

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский университет)**

На правах рукописи

ЯСТРЕБОВА ЕЛЕНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ БОЛЬШОГО
ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Алексей Геннадьевич Котельников

доктор медицинских наук

Светлана Борисовна Поликарпова

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1 Эпидемиологические и демографические особенности больных раком большого дуоденального сосочка.....	15
1.2 Гистотопографические особенности большого дуоденального сосочка	15
1.3 Патоморфологические типы рака большого дуоденального сосочка.	16
1.4 Классификация TNM	17
1.5 Диагностика.	18
1.6 Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком большого дуоденального сосочка.....	22
1.7 Отдалённая выживаемость и факторы прогноза больных раком большого дуоденального сосочка	29
Глава 2. Характеристика больных и методы исследования.	37
2.1 Общая характеристика изучаемых больных	37
2.2 Хирургическое лечение больных раком БДС.	40
2.2.1. Методика и этапы стандартной ГПДР.	41
2.2.2 Методика и этапы расширенной ГПДР	44
2.3 Характеристика больных раком БДС, перенесших различные варианты хирургического лечения без адьювантной химиотерапии	47
2.4 Характеристика больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение с адьювантной химиотерапией (комбинированное лечение).....	50
2.5 Характеристика больных раком головки поджелудочной железы, дистального отдела холедоха и 12-типерстной кишки, оперированных в объеме стандартной ГПДР без резекции сосудов (группа сравнения)	55
2.6 Характеристика больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, оперированных в объеме ГПДР, которым была выполнена эластометрия поджелудочной железы на дооперационном этапе	59
2.7 Методика обработки материала.....	61

Глава 3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком БДС	63
3.1 Сравнительные данные об уровне осложнений, летальности, частоте отдельных осложнений, кровопотере, продолжительности стандартной ГПДР, выполненной по поводу рака БДС, ГПЖ, ДХ, ДПК	63
3.2 Сравнительные данные о кровопотере, продолжительности операции, уровне осложнений, летальности, частоте отдельных осложнений после стандартной ГПДР и расширенной ГПДР при раке БДС	71
3.3 Зависимость осложнений со стороны культи поджелудочной железы после ст ГПДР по поводу рака БДС от вида панкреатического соустья	75
3.4 Частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы в зависимости от результатов ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы у больных, перенесших ГПДР по поводу рака различных локализаций.	78
Глава 4. Результаты патоморфологического исследования рака БДС	84
Глава 5. Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка	95
5.1 Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от демографических характеристик.	95
5.2 Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от патоморфологических характеристик.	97
5.3 Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от клинических характеристик.	107
5.4 Многофакторный анализ	119
Заключение	123
Выводы	128
Практические рекомендации	130
Список сокращений	131
Список литературы	133
Приложения	145

Приложение 1 7-я редакция классификации по TNM международного противоракового союза (2009 г)	145
Приложение 2. Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В настоящее время одной из актуальных проблем клинической онкологии является лечение больных злокачественными новообразованиями органов билиопанкреатодуоденальной области. Рак фатерова, или большого дуоденального, сосочка (БДС), является относительно редкой опухолью, составляя лишь 0,2 - 2% больных раком органов желудочнокишечного тракта и примерно 6 % – 20 % больных всеми так называемыми периампулярными злокачественными опухолями. В России ежегодно выявляется 5 – 6 заболевших на 1 млн. народонаселения [1,2,3,4,5, 6,7].

Место происхождения аденокарцином большого дуоденального сосочка (БДС) – в эпителии слизистой двенадцатиперстной кишки, покрывающей сосочек, или в эпителии слизистой оболочки общего желчного и главного панкреатического протока на уровне стенки кишки или их внутрикишечной части – определяет два гистоморфологических типа аденокарцином: интестинальный (кишечный) и панкреатобилиарный (поджелудочно-желчный) тип. Каждый из гистоморфологических типов рака БДС имеет характерные иммунофенотипические проявления: для интестинального типа (ИТ) характерна экспрессия СК 20, MUC 2, CDX 2, В-catenin; для панкреатобилиарного типа (ПБТ) характерна экспрессия СК7, MUC 1 и не характерна экспрессия СК 20 и MUC 2[3,8,9].

Уровень резектабельности при раке большого дуоденального сосочка достигает 96 % [10].

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БДС является панкреатодуоденальная резекция. По поводу рака БДС операция выполняется в двух вариантах: гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) и привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР). Как ГПДР, так и ППДР выполняется в стандартном варианте. Учитывая, что даже в

современных сериях анализируемых больных раком БДС встречается расширенная ГПДР, по данным Schiergens T.S. et al. (2015) – 5 % оперированных, следует отметить, что указанная операция отличается от стандартной объёмом лимфо- и нейродиссекции. Не исключена из арсенала хирургических операций по поводу рака БДС так называемая папиллэктомия, или локальная резекция. Операция допустима при тяжёлом общем состоянии больного локализованным раком БДС, не позволяющим надеяться на благоприятный непосредственный исход стандартной панкреатодуоденальной резекции [11,12,13,14].

Анализ непосредственных результатов операций, представленных в литературе, позволяет констатировать: уровень осложнений, летальности и частота отдельных осложнений после стандартных ГПДР и ППДР достоверно не различаются. Расширенная ГПДР сопровождается худшей переносимостью по сравнению со стандартным объёмом операции за счет более высокой частоты послеоперационной диареи. Отмечается более высокая частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы и панкреатикодигестивного анастомоза среди перенесших ПДР по поводу рака БДС, по сравнению с оперированными в данном объёме по поводу, например, рака поджелудочной железы. Это объясняется менее выраженным панкреофиброзом и, как правило, более узким главным панкреатическим протоком при раке БДС. То есть, проблема несостоятельности панкреатикодигестивного соустья после ПДР по поводу рака БДС остаётся особенно острой.

Так называемая локальная резекция, хотя и характеризуется относительно низким уровнем осложнений, но превосходит стандартную операцию по частоте желчных свищей и гастростаза [11,12,13].

Послеоперационные осложнения, в частности осложнения со стороны культи поджелудочной железы, которые чаще отмечаются после ПДР по поводу рака БДС, могут не позволить провести адъювантную химиотерапию, когда это необходимо. Одним из предикторов осложнений со стороны культи поджелудочной железы могут быть данные ультразвуковой эластометрии

поджелудочной железы. Если данные ультразвуковой эластометрии действительно могут указать на повышенную частоту таких осложнений, правомочно, наряду с выбором соответствующего соустья с поджелудочной железой, выработать показания к неоадьювантной химиотерапии, когда профилактическое противоопухолевое лечение необходимо, используя данные дооперационной ультразвуковой эластометрии [15,16,17,18,19].

Эластометрия является быстро развивающимся методом диагностики и позволяет выявлять и дифференцировать очаговые образования различного происхождения, а также оценивать эластичность тканей, в частности исследовать жесткость паренхимы поджелудочной железы [15].

Показатели общей 5-летней выживаемости после хирургического лечения колеблются в очень широких пределах: 24 % – 68 %, медиана общей продолжительности жизни 22 – 55 месяцев. Абсолютно превалирующим проявлением прогрессирования заболевания при раке БДС являются отдалённые метастазы. Среди факторов, определяющих отдалённый прогноз оперированных больных, изучаются следующие: возраст, общее состояние больного, размеры первичной опухоли, градации T3/T4 первичной опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, стадия заболевания, сосудистая инвазия, включая инвазию лимфатических сосудов, степень дифференцировки опухоли, гистоморфологический тип рака, экспрессия PTEN (ген-супрессор опухоли) и других иммуногистохимических маркеров, характер операции (ПДР или папиллэктомия), наличие резидуальной опухоли (R), дооперационный уровень СА-19.9 в крови, наличие тяжёлых послеоперационных осложнений, послеоперационные панкреатические свищи, интраоперационная гемотрансфузия, периоперационное противоопухолевое лечение. Особого внимания заслуживают два из них – это гистоморфологический тип рака БДС, коррелирующий с определённым иммунофенотипом, и адьювантное лечение. В большинстве исследований (T.S.Schiergens et al., 2015; A.Westgaard et al., 2013; D.K.Chang et al., 2013; J.P.Neoptolemos et al., 2012) показана независимая отрицательная

прогностическая роль панкреатобилиарного типа рака БДС[1,2,20]. Правда, в последнем исследовании (рандомизированное исследование ESPAC-3) независимая прогностическая роль гистоморфологического типа рака БДС показана только для безрецидивной выживаемости[3]. В исследовании O.Colussi et al. (2015) прогностическая роль указанного фактора не подтвердилась[21]. T.S.Schiergens et al. (2015) показано, что иммунофенотип ПБТ рака БДС с гиперэкспрессией СК7 и отсутствием экспрессии MUC2 характеризуется худшим прогнозом. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического и комбинированного лечения при ПБТ опухоли с экспрессией СК7 – 20 %, при ИТ без экспрессии СК7 – 65 % ($p=0,007$). Для ИТ опухоли с высокой экспрессией MUC2 и СК20 показатели общей 5-летней выживаемости 65 % и 58 %, соответственно, что достоверно превосходит таковые в отсутствие экспрессии указанных маркёров – 20 % и 22 %, соответственно [1].

К настоящему времени нет убедительных данных, свидетельствующих о достаточной эффективности адъювантной химиолучевой терапии при раке БДС. Преобладание в структуре рецидива заболевания отдалённых метастазов в печени, лёгких и канцероматоза брюшины заставило отказаться от лучевой терапии в составе адъювантного лечения. Результаты исследований адъювантной химиотерапии противоречивы. Так, T.S.Schiergens et al. (2015) показан достоверный прирост выживаемости в группе адъювантной химиотерапии гемцитабином среди больных ПБТ рака БДС и ухудшение показателей выживаемости среди больных ИТ рака БДС. Неоднозначные данные по этому вопросу получены в рандомизированных исследованиях ESPAC-3 и в Японии [3,22]. В исследовании O. Colussi et al. (2015) адъювантная монокимиотерапия гемцитабином, а также комбинированная химиотерапия на основе гемцитабина или оксалиплатина сопровождалась более низкими показателями общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (59,2 % и 44,7 %), по сравнению с группой только хирургического лечения – 75,1 % и 50,8 %. Примечательно, что в рандомизированных исследованиях по оценке эффективности адъювантного

лечения исследуемая группа – это больные так называемым периампулярным раком, то есть разнородная группа, включающая больных раком различных локализаций, в том числе головки поджелудочной железы, что, конечно, снижает ценность этих исследований[3,21,22].

Таким образом, сегодня очевидно: рак БДС – это гетерогенная по своим патоморфологическим, включая иммунофенотипические, проявлениям опухоль. Можно выделить, как минимум, 2 типа рака: интестинальный и панкреатобилиарный. Тем не менее, иммунофенотипирование этих опухолей пока не доказало своего прогностического значения. Большинство патоморфологических и клинических факторов прогноза оцениваются неоднозначно, а в ряде случаев противоречиво. Особую остроту сейчас приобретает вопрос о целесообразности адьювантного лечения, препятствием к которому может стать высокий уровень послеоперационных осложнений. Учитывая последнее, первостепенным становится определение дооперационной эластометрии как предиктора осложнений со стороны культи поджелудочной железы после операции.

На основании вышеизложенного правомочно сформулировать следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка.

Задачи исследования

1) Провести сравнительный анализ непосредственных результатов гастропанкреатодуоденальной резекции по поводу рака большого дуоденального сосочка в зависимости от объема лимфо- и нейродиссекции и вида панкреато-(тико)дигестивного соустья.

2) Показать роль дооперационной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы в выборе вида панкреато-(тико)дигестивного соустья и

места профилактической химиотерапии в комбинированном лечении больных раком БДС (до или после операции).

3) Дать сравнительную оценку патоморфологических и клинических особенностей двух типов рака БДС.

4) Предложить выбор лечения больных раком большого дуоденального сосочка на основе сравнительной оценки хирургического и комбинированного лечения с учётом факторов отдалённого прогноза заболевания.

Научная новизна

На крупнейшем клиническом опыте в одном научно-практическом учреждении определён объём и характер панкреатодуоденальной резекции, максимально обеспечивающий профилактику локорегионарного рецидива с приемлемым функциональным результатом, обеспечивающим возможность адъювантной химиотерапии, когда последняя необходима. Впервые исследована дооперационная ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы для прогнозирования осложнений со стороны культи поджелудочной железы и выбора места профилактической химиотерапии в комбинированном лечении больных раком БДС. Установлена прогностическая роль гистоморфологических типов рака большого дуоденального сосочка. На основе однофакторного и многофакторного анализа прогностической значимости демографических, патоморфологических, клинических и лабораторных факторов разработана шкала отдалённого прогноза больных раком большого дуоденального сосочка.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Стандартная панкреатодуоденальная резекция, выполняемая с адекватным объёмом нейро- и лимфодиссекции в достаточной степени обеспечивает профилактику локорегионарного рецидива и не приводит к ухудшению функционального статуса, исключая проведение адъювантной химиотерапии, что в конечном счёте оказывает главное влияние на показатели выживаемости. Данные дооперационной ультразвуковой эластометрии

поджелудочной железы, выявляя степень выраженности панкреофиброза и диаметр главного панкреатического протока, помогают в выборе соустья между поджелудочной железой и пищеварительным трактом во время операции и позволяют прогнозировать послеоперационные осложнения, ограничивающие проведение адьювантной химиотерапии, когда это необходимо. В случаях трудностей дифференциальной патоморфологической диагностики основных типов рака большого дуоденального сосочка показано иммунофенотипирование опухоли, что позволяет выбрать тот или иной вариант профилактической химиотерапии. Разработанная шкала отдалённого прогноза, наряду с предложенной схемой комбинированного лечения, обеспечивает наилучшие показатели выживаемости больных раком большого дуоденального сосочка.

Методология и методы исследования

Объект исследования: Лечение больных раком большого дуоденального сосочка.

Предмет исследования: Характеристика хирургического и комбинированного лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от иммунофенотипа опухоли.

Единица наблюдения: Пациент, оперированный в объеме ГПДР по поводу рака БДС.

Метод сбора материала: Внесение данных, полученных из историй болезни пациентов, оперированных в объеме ГПДР по поводу рака БДС (отчетный способ).

Полная информация о каждом больном, включенном в исследование, собрана в электронной базе данных, созданной на основе программы Microsoft Excel 2002г. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы «Statistica v10.0.0.0».

Количественные данные представлены со средним значением и стандартной ошибкой среднего для нормального распределения совокупностей.

При ненормальном распределении – медиана.

Сравнение независимых групп с нормальным распределением оценивались с помощью критерия Манна-Уитни.

χ^2 – тест использовался для сравнения относительных величин (долей, %).

Достоверность различий между группами оценивали с применением t критерия Стьюдента. Анализ проводился путем сопоставления и сравнения альтернативных групп больных по критериям выживаемости и средней продолжительности жизни. Различия считались статистически достоверными при $t > 1,95$, что соответствует 95% достоверного уровня различий.

Выживаемость больных в отдаленные сроки рассчитывалась методом по Kaplan-Meier. Полученные данные выживаемости сравнивались с помощью критериев: Gehan's Wilcoxon test, Log-Rank test, Cox's F-test, Cox-Mantel test, Peto-Wilcoxon test. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, т е при вероятности ошибки не более 5%. Естественно, указывались не все из выше перечисленных критериев для оценки достоверности различий, а только тот из критериев достоверности, значения которого соответствовали $p < 0,05$. Если значение было статистически достоверно более, чем по 1 критерию, то указывается единственный критерий из выше перечисленных, максимально приближенный к значениям, соответствующим $p = 0,05$.

Для определения факторов прогноза хирургического и комбинированного лечения больных раком БДС использовался однофакторный и многофакторный анализ методом СОХ – регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Переносимость стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) больными раком БДС хуже по сравнению с ГПДР по поводу других локализаций рака в органах билиопанкреатодуоденальной зоны.

2. Более предпочтительным объемом операции у больных раком БДС является стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР), которая по сравнению с расширенной сопровождается меньшей продолжительностью операции, меньшим объемом кровопотери, а также меньшим количеством

осложнений в послеоперационном периоде

3. У больных раком БДС чаще, чем у больных раком головки поджелудочной железы (ГПЖ), встречается «мягкая» паренхима поджелудочной железы, и скорость сдвиговой волны при ультразвуковой эластометрии ниже у больных раком БДС по сравнению с больными раком ГПЖ, что обуславливает более высокий уровень осложнений со стороны культи поджелудочной железы.

4. Наиболее безопасным вариантом соустья с поджелудочной железой у больных раком БДС является панкреатикогастроанастомоз.

5. Выживаемость больных панкреатобилиарным типом (ПБТ) рака БДС хуже, чем больных интестинальным типом (ИТ) рака БДС.

6. Комбинированное лечение больных ПБТ рака БДС улучшает показатели общей выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения работы доложены и обсуждены на международном конгрессе и 5-й Научно-практической школе IASGO «Достижения современной гепатопанкреатобилиарной хирургии, хирургии пищеварительного тракта и трансплантологии» (г. Москва, 2016 г), на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Минск, 2016 г.), на XXI российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2017 г.), на конференции отделения хирургического № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России (г. Москва, 2018 г). Диссертация апробирована на

совместной научной конференции кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), отделения хирургического № 7 опухолей печени и поджелудочной железы, отделения хирургического № 6 абдоминальной онкологии торако-абдоминального отдела, отделения ультразвуковой диагностики, отделения химиотерапии, отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения хирургического диагностики опухолей, отделения радиохирургии, отделения патологоанатомического, лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (27 сентября 2018 года).

Материалы и результаты исследования представлены в 14 научных изданиях, в том числе в 3-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические и демографические особенности больных раком большого дуоденального сосочка

Заболеваемость раком большого дуоденального сосочка составляет приблизительно 5 – 6 человек на 1 млн. народонаселения. Для сравнения, заболеваемость раком поджелудочной железы колеблется от 6 до 12 человек на 100 тысяч населения в странах, где ведётся соответствующий учёт. То есть заболеваемость раком большого дуоденального сосочка не менее чем в десять раз ниже заболеваемости раком поджелудочной железы. В структуре больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, без учёта больных раком внутрипечёночных желчных протоков, на долю больных раком большого дуоденального сосочка приходится 6 % – 20 %, что значительно уступает относительному количеству больных раком поджелудочной железы, приблизительно равно количеству больных раком внепечёночных желчных протоков и превосходит количество больных раком двенадцатиперстной кишки[1,2,3,4,5,6,7].

Средний возраст заболевших раком большого дуоденального сосочка и получивших хирургическое лечение колеблется в широких пределах от 50 до 67 лет. Относительное количество оперированных мужчин составляет 55 % – 65 %, соответственно, оперированных женщин – 45 – 35 % [1,2,3,4,5].

1.2 Гистотопографические особенности большого дуоденального сосочка

Отечественные гистоморфологические исследования большого дуоденального сосочка на значительном аутопсийном материале (Брискин Б.С. с соавт., 2003) позволили выявить гистотопографические особенности терминальных отделов общего желчного и главного панкреатического протоков в месте их соединения. Эти особенности следующие: 1) большой сосочек двенадцатиперстной кишки, вопреки устоявшемуся мнению, представлен не полостью, ампулой, в которую общим устьем или по отдельности впадают

терминальные отделы общего желчного и главного панкреатического протока, а представляет собой неполное аденофиброзномышечное образование, в котором проходят, постепенно суживаясь, терминальные отделы общего желчного и главного панкреатического протока; 2) указанное аденофиброзномышечное образование является утолщением стенок протоков, пролабирующих в просвет двенадцатиперстной кишки; 3) большой дуоденальный сосочек по сути является продолжением общего желчного протока или обоих протоков, в которых нет собственных отдельных сфинктеров, регулирующих поступление желчи и панкреатического сока, а имеется единый для обоих протоков мышечный сфинктерный аппарат, образованный мышечным слоем стенки двенадцатиперстной кишки [23].

1.3 Патоморфологические типы рака большого дуоденального сосочка

Место происхождения аденокарцином большого дуоденального сосочка (БДС) – в эпителии слизистой двенадцатиперстной кишки, покрывающей сосочек, или в эпителии слизистой оболочки общего желчного и главного панкреатического протока на уровне стенки кишки или их внутрикишечной части – определяет два гистоморфологических типа аденокарцином. Соответственно, интестинальный (кишечный) и панкреатобилиарный (поджелудочно-желчный) тип. На долю интестинального типа (ИТ) приходится от 27 % до 60 %, на долю панкреатобилиарного типа (ПБТ) – от 16 % до 40 % аденокарцином БДС. Выделяют ещё неопределённый, смешанный тип опухоли, в котором присутствуют гистоморфологические признаки обоих типов [3,8,9]. Большая часть инвазивных аденокарцином БДС (85 % – 95%) имеет тубулярное строение [24].

Интестинальный тип аденокарциномы БДС характеризуется наличием простых или криброзоподобных тубулярных желез, формирующих нередко солидные поля. Железы выстланы атипичным цилиндрическим эпителием, в некоторых случаях, содержащих бокаловидные клетки [2,24,25,26].

Панкреатобилиарный тип характеризуется выраженной десмопластической

стромой, в которой располагаются железы, выстланные однослойным кубическим или цилиндрическим эпителием с признаками более выраженной атипии, чем при кишечинальном типе. Железы могут формировать папиллярные структуры, в менее дифференцированных опухолях опухолевые клетки образуют небольшие солидные пласты [2,24,25,26].

Для ИТ аденокарциномы БДС характерен следующий иммунофенотип: более или менее выраженная экспрессия СК 20, MUC 2, CDX 2, B-catenin. Для ПБТ – СК 7, в меньшей степени MUC1. Для ПБТ экспрессия СК 20 и MUC 2 не характерна. Согласно данным N. Kumari et al. (2013), классифицировать типы рака БДС на основании только иммуногистохимических маркёров не следует. Иммуногистохимическое исследование особенно полезно в неясных случаях, например при низкодифференцированных аденокарциномах или аденокарциномах смешанного типа. В абсолютном большинстве случаев для дифференциальной патоморфологической диагностики типов аденокарцином БДС достаточно рутинной микроскопии [1,27-59].

1.4 Классификация TNM

В приложении 1 приводится 7-я редакция классификации по TNM международного противоракового союза (2009 г). Эта редакция не отличается от предшествующей 6-й редакции[60,61,62].

Вызывает возражения классификация регионарных лимфоузлов. К ним отнесены лимфоузлы по верхнему и нижнему краям тела поджелудочной железы. Это неправильно! Поскольку по своему клиническому значению метастазы в указанных группах прогностически хуже. Эти узлы, как и узлы «так называемой» проксимальной брыжеечной группы, следует отнести к юкстарегинарным лимфоузлам. Кроме того, в классификации TNM 2009, ничего не сказано о лимфоузлах гепатодуоденальной связки. Указанные лимфоузлы по своему клиническому значению неоднородны. Лимфоузлы дистальной части ГДС являются регионарными, а проксимальной – юкстарегинарными. Вообще, юкстарегинарные узлы выделены исключительно из-за их клинического

значения – метастазы в юкстарегинарных лимфоузлах прогностически хуже, чем в регионарных, но лучше, чем отдаленные лимфогенные метастазы.

1.5 Диагностика

Диагностику проводят с учётом клинических признаков, чаще синдрома механической желтухи, данных УЗИ и эндоскопического исследования с биопсией. К методам, уточняющим распространённость заболевания, относятся рентгенография органов грудной клетки и МРТ органов брюшной полости. Последняя в виде МРХПГ бывает полезна для оценки билиарного дерева и протоков поджелудочной железы[11,63,64,65,66,67].

Лабораторная диагностика, помимо общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, включает иммунохимическое исследование крови на СА 19-9 и РЭА. Исследование СА 19-9 и РЭА рекомендуется проводить после купирования синдрома билиарной гипертензии[11,63,64,65,66,67,68].

Тщательный сбор анамнеза у больных раком БДС, поступивших в клинику с синдромом механической желтухи, позволяет установить, что у большинства из них за период от 2 до 6 месяцев до желтухи отмечались незначительные боли в эпигастральной области с иррадиацией болей в спину или правую надключичную область или без нее. У некоторых боли были приступообразными и носили опоясывающий характер с иррадиацией в левую половину груди или левый бок. Данные симптомы могли сопровождаться тошнотой, ухудшением общего самочувствия, похуданием, анорексией. Также при нарушении пассажа желчи в ДПК, билиарной гипертензии отмечалась клиника холангита в виде повышения температуры тела с ознобом. Боли при раке БДС не связаны с приемом пищи[11,63,64,65,66,67,68,69].

Однако интенсивные опоясывающие боли в эпигастральной области, тошнота и рвота сравнительно редки, и, как правило, являются проявлением клиники билиарной гипертензии или панкреатита[11,68].

Разнообразная и неспецифическая клиническая картина дожелтушного периода позволила выделить 3 формы заболевания:

1. **Холецистоподобная форма.** Сопровождается приступообразными болями в правой эпигастральной области с иррадиацией в правую надключичную область и правое плечо, высокой лихорадкой.

2. **Холангитическая форма.** Кожный зуд с перемежающейся субиктеричностью склер или без нее, приступы лихорадки с колебаниями цифр температуры более 1 град С в течение суток.

3. **Гастритическая форма.** Постоянные ноющие боли в эпигастральной области, тошнота, иногда рвота, снижение аппетита, умеренное похудание[11,68].

При развитии синдрома механической желтухи у больных появляется кожный зуд, потемнение мочи, посветление кала, пожелтение кожных покровов и видимых слизистых. Болевой синдром не нарастает, а иногда исчезает полностью. Может развиваться клиника холангита с повышением температуры тела и потрясающим ознобом. Механическая желтуха может носить как постоянный, так и интермиттирующий характер, который обусловлен возникновением и купированием спазма сфинктера Одди, прекращением и восстановлением пассажа через БДС при уменьшении отека стенки ДПК, при распаде и изъязвлении опухоли БДС, проходящей дискинезией внепеченочных желчных путей[11,64,66,68].

Для решения вопроса о проведении хирургического лечения больных раком БДС на фоне желтухи решающее значение имеет продолжительность желтухи. Так при продолжительности желтухи до 1 месяца допустимо хирургического лечение даже при уровне билирубина, достигающем 275 мкмоль/л без предварительного желчеотведения. Однако, при более длительной желтухе необходимо выполнение желчеотведения, которое в настоящее время представлено 3 основными методами: антеградное, ретроградное дренирование желчных протоков, а также формирование обходных анастомозов. Выполнение эндоскопического ретроградного транспапиллярного дренирования внепеченочных желчных протоков представляется нам наименее предпочтительным в связи с нарушением принципов абластики, высокого уровня

осложнений (острый панкреатит, кровотечение, перфорация 12-типерстной кишки). Формирование обходных анастомозов не рекомендовано в связи со значительным отсрочиванием радикального хирургического лечения, более высоким риском послеоперационных осложнений и диссеминации опухолевых клеток при выполнении лапаротомии. Таким образом, наиболее предпочтительным является антеградное чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков. Последнее тем более предпочтительно, что в ближайшем раннем послеоперационном периоде наружный чреспеченочный холангиостомический дренаж обеспечивает контроль гепатикоеюноанастомоза и помогает купировать несостоятельность последнего[11,68,69,70].

Со временем могут присоединиться такие осложнения, как рецидивирующий холангит, который может привести к возникновению абсцессов печени, развитию сепсиса, септического шока или полиорганной недостаточности. Более редкими осложнениями являются кровотечение в просвет ДПК и механическая непроходимость ДПК[11,67,68,69,70].

При физикальном осмотре в дожелтушный период отмечается незначительная болезненность при пальпации в эпигастральной области больше справа. В желтушный период могут появиться: симптом Курвуазье, гепатомегалия, желтушность кожных покровов и видимых слизистых, следы расчесов. Наличие пальпируемой опухоли при раке БДС нехарактерно[11,68,69,70].

Анализ крови (общий, биохимический, коагулограмма) позволяют подтвердить механический характер желтухи, оценить степень выраженности печеночной недостаточности при развитии механической желтухи, исключить наличие синдрома системной воспалительной реакции как проявление холангита[11,68,69,70].

Анализ крови на онкомаркеры (РЭА, СА 19-9) имеет значение для диагностики заболевания, а также при повышенном уровне вышеуказанных маркеров, последние могут использоваться для контроля за эффективностью

проводимого лечения. Следует обратить внимание на два момента. Во-первых, нормальный уровень онкомаркеров не исключает наличие рака БДС. Во-вторых, при исследовании онкомаркеров на высоте желтухи они могут быть ложноположительно повышены. Поэтому рекомендуется выполнять исследование после разрешения желтухи. Хотя, наиболее вероятно, основной вклад в повышенный уровень этих маркеров обусловлен самой опухолевой тканью, а не желтухой. Важно отметить: высокий уровень опухолеассоциированных антигенов в значительной степени указывает на распространенный характер опухоли[11,63,65,67,68,69,70].

Ведущим методом диагностики рака БДС является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и ее дополнительные возможности в виде: биопсии, сочетание ЭГДС с УЗИ – эндо УЗИ, канюлирования общего желчного и главного панкреатического протоков для выполнения ЭРХПГ. Наиболее ранний эндоскопический симптом при раке БДС — увеличение размеров БДС, изъязвления в его зоне, папиллярные или бугристые образования. Часто сосочек приобретает малиново-красный цвет. При распаде величина БДС может быть небольшой, однако, как правило, выявляют большую зону изъязвления и инфильтрации окружающих тканей[11,65,67].

Особенное внимание при ЭГДС следует уделить осмотру состояния продольной складки ДПК. При раке БДС часто обнаруживают выбухание её проксимального отдела, без грубых нарушений рельефа слизистой, характерного для инфильтрирующего роста опухоли БДС и наличия билиарной гипертензии. В ряде случаев диагностику рака БДС помогает провести МРХПГ, ЭУЗИ; данные методы позволяют выявить поражение протоков, распространение процесса на ПЖ. Как правило, выявляют дилатацию жёлчных протоков с «обрывом» общего жёлчного протока в области ДПК. Дифференциальную диагностику при наличии синдрома механической желтухи проводят с доброкачественными опухолями БДС, холедохолитиазом, стенозирующим папиллитом, опухолями головки ПЖ, аутоиммунным панкреатитом и др. Обширная опухолевая инфильтрация и

изъязвление области БДС чаще всего свидетельствует о вторичном поражении сосочка вследствие распространения рака головки ПЖ. Для уточнения диагноза необходимо выполнить УЗИ, ЭНДО-УЗИ, МРТ[11,65,67,71].

