

На правах рукописи

ЯСТРЕБОВА ЕЛЕНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

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

14.01.12 — онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ректор - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Глыбочко Петр Витальевич) и федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Котельников Алексей Геннадьевич
Поликарпова Светлана Борисовна

Официальные оппоненты:

Вишневский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы центра абдоминальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ахаладзе Гурам Германович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «07» марта 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 201_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования 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 (Schiergens T.S , Westgaard A., Neoptolemos J.P., Bahtia S. , Lindell G., Каприн А.Д., Базин И.С.).

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, B-catenin; для панкреатобилиарного типа (ПБТ) характерна экспрессия СК7, MUC 1 и не характерна экспрессия СК 20 и MUC 2 (Neoptolemos J.P., Fisher H.P. , Zhou H.).

Уровень резектабельности при раке большого дуоденального сосочка достигает 96 % (Allema J.H.).

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 объемом 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 (Патютко Ю.И., Клавьен П.А., De Palma G.D. , Ismail S.).

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 (Патютко Ю.И., Клавьен П.А., De Palma GD.).

Послеоперационные осложнения, в частности осложнения со стороны культи поджелудочной железы, которые чаще отмечаются после ПДР по поводу рака БДС, могут не позволить провести адьювантную 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 (Nobuhiro Harada, Гальперин Э.И., Natano Masahide, Hirooka Yoshiki, Schrader H.).

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 (Nobuhiro Harada).

Показатели общей 5-летней выживаемости после хирургического лечения колеблются в очень широких пределах: 24 % – 68 %, медиана общей продолжительности жизни 22 – 55 месяцев. Абсолютно преобладающим 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. Правда, в последнем исследовании (рандомизированное исследование ESPAC-3) независимая прогностическая роль гистоморфологического типа рака БДС показана только для безрецидивной выживаемости [Neoptolemos J.P.]. В исследовании O.Colussi et al. (2015) прогностическая роль указанного фактора не подтвердилась. 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.

К настоящему времени нет убедительных данных, свидетельствующих о достаточной эффективности адьювантной 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 адьювантного лечения. Результаты исследований адьювантной химиотерапии противоречивы. Так, T.S.Schiergens et al. (2015) показан достоверный прирост выживаемости в группе адьювантной 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 (Takada T.). В исследовании O. Colussi et al. (2015) адьювантная 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 адьювантного 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 (Neoptolemos J.P. Colussi O., Takada T.).

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 культы 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.

Методы и методология 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.

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 адьювантной 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

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 адъювантной 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.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования.

Соискатель самостоятельно планировала обследование больных, участвовала в качестве первого ассистента в операциях больных с опухолями данной локализации, осуществляла ведение больных в пред-, пери- и послеоперационном периодах, динамическое наблюдение за больными, сбор и статистический анализ архивных данных, участвовала в проведении патоморфологического и иммуногистохимического анализов. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Е.В.Ястребовой. Соискателем подготовлены полученные результаты к публикации.

Соответствие паспорту специальности

Основные положения, рекомендации и выводы диссертационной работы соответствуют искомой специальности - 14.01.12 онкология («медицинские науки») и отрасли науки п. 4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п. 6. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

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. Предпочтительным объемом операции у больных раком БДС является стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР), которая, по сравнению с расширенной операцией сопровождается меньшей продолжительностью, 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 связано с более высоким уровнем 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.

Внедрение результатов исследования

Разработанные практические рекомендации по лечению рака большого дуоденального сосочка успешно внедрены в работу отделения хирургического № 7 опухолей печени и поджелудочной железы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что подтверждается актом о внедрении № 7 от 26.09.2018.

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Новые научные данные углубляют представление о диагностике и лечении рака большого дуоденального сосочка и включены в учебные планы циклов для подготовки студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «Онкология». Акт о внедрении № 3 от 08.10.2018.

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 радиохимиотерапии, отделения патологоанатомического, лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (27 сентября 2018 года).

Публикации

Материалы и результаты исследования представлены в 15 научных изданиях, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объём и структура работы

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, 10 выводов, 5 практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 87 таблицами, 11 рисунками. В диссертации имеется оглавление работы, список сокращений и 2 приложения. Литературный указатель содержит 101 источник, в том числе 17 отечественных и 84 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Характеристика больных и методы исследования

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 в возрасте от 20 до 79 лет, медиана 58 лет. Мужчин и женщин было примерно одинаковое количество (51% и 49%, соответственно).

