был равен 12 месяцам ($p = 0,0010$). Распределение пациентов и показатели выживаемости согласно статусу проведения адъювантной терапии представлены в Таблицах 29,30.

Таблица 29

**Количество больных согласно статусу проведения адъювантной
терапии**

Наличие адъювантной терапии	Число умерших		Число выживших		Общее число
	N	%	N	%	
0	55	91,67	5	8,33	60
1	19	50,00	19	50,00	38
Overall	74	75,51	24	24,49	98

Цифрой 1 обозначено наличие проведения адъювантной терапии, цифрой 0 -- отсутствие.

Таблица 30

**Средняя арифметическая и медиана общей выживаемости (по
статусу проведения адъювантной терапии)**

Наличие Адъювантной терапии	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	
0	12,896	1,342	10,265 to 15,527	12,000	
1	20,507	1,810	16,958 to 24,055	17,000	
Overall	17,051	0,672	15,733 to 18,369	14,000	

Цифрой 1 обозначено наличие проведения адъювантной терапии, цифрой 0 -- отсутствие.

Сводные данные по влиянию приведенных выше факторов на общую выживаемость представлены на Рисунке 18. 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.

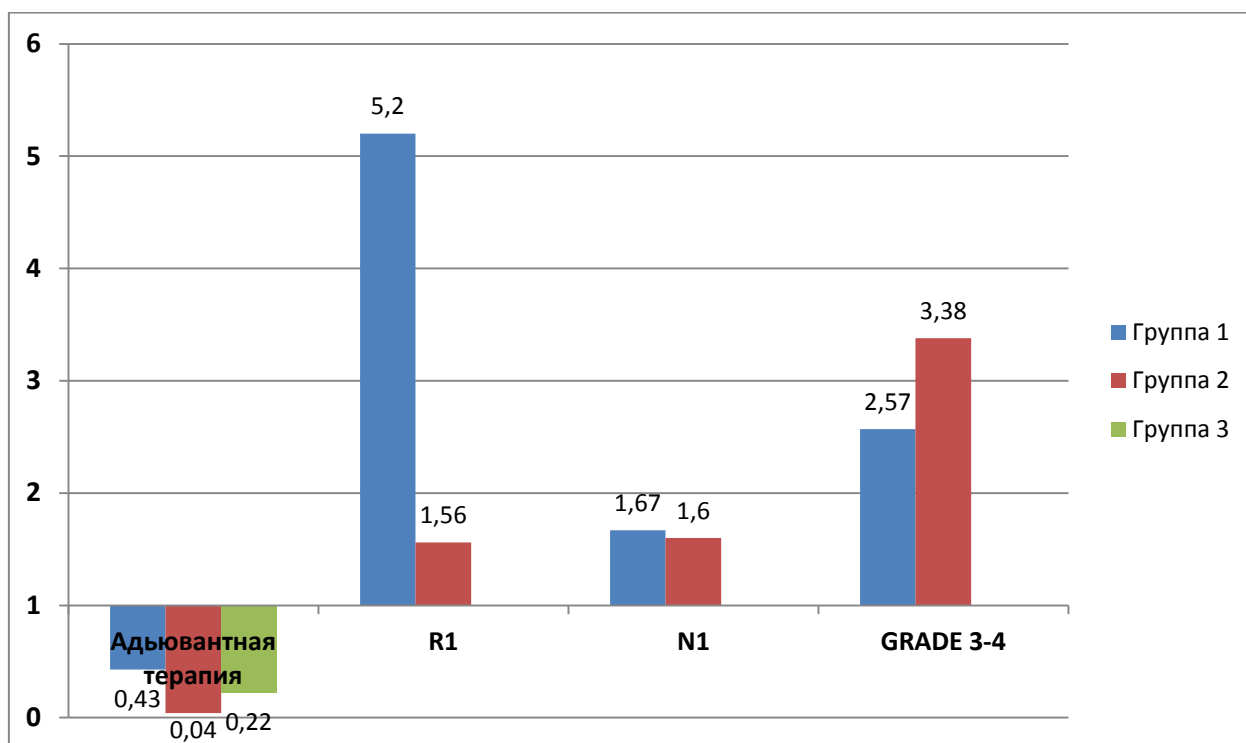


Рис. 16. Прогностическая оценка влияния отдельных признаков на общую выживаемость (Hazard ratio)