Для исключения наличия отдаленных метастазов в легких и лимфоузлах средостения проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки [11,72,73].

Необходимость в оценке резектабельности возникает только в крайне редких случаях, когда нельзя дифференцировать рак БДС от рака ГПЖ. Эта задача решается с помощью РКТ в режиме ангиографии[11,64,66,69,70,74].

1.6 Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком большого дуоденального сосочка

Уровень резектабельности при раке большого дуоденального сосочка достигает 96 % [10].

Представленные в современной литературе серии оперированных больных раком БДС включают от 20 до 152 наблюдений. Единственная группа больных раком БДС, состоящая из 297 наблюдений, представлена в составе более обширной группы больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, в самом большом международном рандомизированном исследовании ESPAC-3 (European Study Group for Pancreatic Cancer), объединившем когорты анализируемых больных из 100 медицинских центров 18 стран мира за период с 2000 по 2008 год [3].

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БДС является панкреатодуоденальная резекция. По поводу рака БДС операция выполняется в двух вариантах: гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) и привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР). Как ГПДР, так и ППДР выполняется в стандартном варианте. Учитывая, что даже в современных сериях анализируемых больных раком БДС встречается расширенная ГПДР, по данным Schiergens T.S. et al. (2015) – 5 % оперированных, следует отметить, что указанная операция отличается от стандартной объёмом

лимфо- и нейродиссекции. При расширенной операции, помимо стандартной лимфо- и нейродиссекции, производится циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии, включая её левую полуокружность на значительном протяжении от ее истока до 2-й тощекишечной ветви, удаление лимфоузлов по верхнему, включая лимфоузлы околичревной группы и нижнему краю тела поджелудочной железы, и парааортальная лимфодиссекция от аортального отверстия в диафрагме вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу, а также лимфо- и нейродиссекция вокруг трубчатых структур проксимальной части гепатодуоденальной связки [72].

После удаления ГПДР-комплекса в результате расширенной ГПДР полностью скелетизированными оказываются: воротная, верхняя брыжеечная вена, селезеночная вена на протяжении 3 см от ее устья, чревной ствол, общая печеночная артерия, собственная печеночная артерия, обе печеночные артерии, селезеночная артерия на протяжении 2-3 см, начальный отдел левой желудочной артерии, верхняя брыжеечная артерия на протяжении до 7 см, передняя полуокружность НПВ и аорты (с иссечением лимфоузлов и клетчатки аортокавального промежутка и обнажением продольной связки позвоночника). Полностью скелетизируется проксимальный отдел общего печеночного протока[11,12,72].

Не исключена из арсенала хирургических операций по поводу рака БДС так называемая папиллэктомия, или локальная резекция. Суть операции состоит в следующем. Продольная дуоденотомия. Из просвета кишки осуществляется резекция двенадцатиперстной кишки в пределах неизменённой слизистой в парапапиллярной области, на расстоянии 0,5 – 1 см от видимой границы опухоли, включая резекцию прилежащих отделов головки поджелудочной железы с пересечением терминальных отделов общего желчного и главного панкреатического протоков. Во время реконструктивного этапа при сшивании протоков со стенкой двенадцатиперстной кишки необходимо обеспечить адекватный просвет протоков. Считается, что операция допустима при тяжёлом

общем состоянии больного локализованным раком БДС, не позволяющим надеяться на благоприятный исход стандартной панкреатодуоденальной резекции [11,12,13,14].

На долю привратниксохраняющей операции приходится от 42 % до 82,6 % всех панкреатодуоденальных резекций по поводу рака БДС. В большинстве представленных серий относительное количество ППДР и ГПДР достоверно не различается [75,76,77].

Медиана продолжительности стандартной панкреатодуоденальной резекции по поводу рака БДС – 283 – 342 минуты (131 – 968 мин) [1,76,78]. Средний объём интраоперационной кровопотери – 500 – 645 мл (разброс показателей от 120 до 8500 мл) [76,78].

Уровень послеоперационных осложнений и летальности также колеблется в широких пределах и в значительной степени зависит от анализируемого периода. Ранние серии больных раком БДС характеризовались более высокими показателями уровня осложнений и летальности после ПДР, достигающие 65 % больных с осложнениями и 12 – 19 % умерших от осложнений [5]. Максимальный показатель летальности после ПДР в 70-80 годах XX века, который нам встретился в литературе - 33 % [78]. В последние 15 лет уровень осложнений после стандартной ПДР колеблется от 30 % до 59 %, летальности – от 1,3 % до 9 %. Наиболее часто в литературе фигурируют цифры летальности от 2,4 % до 6,5 % [1, 2, 5, 21,76,79]. Важно отметить, что на показатель послеоперационной летальности существенное влияние оказывает ряд факторов. Оценивается ли летальность за 30-дневный, 60-дневный период после операции или летальность учитывается вне зависимости от временного интервала после операции, только по факту смерти от осложнения, связанного с операцией. Наконец, не является редкостью так называемая госпитальная летальность, позволяющая недопустимо широко относиться к этому показателю. Как правило, именно госпитальная летальность характеризуется самыми низкими показателями.

Самое главное, что определяет различие показателей осложнений и

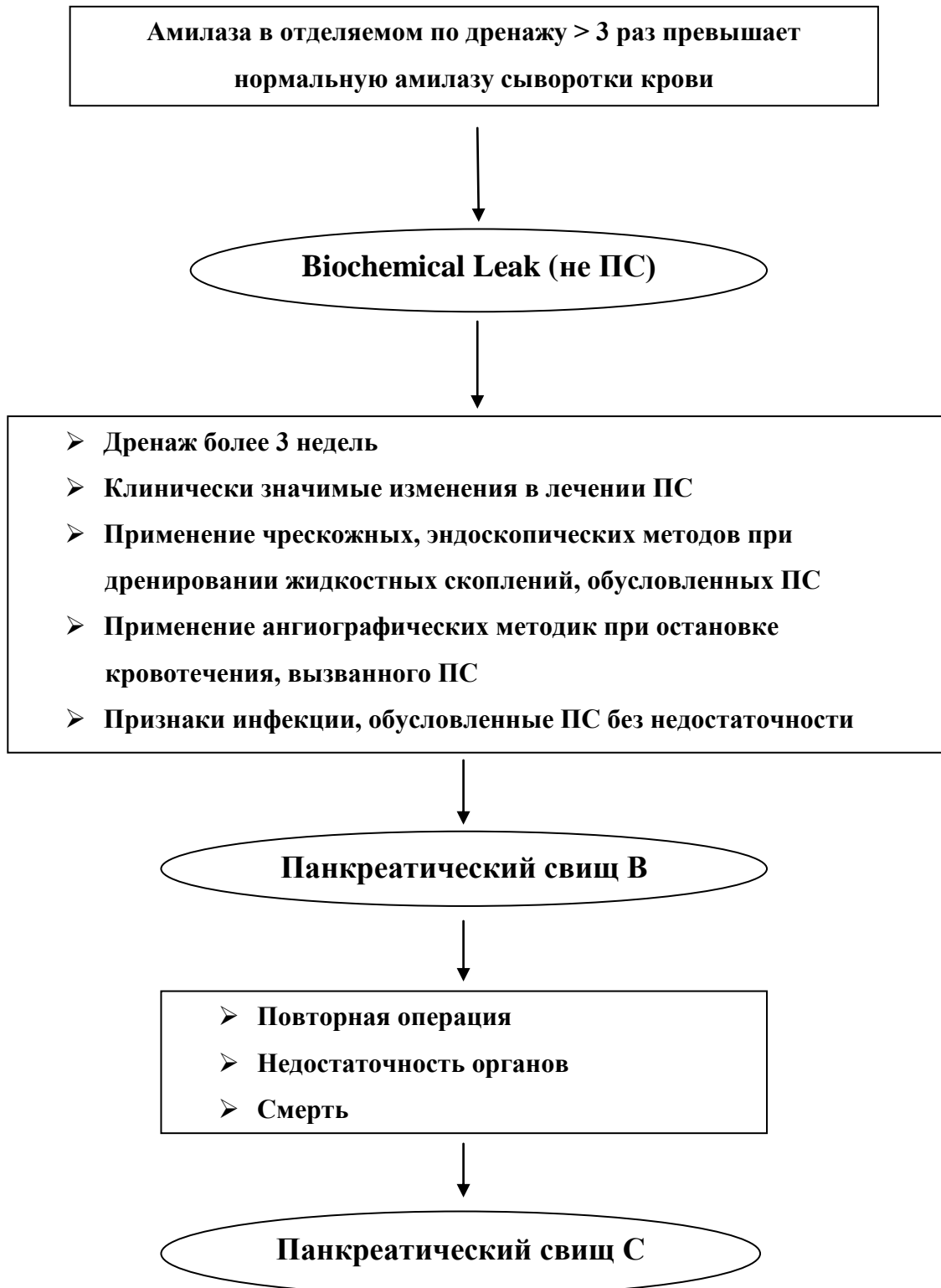
летальности после ПДР по поводу рака БДС по сравнению с аналогичной операцией по поводу, например, рака головки поджелудочной железы, – это состояние поджелудочной железы. При раке БДС поджелудочная железа в морфофункциональном отношении является наиболее полноценной; панкреофиброз или не выражен вовсе, или минимален. Главный панкреатический проток, как правило, не расширен. Это, в свою очередь, повышает риск острого панкреатита и несостоятельности панкреатикодигестивного соустья [5,10,76,79,80].

Осложнения со стороны культи поджелудочной железы, к которым относятся: панкреонекроз, несостоятельность соустья с ПЖ, панкреатический свищ, после гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), возникающие по данным мировой литературы в 5-50% случаев, остаются ведущими осложнениями, приводящими к увеличению уровня развития осложнений и смерти в послеоперационном периоде, койко-дней и затрат на лечение [81,82,83,84,85,86], что заставляет искать различные пути снижения риска таких осложнений: выбор различных видов анастомозов на реконструктивном этапе с поджелудочной железой [87,88,89,90], изменение тактики периоперационного ведения больных [29,30,91].

Согласно классификации международной группы по исследованию панкреатических свищей (ISGPF) 2016 г панкреатическим свищом является неестественное сообщение протоковой системы поджелудочной железы с другой эпителиальной поверхностью, в отделяемом по которому уровень амилазы после 3 послеоперационного дня превышает в 3 раза верхнюю границу нормального уровня амилазы в крови, причем свищ должен быть клинически значимым. Если же отмечено лишь повышение уровня амилазы в отделяемом по послеоперационному дренажу, но клинических проявлений нет, то подобное состояние не является панкреатическим свищом. В классификации подобное состояние определено, как «биохимическое истечение» (Biochemical Leak). В зависимости от клинического течения панкреатические свищи разделены на тип В

и тип С. На схеме 1 представлена классификация панкреатических свищей в зависимости от клинического течения[92].

Схема 1. — Классификация панкреатических свищей в зависимости от клинического течения по ISGPF 2016



Несостоятельностью соустья с поджелудочной железой считается клинически или рентгенологически доказанный дефект в области соустья с поджелудочной железой[92].

«Мягкость» паренхимы поджелудочной железы, как основного прогностического критерия развития осложнений со стороны культи ПЖ, обычно оценивается субъективно хирургом интраоперационно при пальпации и не имеет объективных методов оценки. Поскольку несостоятельность панкреатикодигестивного анастомоза возникает часто и «мягкая» ткань поджелудочной железы является основным фактором прогноза развития осложнений со стороны ПЖ, очень важно иметь возможность количественно оценить «мягкость» паренхимы поджелудочной железы. Это стало возможно благодаря использованию ультразвуковой эластометрии - относительно нового метода, позволяющего проводить объективную количественную оценку «жесткости» паренхимы поджелудочной железы.

Эластометрия является быстро развивающимся методом диагностики и позволяет выявлять и дифференцировать очаговые образования различного происхождения, а также оценивать эластичность тканей. Появление аппаратов нового поколения с функцией ARFI (VTQ) позволило ученым начать транзитное исследование жесткости паренхимы поджелудочной железы.

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - формирование изображения с использованием акустической энергии с целью определения неподвижности глубокорасположенных тканей. Волновой импульс вызывает незначительное смещение тканей. Система сравнивает степень смещения здоровой и поврежденной ткани с исходным положением и вычисляет корреляцию.

Существует 2 вида ультразвуковой эластометрии: качественная оценка паренхимы с использованием компрессии (ручной или аппаратной (ARFI)) и количественная оценка с использованием скорости распространения сдвиговой волны (измерения проводятся в м/с) – ARFI SWV(Shear wave velocity).

В мировой литературе мало исследований, посвященных этому вопросу.

Так, в исследовании M.Hatano et al. (Int Surg 2015. Japan) ультразвуковая эластометрия выполнялась пациентам интраоперационно. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что у пациентов, оперированных в объеме ГПДР, скорость сдвиговой волны $< 2,09$ м/с и диаметр панкреатического протока $< 3,2$ мм были признаны прогностическими факторами риска развития панкреатического свища[37]. По данным исследования N.Harada et al. (J Am Coll Surg 2014. Japan) ультразвуковая эластометрия выполнялась пациентам предоперационно. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что «мягкая железа», скорость сдвиговой волны $< 1,54$ м/с, является независимым прогностическим фактором риска развития панкреатического свища[15].

С развитием патологического процесса (прежде всего фиброза) в поджелудочной железе скорость сдвиговой волны, возбуждаемой в жесткой ткани, увеличивается. То есть, чем жестче ПЖ, тем выше скорость сдвиговой волны. Таким образом, использование ультразвуковой эластометрии на дооперационном этапе позволит выявить пациентов с мягкой паренхимой ПЖ и высоким риском развития осложнений со стороны культи ПЖ [15,16,17,18,19].

В структуре осложнений после ПДР по поводу рака БДС ведущую роль играют внутрибрюшные гнойно-септические осложнения, обусловленные в основном, не менее чем у 60 %, несостоятельностью швов панкреатикодигестивного анастомоза. В настоящее время частота этого осложнения несколько снизилась до 12 – 20 %, оставаясь при этом довольно высокой. Частота панкреатических свищей – 8 – 20 %., несостоятельность билиодигестивного анастомоза – 2– 9 %. Частота внутрибрюшных и кишечных кровотечений, которые в 90-е годы занимали второе место в структуре осложнений, заметно сократилась до 4 % – 6 % оперированных больных. Гастростаз – довольно частое послеоперационное осложнение, не позволяющее своевременно перевести больного на энтеральное питание, отмечается у 14 – 20 % оперированных. В настоящее время, среди причин летальных исходов сепсис, как следствие гнойно-септических осложнений, обусловленных прежде всего

несостоятельностью панкреатикодигестивного анастомоза, отмечается у половины умерших в послеоперационном периоде. Аррозивное кровотечение в области операции, обусловленное панкреонекрозом, несостоятельностью панкреатикодигестивного соустья, делит по частоте второе место в структуре летальных исходов наряду с сердечно-сосудистыми и тромбоэмболическими осложнениями [5,10,76,79,80].

При сравнении непосредственных результатов ПДР и папиллэктомии выявляется следующее. Уровень осложнений после ПДР превосходит количество больных с осложнениями после папиллэктомии: 30 – 59 % против 8 – 20 %, соответственно. Летальность после ПДР – 6 – 6,5 %, после папиллэктомии летальность в представленных сериях отсутствует. Частота несостоятельности панкреатикодигестивного соустья и панкреатических свищей после ПДР составляет 8 – 20 %, что достоверно превосходит частоту указанных осложнений после папиллэктомии, где они практически не встречаются. Несостоятельность билиодигестивного анастомоза и подтекание желчи в сравниваемых сериях: после ПДР – 0 – 2,2 %, желчеистечение после папиллэктомии – 4 – 10 %. Частота гастростаза: после ПДР – 14 %, после папиллэктомии – 20 %. Частота внутрибрюшного кровотечения: после ПДР – 8 %, после папиллэктомии осложнение не отмечено. Также выше частота сердечно-лёгочных осложнений после ПДР, по сравнению с папиллэктимией. Переносимость больными ПДР в целом хуже, чем папиллэктомии, хотя частота желчеистечения и гастростаза после папиллэктомии выше [5, 79].

1.7 Отдалённая выживаемость и факторы прогноза больных раком большого дуоденального сосочка

Показатели общей 5-летней выживаемости больных после хирургического лечения колеблются в очень широких пределах: 24 % – 68 %, медиана общей продолжительности жизни 22 – 55 месяцев. Среди факторов, определяющих отдалённый прогноз оперированных больных, рассматриваются следующие: возраст, общее состояние больного, размеры первичной опухоли, градации Т3/4

первичной опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, стадия заболевания, сосудистая инвазия, включая инвазию лимфатических сосудов, степень дифференцировки опухоли, гистоморфологический тип рака, экспрессия PTEN (ген-супрессор опухоли) и других иммуногистохимических маркеров, характер операции (ПДР или папиллэктомия), наличие резидуальной опухоли (R), дооперационный уровень СА-19.9 в крови, наличие тяжёлых послеоперационных осложнений, послеоперационные панкреатические свищи, интраоперационная гемотрансфузия, периоперационное противоопухолевое лечение [1,2,3,4,11,20,21,76,77,78,79,93,94,95].

В двух исследованиях возраст оперированных пациентов старше 65 лет и не менее 75 лет признан фактором плохого прогноза, причём в последнем случае данный фактор подтверждён как независимый фактор отдалённого прогноза [1,21].

Низкий статус общего состояния больного (ECOG-2) связан с плохим прогнозом в однофакторном анализе [76]. В исследовании O. Colussi et al. (2015) этот фактор подтверждён как независимый [21].

Размеры первичной опухоли более 2 см ассоциируются с достоверным ухудшением выживаемости в исследованиях J.F.Feng et al. (2012) и A.Westgaard et al. (2013). В первом случае роль данного фактора подтверждена в многофакторном анализе [2,79].

Как и ожидалось, градации 3 и 4 категории T признаны прогностически значимыми во многих исследованиях [4,21,76,77,79]. В исследовании J.F. Feng et al. (2012) показана также прогностическая независимая роль данного фактора [18].

Метастазы в регионарных лимфоузлах оказались достоверно влияющими на выживаемость во многих исследованиях в однофакторном анализе [1, 2, 3,76,77,79,94,96] и многофакторном анализе [1, 2, 3, 4,77,78,94].

Стадия заболевания (IIb-III) достоверно отрицательно влияла на выживаемость среди оперированных больных в однофакторном [21,76,79] и

многофакторном анализе [21,79].

Микрососудистая инвазия, включая инвазию лимфатических сосудов, доказала своё негативное прогностическое значение как в однофакторном [2, 76], так и многофакторном анализе [76].

Степень дифференцировки опухоли (G3/4) считается достоверно неблагоприятным фактором как в однофакторном [2,4,11,76,77,79], так и многофакторном анализе [4, 21].

Особое внимание в последнее время стало уделяться гистоморфологическому типу опухоли, как фактору, достоверно влияющему на прогноз. Так, в германо-американском исследовании T.S. Schiergens et al. (2015) показано: общая 5-летняя выживаемость после хирургического и комбинированного лечения при интестинальном типе (ИТ) рака БДС – 57 % и медиана общей выживаемости – 98 месяцев, при панкреатобилиарном типе (ПБТ) рака БДС – 19 % и 25 месяцев, соответственно ($p=0,001$)[1]. Подтверждена независимая прогностическая роль ПБТ рака БДС. Есть данные, указывающие, что для ПБТ характерна большая местная распространённость опухоли, более высокая частота периневральной инвазии и тенденция к преобладанию низкодифференцированных форм опухоли, по сравнению с ИТ рака БДС [1].

Похожие показатели выживаемости обнаружены в норвежском исследовании A. Westgaard et al. (2013): общая 5-летняя выживаемость при ИТ – 58 %, медиана – 60 месяцев, при ПБТ – 27 %, медиана – 27 месяцев ($p=0,015$). Также подтверждена независимая отрицательная прогностическая роль ПБТ рака БДС [5]. В многоцентровом рандомизированном исследовании ESPAC-3 (Neoptolemos J.P. et al., 2012) медиана общей выживаемости в группе ИТ рака БДС – 56 месяцев, что превосходит медиану выживаемости в группе ПБТ – 43 месяца, хотя различия статистически недостоверны. Достоверная разница отмечена при сравнении показателей безрецидивной выживаемости: при ИТ – 45,7 месяца, при ПБТ – 20,6 месяца ($p=0,01$) [3]. По данным D.K. Chang et al. (2013), медиана общей выживаемости после хирургического лечения при ИТ –

115 месяцев, при ПБТ – 16 месяцев ($p=0,001$) [20]. При этом следует отметить, что в исследовании O. Colussi et al. (2015) прогностическая роль гистологического фенотипа опухоли не подтвердилась. Авторами предложена шкала риска рецидива заболевания на основе количества баллов, в которой гистоморфологический тип рака вообще не учитывается. 0 баллов (стадия I и IIa, G1, возраст < 75 лет, ECOG 0-1), 1 балл (ст. IIb-III, G2, ECOG 2), 2 балла (G3,4, возраст \geq 75 лет). Вероятность рецидива низкая – 0 баллов (безрецидивная 5-летняя выживаемость – 73,5 %), умеренная – 1 – 2 балла (безрецидивная 5-летняя выживаемость – 41,6 %), высокая – > 2 баллов (безрецидивная 5-летняя выживаемость – 18,2 %) [21].

Высокая экспрессия гена опухолевой супрессии PTEN, определяемая иммуногистохимическим методом, коррелировала с достоверно более высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости (175 ± 11 мес и $161 \pm 11,7$ мес, соответственно), по сравнению с низкой экспрессией. Последняя встречается с частотой 23 % и ассоциируется с метастазами в регионарных лимфоузлах, распространённой стадией заболевания, высокой частотой рецидива болезни, низкой выживаемостью [93].

Иммунофенотип ПБТ рака БДС с гиперэкспрессией СК7 и отсутствием экспрессии MUC2 характеризуется худшим прогнозом. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического и комбинированного лечения при ПБТ опухоли с экспрессией СК7 – 20 %, при ИТ без экспрессии СК7 – 65 % ($p=0,007$). Для ИТ опухоли с высокой экспрессией MUC2 и СК20 показатели общей 5-летней выживаемости 65 % и 58 %, соответственно, что достоверно превосходит таковые в отсутствие экспрессии указанных маркёров – 20 % и 22 % [1,28].

В исследовании J.F. Feng et al. (2012) показано, что характер операции обуславливает достоверное влияние на отдалённую выживаемость. При III стадии заболевания 5-летняя выживаемость и медиана выживаемости: после ПДР – 38,1 % и 41,4 месяца, после папиллэктомии – 11,1 % и 26,4 месяца (различия достоверны). При T3/4 первичной опухоли 5-летняя выживаемость и медиана:

после ПДР – 47,4 % и 46,2 месяца, после папиллэктомии – 18,2 % и 26,2 месяца (различия достоверны). При N1 5-летняя выживаемость и медиана: после ПДР – 36,8 % и 43,9 месяца, после папиллэктомии – 11,1 % и 22,7 месяца (различия достоверны). Лишь только при локализованном раке БДС показатели выживаемости после ПДР и папиллэктомии достоверно не различаются [79].

Наличие резидуальной опухоли (R1, R2), как прогностически значимого фактора, подтверждено в ондофакторном анализе в трёх исследованиях, но ни в одном из них, и это удивительно, не выявлена независимая роль данного фактора [2,76,97]. Обращает внимание необычайно высокая частота R1 резекции при ПБТ рака БДС – 38 %, при ИТ – 16 % (Westgaard A. et al., 2013)[2].

Концентрация СА-19.9 в крови до хирургического лечения оказала достоверное влияние на выживаемость как в однофакторном, так и многофакторном анализе в единственном исследовании [76].

Согласно классификации послеоперационных осложнений D. Dindo et al. (2004), к тяжёлым относятся осложнения с III по V класс. Классификация Dindo представлена в приложении 2. Прогностическая, в том числе и независимая роль тяжёлых послеоперационных осложнений, показана в исследовании T.S. Schiergens et al. (2015) [1]. Гемотрансфузия, как фактор плохого прогноза, показана в однофакторном и многофакторном исследовании [76].

Общепризнанный факт: в период наблюдения от 28 до 49 месяцев приблизительно у половины оперированных больных раком БДС развивается рецидив заболевания, что является причиной смерти не менее 55 % оперированных пациентов. В структуре рецидива преобладают отдалённые метастазы (75 %) как с локорегионарным рецидивом, так и без него. Органы, поражаемые отдалёнными метастазами, представлены в порядке убывания частоты их поражения: печень, брюшина, лёгкие. По мнению S. Vahtia et al. (2006), к концу 5 года наблюдения после хирургического лечения частота локорегионарного рецидива составляет 28 %, частота отдалённых метастазов – 51 % [4,21,76,77,97,98].

Адьювантное использование лучевой терапии (до СОД 50,4 Гр с 3 – 4-х полей, в режиме мелкого фракционирования, в ряде серий – расщепленным курсом) с конкурентной, а затем поддерживающей химиотерапией 5-фторурацилом, обусловило медиану продолжительности жизни от 39,9 месяца до 67 месяцев. Без адьювантной химиолучевой терапии – 40 – 42 месяца, различия недостоверны. В ряде исследований отмечен достоверный прирост выживаемости после комбинированного лечения с адьювантной химиолучевой терапией только при неблагоприятных факторах прогноза: низкая дифференцировка опухоли, T3/4, N1. Раннее рандомизированное исследование EORTC (1999), более позднее исследование с конкурентным использованием внутриартериальной химиотерапии вместе с лучевой терапией (Morak M.J. et al. 2008) также не выявили преимуществ в выживаемости после адьювантной химиолучевой терапии [4,73,75,77,97,99,100].

Преобладание в структуре рецидива заболевания отдалённых метастазов, наряду с недостаточной эффективностью профилактической послеоперационной химиолучевой терапии, заставляет отдавать предпочтение адьювантной системной химиотерапии. В качестве адьювантной химиотерапии применяется монокимиотерапия гемцитабином, а также комбинированные схемы на основе гемцитабина или оксалиплатина [21].

Комбинированное лечение с адьювантной многокурсовой химиотерапией гемцитабином при ПБТ рака БДС обуславливает общую 5-летнюю выживаемость 25 % и медиану общей выживаемости 32 месяца. Хирургическое лечение без адьювантной химиотерапии при этом фенотипе рака БДС сопровождается общей 5-летней выживаемостью всего 15 % и медианой общей выживаемости 13 месяцев ($p=0,013$), что достоверно не отличается от результатов хирургического лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы. При ИТ рака БДС адьювантная химиотерапия гемцитабином характеризовалась парадоксальными результатами: 5-летняя выживаемость составила 32 %, медиана – 35 месяцев; в отсутствие адьювантной терапии гемцитабином – 66 %, медиана – 112 месяцев.

Авторы предполагают, что указанные данные связаны с особенностями иммунофенотипа ИТ рака БДС: при ИТ рака без экспрессии MUC2 и СК20, в целом характерных для этого гистоморфологического типа опухоли, показатели 5-летней выживаемости достоверно ниже, чем при их экспрессии. Следовательно, если в группе больных ИТ рака БДС, перенесших комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией гемцитабином, было больше больных с MUC2- и СК20-, а в группе хирургического лечения без адъювантной химиотерапии преобладали больные с обычным иммунофенотипом ИТ опухоли (MUC2+ и СК20+), то более низкие показатели выживаемости в группе с адъювантной химиотерапией могли быть связаны с иммунофенотипическими различиями сравниваемых популяций [1].

В исследовании O. Colussi et al. (2015) адъювантная монокимиотерапия гемцитабином, а также комбинированная химиотерапия на основе гемцитабина или оксалиплатина сопровождалась более низкими показателями общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (59,2 % и 44,7 %), по сравнению с группой только хирургического лечения – 75,1 % и 50,8 %, соответственно [21].

В крупнейшем международном рандомизированном исследовании ESPAC-3, вне зависимости от гистоморфологической дифференцировки рака БДС, не показаны достоверные преимущества в выживаемости в группе с адъювантной терапией по сравнению с группой только хирургического лечения, хотя достигнута статистически достоверная разница в медиане общей выживаемости между подгруппой с адъювантной химиотерапией гемцитабином (70,8 мес) и контрольной группой, без адъювантной химиотерапии (40,6 мес). В этом же исследовании методом множественного регрессионного анализа показана достоверная выгода от адъювантной химиотерапии в группе R0 резекции (58,4 месяца против 45,1 месяца) [3,101]. В более раннем рандомизированном исследовании в Японии T.Takada et al. (2002) не показал достоверной выгоды в выживаемости среди больных так называемым периапулярным раком от адъювантной химиотерапии с 5-фторурацилом или митамицином [22].

Обращает внимание тот факт, что во всех рандомизированных исследованиях по оценке эффективности адьювантного лечения исследуемая группа больных – это больные так называемым периампулярным раком, то есть группа, включающая больных раком различных локализаций, в том числе головки поджелудочной железы, что, конечно, снижает ценность этих исследований.

Анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации указывает на ряд положений и нерешенных вопросов.