Аденокарцинома - абсолютно преобладающая опухоль БДС. На ее долю приходится 96,4% . У 2,4 % опухоль была нейроэндокринной, у 0,8% смешанная и у 0,4% муцинозная аденокарцинома.

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, V-catenin, Cdx2, MUC1 и MUC2. Опухоль была отнесена к интестинальному типу, если наблюдалась более или менее выраженная экспрессия СК 20, V-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. 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.

Всем пациентам была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция в стандартном (96,8%) или расширенном (3,2%) объеме. Только хирургическое лечение было выполнено 206 (81%) больным, комбинированное (хирургическое + адъювантная химиотерапия) – 47 (19%) больным.

В таблице 1 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 1. — 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.

Для объективной характеристики непосредственных результатов ст ГПДР, выполняемой по поводу рака БДС 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. Исследуемая группа и группы контроля были сопоставимы по основным показателям.

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 по поводу различных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны.

Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком БДС

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.

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. При расширенной ГПДР у больных раком БДС продолжительность операции и объем кровопотери были статистически достоверно больше с медианой 327 мин и 2500 мл, соответственно.

Статистически достоверной разницы по уровню осложнений и летальности у больных, перенесших ст ГПДР, в сравниваемых группах достигнуто не было. Однако, следует отметить, что частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы была наивысшей у больных раком БДС и ДХ по сравнению с больными раком ГПЖ и ДПК (таблицы 2,3).

Таблица 2 - 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	%	
Панкреонекроз	15	6,1	2	0,7	0,006
Несостоятельность ПДА	55	22,4	35	11,6	0,001
Панкреатический свищ	65	26,5	41	13,6	0,0002
Внутрибрюшной абсцесс	33	13,5	23	7,6	0,04

Таблица 3 - Частота отдельных осложнений после ст. ГПДР при раке БДС и раке ГПЖ

Отдельные осложнения	Ст ГПДР Рак БДС N = 245		Ст ГПДР Рак ДПК N = 45		P
	Абс число	%	Абс число	%	
Панкреатический свищ	65	26,5	6	13,3	0,04
Инфаркт миокарда	-	-	3	6,7	0,04

У больных раком БДС, перенесших расширенную ГПДР, уровень осложнений был статистически достоверно выше по сравнению со стандартным объемом операции, составив 58,8% и 100%, соответственно ($p=0,02$). При расширенной ГПДР статистически достоверно чаще развивались послеоперационная диарея и инфаркта миокарда: 62,5% и 12,5% случаев соответственно. При стандартной ГПДР вышеуказанных осложнений не было ($p=0,00001$ и $p=0,03$, соответственно).

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.

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.

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.

При анализе была определена граница между «мягкой» и «твердой» паренхимой ПЖ равная 1,77 м/с. Было доказано, что 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. 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, ультразвуковая эластометрия позволяет дать количественную оценку «мягкости» паренхимы поджелудочной железы, что особенно важно для разграничения пациентов с пограничными показателями скорости сдвиговой волны ПЖ.

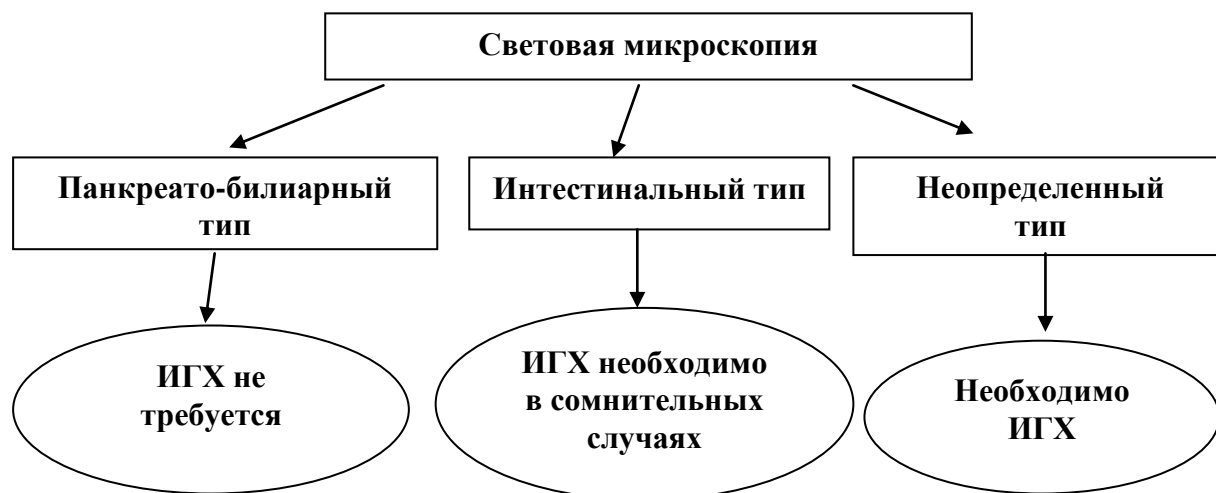
Результаты патоморфологического исследования рака БДС

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.