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак ПЖ, несмотря на прогресс в хирургической технике и химиотерапии, остается одной из ведущих причин как заболеваемости, так и смертности от онкологических заболеваний. Если первый пункт можно связать с прогрессом в лучевой диагностике на ранних стадиях заболевания, то второй можно объяснить значимо худшим прогнозом и меньшим воздействием химиопрепаратов по сравнению с онкологической патологией других органов и систем. С гистологической точки зрения аденокарцинома ПЖ имеет выраженный стромальный компонент, который и обуславливает слабое проникновение препаратов к опухолевым клеткам.

Целью настоящей работы было улучшение результатов лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы путем оптимизации использования комплекса диагностических методов и лечебной тактики при выборе объема хирургического вмешательства.

Проанализированы результаты лечения 173 пациентов раком (аденокарциномой) ПЖ со ПА (T3N0M0) -III (T4N0-1M0) стадиями онкологического процесса, находившихся на лечении в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России в период с января 2011 года по июнь 2015 года. Из них для изучения непосредственных и отдаленных результатов диагностики и лечения были отобраны 105, из которых расширенные вмешательства выполнены 30 (28,6%) больным – основная группа, стандартные 50 (47,6%) – группа сравнения 1 и паллиативные 25 (23,8%) – группа сравнения 2. Все пациенты были сравнимыми по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии и стадиям заболевания.

Для предоперационной оценки возможного местного распространения опухоли использовали широкий арсенал имеющихся в учреждении методов лучевой диагностики, включая УЗИ органов брюшной полости с дуплексным

сканированием сосудов и УЗИ с контрастированием, МРТ органов брюшной полости с ДВИ, МСКТ.

Многие из фактов касательно диагностики и лечения пациентов с раком ПЖ в данной работе подтвердили общемировые тенденции, некоторые из них явились некой ступенью усовершенствования. Так, предложенный нами и внедренный в клиническую практику метод диагностики сосудистой инвазии посредством МСКТ-артериографии с одномоментной возвратной МСКТ-портографией позволил оптимизировать алгоритм верификации опухолевой инвазии магистральных сосудов. Исследования по данному методу диагностики требуют дальнейшего накопления опыта.

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. R0-резекция выполнена 58 (72,5%) больным, R1-резекция – 22 (27,5%).

Что касается непосредственных результатов лечения пациентов, то показатели и спектр послеоперационных осложнений были сравнимы с таковыми в других специализированных центрах [52,60-63]. Так, осложнения имели место у 14 (46,7%) больных основной группы и у 24 (48%) группы сравнения 1 и у 7 (28%) группы сравнения 2 в раннем послеоперационном периоде. Однако по тяжести осложнения оказались сравнимыми во всех группах: по 4 (13,3% и 8%) в основной группе и группе сравнения 1 и 2 (8%) в группе сравнения 2. В то же время, 5 (71,4%) пациентам из 7 группы сравнения 2, у которых развились послеоперационные осложнения, была выполнена криоабляция опухоли ПЖ. Для полноценной оценки данной технологии требуется дальнейшее накопление опыта.

Однако, что касается отдаленных результатов, необходимо констатировать, что цифры общей и безрецидивной выживаемости оказались более низкими [47-49, 60-63]. Общая 6-, 12-, 18-, 24-, и 36-месячная выживаемость 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. Проблема является многофакторной: в первую очередь, необходимо отметить, что в России отсутствует специальность хирургическая онкология, вследствие чего хирургическим лечением пациентов с онкологическими заболеваниями занимаются хирурги, а остальными этапами комбинированного лечения – онкологи, и связь обоих специалистов зачастую утрачивается, а в некоторых случаях химиотерапия вовсе не назначается. В наших наблюдениях адъювантное лечение получили 40 пациентов, что составило 40,8%.