- Роль папиллэктоми (локальной резекции) в хирургии рака БДС минимальна. Операция допустима в исключительных случаях по функциональным показаниям (при высокой вероятности непереносимости больным ПДР) у больных.
- Требуется уточнения роль расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции в лечении больных раком БДС.
- Переносимость стандартной ПДР больными раком БДС трактуется противоречиво. Есть основания говорить о худшей переносимости этой операции при раке БДС, по сравнению с ПДР по поводу других локализаций рака в органах БПДЗ.
- Не решен вопрос выбора соустья культи поджелудочной железы с пищеварительным трактом по клиническим и эластометрическим признакам, указывающих на высокую вероятность осложнений со стороны культи поджелудочной железы и анастомоза с культей ПЖ.
- Не определена роль иммунофенотипирования в определении интестинального или панкреато-билиарного типов рака БДС.
- Требуется изучения прогностическая роль патоморфологических типов рака БДС наряду с другими клинико-патоморфологическими факторами.
- Остается дискуссионной роль адьювантной химиотерапии при различных типах рака БДС.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика изучаемых больных

Материалом для работы послужил анализ клинико-патологического материала 253 больных резектабельным раком большого дуоденального сосочка, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России с 1976 по 2017 год. Возрастная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Распределение больных по возрастным группам

Возрастная группа n = 253	Количество больных	
	Абсолютное количество	%
20-30	3	1,1
31-40	10	4,0
41-50	43	17
51-60	91	36
61-70	86	34
71-80	20	7,9

Наибольшее количество больных находилось в двух возрастных интервалах: 51-60 лет и 61-70 лет. На долю этих возрастных групп приходится 70% всех больных.

Данные о половом составе исследуемой группы больных представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Распределение больных по полу

Пол n = 253	Количество больных	
	Абсолютное количество	%
мужчины	129	51
женщины	124	49

Количество мужчин и женщин было примерно одинаковым.

В таблице 3 представлена частота встречаемости различных форм рака БДС.

Таблица 3. — Распределение больных по гистологическому строению рака БДС

Гистологические формы n = 253	Количество больных различными гистологическими формами рака БДС	
	Абсолютное количество	%
Аденокарцинома	244	96,4
Муцинозная аденокарцинома	1	0,4
Смешанный рак	2	0,8
Нейроэндокринный рак	6	2,4

Аденокарцинома – абсолютно преобладающая опухоль БДС. На ее долю приходится 96,4% .

Для пересмотра и проведения ИГХ исследования был доступен биопсийный материал 142 больных. Изначально тип опухоли БДС был определен с использованием световой микроскопии. В сомнительных случаях было выполнено ИГХ исследование с использованием следующих маркеров: СК 7, СК 20, В-catenin, Cdx2, MUC1 и MUC2. Опухоль была отнесена к интестинальному типу, если наблюдалась более или менее выраженная экспрессия СК 20, В-catenin, CDX 2, MUC 2, в меньшей степени MUC1. Для панкреато-билиарного – СК 7, в меньшей степени MUC1. Для ПБТ экспрессия СК 20 и MUC 2 не характерна. При проведении ИГХ исследования в сомнительных случаях у 9 пациентов, у которых при световой микроскопии был определен интестинальный тип опухоли, 5 пациентам был выставлен панкреато-билиарный тип, в то время как у всех 15 пациентов с панкреато-билиарным типом, после ИГХ исследования панкреато-билиарный тип опухоли был подтвержден.

Распределение больных с разными гистологическими типами опухоли с учетом световой микроскопии и проведенного ИГХ исследования представлены в

таблице 4.

Таблица 4. — Гистологический тип опухоли исследуемых пациентов

Гистологические типы n = 142	Количество больных	
	Абсолютное число	%
Кишечный	71	50
Панкреато-билиарный	65	45,8
Нейроэндокринный	6	4,2

Больных с интестинальным типом опухоли было несколько больше, чем с панкреато-билиарным и составило: 50% и 45,8 %, соответственно. В 4,2% опухоли имели нейроэндокринную природу.

Результаты распределения больных по стадиям заболевания представлены в таблице 5. Всем больным стадия опухолевого процесса была выставлена согласно 7-й редакции «TNM классификация злокачественных опухолей» Международного противоракового союза, 2009г. Из 253 больных, у 6 – НЭО.

Таблица 5. — Распределение оперированных больных по стадиям

Распространенность n = 253	Количество больных		
	Абсолютное число	%	
Стадия IA: T1N0M0	11	4,3	33,2
Стадия IB: T2N0M0	73	28,9	
Стадия IIA: T3N0M0	51	20,2	36,8
Стадия IIB: T1,T2,T3N1M0	42	16,6	
Стадия III: T4N0-1M0	59	23,3	
Стадия IV: T1-4, N0-1, M1	17	6,7	

Наиболее часто в нашем исследовании встречались больные со II стадией – 36,8%, на 2-м месте больные с I (33,2%) стадией, на 3-ем – с III стадией (23,3%).

Синдром механической желтухи, как осложнение рака БДС, отмечен у 216 (85%) больных. Билиарная декомпрессия тем или иным методом произведена 190

(88%) больным с синдромом механической желтухи. Оставшиеся 26 (12%) больных оперированы без предварительного желчеотведения, несмотря на механическую желтуху. Все варианты желчеотведения были разделены на 3 группы: антеградное дренирование (чрескожная чреспеченочная холангиостомия, различные виды холецистостомий, холедохостомий), ретроградное дренирование (ретроградное стентирование, назобилиарное дренирование) и хирургическое формирование билиодигестивных анастомозов. В таблице 6 представлены данные по различным вариантам билиарной декомпрессии.

Таблица 6. — Варианты билиарной декомпрессии у больных раком БДС, осложненных желтухой

Вариант билиарной декомпрессии n= 190	Количество больных	
	Абсолютное число	%
Антеградное дренирование	77	40,5
Ретроградное дренирование	52	27,4
Билиодигестивный анастомоз	61	32,1

Наиболее частым вариантом билиарной декомпрессии у больных раком БДС с желтухой были различные варианты антеградного дренирования – 40,5%. Билиодигестивный анастомоз был сформирован в 32,1 % случаев, а ретроградное дренирование в 27,4%. Средний уровень билирубина в крови больных после разгрузки на момент операции составил $24,9 \pm 23,7$ мкмоль/л. Средний интервал между желтухой и операцией составил 118 ± 158 дней.

2.2 Хирургическое лечение больных раком БДС

По поводу рака БДС выполнялись следующие операции: стандартная ГПДР, модифицированная расширенная ГПДР, привратниксохраняющая ПДР, расширенная ГПДР. С учетом объема лимфо- и нейродиссекции и других особенностей операции модифицированная расширенная ГПДР и привратниксохраняющая ПДР могут быть отнесены в группу стандартной ГПДР.

Распределение больных в зависимости от объема операции представлено в таблице 7.

Таблица 7. — Распределение больных в зависимости от объема операции

Вид операции	Количество больных	
	Абсолютное количество	%
n = 253		
Ст ГПДР	245	96,8
Расширенная ГПДР	8	3,2

В 96,8% случаев пациентам была выполнена стандартная ГПДР.

2.2.1. Методика и этапы стандартной ГПДР, принятые в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России

Стандартная ГПДР предполагает удаление единым блоком головки поджелудочной железы, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят регионарные лимфоузлы, непосредственно прилежащие к панкреатодуоденальному комплексу: пилорические, вокруг холедоха, по верхнему краю головки поджелудочной железы, передние панкреатодуоденальные, задние панкреатодуоденальные, по нижнему краю головки поджелудочной железы, вокруг верхней брыжеечной вены. При подозрении на опухолевую инвазию прилежащих сосудов производится их резекция.

1 этап стандартной ГПДР. Мобилизация вертикального отдела двенадцатиперстной кишки с верхней и нижней флексурами, обнажением нижней полой вены. Панкреатодуоденальный комплекс с прилежащими сзади лимфоузлами отсепаровывается от передней поверхности нижней полой вены, левой почечной вены в области ее устья, аорты спереди. Появляется возможность ориентировочно судить о состоянии задних панкреатодуоденальных лимфоузлов, парааортальных лимфоузлов, крючковидного отростка.

II этап стандартной ГПДР. Мобилизация желчного пузыря, скелетизация элементов гепатодуоденальной связки, непосредственно прилежащих к головке поджелудочной железы. Обращается внимание на адекватную диссекцию в сторону головки поджелудочной железы группы лимфоузлов, расположенных вокруг общего желчного протока.

III этап стандартной ГПДР. Отсепаровка фасциально-клетчаточного футляра общей печеночной артерии в сторону удаляемого комплекса с обнажением гастродуоденальной артерии от ее начала. Лимфо- и нейродиссекция в этой зоне приводит к обнажению правой полуокружности чревного ствола.

IV этап стандартной ГПДР. Выделяется верхняя брыжеечная вена непосредственно по нижнему краю головки поджелудочной железы, формируется туннель между верхней брыжеечной веной сзади и головкой поджелудочной железы спереди. При этом задняя поверхность тела поджелудочной железы также отсепаровывается на небольшом протяжении от ретроперитонеальной соединительной ткани (передняя поверхность фасциально-клетчаточного футляра верхней брыжеечной артерии) и селезеночной вены. Этап завершается пересечением общего печеночного протока над местом впадения пузырного протока, желудка на границе с выходным отделом, тощей кишки в ее начальной части, гастродуоденальной артерии, поджелудочной железы на границе тела и головки, связки крючковидного отростка. При пересечении связки крючковидного отростка обращается внимание на адекватную нейро- и лимфодиссекцию вдоль правого полуцилиндра верхней брыжеечной артерии с обнажением последней. Комплекс удаляется.

V этап стандартной ГПДР. Реконструктивный. В настоящее время для реконструктивного этапа ГПДР характерно: формирование панкреатодигестивных соусть с изолированным вшиванием панкреатического протока и серийное выполнение панкреатикоеюнаанастомоза или панкреатикогастроанастомоза, соблюдение принципов прецизионной хирургической техники: внутривисцеральное проведение нити, завязывание узлов

снаружи сшиваемых органов, использование монофиламентных рассасывающихся шовных атравматичных материалов. В пери- и послеоперационном периоде используется Сандостатин (Октреотид).

Методика формирования панкреатикоюноанастомоза. Анастомоз формируется «конец-в-бок», тощая кишка ближе к ее брыжеечному краю фиксируется тремя-четырьмя отдельными швами к задней стенке культи поджелудочной железы, формируется отверстие в стенке кишки, равное диаметру панкреатического протока, далее проводится 4 нити через стенки панкреатического протока, захватывающие соответствующие стенки кишки через край отверстия в кишке. После проведения последней нити через переднюю стенку протока и передний край отверстия в кишке, сшиваемые структуры сводятся и нити завязываются в той последовательности, в которой они были проведены. Т.е. последней завязывается последняя проведенная, передняя лигатура. Используется синтетический, медленно рассасывающийся шовный материал 4/0, 5/0 на атравматичной игле. Культи поджелудочной железы укрывается стенкой кишки, участвующей в анастомозе, отдельными атравматичными швами. Панкреатический проток не вшивается в кишку только в редких случаях, когда он не визуализируется без увеличительной оптики. Тогда культи поджелудочной железы вшивается в отверстие в стенке тощей кишки несколько большей площади и также укрывается вторым рядом отдельных швов. Количество швов между панкреатическим протоком и отверстием в кишке должно быть небольшим, чтобы обеспечить надежный герметизм анастомоза без нарушения его трофики, беспрепятственное поступление панкреатического секрета в кишку.

Методика формирования панкреатикогастроанастомоза. Для формирования анастомоза требуется мобилизация правой части культи поджелудочной железы от линии резекции на протяжении не менее 1 см. Передняя полукружность культи поджелудочной железы по линии резекции фиксируется к серозе задней стенки тела желудка рядом отдельных швов. Формируется отверстие в задней стенке

желудка, соответствующее по диаметру просвету главному панкреатическому протоку. Катетеризируется панкреатический проток. Формируется анастомоз на катетере или без него между панкреатическим протоком и отверстием в стенке желудка 4-6 отдельными швами, захватывающими стенку протока и серозно-мышечный слой стенки желудка с завязыванием узелков снаружи. Рядом отдельных швов фиксируется задняя полуокружность линии резекции культи поджелудочной железы к серозному слою желудка. Анастомоз формируется монофиламентным рассасывающимся шовным материалом 4/0, 5/0 на атравматичной игле. Малое количество отдельных швов между панкреатическим протоком и отверстием в желудке обеспечивает надежный герметизм анастомоза без нарушения его трофики и беспрепятственное поступление панкреатического секрета в просвет желудка.

2.2.2 Методика и этапы расширенной ГПДР, принятые в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России

Расширенная ГПДР предполагает удаление единым блоком головки и части тела поджелудочной железы, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, дистальной части общего печеночного протока и всего общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят прилежащие к удаляемым органам соединительная ткань, лимфатические сосуды и узлы, нервные сплетения, фасциально-клетчаточные футляры всех крупных сосудов в области операции (границы указаны ниже).

Верхней границей операции является условная линия, проведенная горизонтально через аортальное отверстие в диафрагме, нижняя граница соответствует уровню нижней брыжеечной артерии. Правая граница соответствует вертикальной линии, условно проведенной через ворота правой почки. Левая граница соответствует вертикальной линии, условно проведенной параллельно аорте, отступя от левого ее края на 2 см.

В пределах указанных границ осуществляется скелетизация всех крупных

артерий: аорты, чревного ствола, общей печеночной артерии, собственной печеночной артерии, начального отдела селезеночной артерии, правой почечной артерии, левой почечной артерии, циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии, включая ее левую полуокружность. Скелетизация вен кавальной системы: нижней поллой вены, правой яичковой (или яичниковой) вены, правой почечной вены, левой почечной вены. Скелетизация вен портальной системы: верхней брыжеечной вены, нижней брыжеечной вены, селезеночной вены на протяжении приблизительно 2-3 см, воротной вены. А также скелетизация общего печеночного протока и общего желчного протока.

Фасциально-клетчаточные футляры указанных сосудов подвергаются диссекции «острым путем» со смещением в сторону удаляемых органов. При этом верхняя брыжеечная артерия циркулярно скелетизируется от уровня 2-3-й тощекишечной ветви до аорты.

В значительной степени онкологическую адекватность операции отражают удаленные лимфоузлы как ближайшего, регионарного, так и юкстарегинарного лимфоколлекторов. При раке большого дуоденального сосочка, головки поджелудочной железы, общего желчного протока, 12-типерстной кишки ближайшими, регионарными, являются лимфоузлы следующих групп: пилорические, вокруг холедоха, по верхнему краю головки поджелудочной железы, по нижнему краю головки, передние и задние панкреатодуоденальные, проксимальные мезентериальные (вокруг верхней брыжеечной вены и месте слияния верхней брыжеечной и селезеночной вен). Юкстарегинарными являются лимфоузлы следующих групп: лимфоузлы по верхнему краю тела поджелудочной железы, по нижнему краю тела, вокруг общего печеночного протока, чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, средних толстокишечных сосудов, парааортальные лимфоузлы.

1 этап: мобилизация печеночного изгиба ободочной кишки, диссекция забрюшинной клетчатки с лимфоузлами, лимфатическими сосудами, нервами справа налево и снизу вверх в пределах вышеуказанных границ операции с

обнажением медиальной части правой почки, мочеточника, правых почечных сосудов, нижней полой вены, правой яичковой (яичниковой) вены, аорты, нижней брыжеечной артерии, левых почечных сосудов. Этап завершается выделением начальной части верхней брыжеечной артерии с отсепаровкой мобилизованной клетчатки кпереди, к удаляемому комплексу.

2 этап: мобилизация желчного пузыря со скелетизацией всех элементов гепатодуоденальной связки, включая ее проксимальную часть, от ворот печени в сторону удаляемого комплекса.

3 этап: диссекция фасциально-клетчаточных футляров аорты, чревного ствола и его ветвей сверху вниз от уровня аортального отверстия в диафрагме в сторону мобилизуемого комплекса.

4 этап: Осуществляется диссекция фасциально-клетчаточных футляров верхней брыжеечной вены и верхней брыжеечной артерии на значительном протяжении от уровня 2-3-й тощекишечной ветви, что соответствует приблизительно нижнему краю ниже-горизонтального отдела 12-типерстной кишки.

Правые и средние ободочнокишечные сосуды могут быть перевязаны с отсепаровкой клетчатки вокруг них в сторону удаляемого комплекса. После пересечения печеночного желчного протока, желудка на границе с его выходным отделом, тощей кишки в ее начальной части, поджелудочной железы на уровне тела органа, связки крючковидного отростка мобилизованный комплекс удаляется.

После удаления гастропанкреатодуоденального комплекса полностью обнаженными оказываются: верхние брыжеечные сосуды, аорта, чревный ствол и его ветви, нижняя брыжеечная артерия, нижняя брыжеечная и селезеночная вены, сосудистые ножки обеих почек, нижняя полая вена, собственная печеночная артерия и ее ветви, проксимальная часть общего печеночного протока, воротная вена, мочеточники.

5 этап расширенной ГПДР, реконструктивный. Формирование анастомозов

не имеет каких-либо особенностей по сравнению со стандартной операцией. Формирование соустья между поджелудочной железой и пищеварительным трактом осуществляется в виде панкреатикоюноанастомоза или панкреатикогастроанастомоза по вышепредставленной методике.

2.3 Характеристика больных раком БДС, перенесших различные варианты хирургического лечения без адьювантной химиотерапии

При раке БДС хирургическое лечение проводилось в объеме стандартной и расширенной ГПДР. Рассматриваются только оперированные больные без адьювантной химиотерапии. Таких больных 206.

Данные о половом составе групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Распределение больных по полу и объему операции

Характер операции n = 206	Пол	
	мужчины	женщины
Ст ГПДР n = 199	101 (50,8%)	98 (49,2%)
Расширенная ГПДР n = 7	3 (42,9%)	4 (57,1%)

В-основном, при хирургическом лечении выполнялась стандартная ГПДР. Мужчин и женщин в этой группе было поровну.

В таблице 9 отражен возрастной состав больных, перенесших хирургическое лечение.

Таблица 9. — Распределение больных по возрасту и объему операции

Характер операции n=206	Возраст, лет				
	До 40	40-49	50-59	60-69	≥70
Ст ГПДР n = 199	9 (4,5%)	34 (17,1%)	66 (33,2%)	73 (36,7%)	17 (8,5%)
Расширенная ГПДР n = 7	1 (14,3%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	-

Как видно из таблицы, во всех группах преобладают больные в возрасте от 50 до 69 лет.

Гистологическая структура опухолей большого дуоденального сосочка представлена в таблице 10.

Таблица 10. — Распределение больных по гистологической структуре и объему операции

Характер операции	Гистологические формы		
	Аденокарцинома	Смешанный	Нейроэндокринный
Ст ГПДР n = 199	192 (96,5%)	2 (1 %)	5 (2,5%)
Расширенная ГПДР n = 7	7 (100%)	-	-

Аденокарцинома являлась преобладающей гистологической формой рака БДС. В группе ст ГПДР она составила 96,5%, в группе расширенной ГПДР – 100%.

В группе хирургического лечения нами был выполнен пересмотр гистобиопсийных данных 98 больных. Распределение больных с разными гистологическими типами представлены в таблице 11.

Таблица 11. — Распределение больных с разными гистологическими типами в группе ст ГПДР и расш ГПДР

Характер операции n = 98	Гистологический подтип			
	Кишечный	Панкреато-билиарный	Нейроэндокринный	Аденонейроэндокринный
Ст ГПДР n = 96	46 (48 %)	44 (45,8%)	5 (5,2 %)	1 (1%)
Расширенная ГПДР n = 2	2 (100%)	0	0	0

Распределение больных в группе ст. ГПДР примерно одинаково на кишечный и панкреато-билиарный типы, с незначительным преобладанием кишечного. Нейроэндокринный тип был у 5,2 %.

В таблице 12 представлено распределение больных по стадиям в соответствии с 7-й редакцией классификации опухолей по TNM, 2009 г.

Таблица 12. — Распределение больных по стадиям и объему операции

Характер операции n=206	Стадия					
	Ia T1N0M0	Ib T2N0M0	IIa T3N0M0	IIb T1,T2,T3 N1M0	III T4N0-1 M0	IV T1-4, N0-1, M1
Ст ГПДР n = 199	11 (5,5%)	66 (33,2%)	46 (23,1%)	27 (13,6%)	41 (20,6%)	8 (4%)
Расширенная ГПДР n = 7	0	2 (28,6%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)

Наибольшее количество больных было с Ib стадией – 33,2% , что, по-видимому, было обусловлено ранним проявлением заболевания у пациентов раком БДС вследствие сдавления общего желчного протока и развития механической желтухи.

Распределение больных по способу билиарной декомпрессии представлено в таблице 13.

Таблица 13. — Распределение больных раком БДС с желтухой в зависимости от варианта билиарной декомпрессии

Вариант билиарной декомпрессии	Количество больных 155 (75,2%)	
	Абсолютное число	%
Антеградное дренирование	55	35,5
Ретроградное дренирование	45	29
Билиодигестивный анастомоз	55	35,5

Наиболее частым вариантом билиарной декомпрессии у больных раком БДС с желтухой, получивших только хирургическое лечение, были: формирование билиодигестивного анастомоза и антеградное дренирование, которые составили по 35,5%. Ретроградное дренирование было выполнено в 29 % случаев. Средний уровень билирубина после разгрузки на момент операции

составил $24,5 \pm 22,9$ мкмоль/л, со средним интервалом от желчеотведения до операции 123 ± 168 дней.

В таблице 14 представлены средняя продолжительность операций и средняя кровопотеря, которой эти операции сопровождались.

Таблица 14. — Средняя продолжительность операции и средний объем кровопотери в зависимости от объема операции

Характер операции	Кровопотеря, мл	Время операции, мин
n = 206		
Ст ГПДР n = 199	1391 \pm 905	254 \pm 85
Расширенная ГПДР n = 7	2643 \pm 1376	365 \pm 103

Таким образом, расширенные ГПДР сопровождались значительно большей кровопотерей и временем операции. Различия в уровне средней кровопотери и средней продолжительности операции статистически достоверны ($p < 0,05$).

2.4 Характеристика больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение с адъювантной химиотерапией (комбинированное лечение)

Комбинированное лечение проведено 47 больным раком БДС. Оно основывалось на совместном применении хирургического лечения и адъювантной химиотерапии. 46 из 47 пациентов, получавших комбинированное лечение, были оперированы в объеме стандартной ГПДР и 1 пациенту выполнена расширенная ГПДР. При расширенной ГПДР было возможным проведение адъювантной химиотерапии в связи с относительно благоприятным течением послеоперационного периода, а именно, отсутствием послеоперационной диареи.

Данные о половом составе больных, перенесших комбинированное лечение, представлено в таблице 15.

Таблица 15.— Распределение больных по полу и объему операции

Характер операции	Пол	
	мужчины	женщины
Ст ГПДР n = 46	24 (52,2%)	22 (47,8%)
Расширенная ГПДР n = 1	1 (100%)	-

В-основном, при хирургическом лечении выполнялась стандартная ГПДР. Мужчин было несколько больше, чем женщин.

В таблице 16 отражено распределение больных, перенесших комбинированное лечение, по возрасту.

Таблица 16.— Возрастной состав больных в группе ст ГПДР и расш ГПДР

Характер операции	Возраст, лет				
	До 40	40-49	50-59	60-69	≥70
Ст ГПДР n = 46	2 (4,3%)	4(8,7%)	17 (37%)	16 (34,8%)	7 (15,2%)
Расширенная ГПДР n = 1	1 (100%)	-	-	-	-

Как видно из таблицы, преобладают больные в возрасте от 50 до 69 лет.

Гистологическая структура опухолей большого дуоденального сосочка представлена в таблице 17.

Таблица 17.— Гистологическая структура опухолей БДС в группе ст ГПДР и расш. ГПДР

Характер операции	Гистологические формы			
	Аденокарцинома	Муцинозная аденокарцинома	Смешанный	Нейроэндокринный
Ст ГПДР n = 46	43 (93,4%)	1(2,2%)	1(2,2%)	1(2,2%)
Расширенная ГПДР n = 1	1 (100%)	0	0	0

Аденокарцинома являлась преобладающей гистологической формой рака

БДС. В группе ст ГПДР она составила 93,4%.

В данной группе был выполнен пересмотр гистобиопсийного материала 45 больных. Распределение больных с разными гистологическими типами представлены в таблице 18.

Таблица 18. — Гистологические типы рака БДС в группе ст ГПДР

Характер операции	Гистологический тип			
	Кишечный	Панкреато-билиарный	Нейроэндокринный	Аденонейроэндокринный
Ст ГПДР n = 46	23 (50%)	21 (45,7%)	1 (2,15%)	1 (2,15%)

Распределение больных в группе ст ГПДР примерно одинаково на кишечный и панкреато-билиарный типы, с незначительным преобладанием кишечного. Нейроэндокринный тип был у 2,15% больных и смешанный аденонейроэндокринный у 2,15% больных.

В таблице 19 представлено распределение больных по стадиям в соответствии с 7-й редакцией классификации опухолей по TNM, 2009 г.

Таблица 19. — Распределение больных по стадиям и объему операции

Характер операции	Стадия					
	Ia T1N0 M0	Ib T2N0M0	IIa T3N0M0	IIb T1,T2,T3 N1M0	III T4N0-1 M0	IV T1-4, N0-1, M1
Ст ГПДР n = 46	-	5 (10,9%)	4 (8,7%)	13 (28,3%)	17 (37%)	7 (15,2%)
Расширенная ГПДР n = 1	-	-	-	-	-	1 (100%)

Наибольшее количество больных было со IIb и III стадиями – 28,3 и 37%, соответственно (суммарно 65,3 %). То есть, в группе комбинированного лечения больных местнораспространенным раком (IIb, III ст) было больше, чем в группе

хирургического лечения.

Распределение больных по способу билиарной декомпрессии представлено в таблице 20.

Таблица 20. — Варианты билиарной декомпрессии у больных в группе комбинированного лечения раком БДС с желтухой

Вариант билиарной декомпрессии	Количество больных 34 (72,3%)	
	Абсолютное количество	%
Антеградное дренирование	21	61,8
Ретроградное дренирование	7	20,6
Билиодигестивный анастомоз	6	17,6

Наиболее частым вариантом билиарной декомпрессии у больных раком БДС с желтухой, получивших комбинированное лечение, были антеградные варианты дренирования, что составило 61,8%. Ретроградное дренирование и билиодигестивный анастомоз применялись в 20,6% и 17,6%, соответственно. Средний уровень билирубина после разгрузки на момент операции составил $26,4 \pm 27,1$ мкмоль/л, с средним интервалом от желчеотведения до операции 95 ± 101 день.

В таблице 21 указаны средняя продолжительность операций и средняя кровопотеря, которой эти операции сопровождались.

Таблица 21. — Продолжительность операции и кровопотеря

Характер операции	Кровопотеря, мл	Время операции, мин
Ст ГПДР n = 46	1399 \pm 1020	235 \pm 32
Расширенная ГПДР n = 1	2000	250

В таблице 22 представлены схемы химиотерапии у 44 из 47 пациентов с интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС. У одного пациента не был определен тип рака БДС в связи с отсутствием гистобиопсийного материала, у одного опухоль была нейроэндокринной и у одного смешанной аденонейроэндокринной. В последние 5 лет адъювантная химиотерапия назначалась всем больным раком БДС независимо от стадии опухолевого процесса.

Таблица 22. — Распределение больных по схемам химиотерапии в зависимости от гистологического типа опухоли

Схема химиотерапии	Гистологический тип опухоли	
	Кишечный n=23	Панкреато-билиарный n=21
Гемзар	0	1 (4,8%)
XELOX	10 (43,5%)	6 (28,6%)
GemOx	4 (17,4%)	6 (28,6%)
Кселода	8 (34,8%)	5 (23,8%)
GemCap	1 (4,3%)	3 (14,3%)

В группе больных кишечным типом рака БДС в качестве адъювантной химиотерапии чаще использовалась схема химиотерапии с Капецитабином и Оксалиплатином. В группе панкреато-билиарного типа – гемзарсодержащие и капецитабинсодержащие схемы использовались одинаково часто. Обращает внимание, что комбинированная химиотерапия преобладала как при кишечном (65%), так и при ПБТ (71%). Всем больным было проведено 6 циклов химиотерапии. Учитывая, что ни у одного больного с адъювантной химиотерапией лекарственное противоопухолевое лечение не было прервано по причине токсичности, данные о токсичности химиотерапии представляются излишними.

2.5 Характеристика больных раком головки поджелудочной железы, дистального отдела холедоха и 12-типерстной кишки, оперированных в объеме стандартной ГПДР без резекции сосудов (группа сравнения)

Для объективной характеристики непосредственных результатов ст ГПДР, выполняемой по поводу рака БДС, необходим сравнительный анализ с больными раком ГПЖ, ДХ и 12ПК, перенесшими аналогичную операцию за тот же временной период.

В качестве группы сравнения были рассмотрены пациенты раком головки поджелудочной железы (ГПЖ), дистального отдела холедоха (ДХ) и 12-типерстной кишки (ДПК), оперированные в объеме стандартной ГПДР без резекции сосудов. Таких пациентов 302, 63 и 45, соответственно.

Данные о половом составе больных раком ГПЖ, ДХ и ДПК представлена в таблицах 23, 24, 25.

Таблица 23. — Распределение больных раком ГПЖ по полу

Пол N=302	Количество больных	
	Абсолютное количество	%
мужчины	171	57
женщины	131	43

Таблица 24. — Распределение больных раком ДХ по полу

Пол	Количество больных 63	
	Абсолютное количество	%
мужчины	40	63,5
женщины	23	36,5

Таблица 25. — Распределение больных раком ДПК по полу

Пол	Количество больных 45	
	Абсолютное количество	%
мужчины	27	60
женщины	18	40

Таким образом, во всех исследуемых подгруппах мужчин было несколько больше, чем женщин, однако различия статистически недостоверны.

В таблицах 26, 27, 28 отражен возрастной состав больных раком ГПЖ, ДХ, ДПК, перенесших хирургическое лечение.

Таблица 26. — Распределение больных раком ГПЖ по возрастным группам

Возрастная группа N=302	Количество больных	
	Абсолютное количество	%
20-30	2	0,7
31-40	9	3
41-50	46	15,2
51-60	133	44
61-70	85	28,1
71-80	27	8,9

Наибольшее количество больных раком ГПЖ находилось в двух возрастных интервалах: 51-60 лет и 61-70 лет. На долю этих возрастных групп приходится 72,1 % всех больных.

Таблица 27. — Распределение больных раком ДХ по возрастным группам

Возрастная группа	Количество больных 63	
	Абсолютное количество	%
20-30	0	0
31-40	1	1,6
41-50	6	9,5
51-60	23	36,5
61-70	24	38,1
71-80	9	14,3

Наибольшее количество больных раком ДХ находилось в двух возрастных интервалах: 51-60 лет и 61-70 лет. На долю этих возрастных групп приходится 74,6 % всех больных.