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. 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 ($p<0,05$).

Учитывая все вышеперечисленное, предлагается следующий алгоритм при проведении патоморфологического исследования у больных раком БДС (схема 1).

Схема 1 — Алгоритм определения типа рака БДС



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 ($p=0,04$), 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 ($p=0,04$). 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% ($p=0,047$ и $p = 0,01$), соответственно, а стадия IV и M1 встречались реже, составив: 3% против 12% и 1% против 12% ($p=0,04$ и $p = 0,01$), соответственно. 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 ($p=0,07$).

Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка

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%).

Общая 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).

Из демографических характеристик лишь мужской пол статистически значимо улучшал показатели выживаемости у больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение. Показатели выживаемости у мужчин статистически достоверно выше, чем у женщин, с 5-тилетней выживаемостью $50\pm 5\%$ и $36\pm 5\%$ и медианой 60 месяцев и 30 месяцев, соответственно ($p=0,022$). Возраст больного на момент операции не оказал статистически значимого влияния на отдаленную выживаемость.

Из 10 патоморфологических характеристик статистически достоверно влияли на отдаленную выживаемость патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, критерии T, N, M и стадия заболевания.

Общая выживаемость 136 больных разными типами экзокринного рака БДС, как наиболее значимого патоморфологического критерия, представлена на рисунке 1.

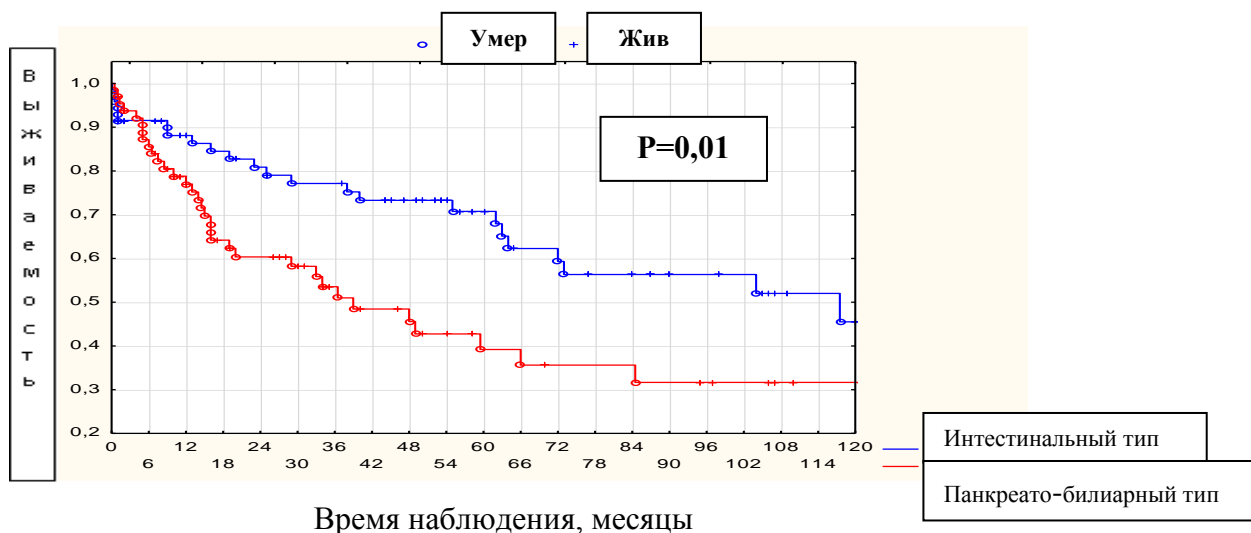


Рисунок 1. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от патоморфологического типа опухоли

При анализе общей выживаемости была получена статистически достоверная разница в выживаемости больных интестинальным и панкреато-билиарным типами рака БДС, составив, соответственно: 1-летняя 88+4% и 77+5%, 3-х летняя 76+6% и 51+7 % и 5-тилетняя 69+7% и 39+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.