Рак ПЖ уже давно рассматривается как системное онкологическое заболевание и в настоящее время в мире достаточно широкое распространение получила неoadъювантная терапия, особенно у больных с местнораспространенными формами процесса [78-82,84], однако, как видно, среди наших пациентов данный вид лечения получил лишь двое – одна пациентка из группы сравнения 1, вторая – из группы сравнения 2.

Что касается непосредственно самих препаратов, то монотерапия гемцитабином малоэффективна и общепризнанной тенденцией является комбинированное лечение с применением полихимиотерапии и, в некоторых случаях, радиотерапии [87, 93-97]. В нашем исследовании при сравнении подгруппы 1.1 с группой 2 выявлено, что общая выживаемость пациентов была одинаковой в обеих группах ($Z = 0,4943169$; $p = 0,62108$). Данный факт можно объяснить не только тем, что венозная инвазия как таковая не имеет влияния на отделенные результаты лечения пациентов раком ПЖ и они сравнимы с таковыми у больных с локализованными формами, но также и тем, что пациенты основной группы чаще получали полихимиотерапию (35,7% против 4,4%), тогда как пациенты группы сравнения 1 чаще получали монохимиотерапию с использованием гемцитабина (36,9% против 14,3%). Это еще раз подтверждает необходимость комбинированного лечения у пациентов раком ПЖ.

Проблемой также является недоступность некоторых препаратов на территории России. Так, рандомизированные клинические исследования по препарату S1 в мире находятся на завершающей стадии и предварительно показали его эффективность, у нас же этот препарат не зарегистрирован [136].

Рассматривая отдаленные результаты лечения пациентов раком ПЖ отдельно по группам и подгруппам можно отметить следующее. При сравнении отдаленных результатов по подгруппам среднее значение и медиана общей выживаемости оказались сопоставимы в подгруппах 1.1 (19,584 мес и 16 мес) и 2 (18,535 мес и 14 мес) и превышали таковые в подгруппе 1.2 (12,750 мес и 13 мес). Отдаленные результаты лечения у пациентов с наличием венозной инвазии оказались сравнимыми с результатами после стандартных вмешательств без таковой, однако без статистически достоверной разницы ($Z = 0,4943169$; $p = 0,62108$). Эти данные свидетельствуют в пользу целесообразности выполнения резекции мезентерикопортальной венозной стенки при инвазии последней. Инвазия магистральных артериальных сосудов имеет неблагоприятное влияние на отдаленный результаты лечения. В настоящем исследовании не представляется возможным с определенностью говорить об инвазии стенки магистральных артериальных сосудов как о строгом показании или противопоказании к резекционному вмешательству ввиду небольшого количества наблюдений. Однако стоит отметить, что наши результаты сохраняют общемировую тенденцию и, в настоящее время, следует отдавать предпочтение неoadьювантной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности.

Отдаленные результаты лечения в группе паллиативных вмешательств также оказались сравнимыми по подгруппам без статистически достоверной разницы ($Z = 1,595969$; $p = 0,11050$).

При сравнении группы пациентов после расширенных вмешательств с венозной инвазией с группой после паллиативных вмешательств была

выявлена статистически достоверная разница в показателях общей выживаемости ($Z = 2,211349$; $p = 0,02701$), что также свидетельствует в пользу выполнения расширенных резекций ПЖ при наличии венозной инвазии.

Таким образом, можно сформулировать следующие ключевые пункты по лечебной тактике у пациентов МРР ПЖ:

- 1) вовлечение венозной стенки не является противопоказанием к расширенному резекционному вмешательству при МРР ПЖ и лечебная тактика у данной категории пациентов не должна отличаться от таковой у больных с локализованными формами онкологического процесса;
- 2) пациенты с вовлечением стенки магистральных артерий должны быть подвергнуты неоадьювантной терапии с последующей переоценкой резектабельности;
- 3) при наличии абсолютных противопоказаний к химиотерапии и резекционному вмешательству криоабляция опухоли ПЖ с или без ТАХЭ является методом выбора у данной категории больных;
- 4) адьювантная терапия является обязательным условием выполнения как стандартного, так и расширенного резекционного вмешательства у пациентов раком ПЖ.