Таблица 28. — Распределение больных раком ДПК по возрастным группам

Возрастная группа	Количество больных 45	
	Абсолютное количество	%
20-30	1	2,2
31-40	2	4,4
41-50	11	24,4
51-60	19	42,2
61-70	10	22,2
71-80	2	4,4

Наибольшее количество больных раком ДПК находилось в возрастной группе 51-60 лет и составило 42,2%, а большая часть больных находилась в трех возрастных интервалах: 41-50 лет, 51-60 лет и 61-70 лет. На долю этих возрастных

групп приходится 88,8 % всех больных. В возрастной группе 51-70 лет было 64%, что достоверно не отличается от относительного числа больных в данной возрастной группе среди оперированных по поводу рака БДС, ГПЖ, ДХ.

В таблицах 29, 30, 31 указаны средняя продолжительность ст.ГПДР и средняя кровопотеря, которой эти операции сопровождались.

Таблица 29. — Средняя продолжительность операции и кровопотери у больных раком ГПЖ

	Абс число	Медиана
Кровопотеря, мл	1422 \pm 873	1200
Время операции, мин	252 \pm 60	240

Таблица 30. – Средняя продолжительность операции и кровопотеря у больных раком ДХ

	Абс число	Медиана
Кровопотеря, мл	1314 \pm 723	1200
Время операции, мин	258 \pm 68	240

Таблица 31. — Средняя продолжительность операции и кровопотеря у больных раком ДПК

	Абс число	Медиана
Кровопотеря, мл	1554 \pm 1129	1200
Время операции, мин	255 \pm 82	240

Как видно из таблиц, медиана кровопотери и времени операции была одинаковой во всех исследуемых подгруппах и составила 1200 мл и 240 минут, соответственно.

Таким образом, исследуемая группа и группа контроля были сопоставимы по основным показателям.

2.6 Характеристика больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, оперированных в объеме ГПДР, которым была выполнена эластометрия поджелудочной железы на дооперационном этапе

Развитие несостоятельности панкреатикодигестивного соустья, панкреатического свища и панкреонекроза является одним из самых частых и грозных осложнений, которое значительно удлиняет послеоперационный период, увеличивает затраты на лечение и может привести к смерти в раннем послеоперационном периоде. «Мягкая» паренхима поджелудочной железы является ведущим фактором риска развития несостоятельности анастомоза. До недавнего времени «мягкость» паренхимы поджелудочной железы оценивалась хирургами субъективно и не имела количественного выражения. Ультразвуковая эластометрия – относительно новый метод, позволяющий еще на дооперационном этапе оценить «мягкость» паренхимы поджелудочной железы и имеет количественное выражение (скорость сдвиговой волны – м/с).

В период с марта 2016 г по май 2017 года ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы на предоперационном этапе была выполнена 61 пациенту, которым планировалось выполнение оперативного лечения в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции.

Распределение больных исследуемой группы по полу представлены в таблице 32.

Таблица 32. — Распределение больных в группе эластометрии по полу

Пол	Количество больных 61	
	Абсолютное количество	%
мужчины	24	39
женщины	37	61

Женщин было несколько больше, чем мужчин: 61% против 39%, соответственно.

В таблице 33 отражен возрастной состав исследуемых больных.

Таблица 33. — Распределение больных по возрастным группам

Возрастная группа	Количество больных б1	
	Абсолютное количество	%
31-40	5	8
41-50	3	5
51-60	24	39
61-70	21	35
71-80	8	13

Наибольшее количество больных находилось в двух возрастных интервалах: 51-60 лет и 61-70 лет. На долю этих возрастных групп приходится 74 % всех больных, что составляет почти $\frac{3}{4}$ всех исследуемых.

В таблице 34 представлено распределение больных в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Таблица 34. — Распределение больных в группе эластометрии в зависимости от локализации опухоли

Диагноз	Количество больных б1	
	Абсолютное количество	%
Рак ГПЖ	28	46
Рак БДС	9	15
Рак дистального холедоха	6	10
Рак 12-типерстной кишки	3	5
Эндокринный рак ГПЖ	5	8
Эндокринный рак 12-типерстной кишки	2	3
Другие редкие формы	8	13

Наибольшую часть исследуемых больных составили больные раком ГПЖ – 54 %.

2.7 Методика обработки материала

Полная информация о каждом больном, включенном в исследование, собрана в электронной базе данных, созданной на основе программы Microsoft Excel 2002г. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы «Statistica v10.0.0.0».

Количественные данные представлены со средним значением и стандартной ошибкой среднего для нормального распределения совокупностей.

При ненормальном распределении – медиана.

Сравнение независимых групп с нормальным распределением оценивались с помощью критерия Манна-Уитни.

χ^2 – тест использовался для сравнения относительных величин (долей, %).

Достоверность различий между группами оценивали с применением t критерия Стьюдента. Анализ проводился путем сопоставления и сравнения альтернативных групп больных по критериям выживаемости и средней продолжительности жизни. Различия считались статистически достоверными при $t \geq 1,95$, что соответствует 95% достоверного уровня различий.

Выживаемость больных в отдаленные сроки рассчитывалась методом по Kaplan-Meier. Полученные данные выживаемости сравнивались с помощью критериев: Gehan's Wilcoxon test, Log-Rank test, Cox's F-test, Cox-Mantel test, Peto-Wilcoxon test. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, т е при вероятности ошибки не более 5%. Естественно, указывались не все из выше перечисленных критериев для оценки достоверности различий, а только тот из критериев достоверности, значения которого соответствовали $p \leq 0,05$. Если значение было статистически достоверно более, чем по 1 критерию, то указывается единственный критерий из выше перечисленных, максимально приближенный к значениям, соответствующим $p = 0,05$.

Для определения факторов прогноза хирургического и комбинированного

лечения больных раком БДС использовался однофакторный и многофакторный анализ методом СОХ – регрессии.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ БДС

3.1 Сравнительные данные об уровне осложнений, летальности, частоте отдельных осложнений, кровопотере, продолжительности стандартной ГПДР, выполненной по поводу рака БДС, ГПЖ, ДХ, ДПК

Из 253 больных раком БДС 245 ГПДР была выполнена в стандартном объеме. Изучены непосредственные результаты ст.ГПДР у 245 больных раком БДС. В группу сравнения включены 302 пациента протоковым раком ГПЖ, 63 больных раком ДХ и 45 больных раком ДПК, которым ГПДР была выполнена в стандартном объеме за тот же временной период. Поскольку при раке БДС ни у одного пациента не была выполнена резекция сосудов, все больные группы сравнения также рассматривались без резекции сосудов. В зависимости от объема операции все больные раком БДС были разделены на 2 группы: 1. стандартная ГПДР; 2. Расширенная ГПДР.

В таблицах 35, 36, 37 проведено сравнение продолжительности операции и интраоперационной кровопотери у больных раком БДС и больными раком ГПЖ, ДХ и ДПК, оперированных в объеме стандартной ГПДР без резекции сосудов.

Таблица 35 — Сравнительная характеристика продолжительности операции и кровопотери у больных раком БДС и ГПЖ

		Ст ГПДР Рак БДС N = 245	Ст ГПДР Рак ГПЖ (без резекции сосудов) N = 302	P
Кровопотеря, мл	Среднее	1392 \pm 925	1422 \pm 873	0,5
	Медиана	1200	1200	
Продолжительность операции, мин	Среднее	250 \pm 78	252 \pm 60	0,6
	Медиана	240	240	

Таблица 36 — Сравнительная характеристика продолжительности операции и кровопотери у больных раком БДС и ДХ

		Ст ГПДР Рак БДС N = 245	Ст ГПДР Рак ДХ (без резекции сосудов) N = 63	P
Кровопотеря, мл	Среднее	1392±925	1314±723	0,8
	Медиана	1200	1200	
Продолжительность операции, мин	Среднее	250±78	258±68	0,3
	Медиана	240	240	

Таблица 37 — Сравнительная характеристика продолжительности операции и кровопотери у больных раком БДС и ДПК

		Ст ГПДР Рак БДС N = 245	Ст ГПДР Рак ДПК (без резекции сосудов) N = 45	P
Кровопотеря, мл	Среднее	1392±925	1554±1129	0,6
	Медиана	1200	1200	
Продолжительность операции, мин	Среднее	250±78	255±82	0,9
	Медиана	240	240	

Данные таблиц 35, 36, 37 свидетельствуют, что средняя продолжительность ст ГПДР без резекции сосудов и средний объем кровопотери достоверно не различались в сравниваемых группах. Обращает на себя внимание, что во всех сравниваемых группах медиана продолжительности операции и объема

кровопотери была одинаковой, составив 240 мин и 1200 мл, соответственно.

Сравнительная характеристика уровня осложнений, летальности и частоты отдельных осложнений больных раком БДС и раком ГПЖ, ДХ и ДПК представлены в таблицах 38 и 39, 40 и 41, 42 и 43 , соответственно.

Таблица 38 — Уровень осложнений и летальности после ст. ГПДР при раке БДС и раке ГПЖ

Непосредственные результаты	Ст ГПДР Рак БДС N = 245		Ст ГПДР Рак ГПЖ N = 302		P
	Осложнения	144 (58,8%)		173 (57,3 %)	
Летальность	24 (9,8%)		19 (6,3%)		0,18

Нет статистически достоверной разницы по уровню осложнений и летальности после ст ГПДР между больными раком БДС и ГПЖ.

Таблица 39 — Частота отдельных осложнений после ст. ГПДР при раке БДС и раке ГПЖ

Отдельные осложнения	Ст ГПДР Рак БДС N = 245		Ст ГПДР Рак ГПЖ N = 302		P
	Абс число	%	Абс число	%	
Несостоятельность ПДА	55	22,4	35	11,6	0,001
Несостоятельность БДА	22	9	29	9,6	0,92
Несостоятельность др анастомозов	3	1,2	4	1,3	0,78
Панкреонекроз	15	6,1	2	0,7	0,006
Панкреатический свищ	65	26,5	41	13,6	0,0002
Кишечный свищ	13	5,3	8	2,6	0,17

<i>Продолжение таблицы 39</i>					
Внутрибрюшной абсцесс	33	13,5	23	7,6	0,04
Кровотечение в области операции	16	6,5	11	3,6	0,18
Кровотечение из язв ЖКТ	18	7,3	19	6,3	0,75
Диарея	-	-	2	0,7	0,57
Пневмония	23	9,4	22	7,3	0,46
Сахарный диабет	2	0,8	2	0,7	0,77
Гастростаз	39	15,9	67	22,2	0,08
Спаечная непроходимость	3	1,2	-	-	0,18
Абсцесс печени	-	-	1	0,3	0,92
Пиелонефрит	1	0,4	-	-	0,92
ИМ	-	-	2	0,7	0,57
ТЭЛА	1	0,4	5	1,7	0,33
Тромбоз ВБВ/ВВ	1	0,4	-	-	0,92
Сепсис	17	6,9	13	4,3	0,25
Анастомозит	38	15,5	56	18,5	0,41
ОССН	2	0,8	3	1	0,81
Тромбоз глубоких вен н/к	1	0,4	7	2,3	0,14
Эвентрация	1	0,4	3	1	0,77
Холангит	6	2,4	9	3	0,91
Почечная недостаточность	1	0,4	2	0,7	0,86

Как видно из таблицы, панкреонекроз, несостоятельность панкреато(тико-)

дигестивного анастомоза, панкреатический свищ и внутрибрюшной абсцесс статистически достоверно чаще развивались в группе больных раком БДС, составив 6,1%, 22,4%, 26,5% и 13,5% против 0,7%, 11,6%, 13,6% и 7,6% , соответственно($p < 0,05$).

Таблица 40 — Уровень осложнений и летальности после ст. ГПДР при раке БДС и раке ДХ

Непосредственные результаты	Ст ГПДР		Р
	Рак БДС N = 245	Рак ДХ N = 63	
Осложнения	144 (58,8%)	43 (68,3%)	0,1
Летальность	24 (9,8%)	4 (6,3%)	0,28

Нет статистически достоверной разницы по частоте осложнений и послеоперационной летальности между больными раком БДС и ДХ после ст. ГПДР.

Таблица 41 — Частота отдельных осложнений после ст. ГПДР при раке БДС и раке ДХ

Отдельные осложнения	Ст ГПДР		Ст ГПДР		Р
	Рак БДС N = 245		Рак ДХ N = 63		
	Абс число	%	Абс число	%	
Несостоятельность ПДА	55	22,4	21	33,3	0,1
Несостоятельность БДА	22	9	8	12,7	0,5
Несостоятельность др анастомозов	3	1,2	-	-	0,9
Панкреонекроз	15	6,1	2	3,2	0,55
Панкреатический свищ	65	26,5	17	27	0,93

Кишечный свищ	13	5,3	-	-	0,13
Внутрибрюшной абсцесс	33	13,5	7	11,1	0,77
Кровотечение в области операции	16	6,5	2	3,2	0,48
Кровотечение из язв ЖКТ	18	7,3	5	7,9	0,91
Диарея	-	-	-	-	-
Пневмония	23	9,4	5	7,9	0,91
Сахарный диабет	2	0,8	1	1,6	0,87
Гастростаз	39	15,9	7	11,1	0,45
Спаечная непроходимость	3	1,2	-	-	0,87
Абсцесс печени	-	-	-	-	-
пиелонефрит	1	0,4	-	-	0,46
ИМ	-	-	-	-	-
ТЭЛА	1	0,4	-	-	0,46
Тромбоз ВБВ/ВВ	1	0,4	-	-	0,46
Сепсис	17	6,9	4	6,3	0,91
Анастомозит	38	15,5	7	11,1	0,5
ОССН	2	0,8	-	-	0,87
Тромбоз глубоких вен н/к	1	0,4	-	-	0,46
Эвентрация	1	0,4	-	-	0,46
Холангит	6	2,4	3	4,8	0,58
Почечная недостаточность	1	0,4	-	-	0,46

Не отмечено статистически значимой разницы в частоте отдельных

осложнений между больными раком БДС и ДХ.

Таблица 42 — Уровень осложнений и летальности после ст. ГПДР при раке БДС и раке ДПК

Непосредственные результаты	Ст ГПДР		Р
	Рак БДС N = 245	Рак ДПК N = 45	
Осложнения	144 (58,8%)	22 (48,9%)	0,29
Летальность	24 (9,8%)	5 (11,1%)	1,0

Статистически достоверной разницы по уровню осложнений и послеоперационной летальности между больными раком БДС и ДПК (без резекции сосудов) после ст ГПДР не выявлено.

Таблица 43 — Частота отдельных осложнений после ст. ГПДР при раке БДС и раке ДПК

Отдельные осложнения	Ст ГПДР Рак БДС N = 245		Ст ГПДР Рак ДПК N = 45		Р
	Абс число	%	Абс число	%	
Несостоятельность ПДА	55	22,4	6	13,3	0,24
Несостоятельность БДА	22	9	3	6,7	0,83
Несостоятельность др анастомозов	3	1,2	1	2,2	0,87
Панкреонекроз	15	6,1	4	8,9	0,72
Панкреатический свищ	65	26,5	6	13,3	0,04
Кишечный свищ	13	5,3	2	4,4	0,58
Внутрибрюшной абсцесс	33	13,5	10	22,2	0,1

Кровотечение в области операции	16	6,5	1	2,2	0,23
Кровотечение из язв ЖКТ	18	7,3	2	4,4	0,37
Диарея	-	-	1	2,2	0,16
Пневмония	23	9,4	5	11,1	0,45
Сахарный диабет	2	0,8	-	-	0,71
Гастростаз	39	15,9	6	13,3	0,43
Спаечная непроходимость	3	1,2	-	-	0,6
Абсцесс печени	-	-	-	-	-
Пиелонефрит	1	0,4	-	-	0,84
ИМ	-	-	3	6,7	0,004
ТЭЛА	1	0,4	1	2,2	0,29
Тромбоз ВВВ/ВВ	1	0,4	-	-	0,84
Сепсис	17	6,9	2	4,4	0,41
Анастомозит	38	15,5	6	13,3	0,5
ОССН	2	0,8	1	2,2	0,4
Тромбоз глубоких вен н/к	1	0,4	1	2,2	0,29
Эвентрация	1	0,4	-	-	0,84
Холангит	6	2,4	-	-	0,36
Почечная недостаточность	1	0,4	1	2,2	0,29

Панкреатический свищ развивался статистически достоверно чаще у больных раком БДС по сравнению с раком ДПК ($p < 0,05$): 26,5% и 13,3 %, соответственно. А инфаркт миокарда чаще наблюдался у больных раком ДПК ($p < 0,05$) в 6,7% случаев. Ни у одного больного раком БДС инфаркта миокарда не

было.

Таким образом, при схожести объема кровопотери, продолжительности операции, уровня осложнений, летальности, частота осложнений со стороны культы поджелудочной железы и панкреато(тико-)дигестивного соустья была наивысшей после ГПДР по поводу рака БДС и ДХ.

3.2 Сравнительные данные о кровопотере, продолжительности операции, уровне осложнений, летальности, частоте отдельных осложнений после стандартной ГПДР и расширенной ГПДР при раке БДС

Исследованы непосредственные результаты лечения 253 больных раком БДС, которые были оперированы в объеме стандартной и расширенной ГПДР: 245 и 8 больных, соответственно.

В таблице 44 представлены данные о продолжительности операции и интраоперационной кровопотере у больных, перенесших ст ГПДР и расш ГПДР.

Таблица 44 — Сравнительная характеристика продолжительности операции и кровопотери у больных раком БДС при ст ГПДР и расш ГПДР

	Ст ГПДР N = 245	Расш ГПДР N = 8	P
Кровопотеря, мл	1392±925	2563±1294	0,004
Продолжительность операции, мин	250±78	351±104	0,002

Продолжительность операции и кровопотеря были больше у пациентов, оперированных в объеме расширенной ГПДР, по сравнению со ст ГПДР, составив 351 ± 104 мин против 250 ± 78 мин и 2563 ± 1294 мл против 1392 ± 925 мл, соответственно. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Данные об уровне осложнений, летальности и частоте отдельных осложнений представлены в таблицах 45 и 46, соответственно.

Таблица 45 — Уровень осложнений и летальности после ст. ГПДР и расш. ГПДР при раке БДС

Непосредственные результаты	Ст ГПДР		Расш ГПДР		P
	N = 245		N = 8		
Осложнения	144 (58,8%)		8 (100%)		0,02
Летальность	24 (9,8%)		-		0,4

Как видно из таблицы, уровень летальности в сравниваемых группах статистически достоверно не отличался, составив в группе ст ГПДР 9,8%. В группе расш ГПДР летальности не было. Уровень послеоперационных осложнений был выше в группе расш ГПДР по сравнению со ст ГПДР, составив 100% против 58,8 %, соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 46 — Частота отдельных осложнений после стандартной и расширенной ГПДР при раке БДС

Отдельные осложнения	Ст ГПДР		Расш ГПДР		P
	N = 245		N = 8		
	Абс число	%	Абс число	%	
Кишечный свищ	13	5,3	-	-	0,37
Несостоятельность БДА	22	9	1	12,5	0,54
Несостоятельность др анастомозов	3	1,2	-	-	0,91
Панкреонекроз	15	6,1	-	-	0,61
Панкреатический свищ	65	26,5	3	37,5	0,27
Несостоятельность ПДА	55	22,4	3	37,5	0,65
Внутрибрюшной абсцесс	33	13,5	2	25	0,31

Кровотечение в области операции	16	6,5	1	12,5	0,43
Кровотечение из язв ЖКТ	18	7,3	-	-	0,55
Диарея	-	-	5	62,5	0,00001
Пневмония	23	9,4	1	12,5	0,55
Сахарный диабет	2	0,8	1	12,5	0,09
Гастростаз	39	15,9	-	-	0,26
Спаечная непроходимость	3	1,2	-	-	0,91
Абсцесс печени	-	-	-	-	-
Пиелонефрит	1	0,4	-	-	0,97
ИМ	-	-	1	12,5	0,03
ТЭЛА	1	0,4	-	-	0,97
Тромбоз ВВВ/ВВ	1	0,4	-	-	0,97
Сепсис	17	6,9	-	-	0,57
Анастомозит	38	15,5	-	-	0,27
ОССН	2	0,8	-	-	0,94
Тромбоз глубоких вен н/к	1	0,4	-	-	0,97
Эвентрация	1	0,4	-	-	0,97
Холангит	6	2,4	-	-	0,82
Почечная недостаточность	1	0,4	-	-	0,97

Частота осложнений в группе расширенной ГПДР была статистически значимо выше по сравнению с группой ст ГПДР ($p < 0,05$) за счет послеоперационной диареи и инфаркта миокарда, что составило при расширенной

ГПДР 62,5% и 12,5%, соответственно. При стандартной ГПДР указанных выше осложнений не было. Частота других осложнений в двух группах статистически достоверно не различалась, хотя обращает внимание более высокая частота несостоятельности ПДА, БДА, внутрибрюшного абсцесса, панкреатического свища, кровотечения в области операции после расш. ГПДР ($p>0,05$).

Ниже приводятся основные причины летальных исходов в раннем послеоперационном периоде у больных раком БДС, перенесших ст ГПДР. В группе расш ГПДР летальных исходов не отмечено.

Таблица 47. — Причины летальных исходов у больных раком БДС после ст ГПДР (n = 24)

Причина летального исхода	Абс число	%
Кровотечение из язв ЖКТ	2	8,3
Панкреонекроз	11	45,8
➤ Панкреонекроз+аррозивное кровотечение	➤ 4	➤ 16,7
➤ Панкреонекроз без кровотечения	➤ 7	➤ 29,2
Кровотечение из области операции	4	16,7
Сепсис	6	25
ТЭЛА	1	4,2

Наиболее частой причиной смерти в раннем послеоперационном периоде был панкреонекроз, что составило 45,8%. От сепсиса, обусловленного не панкреонекрозом, умерло 25% пациентов, от кровотечения из области операции, не связанного с панкреонекрозом, умерло 16,7%, от кровотечения из язв ЖКТ - 8,3%, от ТЭЛА - 4,2%.

Таким образом, кровопотеря и продолжительность операции у больных раком БДС при расширенной ГПДР были статистически значимо больше, чем при

ст ГПДР. Уровень осложнений в группе расш ГПДР был статистически значимо выше по сравнению с группой ст ГПДР за счет послеоперационной диареи и инфаркта миокарда в группе расширенной ГПДР. Обращает внимание: в структуре причин летальных исходов почти половина приходится на панкреонекроз. Панкреонекроз с аррозивным кровотечением стал причиной смерти каждого 6-го умершего после ст. ГПДР при раке БДС. Сепсис, не связанный с панкреонекрозом, обусловил четвертую часть всех летальных исходов.

3.3 Зависимость осложнений со стороны культи поджелудочной железы после ст ГПДР по поводу рака БДС от вида панкреатического соустья

Наиболее частой причиной осложнений у пациентов раком БДС после ст ГПДР были осложнения со стороны культи поджелудочной железы, которые также явились и самой частой причиной смерти в раннем послеоперационном периоде. Осложнения со стороны культи поджелудочной железы в виде панкреонекроза, несостоятельности соустья с культей ПЖ, панкреатического свища, помимо угрозы летального исхода, ухудшают качество жизни больных, увеличивают срок госпитализации больных и затрат на лечение, а также не дают возможности своевременно начать специальное противоопухолевое лечение в послеоперационном периоде. Очевидно – выбор адекватного панкреато(тико-)дигестивного соустья – принципиально важен в вопросе профилактики осложнений со стороны ПЖ и ПДА.

В таблицах 48 и 49 представлен анализ частоты осложнений со стороны культи поджелудочной железы в зависимости от способа обработки культи поджелудочной железы и сравнительная характеристика частоты указанных осложнений между различными видами анастомозов. У 5 пациентов был сформирован панкреаторезервуар, который применялся вначале нашего хирургического опыта, не имеет практического значения и не включен в данный анализ.

Таблица 48. — Частота развития панкреонекроза, несостоятельности соустья с ПЖ, панкреатического свища после ст.ГПДР в зависимости от способа обработки культи ПЖ

Характер анастомоза	Панкреонекроз		Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза		Панкреатический свищ	
	Абс число	%	Абс число	%	Абс число	%
Ушита «наглухо» n= 11	3	27	--		6	55
Панкреатоэнтеро n= 18	4	22	7	39	7	39
Панкреатикоэнтеро n= 89	7	8	22	25	23	26
Панкреатогастро n=4	-	-	-	-	-	-
Панкреатикогастро n=118	1	1	24	20	27	23

Таблица 49. — Сравнительная характеристика частоты развития панкреонекроза, несостоятельности соустья с ПЖ, панкреатического свища в зависимости от вида обработки культи ПЖ после ст. ГПДР

	Панкреонекроз		Несостоятельность соустья с поджелудочной железой	Панкреатический свищ	
	Частота осложнений (%) и критерий Р				
Ушита «наглухо» - панкреатоэнтеро	27	0,55		55	0,33
	22			39	
Ушита «наглухо»-панкреатикоэнтеро	27	0,08		55	0,056
	8			26	
Ушита «наглухо»-	27	0,36	-	55	0,09

пакреатогасто	0				-	
Ушита «наглухо»- панкреатикогастро	27	0,002			55	0,03
	1				23	
Панкреатоэнтеро — Панкреатикоэнтеро	22	0,09	39	0,17	39	0,20
	8		25		26	
Панкреатоэнтеро — Панкреатогасто	22	0,42	39	0,19	39	0,19
	0		0		0	
Панкреатоэнтеро — Панкреатикогастро	22	0,001	39	0,08	39	0,12
	1		20		23	
Панкреатикоэнтеро — Панкреатогасто	8	0,73	25	0,33	26	0,31
	-		-		-	
Панкреатикоэнтеро - Панкреатикогастро	8	0,01	25	0,28	26	0,37
	1		20		23	
Панкреатогасто — Панкреатикогастро	-	0,97	-	0,41	-	0,36
	1		20		23	
Панкреатикодигестивный — Панкреатодигестивный	4	0,02	22	0,22	24	0,29
	18		32		32	

При ушитой «наглухо» культе поджелудочной железы панкреатический свищ и панкреонекроз развивались чаще – 55% и 27%, соответственно. Панкреонекроз развивался статистически значимо чаще у пациентов с сформированным панкреатодигестивным анастомозом по сравнению с панкреатикодигестивным соустьем ($p=0,02$). Также панкреонекроз статистически значимо чаще развивался при ушитой «наглухо» ПЖ по сравнению с панкреатикогастроанастомозом ($p=0,0018$), панкреатоэнтеро- по сравнению с панкреатикогастроанастомозом ($p=0,001$), панкреатикоэнтеро- по сравнению с

панкреатикогастроанастомозом ($p=0,01$). Панкреатический свищ статистически достоверно чаще развивался при ушитой наглухо ПЖ по сравнению с панкреатикогастроанастомозом ($p=0,03$). При сравнении остальных видов анастомозов попарно статистически достоверной разницы не получено ($p>0,05$). Ввиду малого количества наблюдений панкреатогastroанастомоза (4 наблюдения) и отсутствия достоверных различий по частоте осложнений со стороны ПЖ с группой больных, которым сформирован панкреатикогастроанастомоз (118 наблюдений), наиболее предпочтительным видом соустья с поджелудочной железой на реконструктивном этапе ГПДР у больных раком БДС является панкреатикогастроанастомоз. При отсутствии визуально определяемого главного панкреатического протока и, таким образом, невозможности сформировать панкреатикогастроанастомоз следует отдать предпочтение панкреатогastroанастомозу. Ушивание культи ПЖ «наглухо» применялось лишь вначале нашего хирургического опыта при отсутствии визуализации панкреатического протока. В настоящее время не используется в связи с высоким риском развития осложнений и низкой функциональности данного вида обработки культи ПЖ и имеет лишь историческое значение.

3.4 Частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы в зависимости от результатов ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы у больных, перенесших ГПДР по поводу рака различных локализаций

Другим после формирования соустья с ПЖ фактором, влияющим на частоту осложнений со стороны ПЖ, является так называемая «мягкость» паренхимы ПЖ. Для количественной оценки мягкости поджелудочной железы больным раком различных локализаций билиопанкреатодуоденальной области была выполнена ультразвуковая эластометрия. «Мягкость» паренхимы поджелудочной железы оценивалась по скорости сдвиговой волны, которая измерялась в м/с.

Предоперационная эластометрия поджелудочной железы была выполнена 61 пациенту. Все пациенты были разделены на 2 группы: с осложнениями и без

них. Были проанализированы показатели скорости сдвиговой волны в 2-х группах на уровне перешейка (таблица 50).

Таблица 50. — Показатели скорости сдвиговой волны на уровне перешейка поджелудочной железы в группах с осложнениями и без них

Значение сдвиговой волны, м/с	Есть осложнения N=19	Нет осложнений N=42	P
Среднее значение	1,68±0,67	1,87±0,74	0,36
Max	3,49	3,5	
Min	0,63	0,68	
Медиана	1,39	1,84	

Показатели сдвиговой волны были меньше в группе с осложнениями со стороны культи ПЖ по сравнению с группой без осложнений, хотя статистически достоверной разницы между этими показателями достигнуто не было.

Значение сдвиговой волны, равное 1,77 м/с было взято как граница между «мягкой» и «твердой» паренхимой поджелудочной железы. Пациенты, с показателями сдвиговой волны меньше 1,77 м/с были отнесены в группу «мягкой» ПЖ, а больше или равное 1,77 м/с – «твердой». Распределение по группам представлено в таблице 51.

Таблица 51. — Распределение больных в зависимости от «мягкости» паренхимы ПЖ

«Мягкая» паренхима ПЖ	«Твердая» паренхима ПЖ
33 (54%)	28 (46%)

Как видно из таблицы, больных с «мягкой» паренхимой поджелудочной железы было больше: 54% против 46%.