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

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.

На рисунке 2 представлены данные о продолжительности жизни больных раком БДС, которым было проведено хирургическое и комбинированное лечение (хирургическое+химиотерапия).

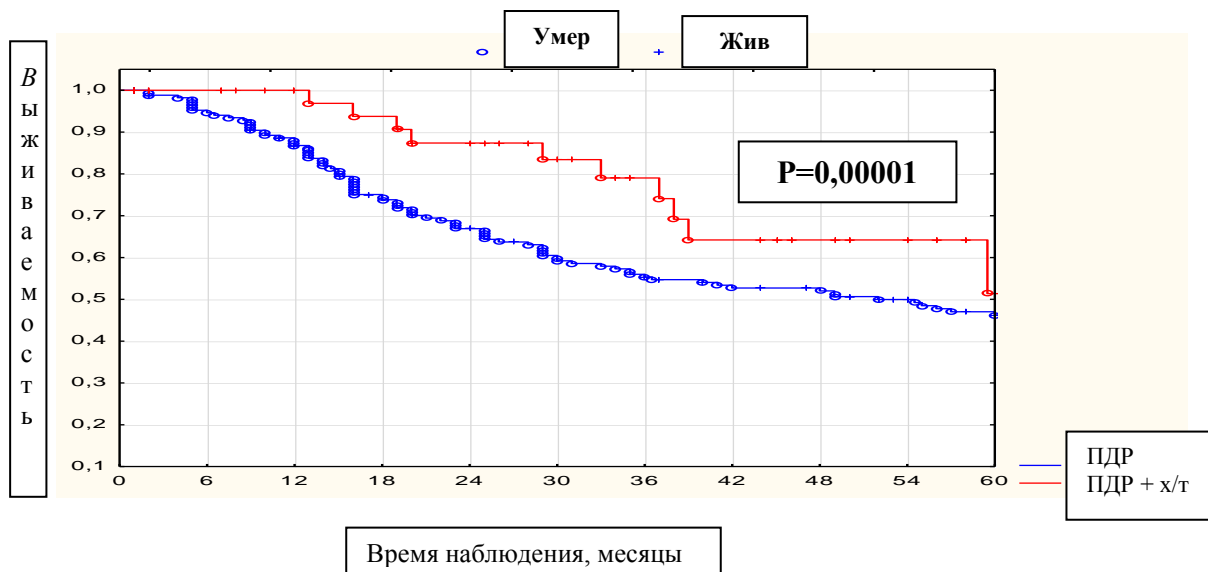


Рисунок 2. — Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от метода лечения.

Как видно из представленных данных, 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-тилетняя 51+14% и 46+4%, медиана 60 и 52 месяца, соответственно.

Данные об общей выживаемости после хирургического и комбинированного лечения в зависимости от типа опухоли представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 -. 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+5%	83+6%	78+7%	74+7%	71+8%	Не достигнута	0,08
ПДР +х/т n= 22	100,00%	100,00%	85+10%	85+10%	63+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 5 - 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-летней выживаемости в группе комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией пока нет.

В таблице 6 представлены данные о демографических, патоморфологических и клинических факторах, влияющих на отдаленную выживаемость как в однофакторном, так и в многофакторном анализах.

Таблица 6 - Факторы отдаленного прогноза больных раком БДС

Факторы	Однофакторный анализ (p)	Многофакторный анализ (p)
<u>Демографические</u>		
Пол	0,022	0,154
Возраст (≤ 70 лет : > 70 лет)	0,181	-
<u>Патоморфологические</u>		
Патоморфологический тип опухоли (интестинальный/ панкреато-билиарный)	0,011	0,005
Размер опухоли $<2/2-4$ см	0,021	0,031
T-категория опухоли	0,052	0,623
Метастазы в регионарных лимфоузлах	0,007	0,009
Отдаленные метастазы (M)	0,024	0,622
Степень дифференцировки (G1/G2 : G3/Грязная)	0,563	-
Стадия заболевания		
IA/IB:IIA/IIIB/III	0,022	
IA/IB:IV	0,021	0,884
IIA/IIIB/III:IV	0,231	0,911
		-
Ретроперитонеальная инвазия	0,452	-
Периневральная инвазия	0,052	0,211
R0: R1/R2	$>0,05$	-