Обобщая факторы прогноза общей выживаемости, можно выделить те, которые имели наибольшее влияние. Среди них ведущими явились метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N1), наличие опухолевых клеток в крае резекции (R1), степень дифференцировки опухоли - пациенты с низкодифференцированными опухолями (Grade 3-4) имели худший прогноз, а также благоприятное влияние на прогноз оказывало проведение адьювантной химиотерапии. По данным одного из последних крупных исследований клиники Хайдельберга, значение для отдаленной выживаемости имеет не только статус края резекции R0\R1 как такового, но

и оценка края резекции в подгруппах R1: определение опухолевых клеток по краю резекции либо на некотором расстоянии от последнего [137].

При динамическом наблюдении пациентов раком ПЖ наибольшее распространение в общеклинической практике получил метод, основные факторы оценки которого изложены в RECIST 1.0 и RECIST 1.1 [132]. В данном исследовании мы отследили возможность применения МРТ органов брюшной полости с ДВИ как метода динамической оценки заболевания у 6 пациентов. Метод не имеет лучевой нагрузки и может применяться в любые сроки и с любой периодичностью после выполненного хирургического вмешательства. У всех пациентов результаты исследования коррелировали с данными МСКТ и УЗИ, а также с клиническим течением процесса. Следовательно, исследования по применению МРТ в этой области необходимо продолжить.

***** 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Cancer Report 2008 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/> (дата обращения: 14.06.2015).
2. Howlader N, Noone, AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 [Электронный ресурс]. URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/ (дата обращения: 14.06.2015).
3. Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion // Eur J Radiol. – 2001. – N 38. – P. 151-159.
4. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, et al. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group // Radiology. – 1995. – N 195. – P. 327-332.
5. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography of pancreatic carcinoma: part I, evaluation of arterial involvement // Am J Roentgenol. – 2002. – N 178. – P. 827-831.
6. Horton KM, Fishman EK. Volume-rendered 3D CT of the mesenteric vasculature: normal anatomy, anatomic variants, and pathologic conditions // Radiographics. – 2002. – N 22. – P. 161-172.
7. Yi SQ, Miwa K, Ohta T, et al. Innervation of the pancreas from the perspective of perineural invasion of pancreatic cancer // Pancreas. – 2003. – N 27. – P. 225–229.
8. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – 302 p.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. – New York, NY: Springer-Verlag, 2002. – 200 p.

10. Maurer CA, Zgraggen K, Büchler MW. Pancreatic carcinoma. Optimizing therapy by adjuvant and neoadjuvant therapy? // Zentralbl Chir. – 1999. – N 124(5). – P. 401-407.
11. He J, Page AJ, Weiss M, et al. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: Where do we stand? // World J Gastroenterol. – 2014. – N 20(9). – P. 2255-2266.
12. Loyer EM, David CL, Dubrow RA, et al. Vascular involvement In pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT // Abdom Imaging. – 1996. – N 21(3). P. 202-206.
13. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design // Ann Surg Oncol. – 2013. – N 20(8). – P. 2787-2795.
14. NCCN Guidelines. Pancreatic Cancer. Version 2.2014 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.jnccn.org/content/12/8/1083.figures-only> (дата обращения: 14.06.2015).
15. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (дата обращения: 19.08.2015).
16. Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Bahra M. Radiologic resectability assessment in pancreatic cancer // Rofo. – 2014. – N 186(1). – P. 23-29.
17. Li H, Zeng MS, Zhou KR, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion // J Comput Assist Tomogr. – 2005. – N 29(2). – P. 170-175.
18. Wong JC, Raman S. Surgical resectability of pancreatic adenocarcinoma: CTA // Abdom Imaging. – 2010. – N 35(4). – P. 471-480.
19. Yoshimi F, Hasegawa H, Koizumi S, et al. Application of three-dimensional spiral computed tomographic angiography to