В таблице 52 представлена данные о частоте осложнений со стороны культи

поджелудочной железы (панкреонекроз, несостоятельность соустья с ПЖ, панкреатический свищ) после ПДР у 61 больного в зависимости от различных локализаций рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

Таблица 52. — Частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы (панкреонекроз, несостоятельность соустья с ПЖ, панкреатический свищ) после ПДР в зависимости от различных локализаций рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны

Диагноз N = 61	Осложнения	
	Абсолютное количество	%
Рак ГПЖ n = 34	7	21
Рак БДС n = 9	3	33
Рак дистального холедоха n = 6	2	33
Рак 12-типерстной кишки n=5	3	60
Другие редкие формы n = 7	6	86

Как видно из таблицы, больше всего осложнений было у больных раком 12-типерстной кишки и с другими редкими формами, составив 60% и 86%, соответственно. У больных раком ГПЖ частота осложнений составила 21%, что было статистически достоверно меньше, чем у больных 12-типерстной кишкой и другими редкими формами, $p= 0,048$ и $p= 0,002$, соответственно ($p<0,05$). У больных раком БДС и дистального холедоха частота осложнений составила по 33%, что несколько выше, чем при раке ГПЖ, и меньше, чем при раке 12-типерстной кишки и других редких формах, хотя статистически достоверной разницы получено не было ($p\geq 0,05$).

В таблице 53 представлено разделение пациентов в зависимости от

локализации рака на 2 группы: пациентов с «мягкой» и «твердой» паренхимой ПЖ

Таблица 53. — Частота «мягкой» и «твердой» паренхимы поджелудочной железы у больных раком билиопанкреатодуоденальной области различных локализаций

	«Мягкая» ПЖ	«Твердая» ПЖ	P
Диагноз			
Рак ГПЖ n = 34	15 (44%)	19 (56%)	0,23
Рак БДС n = 9	5 (56%)	4 (44%)	0,5
Рак дистального холедоха n = 6	4 (67%)	2 (33%)	0,28
Рак 12-типерстной кишки n=5	4 (80%)	1 (20%)	0,1
Другие редкие формы n = 7	5 (71%)	2 (29%)	0,14

По данным таблицы видно, что «мягкая» паренхима поджелудочной железы встречается несколько чаще при раке БДС, 12-типерстной кишки, дистального холедоха и других редких формах, составив 56%, 80%, 67% и 71%, хотя статистически достоверной разницы нет ($p > 0,05$). А при раке ГПЖ «твердая» паренхима ПЖ встречается несколько чаще, чем «мягкая»: 56% против 44%. , однако различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

В таблице 54 представлена частота встречаемости всех и отдельных осложнений со стороны культи ПЖ (панкреонекроз, несостоятельность соустья с ПЖ, панкреатический свищ) в зависимости от «мягкости» паренхимы ПЖ и независимо от локализации опухоли.

Таблица 54. — Частота встречаемости осложнений со стороны культи ПЖ в зависимости от «мягкости» ее паренхимы

Осложнение	«Мягкая» ПЖ N = 33	«Твердая» ПЖ N = 28	P
Все осложнения	14 (42%)	5 (18%)	0,036
Панкреонекроз	2 (6%)	-	0,29
Несостоятельность соустья с поджелудочной железой	14 (42%)	4 (14%)	0,016
Панкреатический свищ	14 (42%)	5 (18%)	0,036
ПС типа В	11 (33%)	5 (18%)	0,14
ПС типа С	3 (9%)	-	0,15

Как видно из таблицы, осложнения со стороны культи поджелудочной железы вне зависимости от локализации опухоли при «мягкой» паренхиме ПЖ отмечены у 42% больных против 18 % у пациентов с «твердой» паренхимой ПЖ. Разница статистически достоверна ($p=0,036$). Причем панкреонекроз и панкреатический свищ тип С по ISGPF 2016 возникали лишь у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ.

Таким образом, пациенты со скоростью сдвиговой волны менее 1,77 м/с на уровне перешейка ПЖ, входят в группу повышенного риска развития осложнений со стороны культи ПЖ и ее соустья. Ультразвуковая эластометрия позволяет дать количественную оценку «мягкости» паренхимы поджелудочной железы, что особенно важно для разграничения пациентов с пограничными показателями скорости сдвиговой волны ПЖ. Высокий уровень развития осложнений со стороны культи поджелудочной железы у больных раком БДС удлиняет послеоперационный период, увеличивает затраты на лечение и увеличивает срок

начала проведения адьювантной химиотерапии, что особенно важно, как будет показано ниже, у больных панкреато-билиарным типом рака БДС, а также может привести к развитию панкреонекроза и смерти в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим важно определять «мягкость» паренхимы ПЖ на дооперационном этапе для решения вопроса о проведении неоадьювантной химиотерапии у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАКА БДС

Важной частью исследования явилось патологоанатомическое изучение удаленных препаратов.

Патологоанатомическое исследование удаленного препарата в результате ПДР вне зависимости от локализации опухоли осуществлялось по определенному протоколу и включало в себя нижеследующее.

1. Подробное макроскопическое описание с указанием максимального размера опухоли (в сантиметрах): макроскопически определяемой инвазии поджелудочной железы, макроскопически определяемой инвазии общего желчного протока, внеорганный ретроперитонеальной инвазии с указанием области макроскопически определяемой инвазии, инвазии сосудов (ВБВ, ВВ, ОПА, ВБА), поражения регионарных (N1) и юкстарегинарных (N2) лимфоузлов с предположительным, по макроскопическим признакам, характером поражения: явное, сомнительное, отсутствует.

2. Микроскопическое исследование удаленного препарата. Определялась микроскопическая форма удаленного препарата, степень дифференцировки, инвазия в поджелудочную железу и общий желчный проток, ретроперитонеальная инвазия, края резекции поджелудочной железы, гепатикохоледоха, желудка и тощей кишки, периневральная инвазия, микроскопическое подтверждение инвазии крупных сосудов, если выполнена их резекция.

3. Микроскопическое исследование лимфоузлов регионарного и, если выполнялась расширенная ГПДР, юкстарегинарного лимфоколлекторов. В каждой группе указывается количество макроскопически выявленных лимфоузлов, из них – микроскопически подтвержденных и, наконец, - метастатически измененных лимфоузлов, так как есть наблюдения прямой инвазии регионарных лимфоузлов первичной опухолью.

Нами был выполнен пересмотр гистологических препаратов и проведено

иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала у 142 из 253 больных. Изначально тип опухоли БДС был определен с использованием световой микроскопии. В сомнительных случаях было выполнено ИГХ исследование с использованием следующих маркеров: СК 7, СК 20, В-catenin, Cdx2, MUC1 и MUC2. Таких во всей исследуемой популяции 34: 9 – с интестинальным типом, 15 – панкреатобилиарным и 10 – неопределенным.

Гистологические и ИГХ характеристики интестинального типа рака БДС

Интестинальный тип аденокарциномы БДС характеризуется наличием простых или криброзоподобных тубулярных желез, формирующих нередко солидные поля. Железы выстланы атипичным цилиндрическим эпителием, в некоторых случаях содержащих бокаловидные клетки.

Опухоль была отнесена к интестинальному типу, если наблюдалась более или менее выраженная экспрессия СК 20, В-catenin, CDX 2, MUC 2, в меньшей степени MUC1.

Гистологические и ИГХ характеристики панкреато-билиарного типа рака БДС

Панкреатобилиарный тип характеризуется выраженной десмопластической стромой, в которой располагаются железы, выстланные однослойным кубическим или цилиндрическим эпителием с признаками более выраженной атипии, чем при интестинальном типе. Железы могут формировать папиллярные структуры, в менее дифференцированных опухолях клетки образуют небольшие солидные пласты

Для панкреато-билиарного типа рака БДС характерна экспрессия СК 7 и MUC1. Для ПБТ экспрессия СК 20 и MUC 2 не характерна.

Распределение больных с разными гистологическими типами с учетом световой микроскопии и проведенного ИГХ исследования представлены в таблице 55.

Таблица 55. — Гистологический тип опухоли у больных раком БДС, подтвержденный по ИГХ

Гистологические типы n = 142	Количество больных	
	Абсолютное количество	%
Интестинальный	71	50
Панкреато-билиарный	65	46
Нейроэндокринный	6	4

Количество пациентов с интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС было примерно одинаковым, с незначительным преобладанием пациентов с интестинальным типом рака БДС: 50% и 45,8 %, соответственно.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено 34 из 142 пациентов. При проведении ИГХ исследования из 9 пациентов, у которых при световой микроскопии был определен интестинальный тип опухоли, 5 пациентам был выставлен панкреато-билиарный тип, в то время как у всех 15 пациентов с панкреато-билиарным типом, после ИГХ исследования панкреато-билиарный тип опухоли был подтвержден. Данные представлены в таблице 56.

Таблица 56. — Результаты уточнения гистологического типа опухоли после проведенного ИГХ исследования

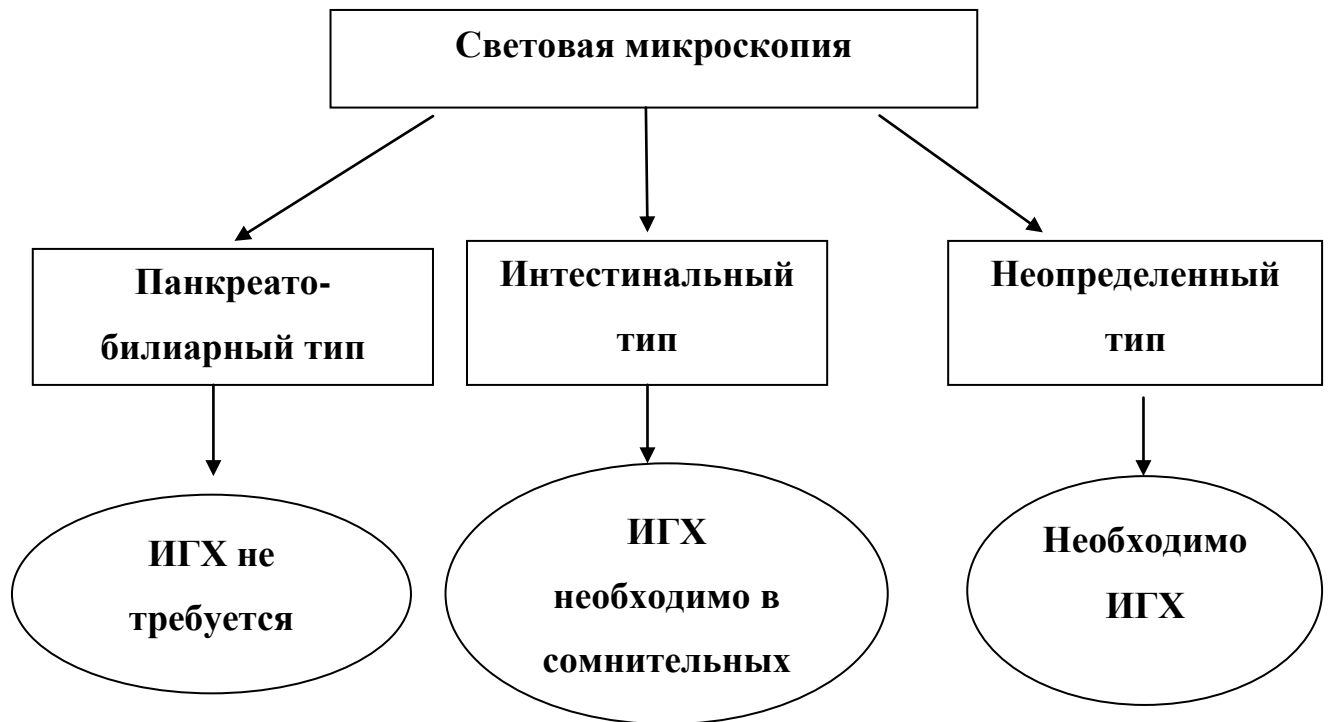
Тип опухоли	До ИГХ	После ИГХ
Интестинальный	9	4 (44%)
Панкреато-билиарный		5 (56%)
НЭО		-
Панкреато-билиарный	15	15 (100%)
Интестинальный		-
НЭО		-
Неопределенный	10	
Интестинальный		3 (30%)
Панкреато-билиарный		5 (50%)
НЭО		2 (20%)

Таким образом, у 56% пациентов с интестинальным типом рака БДС тип опухоли был изменен на панкреато-билиарный, в то время как у всех пациентов с панкреато-билиарным типом рака БДС после проведенного ИГХ исследования тип опухоли не изменился ($p < 0,05$). При неопределенном типе рака БДС панкреато-билиарный тип рака БДС был выявлен у 50%, интестинальный у 30% и в 20% - нейроэндокринный.

Учитывая все вышеперечисленное, а также, как будет показано в следующей главе, различающиеся показатели выживаемости после хирургического и комбинированного лечения больных раком БДС, предлагается следующий алгоритм при проведении патоморфологического исследования у больных раком БДС (схема 2).

1. Проведение стандартного патоморфологического исследования с определением типа рака БДС с использованием световой микроскопии.
2. При выявлении панкреато-билиарного типа рака БДС диагноз можно считать установленным.
3. При выявлении интестинального типа рака БДС в сомнительных случаях рекомендовано проведение ИГХ исследования для уточнения типа опухоли.
4. При низкодифференцированных опухолях и неопределенном типе рака БДС ИГХ исследование обязательно.

Схема 2 — Алгоритм определения типа рака БДС



Ниже приведена патоморфологическая характеристика больных раком БДС в зависимости от типа опухоли: таблицы 57 и 58.

Таблица 57. — Патоморфологическая характеристика больных интестинальным типом рака БДС (n = 71)

Патоморфологическая характеристика	Абсолютное количество	% от общего количества	p
T1/T2	33	46	0,25
T3/T4	38	54	
N0	50	70	0,00001
N1	21	30	
M0	70	99	0,00001
M1	1	1	
Стадия IA/IB	30	42	0,00001
IIA/IB, III	39	55	
IV	2	3	

G1/G2	61	86	0,00001
G3/Gсмешанная	10	14	
Ретроперитонеальная инвазия	48	68	0,00001
нет			
есть	23	32	
Периневральная инвазия			0,00001
- нет	52	73	
- есть	4	6	
- не известно	15	21	
R0	70	99	0,00001
R1	-	-	
R2	1	1	

Как видно из таблицы, больных с T1/T2 и T3/T4 было примерно одинаково 46 и 54 %, соответственно. Статистически достоверно чаще больные интестинальным типом рака БДС имели следующие патоморфологические характеристики:

1. N0
2. M0
3. Стадия I-III
4. G1/G2
5. Отсутствие ретроперитонеальной инвазии
6. Отсутствие периневральной инвазии
7. R0

Таблица 58. — Патоморфологическая характеристика больных панкреато-билиарным типом рака БДС. N = 65

Патоморфологическая характеристика	Абсолютное количество	% от общего количества	p
T1/T2	2+16 = 18	28	0,00001
T3/T4	23+24=47	72	
N0	35	54	0,24
N1	30	46	
M0	57	88	0,00001
M1	8	12	
Стадия IA/IB	16	25	0,00001
IIA/IIБ, III	41	63	
IV	8	12	0,06 (Ia/Ib – IV)
G1/G2	49	75	0,00001
G3/G смешанная	10	15	
Нет ретроперитонеальной инвазии	41	63	0,0024
Ретроперитонеальная инвазия есть	24	37	
Периневральная инвазия			0,00001
- нет	38	59	
- есть	10	15	
- не известно	17	26	
R0	60	92	0,00001
R1	3	5	
R2	2	3	0,5 (R1 vs R2)

По данным таблицы, больные панкреато-билиарным типом рака БДС статистически достоверно чаще имели следующие патоморфологические характеристики:

1. T3/T4
2. M0
3. Стадия II-III
4. G1/G2
5. Отсутствие ретроперитонеальной инвазии
6. Отсутствие периневральной инвазии
7. R0

В таблице 59 представлена сравнительная характеристика частоты встречаемости отдельных патоморфологических характеристик больных интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС.

Таблица 59. — Сравнительная патоморфологическая характеристика больных интестинальным и панкреатобилиарным типами рака БДС

Патоморфологическая характеристика	Интестинальный тип. N = 71		Панкреато-билиарный тип N = 65		P
	Абсолютное количество	% от общего количества	Абсолютное количество	% от общего количества	
T1/T2	33	47	18	28	0,04
T3/T4	38	54	47	72	0,04
N0	50	70	35	54	0,07
N1	21	30	30	46	0,07
M0	70	99	57	88	0,01

M1	1	1	8	12	0,01
Стадия IA/IB	30	42	16	25	0,047
IIA/IIБ, III	39	55	41	63	0,43
IV	2	3	8	12	0,04
G1/G2	61	86	49	75	0,09
G3/G смешанная	10	14	10	15	0,51
Ретроперит онеальная инвазия нет	48	68	41	63	0,71
есть	23	32	24	37	0,71
Перинев- ральная инвазия - нет	52	73	38	59	0,1
- есть	4	6	10	15	0,06
- не известно	15	21	17	26	0,63
R0	70	99	60	92	0,09
R1	-	-	3	5	0,11
R2	1	1	2	3	0,47

При сравнении патоморфологических характеристик больных интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС было выявлено следующее. Больных с T1/T2 было больше в группе интестинального типа по сравнению с панкреато-билиарным типом: 47% и 28%, соответственно ($p < 0,05$), в то время как больные с T3/T4 чаще встречались в группе панкреато-билиарного типа рака БДС по сравнению с интестинальным: 72% и 54%, соответственно ($p < 0,05$). В группе интестинального типа рака БДС по сравнению с панкреато-билиарным стадия IA/IB и M0 встречались статистически достоверно чаще – 42% против 25% и 99% против 88%, соответственно, - а стадия IV и M1 встречались реже, составив: 3% против 12% и 1% против 12%, соответственно ($p < 0,05$). По остальным патоморфологическим характеристикам статистически значимых различий отмечено не было. Следует отметить более высокую частоту наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах в группе панкреато-билиарного типа рака БДС по сравнению с интестинальным – 46% и 30%, соответственно, хотя разница статистически недостоверна ($p = 0,07$).

В таблице 60 представлена частота синдрома механической желтухи в зависимости от категории T у больных интестинальным, панкреато-билиарным типами рака БДС, а также в объединенной группе.

Таблица 60 — Частота синдрома механической желтухи в зависимости от категории T у больных интестинальным, панкреато-билиарным типами рака БДС, а также в объединенной группе

	Интестинальный тип n = 71	Панкреато-билиарный тип n = 65	P	Вся группа N = 247
T 1	1(17%) из 6	2(100%) из 2	0,11	4(36%) из 11
T2	17 (63%) из 27	14(88%) из 16	0,08	60 (68%) из 88
T3	11(73%) из 15	21 (91%) из 23	0,15	66(83%) из 80
T4	20(87%) из 23	20 (83%) из 24	0,52	57(84%) из 68

Как видно из таблицы, статистически достоверной разницы в частоте этого синдрома между больными интестинальным и панкреато-билиарным типами рака

БДС в зависимости от критерия Т не было, однако синдром механической желтухи в группе интестинального типа рака БДС и в объединенной группе возникал чаще у больных с Т3/Т4 по сравнению с Т1/Т2, составив: 82% против 55% и 83% против 65%, соответственно ($p < 0,05$). В группе панкреато-билиарного типа рака БДС статистически достоверной разницы между указанными подгруппами не было.

Также обращает внимание факт: в группе ИТ и в общей группе больных раком БДС с категорией Т1 синдром механической желтухи встречается относительно нечасто – 17-36%, а при категории первичной опухоли Т2 и выше – более чем у половины больных!

Таким образом, для ПБТ рака БДС, в сравнении с ИТ, характерны патоморфологические признаки более выраженной распространенности заболевания к моменту начала лечения: чаще встречаются Т3/Т4, N1, M1, II-III и IV стадии, ретроперитонеальная инвазия, периневральная инвазия, R1 и R2. По следующим характеристикам различия носят статистически достоверный характер: Т3/Т4, M1, IV стадия.

Таким образом, можно констатировать:

1. В группе панкреато-билиарного типа рака БДС синдром механической желтухи развивался чаще, чем в группе интестинального типа рака БДС при всех градациях категории Т, хотя различия статистически недостоверны.
2. Градации категорий Т1 и Т2 могут сопровождаться синдромом механической желтухи.
3. В группе интестинального типа рака БДС частота механической желтухи при Т1 17%, что достоверно ниже ($p = 0,003$) частоты механической желтухи при Т4 (87%) и достоверно не отличается от Т2 и Т3, хотя частота механической желтухи при Т2 и Т3 выше – 63% и 73%, соответственно. То есть с ростом Т от Т1 до Т4 частота механической желтухи возрастает в группе интестинального типа рака БДС и в объединенной группе.

ГЛАВА 5 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА

5.1 Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от демографических характеристик

Всего за рассматриваемый период проведено лечение 247 больных экзокринным раком большого дуоденального сосочка, перенесших хирургическое лечение в объеме стандартной или расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР). Еще 6 пациентов с эндокринным раком большого дуоденального сосочка, которые в данный анализ не были включены из-за разной биологии опухолей.

В течение 5 лет удалось проследить 185 (75%) пациентов, 3-х лет – 204 (83%), 1 года – 222 (90%). В таблице 61 представлены данные об общей выживаемости больных экзокринным раком большого дуоденального сосочка, перенесших хирургическое лечение.

Таблица 61. — Общая выживаемость больных раком БДС (n = 247)

1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана
82 \pm 3%	64 \pm 3%	54 \pm 3%	50 \pm 4%	44 \pm 4%	44 мес

Как видно из таблицы, 5-тилетняя выживаемость больных, перенесших хирургическое лечение, составила 44 \pm 4%. Медиана 44 месяца. Максимальная продолжительность жизни составила 299 месяцев (24 года и 11 месяцев).

Проанализирована общая выживаемость больных в зависимости от пола (таблица 62).

Таблица 62. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от пола

Пол	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Мужской n = 125	83±4%	67±5%	61±5%	56±5%	50±5%	60 мес	0,02
Женский n= 122	80±4%	59±5%	46±5%	42±5%	36±5%	30 мес	

Показатели выживаемости у мужчин статистически достоверно выше, чем у женщин, с медианой у мужчин 60 месяцев, у женщин 30 месяцев ($p=0,02$). Данный факт может свидетельствовать как о более агрессивном течении данного вида рака у женщин, так и о влиянии других факторов на выживаемость и требует проведения многофакторного анализа.

В таблице 63 представлена общая выживаемость пациентов в разных возрастных группах. Рассмотрены возрастные группы моложе и старше 50 лет и моложе и старше 70 лет.

Таблица 63. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от возраста.

Возраст	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
≤50 лет n = 56	83±5%	62±7%	44±7%	37±7%	34±7%	32 мес	0,15
>50 лет n= 191	81±3%	64±4%	56±4%	52±4%	46±4%	52 мес	
≤70 лет n = 228	81±3%	63±3%	54±4%	50±4%	44±4%	47 мес	0,18
>70 лет n= 19	82±10%	67±12%	48±14%	38±14%	38±14%	31 мес	

Можно констатировать, что наиболее многочисленная возрастная группа от

50 до 70 лет демонстрирует более высокие показатели выживаемости по сравнению с группой в возрасте до 50 лет и старше 70 лет, хотя различия статистически недостоверны. Указанные различия начинают проявляться и нарастают с 3-хлетнего периода.

Из демографических характеристик лишь мужской пол статистически значимо улучшал показатели выживаемости у больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение. Возраст больного на момент операции не оказал статистически значимого влияния на отдаленную выживаемость.

5.2 Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от патоморфологических характеристик

Для пересмотра и проведения ИГХ исследования был доступен операционный материал 142 больных, в результате которого все больные были разделены на 2 группы: больных интестинальным и панкреато-билиарным патоморфологическими типами рака БДС. У 6 пациентов был выявлен нейроэндокринный тип опухоли. В связи с особым клиническим течением пациентов с опухолями указанного типа, они были исключены из анализа. Общая выживаемость больных разными типами экзокринного рака БДС представлена в таблице 64 и на рисунке 1.

Таблица 64. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от патоморфологического типа опухоли

Патоморфологический тип опухоли	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Интестинальный n = 71	88 \pm 4%	82 \pm 5%	76 \pm 6%	74 \pm 6%	69 \pm 7%	110 мес	0,01
Панкреато-билиарный n= 65	77 \pm 5%	60 \pm 6%	51 \pm 7%	46 \pm 7%	39 \pm 8%	37 мес	

При анализе общей выживаемости была получена статистически

достоверная разница в выживаемости больных интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС, составив, соответственно: 1-летняя $88\pm 4\%$ и $77\pm 5\%$, 3-х летняя $76\pm 6\%$ и $51\pm 7\%$ и 5-тилетняя $69\pm 7\%$ и $39\pm 8\%$. Медиана 110 месяцев и 37 месяцев. Таким образом, выживаемость больных интестинальным типом рака БДС статистически достоверно выше по сравнению с больными панкреато-билиарным типом рака БДС на всем сроке наблюдения.

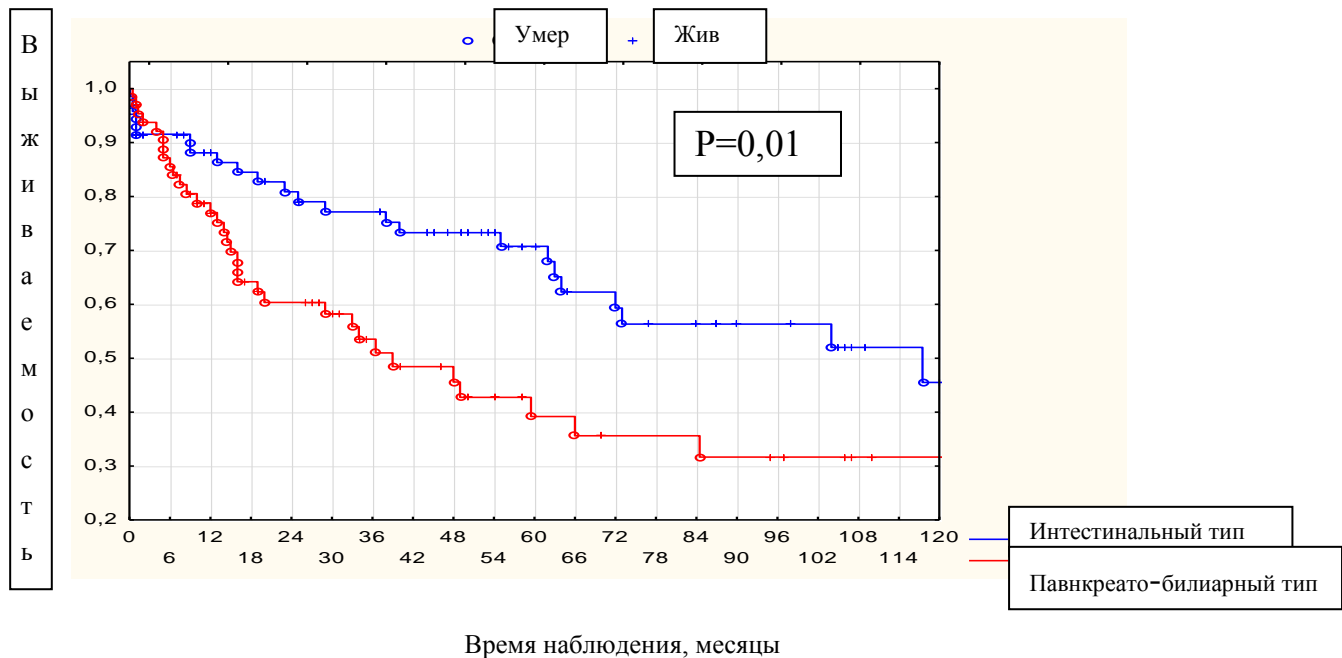


Рисунок 1. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от патоморфологического типа опухоли

Всем больным при патоморфологическом исследовании операционного материала производилось измерение опухоли. В зависимости от размеров опухоли все больные были разделены на 3 группы, в зависимости от которых была рассчитана общая выживаемость (таблица 65).

Таблица 65. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
≤ 2 см <i>n</i> = 95	86 \pm 4%	72 \pm 5%	58 \pm 5%	54 \pm 6%	49 \pm 6%	56 мес	≤ 2 см/2-4 см 0,02 ≤ 2 см/> 4 см 0,09
2-4 см <i>n</i> = 119	79 \pm 4%	56 \pm 5%	49 \pm 5%	44 \pm 5%	39 \pm 5%	33 мес	
> 4 см <i>n</i> = 30	75 \pm 8%	63 \pm 9%	53 \pm 10%	48 \pm 10%	42 \pm 10%	41 мес	

При сравнении групп попарно было выявлено, что показатели общей выживаемости пациентов с опухолью менее 2 см были статистически достоверно выше, по сравнению с показателями выживаемости пациентов с опухолью 2-4 см. При попарном сравнении других групп больных статистически достоверной разницы не получено. Медиана выживаемости составила для пациентов с опухолью менее 2 см, 2-4 см и более 4 см 56, 33 и 41 месяц, соответственно. То есть наихудшая выживаемость была у пациентов с опухолью размерами 2-4 см.

В зависимости от критерия Т все больные были разделены на 2 группы: Т1-Т2 и Т3-Т4. В таблице 66 и на рисунке 2 представлена общая выживаемость больных раком БДС в этих двух группах.

Таблица 66. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от критерия Т

Т	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Т1/Т2 <i>n</i> = 99	82 \pm 4%	70 \pm 5%	60 \pm 5%	57 \pm 5%	53 \pm 6%	64 мес	0,05
Т3/Т4 <i>n</i> = 148	80 \pm 3%	60 \pm 4%	48 \pm 4%	43 \pm 5%	37 \pm 5%	35 мес	

При разделении больных на объединенные группы T1/T2 и T3/T4 общая выживаемость в группе T1/T2 была выше по сравнению с больными T3/T4 и составила: 1-летняя $82\pm 4\%$ и $80\pm 3\%$, 3-х летняя $60\pm 5\%$ и $48\pm 4\%$, 5-тилетняя $53\pm 6\%$ и $37\pm 5\%$, медиана 64 и 35 месяцев, соответственно ($p = 0,05$).