- pancreatoduodenectomy for cancer // Br J Surg. – 1995. – N 82. – P. 116-117.
20. Lu DSK, Reber HA, Krasny RM, et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT // Am J Roentgenol. – 1997. – N 168. – P. 1439-1443.
 21. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis // J Comput Assist Tomogr. – 2005. – N 29. – P. 438-445.
 22. Zhang Y, Huang J, Chen M, Jiao LR. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis // Pancreatology. – 2012. – N 12. – P. 227-233.
 23. Egorov VI, Petrov RV, Solodinina EN, et al. Computed tomography-based diagnostics might be insufficient in the determination of pancreatic cancer unresectability // World J Gastrointest Surg. – 2013. – N 5(4). – P. 83-96.
 24. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment // Eur J Radiol. – 2013. – N 82(4). – P. 589-593.
 25. Kim YE, Park MS, Hong HS, et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer // Radiology. – 2009. – N 250(3). – P. 758-765.
 26. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, Saito M. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography // Abdom Imaging. – 1997. – N 22. – P. 434-438.

27. Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, et al. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer // *Gastrointest Endosc.* – 1996. – N 43. – P. 561-567.
28. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein // *Ann Surg.* – 1992. – N 215(3). – P. 231–236.
29. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer // *Ann Surg.* – 2012. – N 255(1). – P. 103-108.
30. Kaneko T, Inoue S, Sugimoto H, et al. Intraoperative diagnosis of pancreatic cancer extension using IVUS // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – N 48. – P. 944-948.
31. Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al. Intraportal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreatobiliary carcinoma // *Ann Surg.* – 1995. – N 222. – P. 711-718.
32. Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al. Portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: diagnosis with intraportal endovascular US // *Radiology.* – 1994. – N 192. – P. 681-686.
33. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies // *Ann Surg.* – 2002. – N 235. – P. 1-7.
34. Pietrabissa A, Caramella D, Di Candio G, et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography for staging pancreatic cancer: critical appraisal // *World J Surg.* – 1999. – N 23. – P. 998-1002.
35. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – N 52. – P. 367-371.
36. Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Bahra M. Radiologic resectability assessment in pancreatic cancer // *Rofo.* – 2014. – N 186(1). – P. 23-29.

- 37.Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients // *Ann Surg.* – 2008. – N 247(2). – P. 300-309.
- 38.Pessaux P, Regenet N, Arnaud J. Resection of retroportal pancreatic lamina during a cephalic pancreaticoduodenectomy: first dissection of the superior mesenteric artery // *Ann Chir.* – 2003. – N 128. – P. 633–636.
- 39.Pessaux P, Rosso E, Panaro F, et al. Preliminary experience with the hanging maneuver for pancreaticoduodenectomy // *Eur J Surg Oncol.* – 2009. – N 35. – P. 1006–1010.
- 40.Lad NL, Squires MH, Maithel SK, et al. Is it time to stop checking frozen section neck margins during pancreaticoduodenectomy? // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – N 20(11). – P. 3626-3633.
- 41.Clarke DL., Clarke BA, Thomson SR, et al. The role of preoperative biopsy in pancreatic cancer. *HPB.* – 2004. – N 6(3). – P. 144-153.
- 42.Hartwig W, Werner J, Jäger D, et al. Improvement of surgical results for pancreatic cancer // *Lancet Oncol.* – 2013. – N 14(11). – P. 476-485.
- 43.Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer // *Surgery.* – 2004. – N 136(5). – P. 1003-1011.
- 44.Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Surg.* – 2008. – N 143. – P. 75–83.
- 45.Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a “true” R0 resection? // *Ann Surg.* – 2013. – N. 257. – P. 731–736.