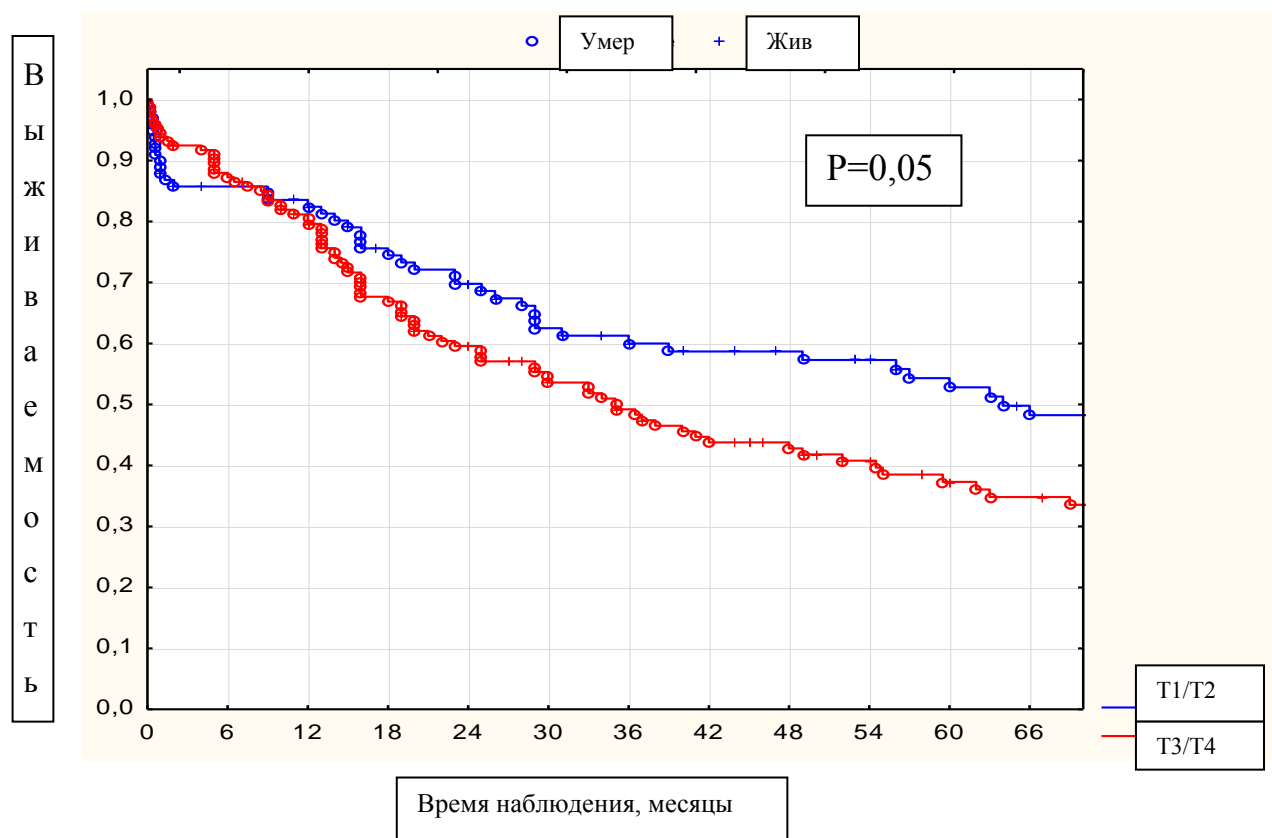


Рисунок 2. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от критерия T

Обращает внимание увеличение интервала между показателями общей выживаемости в сравниваемых группах от 1-летней до 5-тилетней выживаемости.

В таблице 67 и на рисунке 3 представлена общая выживаемость больных с метастазами в регионарных лимфоузлах и без них.

Таблица 67. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах

N	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
N0 <i>n</i> = 164	82±3%	71±4%	60±4%	56±4%	51±4%	63 мес	0,007
N1 <i>n</i> = 77	79±5%	47±6%	38±6%	34±6%	26±6%	20 мес	

По данным таблицы и рисунка общая выживаемость больных в группе N0 была статистически достоверно выше по сравнению с группой N1, составив: 1-летняя 82±3% и 79±5%, 5-тилетняя 51±4% и 26±6%. Медиана 63 и 20 месяцев, соответственно ($p < 0,05$).

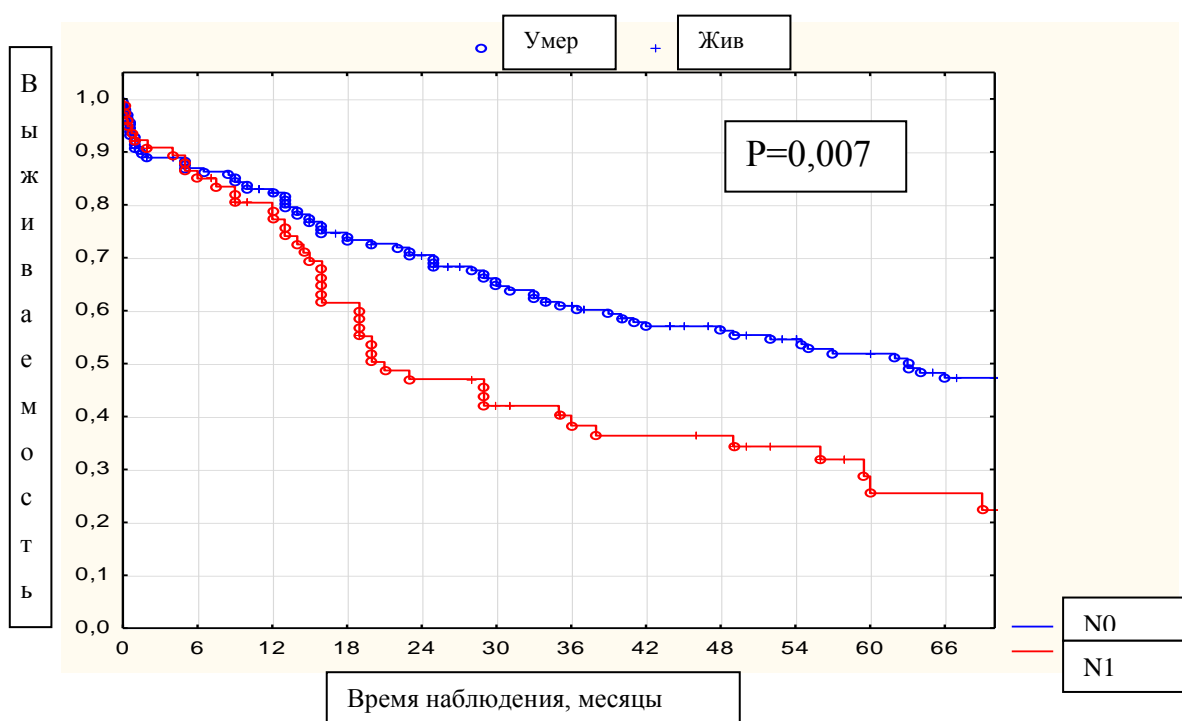


Рисунок 3. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах

В таблице 68 представлена общая выживаемость больных раком БДС с отдаленными метастазами и без них.

Таблица 68. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия отдаленных метастазов

М	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
М 0 <i>n</i> = 230	82±3%	64±3%	54±4%	51±4%	46±4%	49 мес	0,02
М 1 <i>n</i> = 17	69±12%	54±13%	37±13%	19±11%	9±8%	26 мес	

Как видно из таблицы, общая выживаемость больных в группе М0 была статистически достоверно выше по сравнению с группой М1 и составила: 1-летняя 82±3% и 69±12%, 5-тилетняя 46±4% и 9±9%. Медиана 49 и 26 месяцев, соответственно ($p < 0,05$).

Заслуживает особого внимания выявленный факт наличия 5-тилетней выживаемости (9±8%) и относительно высокой медианы общей выживаемости (26 мес) среди больных с отдаленными метастазами, перенесшими ГПДР.

Все больные разделены на 2 подгруппы: G1/G2 и G3/G смешанная (включающая обязательно G3). Проанализированы показатели выживаемости в этих двух группах (таблица 69).

Таблица 69. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от степени дифференцировки (G) опухоли

G	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
G1/G2 <i>n</i> = 165	84±3%	68±4%	56±4%	53±4%	47±4%	55 мес	0,88
G3/G смешанная <i>n</i> = 57	83±5%	59±7%	50±7%	42±7%	39±7%	36 мес	

По данным таблицы, статистически значимой разницы в общей выживаемости получено не было, однако медиана выживаемости у пациентов с G1/G2 была выше по сравнению с пациентами с G3, составив 55 и 36 месяцев, соответственно ($p=0,88$).

В таблице 70 и на рисунке 4 все больные раком БДС были разделены в зависимости от стадии опухолевого процесса по классификации TNM (7-я редакция). Поскольку выживаемость у больных II и III стадиями заболевания не отличалась с медианами выживаемости 34 и 35 месяцев, соответственно, для облегчения восприятия было принято решение объединить больных с этими стадиями в одну группу.

Таблица 70. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
IA/IB: T1-2N0M0 <i>n</i> = 83	81±4%	72±5%	66±6%	64±6%	62±6%	91 мес	I : II-III 0,01 I : IV 0,01 II-III:IV 0,11
IIA/IIIB/III: T3N0M0 T1-3N1M0 T4N0-1M0 <i>n</i> = 145	82±3%	60±4%	48±4%	44±4%	37±5%	35 мес	
IV: M1 <i>n</i> = 17	69±12%	54±13%	37±13%	19±11%	9±9%	26 мес	

При сравнении всех трех групп попарно была получена статистически

значимая разница между больными с I стадией заболевания и больными со II-III и IV стадиями заболевания ($p=0,01$). Медиана составила 91, 35 и 26 месяцев, соответственно. Выживаемость у больных со II-III и IV стадиями заболевания статистически значимо не отличалась ($p=0,11$). Таким образом, дольше всего жили пациенты, у которых на момент операции была I стадия заболевания, начиная со второго года наблюдения.

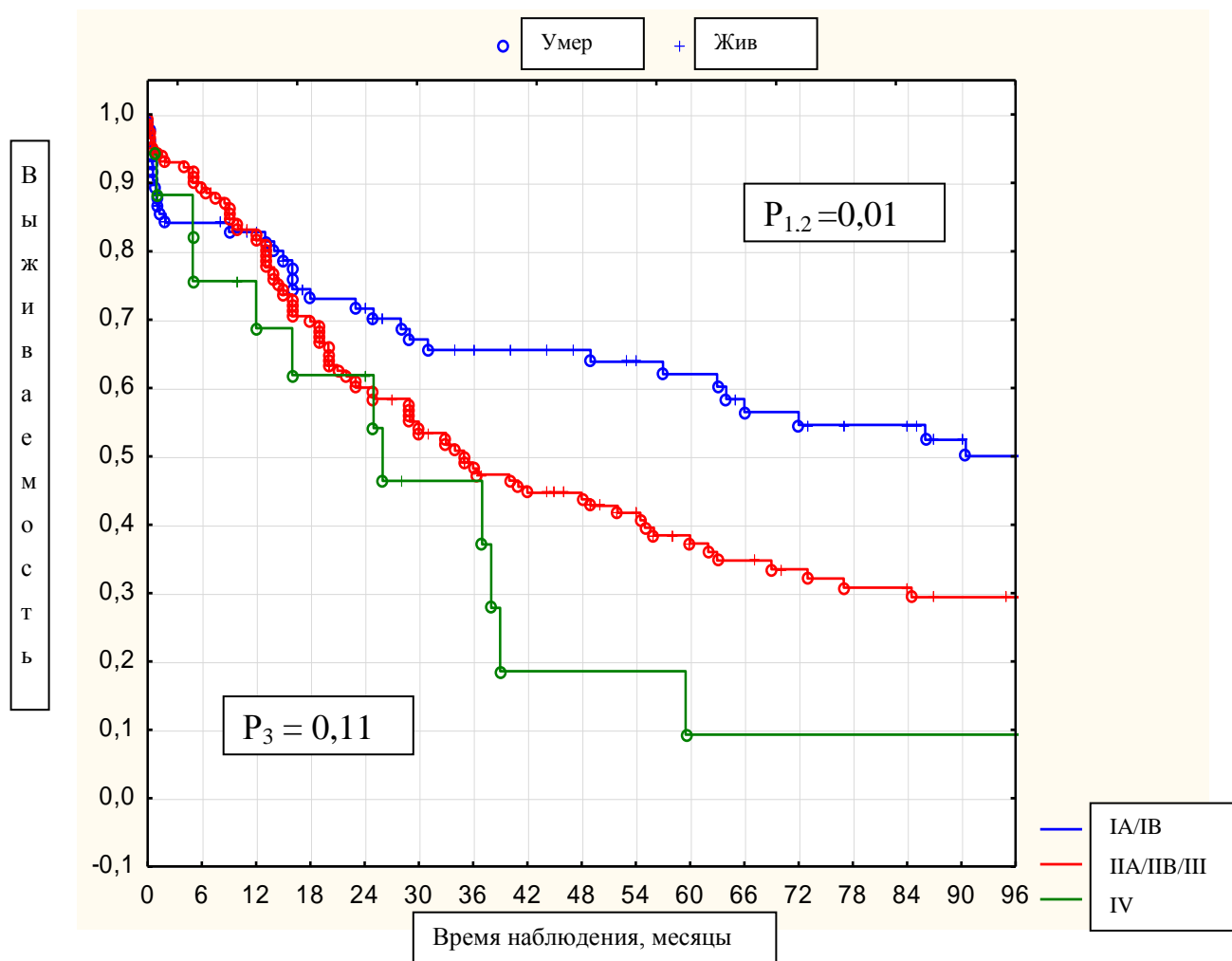


Рисунок 4. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от стадии заболевания

В таблице 71 рассмотрено, влияет ли наличие внеорганной ретроперитонеальной инвазии, то есть распространение опухолевого процесса за пределы 12-типерстной кишки на окружающую клетчатку, на выживаемость больных раком БДС.

Таблица 71. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от ретроперитонеальной внеорганный инвазии

Ретроперитонеальная инвазия	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Нет <i>n</i> = 179	83±3%	64±4%	54±4%	50±4%	45±4%	49 мес	0,55
есть <i>n</i> = 68	79±5%	62±6%	50±7%	44±7%	36±7%	37 мес	

Наличие ретроперитонеальной инвазии не оказало статистически достоверного влияния на показатели общей выживаемости у больных раком БДС ($p=0,55$).

Наличие периневральной инвазии было оценено при патоморфологическом исследовании операционного материала у 150 пациентов. В таблице 72 проанализированы показатели общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия периневральной инвазии у больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение.

Таблица 72. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от периневральной инвазии

Периневральная инвазия	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
нет <i>n</i> = 131	80±4%	62±5%	52±5%	51±5%	48±5%	49 мес	0,34
Есть <i>n</i> = 19	87±9%	69±13%	60±15%	50±15%	50±15%	51 мес	

Как видно из таблицы, наличие периневральной инвазии не оказывает влияние на общую выживаемость ($p=0,34$).

Данные об общей выживаемости среди перенесших хирургическое лечение в зависимости от наличия (R1 и R2) или отсутствия (R0) резидуальной опухоли представлены в таблице 73.

Таблица 73. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от критерия R

R	Общая выживаемость, %						P
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
R0 <i>n</i> = 240	82±3%	64±3%	54±3%	50±4%	44±4%	49 мес	R0:R1 0,82
R1 <i>n</i> = 3	50±35%						R0:R2 0,33
R2 <i>n</i> = 4	75±22%						R1:R2 0,58

Поскольку из 247 пациентов, у 240 (97,2%) была выполнена R0 резекция, достоверно оценить влияние на общую выживаемость этого показателя не представляется возможным из-за малого количества наблюдений в группе R1 и R2: 3 (1,2%) и 4 (1,6%), соответственно.

Таким образом, на отдаленную выживаемость из патоморфологических характеристик статистически достоверно влияли:

1. патоморфологический тип опухоли;
2. размер опухоли;
3. критерий T;
4. критерий N;
5. критерий M и
6. стадия заболевания.

Степень дифференцировки опухоли, ретроперитонеальная и периневральная инвазия не показали статистически значимое влияние на показатели общей выживаемости в данном исследовании.

5.3 Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от клинических характеристик

Для оценки общей выживаемости были проанализированы ряд клинических особенностей течения заболевания у больных раком БДС после хирургического лечения.

В 85% случаев диагноз рака БДС был установлен пациентам после появления механической желтухи, которая не является противопоказанием к проведению хирургического лечения и не служит критерием нерезектабельности опухолевого процесса, но в ряде случаев (длительность желтухи более 1 месяца, общий билирубин более 200 мкмоль/л) требует предварительной декомпрессии желчных протоков. В таблице 74 проанализированы показатели общей выживаемости больных раком БДС в зависимости от наличия или отсутствия синдрома механической желтухи до операции.

Таблица 74. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия синдрома механической желтухи

Синдром механической желтухи	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Нет <i>n</i> = 37	76±7%	70±8%	63±9%	59±9%	54±9%	68 мес	0,36
Есть <i>n</i> = 210	82±3%	63±4%	51±4%	47±4%	42±4%	38 мес	

Как видно из таблицы, наличие синдрома механической желтухи до операции не оказало статистически значимого влияния на показатели общей выживаемости у больных раком БДС.

Часто при механической желтухе возникает вопрос о выборе варианта билиарной декомпрессии. Так, есть мнение, что ретроградное дренирование может привести к травмированию опухоли и диссеминации опухолевого процесса. Поэтому была проведена сравнительная характеристика общей выживаемости при выполнении антеградного и ретроградного дренирования у

больных раком БДС с механической желтухой перед операцией (таблица 75).

Таблица 75 — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от варианта билиарной деконпрессии

Вариант билиарной деконпрессии	Общая выживаемость, %						р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Антеградное желчеотведение n= 72	88±4%	71±6%	64±6%	58±6%	50±7%	60	0,19
Ретроградное желчеотведение n = 54	77±6%	58±7%	45±7%	43±7%	40±8%	30	

Как видно из представленных данных, хотя выживаемость при ретроградном желчеотведении несколько ниже по сравнению с антеградным, статистически достоверной разницы между этими группами нет ($p=0,19$). Таким образом, применение ретроградного (внутреннего) желчеотведения с возможным травмированием опухоли не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость.

ГПДР выполнялась больным раком БДС в стандартном и расширенном вариантах. В таблице 76 представлена общая выживаемость больных раком БДС в этих 2-х группах.

Таблица 76. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от характера операции

Характер операции	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Ст ГПДР n = 239	82±3%	64±3%	54±3%	50±4%	45±4%	47 мес	0,32
Расш ГПДР n = 8	88±12%	50±18%	33±18%	17±15%	17±15%	19 мес	

Несмотря на то, что медиана при ст ГПДР составила 47 месяцев, а при

расширенной ГПДР 19 месяцев и показатели общей выживаемости при ст ГПДР были несколько выше, начиная с 2-х летней выживаемости, чем при расширенной ГПДР, составив: 1-летняя $82\pm 3\%$ и $88\pm 12\%$, 5-ти летняя $45\pm 4\%$ и $17\pm 15\%$, соответственно, - статистически значимой разницы между рассматриваемыми подгруппами получено не было ($p=0,32$).

Данные о продолжительности жизни больных в зависимости от объема интраоперационной кровопотери представлены в таблице 77 и на рисунке 5.

Таблица 77. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от объема кровопотери

Объем кровопотери	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
≤ 1200 мл $n = 135$	$84\pm 3\%$	$66\pm 4\%$	$57\pm 5\%$	$55\pm 5\%$	$50\pm 5\%$	49 мес	0,04
> 1200 мл $n = 111$	$78\pm 4\%$	$61\pm 5\%$	$48\pm 5\%$	$41\pm 5\%$	$36\pm 5\%$	35 мес	

При объеме интраоперационной кровопотери менее 1200 мл показатели общей выживаемости были статистически достоверно выше на всем сроке наблюдения по сравнению с группой больных, у которых интраоперационная кровопотеря составила более 1200 мл, и составили: 1-летняя $84\pm 3\%$ и $78\pm 4\%$, 5-тилетняя $50\pm 5\%$ и $36\pm 5\%$, медиана 49 и 35 месяцев, соответственно.

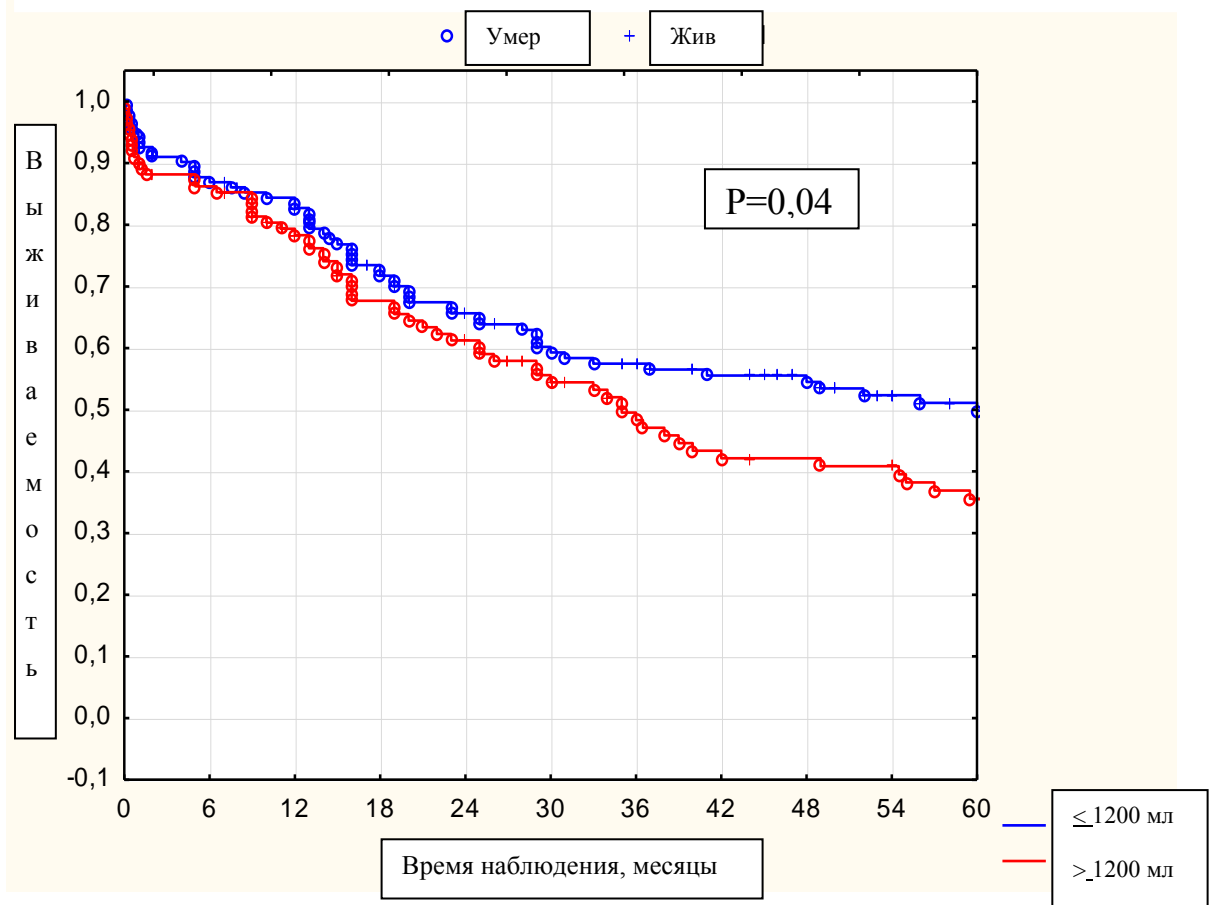


Рисунок 5. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от объема кровопотери.

Данные об общей выживаемости в зависимости от продолжительности операции представлены в таблице 78 и на рисунке 6. Все больные были разделены на 2 группы с продолжительностью операции менее и более 270 минут.

Таблица 78. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от продолжительности операции

Продолжительность операции	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
≤ 4 ч 30 мин (270 мин) <i>n</i> = 179	84±3%	68±4%	59±4%	55±4%	50±4%	49 мес	0,00003
> 4 ч 30 мин (270 мин) <i>n</i> = 65	73±6%	52±6%	37±6%	32±6%	26±6%	25 мес	

Как видно из таблицы, общая выживаемость была достоверно выше в группе пациентов, у которых продолжительность операции составила менее 270 минут, по сравнению с пациентами с продолжительностью операции более 270 минут: 1-летняя 84±3% и 73±6%, 5-летняя 50±4% и 26±6%, медиана 49 и 25 месяцев, соответственно.

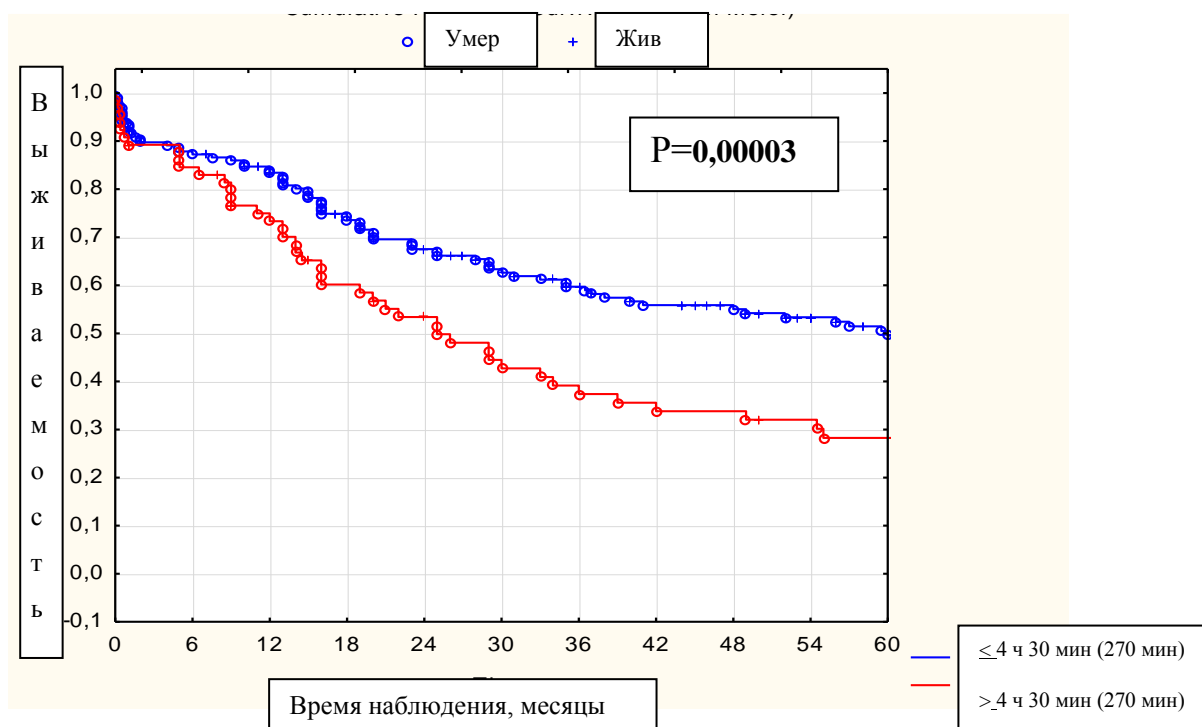


Рисунок 6. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от продолжительности операции

Проанализирована общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия или отсутствия всех осложнений. Данные о выживаемости представлены в таблице 79 и на рисунке 7.

Таблица 79. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнения в раннем п/о периоде	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Нет $n = 98$	86±4%	70±5%	58±6%	53±6%	47±6%	57 мес	0,02
Есть $n = 149$	78±3%	60±4%	51±4%	46±4%	41±4%	37 мес	

Общая выживаемость была статистически достоверно выше у пациентов без осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p=0,02$) по сравнению с пациентами, у которых осложнения были. Медиана составила 57 и 37 месяцев, соответственно.

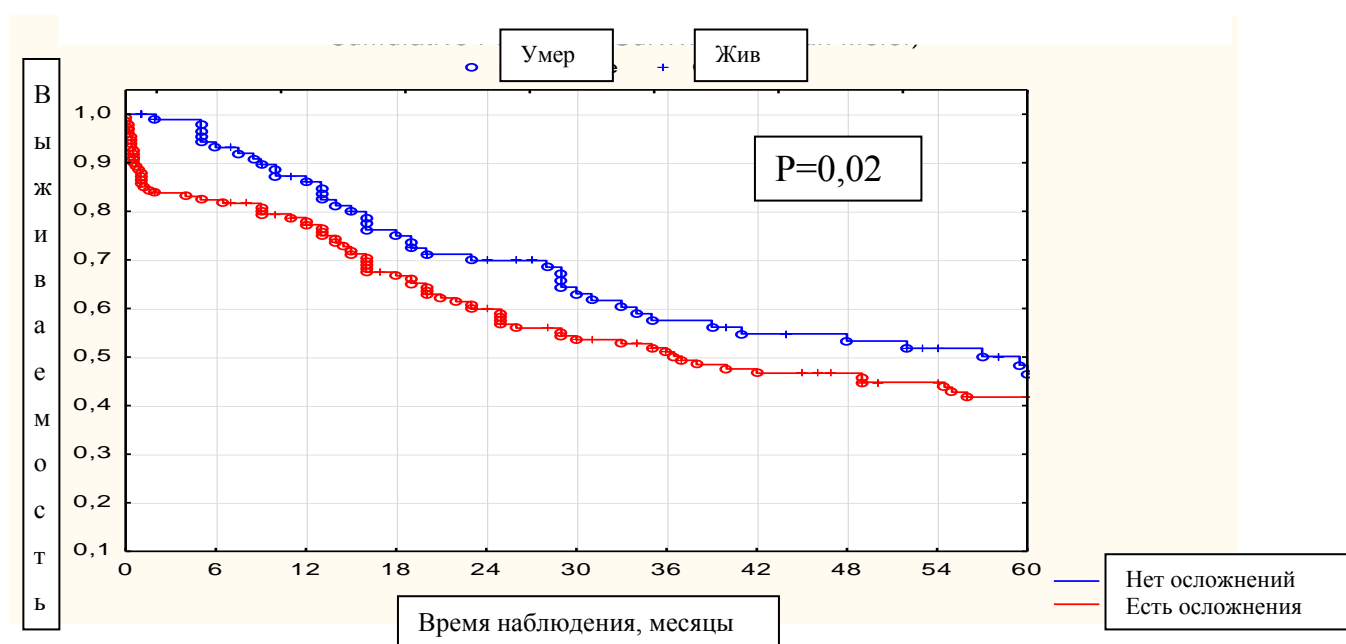


Рисунок 7. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия осложнений в раннем послеоперационном периоде

В таблице 80 и на рисунке 8 представлены данные об общей выживаемости

в зависимости от наличия или отсутствия осложнений со стороны культуры поджелудочной железы, которые включали в себя развитие одного из следующих осложнений: панкреонекроз, несостоятельность соустья с поджелудочной железой, панкреатического свища.

Таблица 80. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия осложнений со стороны культуры поджелудочной железы

Осложнения со стороны культуры ПЖ	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
нет $n = 180$	85±3%	68±4%	56±4%	53±4%	47±4%	49 мес	0,02
Есть $n = 67$	72±6%	54±6%	48±6%	39±6%	32±6%	30 мес	

Наличие осложнений со стороны культуры поджелудочной железы статистически достоверно ухудшало общую выживаемость по сравнению с пациентами, у которых этих осложнений не было ($p=0,02$), составив: 1-летняя 72±6% и 85±3%, 3-хлетняя 48±6% и 56±4%, 5-тилетняя 32±6% и 47±4%, медиана 30 и 49 месяцев, соответственно.

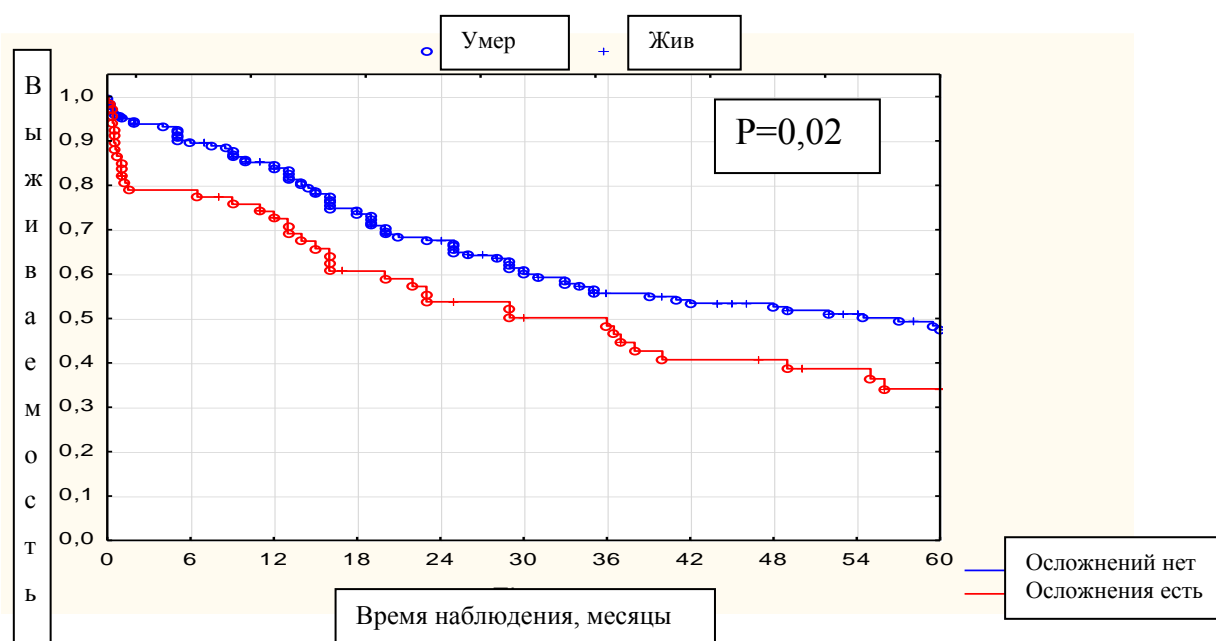


Рисунок 8. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от наличия осложнений со стороны культуры поджелудочной железы

В последние годы нами начато проведение адъювантной химиотерапии всем больным раком БДС вне зависимости от стадии заболевания и радикальности операции. В таблице 81 и на рисунке 9 представлены данные о продолжительности жизни больных раком БДС, которым было проведено хирургическое и комбинированное лечение (хирургическое+ химиотерапия). Из группы только с хирургическим лечением были исключены пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде от осложнений.

Таблица 81. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от метода лечения.

Метод лечения	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
ПДР N = 177	88±3%	67±4%	55±4%	52±4%	46±4%	52 мес	0,00001
ПДР +х/т N= 46	97±3%	87±6%	74±9%	64±10%	51±14%	60 мес	

Как видно из таблицы, при проведении комбинированного лечения показатели общей выживаемости статистически достоверно выше, по сравнению с хирургическим методом лечения, составив: 1-летняя 97±3% и 88±3%, 5-летняя 51±14% и 46±4%, медиана 60 и 52 месяца, соответственно.

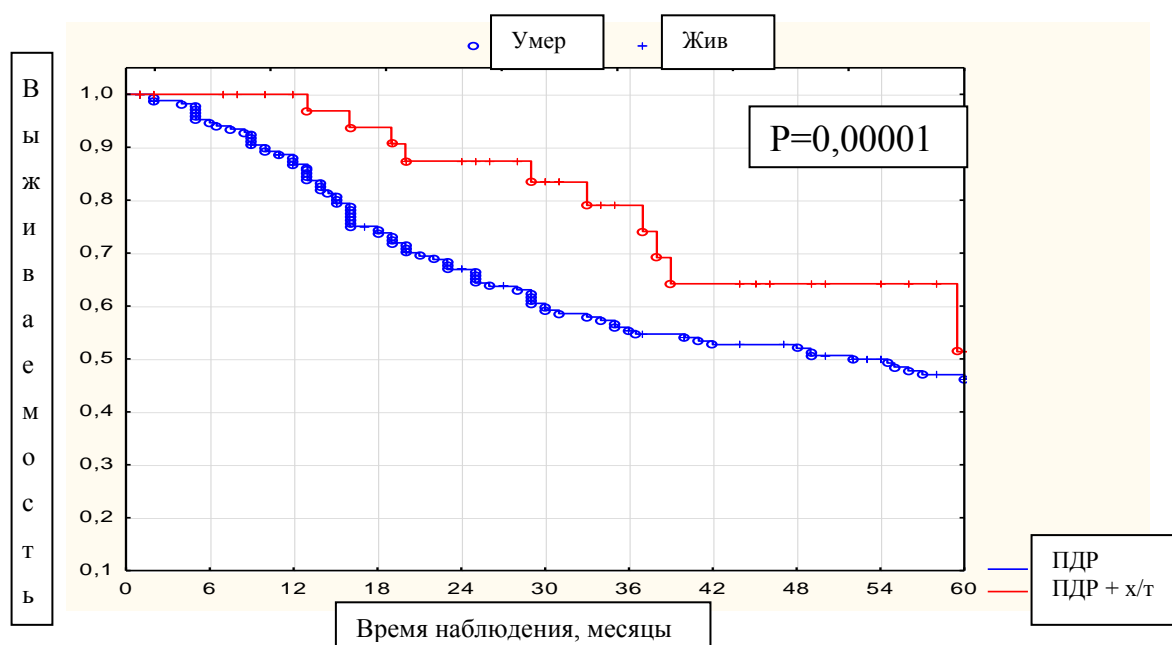


Рисунок 9. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от

метода лечения.

С учетом выполненного пересмотра операционного материала и проведенного иммуногистохимического исследования в анализ были включены 136 больных с экзокринным раком БДС. 9 больных умерли в раннем послеоперационном периоде и были исключены из анализа. Оставшиеся 127 больных были разделены на 2 типа: интестинальный (65 человек) и панкреато-билиарный (62 человека). Внутри каждого типа пациенты были разделены на 2 подгруппы: пациенты с хирургическим и комбинированным методом лечения.

Данные об общей выживаемости после хирургического и комбинированного лечения в зависимости от типа опухоли представлены в таблицах 82 и 83.

Таблица 82. — Общая выживаемость больных интестинальным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
ПДР N = 43	92 \pm 5%	83 \pm 6%	78 \pm 7%	74 \pm 7%	71 \pm 8%	Не достигнута	0,08
ПДР +х/т N= 22	100,00%	100,00%	85 \pm 10%	85 \pm 10%	63 \pm 20%	69 мес	

Несмотря на то, что показатели общей выживаемости, за исключением показателя 5-тилетней выживаемости, среди больных интестинальным типом рака БДС в группе с комбинированным лечением несколько выше по сравнению с таковым после хирургического лечения, статистически достоверной разницы достигнуто не было ($p=0,08$).

Таблица 83. — Общая выживаемость больных панкреато-билиарным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Общая выживаемость, %					Медиана	Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя		
ПДР N = 41	73±7%	57±8%	49±8%	46±8%	37±8%	35 мес	0,006
ПДР +х/т N= 21	100%	79±11%	65±15%	-	-	37 мес	

При анализе общей выживаемости у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС была достигнута статистически значимая разница в выживаемости ($p=0,006$) между группой комбинированного и хирургического лечения: 1-летняя 100% и 73±7%, 3-х летняя 65±15% и 49±8%, медиана 37 и 35 месяцев. В связи с тем, что проведение комбинированного лечения было начато в последние годы, показателей 4-х и 5-ти летней выживаемости в группе комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией пока нет (рисунок 10).

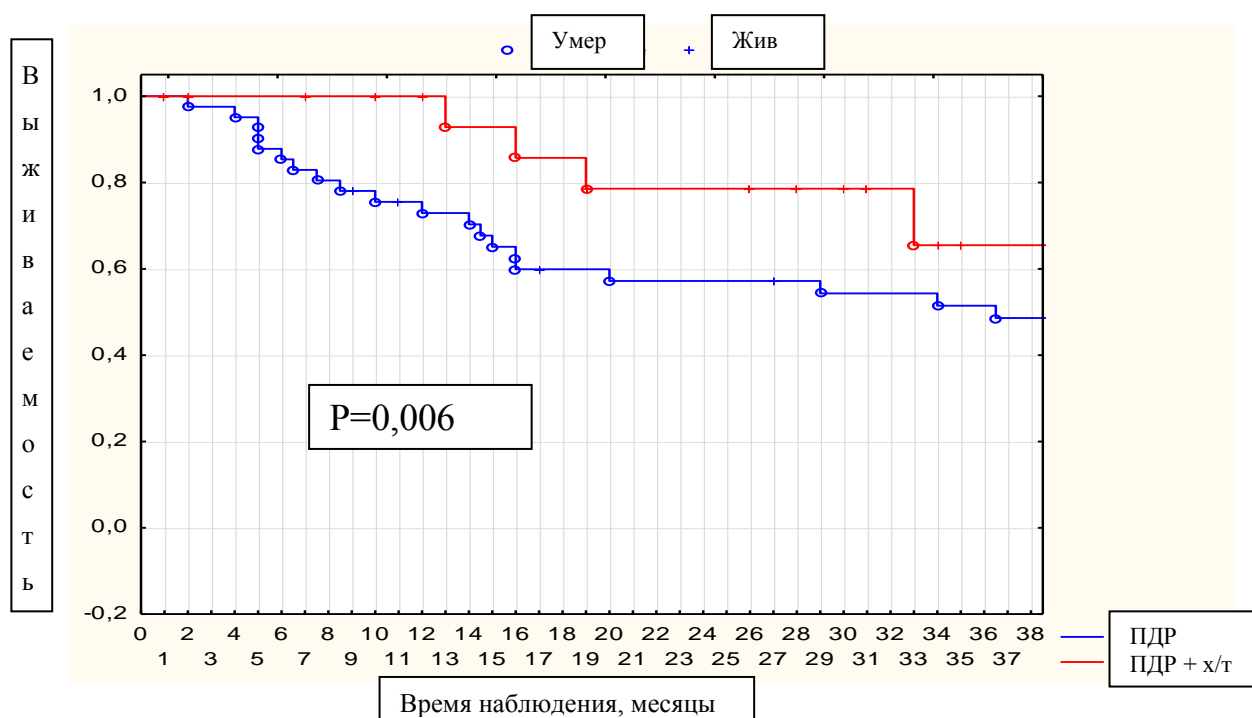


Рисунок 10. — Общая выживаемость больных панкреато-билиарным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

В таблице 84 и на рисунке 11 представлены данные об общей выживаемости больных в зависимости от сформированного соустья

поджелудочной железы с кишкой или желудком.

Таблица 84. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от вида соустья с культей поджелудочной железы

Вид соустья с культей ПЖ	Общая выживаемость, %						Р
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана	
Панкреато(тико)еюно <i>n</i> = 110	82±4%	59±5%	43±5%	39±5%	34±5%	30 мес	0,002
Панкреато(тико)гастро <i>n</i> = 120	84±3%	73±4%	68±5%	62±5%	56±5%	72 мес	

Как видно из представленных данных, общая выживаемость у пациентов, у которых соустье поджелудочной железы сформировано с желудком была выше по сравнению с пациентами, у которых реконструкция проводилась с тощей кишкой и составила: 1-летняя 84±3% и 82±4%, 5-тилетняя 56±5% и 34±5%, медиана 72 и 30 месяцев, соответственно ($p=0,002$).

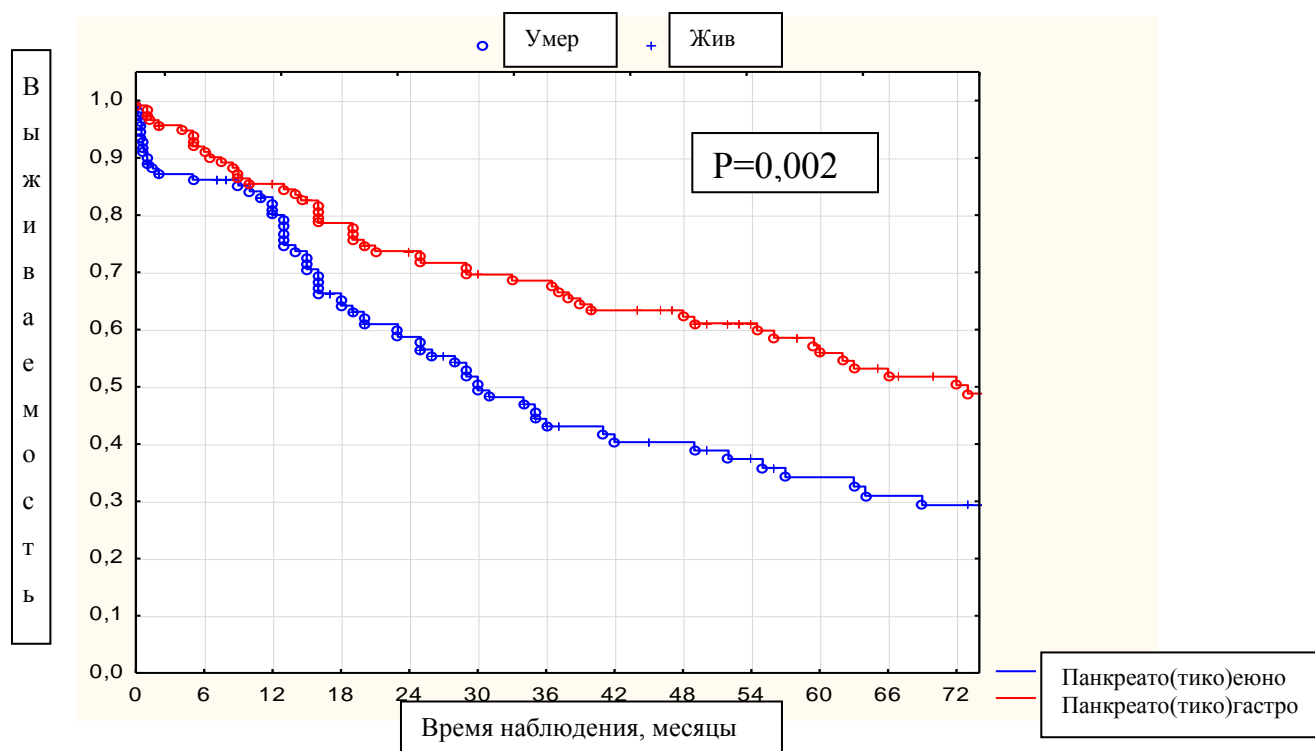


Рисунок 11. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от вида соустья с культей поджелудочной железы

Таким образом, при однофакторном анализе клинических данных статистически достоверно улучшают общую выживаемость: интраоперационная кровопотеря меньше или равная 1200 мл, время операции меньше или равное 270 минутам, отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде, особенно со стороны культи поджелудочной железы, наличие адъювантной химиотерапии у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС. Желтуха в предоперационном периоде, вариант билиарной декомпрессии, а также характер операции не оказали влияния на отдаленную выживаемость. Проведение адъювантной химиотерапии у пациентов интестинальным типом рака БДС также не демонстрирует достоверный прирост выживаемости.

Вывод:

При однофакторном анализе отрицательное прогностическое значение имеют:

1. Женский пол
2. Панкреато-билиарный тип опухоли
3. Размер опухоли 2-4 см
4. Т3/Т4 – градации первичной опухоли
5. N1 (регионарные метастазы)
6. M1 (отдаленные метастазы)
7. Стадия опухолевого процесса II и более
8. Интраоперационная кровопотеря более 1200 мл
9. Время операции более 270 минут
10. Осложнения в раннем послеоперационном периоде, особенно со стороны культи поджелудочной железы (панкреонекроз, несостоятельность анастомоза с ПЖ, панкреатический свищ)
11. Панкреато(тико)еюноанастомоз.
12. Отсутствие адъювантной химиотерапии у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС.

5.4 Многофакторный анализ

Данные о демографических, патологоанатомических и клинических факторах, влияющих на отдаленную выживаемость, представлены в таблице 85.

Таблица 85. — Факторы отдаленного прогноза больных раком БДС

Факторы	Однофакторный анализ (p)	Многофакторный анализ (p)
<u>Демографические</u>		
Пол	0,02	0,15
Возраст (≤ 70 лет : > 70 лет)	0,18	-
<u>Патологоанатомические</u>		
Патоморфологический тип опухоли (интестинальный/панкреато-билиарный)	0,01	0,005
Размер опухоли $<2/2-4$ см	0,02	0,03
T-категория опухоли	0,05	0,6
Метастазы в регионарных лимфоузлах	0,007	0,009
Отдаленные метастазы (M)	0,02	0,62
Степень дифференцировки (G1/G2 : G3/Gразная)	0,56	-
Стадия заболевания		
IA/IB:IIA/IIIB/III	0,02	0,88
IA/IB:IV	0,02	0,91
IIA/IIIB/III:IV	$>0,05$	-
Ретроперитонеальная инвазия	0,45	-
Периневральная инвазия	0,05	0,21

R0: R1/R2	>0,05	-
<u>Клинические</u>		
Синдром механической желтухи	0,13	-
Характер операции (ст ГПДР: расш ГПДР)	0,17	-
Объем кровопотери (≤ 1200 / > 1200)	0,04	0,83
Продолжительность операции (≤ 270 мин / > 270 мин)	0,00003	0,03
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	0,02	0,78
Осложнения со стороны культи поджелудочной железы	0,02	0,04
Метод лечения (хирургическое: комбинированное)	0,00001	0,03
Вид соустья с культей поджелудочной железы (с желудком : с кишкой)	0,0002	0,0009

При многофакторном анализе 7 факторов показали свою независимую роль:

1. Патоморфологический тип опухоли.
2. Размер опухоли
3. Метастазы в регионарных лимфатических узлах.
4. Продолжительность операции.
5. Наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы.
6. Вид соустья с культей поджелудочной железой (с желудком или кишкой).
7. Метод лечения (хирургическое/комбинированное).

Все больные были распределены по группам в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза. Данные об общей выживаемости представлены в таблице 86.

Таблица 86. — Показатели общей выживаемости в зависимости от количества независимых неблагоприятных факторов прогноза

Количество неблагоприятных факторов	Общая выживаемость, %					
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	Медиана
0 n= 2	1 умер от кровотечения в послеоперационном периоде				1 умер через 73 мес	
1 n = 26	87±7%	87±7%	87±7%	78±10%	78±10%	-
2 n= 78	81±5%	71±5%	60±6%	55±6%	50±6%	57 мес
3 n= 80	80±5%	67±6%	56±6%	50±6%	46±6%	41 мес
4 n= 42	75±7%	49±8%	34±8%	31±8%	24±7%	24 мес
5 n = 18	77±10%	26±11%	19±10%	10±8%	10±8%	15 мес
6 n = 1	Умер через 16 мес					

В таблице 87 произведено сравнение групп попарно в зависимости от количества независимых факторов прогноза.

Таблица 87. — Показатели критерия Р в сравниваемых группах в зависимости от количества независимых неблагоприятных факторов прогноза.

Группы в зависимости от количества неблагоприятных факторов	1:2	1:3	1:4	1:5	<u>2:3</u>	2:4	2:5	3:4	3:5	<u>4:5</u>
Р	0,03	0,01	0,00004	0,00005	<u>0,44</u>	0,003	0,004	0,009	0,006	<u>0,20</u>

Как видно из таблиц, отдаленная выживаемость достоверно ухудшается при

увеличении количества негативных независимых факторов прогноза. Причем, выявлена статистически достоверная разница между пациентами с 1 фактором, 2-3 и 4-5 факторами. В то время, как статистически достоверной разницы между пациентами с 2 и 3 факторами и с 4 и 5 факторами выявлено не было. В зависимости от количества негативных независимых факторов (от 1 до 5) 5-летняя выживаемость составила: 78 ± 10 %, 50 ± 6 %, 46 ± 6 %, 24 ± 7 %, 10 ± 8 %, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время лечение больных злокачественными заболеваниями органов билипанкреатодуоденальной области остается одной из актуальных проблем современной онкологии. Рак фатерова, или большого дуоденального, сосочка - относительно редкая опухоль, которая составляет лишь 6-20% больных периампуллярными злокачественными опухолями, что затрудняет анализ непосредственных и отдаленных результатов больных опухолями данной локализации.

Долгие годы стандартом лечения больных раком БДС оставалась гастропанкреатодуоденальная резекция. Адьювантная химиотерапия не применялась. Однако было отмечено, что продолжительность жизни пациентов сильно отличалась. Часть пациентов жила без прогрессирования в течение 10 лет и более, в то время, как другие погибали в течение первых 2-3 лет после хирургического лечения.

За более чем 20-тилетний период было проанализировано 253 больных раком большого дуоденального сосочка. В отличие от больных раком ГПЖ, у больных раком БДС клинические симптомы возникают на более ранней стадии в связи с развитием синдрома механической желтухи.

Более углубленный патоморфологический анализ позволил разделить всех больных на 2 патоморфологических типа: кишечный и панкреато-билиарный. Была доказана независимая роль патоморфологического типа как фактора, влияющего на выживаемость, как в однофакторном, так и в многофакторном анализах. Пятилетняя выживаемость составила при кишечном типе $69\pm 7\%$, а при панкреато-билиарном – $39\pm 8\%$, с медианами 110 мес и 37 мес, соответственно. Такое агрессивное течение при панкреато-билиарном типе рака БДС заставило искать дополнительные возможности лечения, в частности применение адьювантной химиотерапии. Было доказано, что применение адьювантной химиотерапии достоверно улучшает показатели отдаленной выживаемости как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При комбинированном методе

лечения 5-тилетняя выживаемость составила $51 \pm 14\%$ с медианой 60 мес против $46 \pm 4\%$ с медианой 52 месяца при хирургическом лечении. При сравнении выживаемости отдельно для ИТ и ПБТ рака БДС было показано, что при ИТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей 5-тилетней выживаемости и медианы, достоверно не отличающиеся от таковых после хирургического лечения ($63 \pm 20\%$, 69 мес против $71 \pm 8\%$, медиана не достигнута). В то время, как при ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (3-хлетняя – $65 \pm 15\%$, медиана 37 мес), достоверно превышающие таковые ($49 \pm 8\%$ и 35 мес) после хирургического лечения.

При сравнении патоморфологических характеристик больных ИТ и ПБТ рака БДС было выявлено, что на момент операции ПБТ рака БДС характеризуется более выраженной распространённостью заболевания: достоверно более часто встречается Т3-4 первичной опухоли (72% против 54%), отдаленные метастазы (12% против 1%), меньшая частота IA-B стадии (25% против 42%), а также более высокая частота механической желтухи при Т1, Т2 и Т3 – первичной опухоли по сравнению с ИТ. В группе интестинального типа рака БДС частота механической желтухи при Т1 17% , что достоверно ниже ($p=0,003$) частоты механической желтухи при Т4 (87%) и достоверно не отличается от Т2 и Т3, хотя частота механической желтухи при Т2 и Т3 выше – 63% и 73% , соответственно. То есть с ростом Т от Т1 до Т4 частота механической желтухи возрастает в группе интестинального типа рака БДС и в объединенной группе.

Предпочтительным объемом хирургического лечения больных раком БДС является стандартная ГПДР, которая достоверно уступает расширенной ГПДР по продолжительности операции (250 ± 78 мин против 351 ± 104 мин), объему кровопотери (1392 ± 925 мл против 2563 ± 1294 мл) и сопровождается достоверно меньшим уровнем послеоперационных осложнений.

По данным литературы, расширенная ГПДР сопровождается худшей

переносимостью по сравнению со стандартным объемом операции за счет более высокой частоты послеоперационной диареи. Среди перенесших ПДР по поводу рака БДС отмечается более высокая частота осложнений со стороны культы поджелудочной железы и панкреатикодигестивного анастомоза по сравнению с оперированными в данном объеме по поводу, например, рака поджелудочной железы, что объясняется менее выраженным панкреофиброзом и, как правило, более узким главным панкреатическим протоком при раке БДС. Таким образом, проблема несостоятельности панкреатикодигестивного соустья после ПДР по поводу рака БДС остаётся особенно острой.

При анализе осложнений в раннем послеоперационном периоде было показано, что такие осложнения, как панкреонекроз, несостоятельность соустья с поджелудочной железой и панкреатический свищ, развивались достоверно чаще у больных раком БДС по сравнению с больными раком ГПЖ, которым была выполнена аналогичная операция, и составили: 6,1% против 0,7%, 22,4% против 11,6% и 26,5% против 13,6%, соответственно. Панкреонекроз, как самое грозное осложнение, которое в 85% случаев приводит к смерти больного в раннем послеоперационном периоде, развивался статистически достоверно реже при формировании панкреатикогастроанастомоза (в 1% случаев), по сравнению с панкреатоэнтероанастомозом (в 22% случаев). Таким образом, панкреатикогастроанастомоз является предпочтительным у больных раком БДС. Кроме того, при анализе отдаленной выживаемости вид соустья с поджелудочной железой показал свое независимое значение как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Пятилетняя выживаемость у больных, которым было сформировано соустье с желудком составила $56 \pm 5\%$ с медианой 72 мес против $34 \pm 5\%$, медиана 30 мес у больных, которым соустье было сформировано с кишкой.

Хотя нами не было выявлено причины лучшей выживаемости больных, которым соустье поджелудочной железы было сформировано с желудком, тем не менее, с учетом независимой прогностической роли данного вида соустья, а также

статистически значимо меньшей вероятности возникновения панкреонекроза при формировании соустья с желудком данный факт следует учитывать при выборе вида анастомоза на реконструктивном этапе у больных раком БДС.

Осложнения со стороны культи поджелудочной железы развивались чаще при «мягкой» паренхиме ПЖ. Для объективной оценки «мягкости» паренхимы поджелудочной железы была использована ультразвуковая эластометрия. Степень «мягкости» паренхимы ПЖ оценивалась в зависимости от величины сдвиговой волны (м/с) на уровне перешейка ПЖ. Было показано, что частота «мягкой» паренхимы поджелудочной железы (скорость сдвиговой волны при УЗ-эластометрии на уровне перешейка ПЖ $< 1,77$ м/с) при раке БДС составила 56 %, что превосходит этот показатель при раке ГПЖ (44%). Уровень осложнений со стороны культи поджелудочной железы при «мягкой» паренхиме ПЖ 42%, при «твердой» -18% ($p=0,036$). Причем панкреонекроз и панкреатический свищ тип С по ISGPF 2016 возникали лишь у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ. Медиана скорости сдвиговой волны в группе больных с осложнениями со стороны культи поджелудочной железы составила 1,39 м/с, а в группе без осложнений – 1,84 м/с. Таким образом, дооперационная ультразвуковая эластометрия позволяет выделить больных с более высокой вероятностью развития послеоперационных осложнений со стороны культи поджелудочной железы.

Был осуществлен однофакторный и многофакторный анализ демографических, патоморфологических и клинических факторов, могущих потенциально повлиять на отдаленную выживаемость. При многофакторном анализе отрицательную прогностическую роль продемонстрировали следующие факторы: панкреато-билиарный тип опухоли, размер опухоли более 2 см по сравнению с размером менее 2 см, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, время операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вариант соустья ПЖ с кишкой и отсутствие адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС.

Общая 5-ти летняя выживаемость была статистически достоверно выше при

наличии 1 фактора неблагоприятного прогноза по сравнению с 2-3 факторами, составив $78\pm 10\%$ против $50\pm 6\%$ и $46\pm 6\%$, соответственно, и при 2-3 факторах по сравнению с 4-5 факторами, при которых 5-летняя выживаемость была еще ниже и составила $24\pm 7\%$ и $10\pm 8\%$, соответственно.

Учитывая независимую положительную прогностическую роль адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС и относительное преобладание в структуре осложнений после ГПДР осложнений со стороны культи поджелудочной железы, которые могут воспрепятствовать адъювантной химиотерапии, скорость сдвиговой волны при ультразвуковой эластометрии менее 1,77 м/с на уровне перешейка поджелудочной железы, свидетельствуют о повышенном риске таких осложнений и может, независимо от выбора соответствующего соустья с поджелудочной железой, быть поводом к проведению неоадъювантной химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Стандартная ГПДР по поводу рака БДС сопровождается достоверно более высокой частотой панкреонекроза (6,1% против 0,7%), несостоятельности панкреатического анастомоза (22,4% против 11,6%), панкреатического свища (26,5% против 13,6%) по сравнению с аналогичной операцией при раке ГПЖ.