- 46.Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma // *Oncologist*. – 2007. – N 12(6). – P. 654-663.
- 47.Nakao A, Kaneko T, Takeda S, et al. The role of extended radical operation for pancreatic cancer // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – N 48(40). – P. 949-952.
- 48.Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreatoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration // *J Gastrointest Surg*. – 2004. – N 8. – P. 935-949.
- 49.Tang D, Zhang JQ, Wang DR. Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review // *Hepatogastroenterology*. – 2011. – N 58(106). – P. 623-631.
- 50.Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients // *Ann Surg*. – 2008. – N 247(2). – P. 300-309.
- 51.Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review // *J Gastrointest Surg*. – 2010. – N 14. – P. 1442-1452.
- 52.Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis // *World J Surg*. – 2012. – N 36. – P. 884-891.
- 53.Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) // *Surgery*. – 2014. – N 155(6). – P. 977-988.
- 54.Nakao A, Horisawa M, Suenaga M, et al. Temporal portosystemic bypass with the use of the heparinized hydrophilic catheter // *Jpn J Artif Organs*. – 1982. – N 11. – P. 962-965.

55. Nakao A, Hirose M, Kondo T, et al. Total pancreatectomy accompanied by portal vein resection using catheter-bypass of the portal vein // *Shujutsu (Operation)*. – 1983. – N 37. – P. 1–6.
56. Nakao A, Nonami T, Harada A, et al. Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter // *Surgery*. – 1990. – N. 108. – P. 913-918.
57. Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter-bypass of the portal vein // *Hepatogastroenterology*. – 1993. – N 40. – P. 426-429.
58. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma // *Cancer*. – 1953. – N 6(4). – P. 704-707.
59. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis // *Ann Surg*. – 2011. – N 254. – P. 882-893.
60. Almano H, Miura F, Toyota N, et al. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. – 2009. – N 16. – P. 850-857.
61. Hartwig W, Hackert T, Hinz T, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome // *Ann Surg*. – 2009. – N 250. – P. 81-87.
62. Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2010. – N 34. – P. 1058-1064.
63. Wu X, Tao R, Lei R, et al. Distal pancreatectomy combined combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience // *Ann Surg Oncol*. – 2010. – N 17. – P. 1359-1366.
64. Hackert T, Ulrich A, Büchler MW. Borderline resectable pancreatic cancer // *Cancer Lett*. – 2016. – N 375(2). – P. 231-237.

65. Werner J, Combs SE, Springfield C, et al. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2013. – N 10(6). – P. 323-333.
66. Hackert T, Schneider L, Buchler MW. Current state of vascular resections in pancreatic cancer surgery // *Gastroenterol Res Pract*. – 2015. – N 2015. – P. 1-7.
67. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? // *Surgery*. – 2012. – N 151(1). – P. 61-69.
68. Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results // *Ann Surg*. – 2007. – N 246(1). – P. 46-51.
69. Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2011. – N 34(5). – P. 1058-1064.
70. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach // *Surgery*. – 1973. – N 73. – P. 307-320.
71. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. Tumor staging and results // *Ann Surg*. – 1984. – N 199(4). – P. 418-425.
72. Takada T. Surgery for carcinoma of the pancreas in Japan. Past, present, and future aspects // *Digestion*. – 1999. – N 60 Suppl 1. – P. 114-119.
73. Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival // *Ann Surg*. – 2009. – N 250. – P. 282-287.
74. Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma // *Surgery*. – 2007. – N. 142. – P. 572-578.

75. Восканян С.Э., Котенко К.В., Трофименко Ю.Г. и соавт. Опыт радикального хирургического лечения местнораспространенного рака головки поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов мезентерико-портальной системы и висцеральных ветвей брюшной аорты // Современные технологии в медицине. – 2010. – №1(2). – С. 44-45.
76. Файнштейн И.А. Современная тактика хирургического и комбинированного лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы: Автореф... дис. докт. мед. наук. – Москва: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2012. – 36 с.
77. Goff SL, Chabot JA. A neoadjuvant strategy for the management of nonmetastatic pancreatic cancer // Cancer J. – 2012. – N 18. – P. 602-608.
78. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy // Ann Surg Oncol. – 2006. – N 13. – P. 1035-1046.
79. White R, Lee C, Anscher M, et al. Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas // Ann Surg Oncol. – 1999. – N 6. – P. 38-45.
80. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer // Arch Surg. – 2000. – N 135. – P. 81-87.
81. Haeno H, Gonen M, Davis MB, et al. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies // Cell. – 2012. – N 148(1–2). – P. 362-375.
82. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation // Cell. – 2012. – N 148(1–2). – P. 349-361.
83. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas - 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators // J Gastrointest Surg. – 2000. – N 4(6). – P. 567-579.

- 84.** Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas // *J Gastrointest Surg.* – 2001. – N 5(2). – P. 121-130.
- 85.** Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease // *J Am Coll Surg.* – 2008. – N 206(5). – P. 833-846.
- 86.** Barugola G, Partelli S, Crippa S, et al. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy // *Am J Surgery.* – 2012. – N 203. – P. 132-139.
- 87.** Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages // *PLOS Med.* – 2010. – N 7(4). – e1000267.
- 88.** Chandhok NS, Saif MW. Updates on the use of neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer // *JOP.* – 2014. – N 15(2). – P. 91-94.
- 89.** Chen KT, Devarajan K, Milestone BN, et al. Neoadjuvant chemoradiation and duration of chemotherapy before surgical resection for pancreatic cancer: doestime interval between radiotherapy and surgery matter? // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – N 21(2). – P. 662-669.
- 90.** Mondo EL, Noel MS, Katz AW, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: treatment with neoadjuvant leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin and assessment of surgical resectability // *J Clin Oncol.* – 2013. – N 31(3). – P. 37-9.
- 91.** Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nabpaclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial // *J Clin Oncololgy.* – 2011. – N. 29. – P. 4548-4554.

92. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analytical Review of Published Studies // *Pancreas*. – 2015. – N 44(4). – P. 515-521.
93. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2001. – N. 358. – P. 1576-1585.
94. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // *N Engl J Med*. – 2004. – N 350(12). – P. 1200-1210.
95. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2010. – N 304(10). – P. 1073-1081.
96. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection // *Arch Surg*. – 1985. – N 120(8). – P. 899-903.
97. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study // *Ann Surg Oncol*. – 2010. – N 17(4). – P. 981-990.
98. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2007. – N 297. – P. 267–277.
99. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer // *Br J Cancer*. – 2009. – N 101. – P. 908-915.
100. K. Uesaka, A. Fukutomi, N. Boku, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with

resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study): Presented at ASCO GI 2013, abstract №145.

- 101.** Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Surg. – 2008. – N 143. – P. 75-83.
- 102.** Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer // Br J Cancer. – 2005. – N 92. – P. 1372-1381.
- 103.** Schmidt J, Abel U, Debus J, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma // J Clin Oncol. – 2012. – N 30. – P. 4077-4083.
- 104.** Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival // Ann Surg Oncol. – 2013. – N 20 Suppl 3. – P. 443-449.
- 105.** Павловский А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке // Практическая онкология. – 2004. – № 5(2). – С. 108-114.
- 106.** Hwang JW, Kim SC, Song KB, et al. Significance of radiologic location and extent of portal venous involvement on prognosis after resection for pancreatic adenocarcinoma // Pancreas. – 2015. – N 44(4). – P. 665-671.
- 107.** Toshio K, Takao I, Atshushi S et al. Detection of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: A preliminary result // J Hepatobiliary Pancr Surg. – 2008. – N. 15. – P. 189-195.
- 108.** Huhuet F, Bidard FC, Louvet C, et al. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma. The ancillary study Circe-

- 07 of the LAP-07 trial // J Clin Oncol. – 2013. – N 31 (suppl): abstr 4046.
- 109.** Kulemann B, Pitman MB, Liss AS, et al. Circulating tumor cells found in patients with localized and advanced pancreatic cancer // Pancreas. – 2015. – N 44(4). – P. 547-550.
- 110.** Hidalgo M, Von Hoff DD. Translational Therapeutic Opportunities in Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas // Clin Cancer Res. – 2012. – N 18. – P. 4249-4256.
- 111.** Sinn M., Sinn VB., Striefer JK., et.al SPARC in pancreatic cancer: Results from the CONKO-001 study. J Clin Oncol 31. – 2013 (suppl; abstr 4016).
- 112.** Neoptolemos J. P., Greenhalf W., Ghaneh P, et al. HENT1 tumor levels to predict survival of pancreatic ductal adenocarcinoma patients who received adjuvant gemcitabine and adjuvant 5FU on the ESPAC trials // J Clin Oncol. – 2013. – N 31 (suppl; abstr 4006).
- 113.** Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma // Pancreas. – 2004. – N 28. – P. 26-33.
- 114.** Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis // Ann Surg Oncol. – 2008. – N 15(1). – P. 165-174.
- 115.** Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma // Surgery. – 2005. – N. 138. – P. 618-628.
- 116.** Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the

surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group // *Ann Surg.* – 1998. – N 228. – P. 508-517.