2. Формирование панкреатикогастроанастомоза сопровождается достоверно меньшей частотой панкреонекроза (1%) по сравнению с частотой этого осложнения при формировании панкреатоэнтероанастомоза (22%) и панкреатикоэнтероанастомоза (8%), а также меньшей частотой несостоятельности панкреатического анастомоза (20% против 39% и 25%, соответственно) и панкреатического свища (23% против 39% и 26%, соответственно) после ГПДР по поводу рака БДС.

3. Стандартная ГПДР по поводу рака БДС достоверно уступает расширенной ГПДР по продолжительности операции (250 ± 78 мин против 351 ± 104 мин), объему кровопотери (1392 ± 925 мл против 2563 ± 1294 мл) и сопровождается достоверно меньшим уровнем послеоперационных осложнений: 58,8% против 100%, соответственно ($p < 0,05$).

4. Уровень осложнений со стороны культи поджелудочной железы при «мягкой» паренхиме ПЖ - 42%, при «твердой» - 18% ($p < 0,05$). При «мягкой» паренхиме ПЖ во время стандартной ГПДР предпочтение следует отдавать формированию панкреатического соустья с желудком как наиболее безопасному.

5. «Мягкая» ПЖ указывает на более высокую вероятность послеоперационных осложнений, которые могут не позволить провести адьювантную химиотерапию при панкреато-билиарном типе рака БДС. В связи с этим может быть рекомендовано проведение химиотерапии в неoadьювантном режиме при данном патоморфологическом типе опухоли.

6. ПБТ рака БДС в момент операции характеризуется достоверно более высокой частотой Т3-4 первичной опухоли (72% против 54%), отдаленных метастазов (12% против 1%), меньшей частотой IA-B стадии (25% против 42%), а

также более высокой частотой механической желтухи при T1, T2 и T3 – первичной опухоли по сравнению с ИТ.

7. Стандартная ГПДР по поводу рака БДС обуславливает общую 5-тилетнюю выживаемость $45\pm 4\%$, медиану 45 мес, что превосходит аналогичные показатели после расширенной ГПДР ($17\pm 15\%$ и 19 мес).

8. Хирургическое лечение больных ПБТ рака БДС вне зависимости от адъювантной химиотерапии характеризуется достоверно худшими показателями общей 5-тилетней выживаемости и медианой общей выживаемости ($39\pm 8\%$ и 37 мес) по сравнению с аналогичными показателями при ИТ рака БДС ($69\pm 7\%$ и 110 мес).

9. При ИТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей 5-тилетней выживаемости и медианы, достоверно не отличающиеся от таковых после хирургического лечения ($63 \pm 20\%$, 69 мес против $71\pm 8\%$, медиана не достигнута). При ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (3-хлетняя – $65\pm 15\%$, медиана 37 мес), достоверно превышающие таковые ($49\pm 8\%$ и 35 мес) после хирургического лечения.

10. Независимое значение подтверждено для следующих факторов отдаленного прогноза при раке БДС: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, продолжительность операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, наличие адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС, тип панкреатического соустья. Отдаленная выживаемость достоверно уменьшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе операции предпочтение следует отдавать стандартной ГПДР по причине лучших непосредственных и отдаленных результатов по сравнению с расширенной ГПДР.

2. Ввиду высокой частоты «мягкой» паренхимы ПЖ при раке БДС и высокой вероятности осложнений со стороны культуры ПЖ, а также визуально определяемом главном панкреатическом протоке, предпочтительным является панкреатикогастроанастомоз как наиболее безопасный, хотя и менее функциональный.

3. При малом диаметре главного панкреатического протока, не определяемом без увеличительной оптики, предпочтение следует отдавать панкреатогastroанастомозу.

4. При ПБТ рака БДС, в силу более низких показателей выживаемости после хирургического лечения по сравнению с ИТ, и лучшей выживаемости при проведенной адъювантной химиотерапии, следует проводить комбинированное лечение с адъювантной или неоадъювантной химиотерапией.

5. При «мягкой» паренхиме ПЖ по данным дооперационной УЗ-эластометрии и других отягчающих обстоятельствах, повышающих риск послеоперационных осложнений, у больных ПБТ рака БДС комбинированное лечение рекомендуется начинать с дооперационной профилактической химиотерапии при всех стадиях заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БДС – большой дуоденальный сосочек

БПДЗ – билиопанкреатодуоденальная зона

БДА – билиодигестивный анастомоз

ВБВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ВБА – верхняя брыжеечная артерия

ГПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция

ГПЖ – головка поджелудочной железы

ГДС – гепатодуоденальная связка

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДХ – дистальный отдел общего желчного протока

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМ – инфаркт миокарда

ИТ – интестинальный тип

МРТ - магнитная резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатикография

м/с – метры в секунду

н/к – нижние конечности

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ОПА – общая печеночная артерия

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность

ПБТ – панкреато-билиарный тип

ПДА – панкреато(тико-)дигестивный анастомоз

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ППДР – привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция

ПС – панкреатический свищ

Расш – расширенная

СОД – суммарная очаговая доза

Ст – стандартная

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

х/т - химиотерапия

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография

ЭУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

ISGPF – International Study Group for Pancreatic Fistula

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schiergens T.S. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater/ T.S. Schiergens, S. Reu, J. Neumann et al// *Surgery*. – 2015. - 158 (1). – P.151 – 161.
2. Westgaard A.. Intestinal-type and Pancreatobiliary-type adenocarcinomas: How does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies?/ A. Westgaard, E. Pomianowska, O.P.F. Clausen et al// *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. - 20 (2). – P. 430 – 439.
3. Neoptolemos J.P. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or Gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary Cancer Randomized trial/ J.P. Neoptolemos, J.M. Malcolm, T.F. Cox et al// *JAMA*. – 2012. - 308 (2). – P.147 – 156.
4. Bahtia S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo clinic experience/ S. Bahtia, R.C. Miller, M.G. Haddock et al// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – 66(2). – P.514 – 519.
5. Lindell G. Management of Cancer of the ampullary of Vater: Does local resection play a role? / G. Lindell, K. Borch, B.Tingstendt et al// *Digest. Surg.* – 2007. - 20 (6). – P. 511 – 515.
6. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)/ Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2018. – илл. – 250 с.
7. Базин И.С. Клинические рекомендации по лечению больных раком внепеченочных желчных протоков/ И.С. Базин, В.В. Бредер, Б.И. Долгушин и соавт.- Москва, 2014. – 13 с.
8. Fisher H.P. Pathogenesis and histomorphology of ampullary carcinoma and their precursor lesions. Review and individual findings/ H.P. Fisher, H. Zhou//*Pathologie*. -2003. - 24 (3). – P.196 – 203.

9. Zhou H. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up/ H. Zhou, N. Schaefer, M. Wolff. et al//Am. J. Pathol. – 2004/ - 28 (7). P. 875 – 882.
10. Allema J.H. Surgical treatment of tumors of the pancreatic head region. 1994. 143 p.
11. Патютко Ю.И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников. - М.: Издательство «Медицина», 2007.- 448 с.
12. Атлас хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и желчных путей/ Под ред. П.А.Клавьена, М.Г.Сарра, Ю.Фонга; [пер. с англ.]. - М.: издательство Панфилова, БИНОМ, 2009.- 980 с.
13. De Palma GD. Endoscopic snare papillectomy: a single institutional experience of a standardized technique. A retrospective cohort study/ G.D. De Palma, G. Luglio, F. Maione et al// Int J Surg. – 2015, Jan. –13. – P. 180-3.
14. Ismail S. Endoscopic papillectomy, single-centre experience/ S. Ismail, U. Marianne, J. Heikki et al// Surg Endosc.- 2014, Nov. - 28(11). – P. 3234-9.
15. Nobuhiro Harada. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of the Pancreas for Estimation of Pathologic Fibrosis and Risk of Postoperative Pancreatic Fistula/ Harada Nobuhiro, MD, Ishizawa Takeaki, MD, PhD, Inoue Yosuke, MD, PhD et al// J Am Coll Surg. – 2014. - 219(5). – P. 887-894.
16. Гальперин Э.И. О возможностях метода ультразвуковой эластометрии для диагностики хронического панкреатита. Полный факторный эксперимент. Ультразвуковая и функциональная диагностика/ Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, И.А. Семененко и соавт//Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - №2. – С. 19 – 35.
17. Hatano Masahide. Quantification of Pancreatic Stiffness on Intraoperative Ultrasound Elastography and Evaluation of its Relationship With Postoperative Pancreatic Fistula/ Masahide Hatano, Jota Watanabe, Fumiki Kushihata et al// Int Surg.

– 2015. – 100. – P.497–502.

18. Hirooka Yoshiki. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: pancreas/ Yoshiki Hirooka, Takamichi Kuwahara, Atsushi Irisawa et al// J Med Ultrasonics. – 2014. - 42(2). – P. 151-174.

19. Schrader H. Diagnostic Value of Quantitative EUS Elastography for Malignant Pancreatic Tumors: Relationship with Pancreatic Fibrosis/ H Schrader; M Wiese; M Ellrichmann et al// Ultraschall in Med. – 2012. – 33.- P. E196-E201.

20. Chang DK. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater/D.K. Chang, N.B. Jamieson, A.L. Johns et al// J.Clin.Oncol. – 2013. - 31 (10). – P. 1348 – 1356.

21. Colussi O. Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; results of an AGEO retrospective multicenter cohort/ O. Colussi, T. Voron, A. Pozet et al// EJSO. – 2015. - 41 (4). P. 520 – 526.

22. Takada T. Is postoperative adjuvant chemotherapy usefull for gallbladder carcinoma? A phase III multicentre prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma/ T. Takada, H. Amano, H. Yasuda et al// Cancer. – 2012. - 95 (8). – P.1685 – 1695.

23. Брискин Б.С. Новый взгляд на структуру запирающего механизма терминального отдела общего желчного протока/ Б.С. Брискин, Г.П. Титова, П.В. Эктов и соавт// Анналы хирургической гепатологии. – 2003. - 8 (1). – С.63 – 71.

24. Bosman Fred T. WHO classification of tumors of the digestive system/ Fred T. Bosman, Fatima Carneiro, Ralph H. Hruban et al. - Lyon, 2010. - 417 p.

25. Kimura W. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater/ W. Kimura, N. Futukawa, S. Yamagata// JPN J. Cancer Res. – 1994. - 85(2). – P.161 – 166.

26. Albores-Saavedra J. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts and ampulla of Vater/ J. Albores-Saavedra, D.E. Henson, D.S. Klimstra// Atlas Tumor Pathol. – 2000. - 27: - P.259 – 316.

27. Международный Противораковый Союз. TNM – классификация злокачественных опухолей. 6-ая редакция/ Л.Х. Собин, М.К. Господарович, К. Виттекинд [пер. с англ. под ред. Н.Н.Блинова]. - Издательство «Эскулап», 2003. - 243 с.
28. Kumari N. Intestinal and pancreatobiliary differentiation in periampullary carcinoma: the role of immunohistochemistry/ N. Kumari, K. Prabha, R.K. Singh et al// Hum Pathol. – 2013. - 44 (10). – P. 2213 – 2219.
29. Kulemann Birte, M.D. Complications after pancreaticoduodenectomy are associated with higher amounts of intra- and postoperative fluid therapy: A single center retrospective cohort study/ Birte Kulemann, M.D., Marianne Fritz, Torben Glatz, M.D. et al// Annals of Medicine and Surgery. – 2017. – 16. – P. 23-29.
30. Ахтанин Е.А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе/ Е.А. Ахтанин, А.Г. Кригер// Хирургияю – 2014ю – 5. – С. 79-83
31. Roder J. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected carcinoma of the ampulla of Vater/ J. Roder, P. Schneider, H. Stein et al// Br J Surg. – 1995. – 82. – P.1693–6.
32. Howe J.R. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma/ J.R. Howe, D.S. Klimstra, R.D. Moccia et al// Ann Surg. – 1998. – 228. – P. 87–94.
33. Albores-Saavedra J. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program/ J. Albores-Saavedra, A.M. Schwartz, K. Batich et al// J Surg Oncol. – 2009. – 100. – P. 598–605.
34. Yeo C.J. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors/ C.J. Yeo, T.A. Sohn, J.L. Cameron et al// Ann Surg. – 1998. – 227. – P. 821–31.
35. Choi S.B. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of Vater cancer/ S.B. Choi, W.B. Kim, T.J. Song et al// Scand J Surg. – 2011. – 100. – P. 92–8.
36. Riall T.S. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up/ T.S. Riall, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe et al// Surgery. – 2006. – 140. – P.764–72.

37. Kang H.J. Increased number of metastatic lymph nodes in adenocarcinoma of the ampulla of Vater as a prognostic factor: a proposal of new nodal classification/ H.J. Kang, S.H. Eo, S.C. Kim et al// *Surgery*. – 2014. – 155. – P. 74–84.
38. Chu P.G. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2/ P.G. Chu, R.E. Schwarz, S.K. Lau et al// *Am J Surg Pathol*. – 2005. – 29. – P. 359–67.
39. Kim W.S. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer/ W.S. Kim, D.W. Choi, S.H. Choi et al// *J Surg Oncol*. – 2012. – 105. – P. 266–72.
40. Morini S. Carcinoma of the ampulla of Vater: morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival/ S. Morini, G. Perrone, D. Borzomati et al// *Pancreas*.- 2013. – 42. – P. 60–6.
41. Carter J.T. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival/ J.T. Carter, J.P. Grenert, L. Rubenstein et al// *J Am Coll Surg*. – 2008. 207. – P.210–8.
42. Albores-Saavedra J. Atlas of tumor pathology. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater/ J. Albores-Saavedra, D. Henson, D. Klimstra. - Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2000. – 365 p.
43. Palta M. Carcinoma of the ampulla of Vater: patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy/ M. Palta, P. Patel, G. Broadwater et al// *Ann Surg Oncol*. – 2012. – 19. – P.1535–40.
44. O'Connell J.B. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national populationbased study/ J.B. O'Connell, M.A. Maggard, Jr. J. Manunga et al// *Ann Surg Oncol*. – 2008. – 15. – P.1820–7.
45. Qiao Q.L. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection/ Q.L. Qiao, Y.G. Zhao, M.L. Ye et al// *World J Surg*. – 2007. – 31. – P.137–43.
46. Sudo T. Prognostic impact of perineural invasion following

pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma/ T. Sudo, Y. Murakami, K. Uemura et al// *Dig Dis Sci.* – 2008. – 53. – P.2281–6.

47. Moriya T. Nodal involvement as an indicator of postoperative liver metastasis in carcinoma of the papilla of Vater/ T. Moriya, W. Kimura, I. Hirai et al// *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2006. – 13. – P.549–55.

48. Sakata J. Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma/ J. Sakata, Y. Shirai, T. Wakai et al// *Eur J Surg Oncol.* – 2007. – 33. – P.346–51.

49. Park J.S. Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma/ J.S. Park, D.S. Yoon, K.S. Kim et al// *J Surg Oncol.* – 2007. – 95. – P. 286–90.

50. Duffy J.P. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections/ J.P. Duffy, O.J. Hines, J.H. Liu et al// *Arch Surg.* – 2003. – 138. – P.941–50.

51. Brown K.M. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer/ K.M. Brown, A.J. Tompkins, S. Yong et al// *Arch Surg.* – 2005. – 140. – P.529–33.

52. Chareton B. Diagnosis and therapy for ampullary tumors: 63 cases/ B. Chareton, J. Coiffic, S. Landen et al// *World J Surg.* – 1996. – 20. – P. 707–12.

53. Yokoyama N. Jaundice at presentation heralds advanced disease and poor prognosis in patients with ampullary carcinoma/ N. Yokoyama, Y. Shirai, T. Wakai et al// *World J Surg.* – 2005. – 29. – P. 519–23.

54. Falconi M. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma/ M. Falconi, S. Crippa, I. Dominguez et al// *Ann Surg Oncol.* – 2008. – 15. – P.3178–86.

55. Talamini M.A. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience/ M.A. Talamini, R.C. Moesinger, H.A. Pitt et al// *Ann Surg.* – 1997. – 225(5). – P. 590-600.

56. Roland C.L. A high positive lymph node ratio is associated with distant

recurrence after surgical resection of ampullary carcinoma/ C.L. Roland, M.H. Katz, G.M. Gonzalez et al// J Gastrointest Surg. – 2012. – 16. – P.2056–63.

57. Winter J.M. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis/ J.M. Winter, J.L. Cameron, K. Olino et al// J Gastrointest Surg. – 2010. – 14. – P. 379–87.

58. Westgaard A. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma/ A. Westgaard, S. Tafjord, I.N. Farstad et al// BMC Cancer. – 2008. – № 8. – P.170.

59. Roh Y-H. The clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis/ Y-H. Roh, Y-H. Kim, H-W. Lee et al// Hepatogastroenterology. – 2007. – № 54. – P. 1641–4.

60. Собин Л.Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей. 7-е издание / Л.Х. Собин, М.К. Господарович. - Логосфера, 2011. – 589 с.

61. Sobin LH. TNM classification of malignant tumours. 6th edition/ L.H. Sobin, C.Wittekind. - Hoboken: John Wiley & Sons; 2002. – 197 p.

62. Sobin L.H. International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumors.7th edition/ L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. - New York: Wiley-Liss; 2010. – 332 p.

63. Барыков В.Н. Диагностика и хирургическое лечение опухолей панкреатодуоденальной зоны / В.Н. Барыков// Хирургия. - 2000. - №10. - С. 20-23.

64. Благовидов Д.Ф. Диагностика и лечение рака большого дуоденального соска / Д.Ф. Благовидов, В.С. Помелов, Ф.И. Тодуа и соавт/ Хирургия. - 1987. - №4. - С.62-66.

65. Харченко В.П. Диагностика и лечение рака фатерова соска / В.П. Харченко, Т.А. Лютфалиев, М.А. Кунда / Вопр. онкол. - 2000. - №46. - 6. - С. 744-747.

66. Bettschart V. Ampullary neoplasms: presentation, outcome and prognostic

factors/ V. Bettschart, M.Q. Rahman, J. Wigham et al// Br. J. Surg. - 2002. – 89(1). - P.24-27.

67. Jagannath P. Current options in the diagnosis and management of periampullary carcinoma/ P. Jagannath, S. Shrikhande // Indian J. Sur. - 2003. - 65(4). - P. 347-353.

68. Ярема И.В. Хирургическая тактика при онкологических заболеваниях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой/ И.В. Ярема, Ю.П. Попов, С.Ю. Филиппов и соавт// Вестник хирургии. - 2003. – 162(3).- С. 27-30.

69. Патютко Ю.И. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периапулярной зоны/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, В.Ю. Косырев и соавт// Современная онкология. - 2000. – 1(4). - С. 45-49.

70. Скипеико Г.С. Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны/ Г.С. Скипеико, Г.А. Шатверян, А.А. Мовчун// Анналы хирургической гепатологии. - 2002. – 7(1). - С. 78-85.

71. Yamazaki Hirokazu. Duodenal adenocarcinoma successfully diagnosed with transabdominal ultrasonography/ Hirokazu Yamazaki, Takanori Sakaguchi, Hatsuko Nasu et al// Journal of Medical Ultrasonics. - January 2018. – 45(1). – P. 167–170.

72. Онкология. Клинические рекомендации/ Под ред. М.И. Давыдова. - М. Издательская группа РОНЦ, 2015. - 680 с.

73. Ahn D.H. Ampullary Cancer: an overview/ D.H. Ahn, T. Bekaii-Saab//ASCO Educational book. - 2014. - P.112 – 115.

74. Шойхет Я.Н. Хирургическое лечение злокачественных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны/ Я.Н. Шойхет, Л.Н. Москвитина, Е.Ю. Слухай и соавт// Хирургия. - 2002. - №5. - С. 30-33.

75. Sikora S.S. Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancer/ S.S. Sikora,

P. Balachandran, K. Dimri et al// *EJSO*. – 2005. - 31 (2). – P. 158 – 163.

76. Klein F. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy/ Klein F., Dietmar J., Bahra M., Pelzer U., Puhl G., Krannich A., Andreou A., Gul S., Guckelberger O// *HPB Surg*. – 2014. -970234 –P. 1-8.

77. Narang A.K. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital – Mayo Clinic collaboration study/ A.K. Narang, R.C. Miller, Ch.C. Hsu et al// *Radiat. Oncol*. – 2011. – 6.- P.126-137.

78. Piorkowski R.J. Pancreatic and periampullary carcinoma. Experience with 200 patients over a 12-year period/ R.J. Piorkowski, S.W. Bliedernicht, W.Jr. Lawrence et al// *Am.J.Surg*. – 1982. - 143 (2). – P.189 – 193.

79. Feng J.F. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection/ J.F. Feng, X.M. Zhou, W.M. Mao// *Hippokratia*. - 2012. - 16 (1). – P. 23 – 28.

80. Bassi C. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition/ C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini et al// *Surgery*. - 2005. - 138 (1). – P. 8–13.

81. Capretti G. Management and Outcomes of Pancreatic Resections Performed in High-Volume Referral and Low-Volume Community Hospitals Lead by Surgeons Who Shared the Same Mentor: The Importance of Training/ G. Capretti, G. Balzano, L. Gianotti et al// *Dig Surg*. – 2018. - 35(1). – P.42-48.

82. Juntao Dai. Reducing postoperative complications and improving clinical outcome: Enhanced recovery after surgery in pancreaticoduodenectomy. A retrospective cohort study/ Dai Juntao, Jiang Yongjian, Fu Deliang// *International Journal of Surgery*. – 2017. – 39. – P.176-181.

83. Smits F. Jasmijn, MD. Management of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy/ F. Jasmijn Smits, MD; Hjalmar C. van Santvoort, MD, PhD; Marc G. Besselink, MD, PhD et al// *JAMA Surg*. - 2017 Jun 1. - 152(6). – P. 540-548.

84. Fuks David, M.D. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade

C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors/ David Fuks, M.D., Guillaume Piessen, M.D., Emmanuel Huet, M.D. et al// *The American Journal of Surgery*. – 2009. – 197. – P. 702-709.

85. McMillan MT. The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following Pancreatoduodenectomy/ M.T. McMillan, C.M. Jr. Vollmer, H.J. Asbunn et al// *J Gastrointest Surg*. – 2016, Feb. - 20(2). – P.262-76.

86. Vallance Abigail E. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review/ Abigail E. Vallance, Alastair L. Young, Christian Macutkiewicz et al// *HPB (Oxford)*. – 2015, Nov. - 17(11). – P.1040-8.

87. Hallet Julie. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials/ Julie Hallet, Francis S. W. Zih, Raymond G. Deobald et al// *HPB (Oxford)*. – 2015, Feb. - 17(2). – P. 113–122.

88. Karavias D. D. “True” Duct-to-Mucosa Pancreaticojejunostomy, with Secure Eversion of the Enteric Mucosa, in Whipple Operation/ D.D. Karavias, D.D. Karavias, I.G. Chaveles et al// *J Gastrointest Surg*. -2015, Mar. - 19(3). – P. 498-505.

89. Papalamprosa A. A safe and feasible “clock-face” duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy with a very low incidence of anastomotic failure: A single center experience of 248 patients/ A. Papalamprosa, K. Niehaus, D. Moris et al// *J Visc Surg*. – 2016, Dec. - 153(6). – P. 425-431.

90. Kitahata Yuji. Clinical trials to reduce pancreatic fistula after pancreatic surgery—review of randomized controlled trials/ Yuji Kitahata, Manabu Kawai, Hiroki Yamaue et al// *Transl Gastroenterol Hepatol*. – 2016, Mar. – 16. – P.1-4.

91. Downs-Canner S. Comparative Analysis of Postoperative Pancreatic Fistulas After Surgery With and Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion/ S. Downs-Canner, MD, Y. Ding, PhD, D. R. Magge, MD et al // *Ann Surg Oncol*. – 2015, May. - 22(5). – P.1651-7.

92. Bassi C., MD. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS)

definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After/ C. Bassi, MD, G. Marchegiani, MD, C. Dervenis, MD// *Surgery*. – 2017. - 161(3). – P.584-591.

93. Shroff S. The expression of PTEN is associated with improved prognosis in patients with ampullary adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy/ S. Shroff, M.J. Overman, A. Rashid et al// *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2013. - 137 (11). – P.1619 – 1626.

94. Vilz T.O., J. Chirurgische Therapie und prognostische Faktoren des Papillenkarzinoms/ T.O. Vilz, J. Funke, D. Pantelis et al// *Zentralbl Chir.* – 2016. - 141(03). – P.263-269.

95. Albores-Saavedra J. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program/ J. Albores-Saavedra, A.M. Schwartz, K. Batich et al// *J Surg Oncol.* – 2009. – 100. – P. 598-605.

96. Kim K. Prognostic significance of tumour location after adjuvant chemoradiotherapy for periampullary adenocarcinoma/ K. Kim, E.K. Chie, J.Y. Jang et al// *Clin. Transl. Oncol.* – 2012. - 14(5). – P. 391–395.

97. Romiti A. Tumors of ampulla of Vater: a case series and review of chemotherapy options/ A. Romiti, V. Barucca, A. Zullo et al// *World J Gastrointest Oncol.* – 2012. - 4(3). – P. 60 – 67.

98. Kim R. Adjuvant Treatment for Ampullary Cancer. Highlights from the “2011 ASCO Annual Meeting”. Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011/ R. Kim, J. Chabot, M. Wasif Saif // *JOP. J Pancreas (Online)*. - 2011 Jul 8. - 12(4). – P. 362-363.

99. Klinkenbijl J.H. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group/ J.H. Klinkenbijl, J. Jeekel, T. Sahmoud/ *Ann.Surg.* – 1999. - 230(6). – P.776 – 782.

100. Morak Marjolein J.M. Adjuvant intraarterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial/ Marjolein J M Morak, Ate van der Gaast, Luca Incrocci et al// *Ann. Surg.* – 2008. - 248(6). – P.1031–1041.

101. Neoptolemos J. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: a multicenter, international open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater/ J. Neoptolemos, M. Moore, T. Cox et al// Journal of Clinical Oncology. – 2011. - 29:18_suppl. – P. LBA4006

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 7-я редакция классификации по TNM международного противоракового союза (2009 г)

Правила классификации

1. Классификация применима только для рака. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.
2. При оценке T, N и M категорий используются следующие методы:
3. *T категории* Физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование
4. *N категории* Физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование
5. *M категории* Физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование.

Регионарные лимфатические узлы

1. Регионарные лимфатические узлы подразделяются на:
2. *Верхние* Сверху над головкой и телом поджелудочной железы
3. *Нижние* Снизу под головкой и телом поджелудочной железы
4. *Передние* Передние панкреатодуоденальные, пилорические и проксимальные брыжеечные лимфатические узлы
5. *Задние* Задние панкреатодуоденальные, вокруг общего желчного протока и проксимальные брыжеечные лимфатические узлы

Примечание. Лимфатические узлы селезенки и расположенные у хвоста поджелудочной железы не являются регионарными, метастазы в них

обозначаются символом M1.

TNM Клиническая классификация

T — Первичная опухоль

- TX** Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0** Первичная опухоль не определяется
- Tis** Преинвазивная карцинома (Carcinoma in situ)
- T1** Опухоль ограничена Фатеровым соском или сфинктером Одди
- T2** Опухоль распространяется на стенку двенадцатиперстной кишки
- T3** Опухоль распространяется на поджелудочную железу
- T4** Опухоль распространяется на мягкие ткани около поджелудочной железы или другие соседние органы и структуры

N — Регионарные лимфатические узлы

- NX** Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
- N0** Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
- N1** Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

M — Отдаленные метастазы

- MX** Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0** Нет признаков отдаленных метастазов
- M1** Имеются отдаленные метастазы

pTNM Патологоанатомическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN0 При гистологическом анализе материала регионарной лимфаденэктомии должно быть исследовано не менее 10 лимфатических узлов. Если лимфатические узлы негативны, но исследовано менее 10, то классифицируется pN0.

G Гистопатологическая дифференцировка

GX Степень дифференцировки не может быть установлена

G1 Высокая степень дифференцировки

G2 Средняя степень дифференцировки

G3 Низкая степень дифференцировки

G4 Недифференцированные опухоли

Резидуальные опухоли (R Классификация)

Наличие или отсутствие резидуальной опухоли после лечения обозначается символом R. Определение R применимо ко всем опухолям пищеварительного тракта.

RX Недостаточно данных для определения резидуальной опухоли

R0 Резидуальная опухоль отсутствует

R1 Резидуальная опухоль определяется микроскопически

R2 Резидуальная опухоль определяется макроскопически

Группировка по стадиям

Стадия	0	Tis	N0	M0
Стадия	IA	T1	N0	M0
Стадия	IB	T2	N0	M0
Стадия	IIA	T3	N0	M0
Стадия	IIB	T1,T2,T3	N1	M0
Стадия	III	T4	Любая N	M0
Стадия	IV	Любая T	Любая N	M1

Резюме

Фатеров сосочек	
T1	Только сосок или сфинктер Одди
T2	Стенка двенадцатиперстной кишки
T3	Поджелудочная железа
T4	Прилежащие к БДС органы и ткани, помимо поджелудочной железы
N1	Регионарные лимфатические узлы
M1	Отдаленные метастазы

Приложение 2. Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации.
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

*Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.

Благодарность!

За активное участие и помощь в написании диссертации

1. К.м.н., старшему научному сотруднику отдела патологоанатомической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии им Н.Н.Трапезникова ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России **Мороз Екатерине Анатольевне**
2. Д.м.н., профессору, ведущему научному сотруднику отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России **Шолохову Владимиру Николаевичу**
3. К.м.н., научному сотруднику отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России **Бердникову Сергею Николаевичу**
4. К.м.н., врачу отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России **Махотиной Марии Сергеевне**
5. Д.м.н. ведущему научному сотруднику отделения клинической онкологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии им Н.Н.Трапезникова ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России **Базину Игорю Сергеевичу**