- 117.** Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, Part 2: Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality // *Ann Surg.* – 2002. – N 236. – P. 355-366.
- 118.** Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients // *Eur J Surg Oncol.* – 2009. – N 35(1). – P. 79-86.
- 119.** Miura T, Hirano S, Nakamura T, et al. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study // *Surgery.* – 2014. – N 155(3). – P. 457-467.
- 120.** Yamada S, Fujii T, Shimoyama Y, et al. SMAD4 Expression Predicts Local Spread and Treatment Failure in Resected Pancreatic Cancer // *Pancreas.* – 2015. – N. 44(4). – P. 660-664.
- 121.** Lowy AM, Leach SD, Philip PA. *Pancreatic Cancer.* – New York: Springer, 2008. – 363 p.
- 122.** McCaffery I, Tudor Y, Deng H, et al. Putative predictive biomarkers of survival in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine and ganitumab, an IGF1R inhibitor // *Clin Cancer Res.* – 2013. – N 19(15). – P. 4282-4289.
- 123.** Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the cancer and leukemia

- group B (CALGB 80303) // J Clin Oncol. – 2010. – N 28. – P. 3617-3622.
- 124.** Nixon AB, Pang H, Starr MD, et al. Prognostic and predictive blood-based biomarkers in patients with advanced pancreatic cancer: results from CALGB80303 (Alliance) // Clin Cancer Res. – 2013. – N 19(24). – P. 6957-6966.
- 125.** Liang JJ, Zhu S, Bruggeman R, et al. High levels of expression of human stromal cell-derived factor-1 are associated with worse prognosis in patients with stage II pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2010. – N 19(10). – P. 2598-2604.
- 126.** Winter JM, Tang LH, Klimstra DS, et al. A novel survival-based tissue microarray of pancreatic cancer validates MUC1 and mesothelin as biomarkers. PLOS ONE. – 2012. – N 7(7). – e40157.
- 127.** Cuneo KC, Chenevert TL, Ben-Josef E, et al. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer // Transl Oncol. – 2014. – N 7(5). – P. 644-649.
- 128.** Takaori K, Bassi C, Biankin A, et al. International Association of Pancreatology (IAP) / European Pancreas Club (EPC) Consensus Review of Guidelines for the Treatment of Pancreatic Cancer // Pancreatology. – 2016. – N 16(1). – P. 14-27.
- 129.** Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumours 7. – New York: Wiley-Liss, 2010. – 336 p.
- 130.** Пат. 2553946 РФ. Способ диагностики сосудистой инвазии при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны / Усова Е.В., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г. и соавт. // Приоритет на изобретение 16.04.2014.

- 131.** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur J Cancer. – 2009. – N 45(2). – P. 228-247.
- 132.** Vilas M, Bazan LF, Sánchez Parrilla J, et al. Pancreatic cancer recurrence - can we do better? Electronic presentation online system of ECR 2016 (European Society of Radiology) [Электронный ресурс]. URL:http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=132449&ti=451107&searchkey= (дата обращения: 18.09.2016).
- 133.** Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann Surg. – 2004. – N 240(2). – P. 205-213.
- 134.** Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition // Surgery. – 2005. – N 138(1). – P. 8-13.
- 135.** Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery // Surgery. – 2011. – N 149(5). P. 680-688.
- 136.** Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01) // Lancet. – 2016. – N 388(10041). – P. 248-257.
- 137.** Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery: the new R-status counts // Ann Surg. – 2017. – N 265(3). – P. 565-573.