Продолжение таблицы 6

<i>Клинические</i>		
Синдром механической желтухи	0,131	-
Вариант желчеотведения (антеградное: ретроградное)	0,19	-
Характер операции (ст ГПДР: расш ГПДР)	0,172	-
Объем кровопотери (≤ 1200 / > 1200)	0,041	0,832
Продолжительность операции (≤ 270 мин / > 270 мин)	0,00003	0,031
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	0,021	0,783
Осложнения со стороны культи поджелудочной железы	0,022	0,041
Метод лечения (хирургическое: комбинированное)	0,00001	0,031
Вид соустья с культи поджелудочной железы (с желудком : с кишкой)	0,0002	0,0009

При многофакторном анализе 7 факторов показали свою независимую роль: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах, продолжительность операции, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вид соустья с культи поджелудочной железой (с желудком или кишкой), метод лечения (хирургическое/комбинированное). Причем, отдаленная выживаемость достоверно ухудшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза. 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 (таблица 7). В зависимости от количества негативных независимых факторов (от 1 до 5) 5-тилетняя выживаемость составила: 78 ± 10 %, 50 ± 6 %, 46 ± 6 %, 24 ± 7 %, 10 ± 8 %, соответственно.

Таблица 7 - 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>

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 культы 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 неадьювантном 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 адьювантной 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 адьювантной 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 культи 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патютко Ю.И.. Лечение больных раком большого дуоденального сосочка/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Е.А. Мороз, Н.Е. Кудашкин, **Е.В. Ястребова**// Анналы хирургии. – 2016. - 21 (1-2). – С. 74-81.
2. Патютко Ю.И. Рак большого дуоденального сосочка: лечение и прогноз/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Н.Е. Кудашкин, А.Н. Поляков, Е.А. Мороз, **Е.В. Ястребова**// Анналы хирургической гепатологии. – 2016. - 21 (4). – С. 84-92.
3. Патютко Ю.И. Хирургия протокового рака поджелудочной железы/. Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **Е.В. Ястребова**, И.С. Проскуряков, А.А. Пономаренко, Н.Е. Кудашкин, Е.А. Мороз, С.Б. Поликарпова.// Анналы хирургической гепатологии. – 2017. - 22 (4). – С.18-30.
4. **Ястребова Е.В.** Результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка/ **Е.В. Ястребова**, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, С.Б. Поликарпова, Е.А. Мороз, И.С. Базин, Н.Е. Кудашкин// Медицинский алфавит (серия «Диагностика и онкотерапия») — 2018. — т 2. - №29 (366). – С.32-37.
5. Патютко Ю.И. Хирургия протокового рака поджелудочной железы: результаты и прогноз/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **Е.В.Ястребова**, И.С. Проскуряков, А.А.Пономаренко, Н.Е. Кудашкин, Е.А. Мороз, С.Б.Поликарпова. - Lap Lambert Academic Publishing. OmniScriptum GmbH&Co. KG, 2017. – 42 p.
6. Котельников А.Г. Лечебная стратегия при протоковом раке поджелудочной железы/ А.Г.Котельников, **Е.В.Ястребова**, И.С.Проскуряков, А.Н.Поляков, Е.В.Глухов, Н.Е.Кудашкин, Ю.И.Патютко// Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. - №1. - С. 36-37.
7. Патютко Ю.И. Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка/ Ю.И.. Патютко, А.Г. Котельников, Н.Е. Кудашкин, Е.А. Мороз, С.Б. Поликарпова, И.С. Проскуряков, **Е.В. Ястребова**// Альманах института хирургии им А.В.Вишневского. – 2017. - №1. - С.2011-2012.
8. Патютко Ю.И. Лечение больных раком большого дуоденального сосочка: проблемы и перспективы/ Ю.И.Патютко, Д.В.Подлужный, А.Г.Котельников, С.Б.Поликарпова, Н.Е.Кудашкин, Е.А.Мороз, **Е.В.Ястребова**// Материалы XXI Российского онкологического конгресса, Москва, 14-16 ноября. – 2017. - 3(7). - С.207.
9. Патютко Ю.И. Лечение больных раком большого дуоденального сосочка/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Е.А. Мороз, Н.Е. Кудашкин, **Е.В. Ястребова**// Евразийский онкологический журнал. – 2016. - 2(4). - С. 452-453.

10. Патютко Ю.И. Новое в лечении больных раком большого дуоденального сосочка/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Н.Е. Кудашкин, Е.А. Мороз, С.Б. Поликарпова, И.С. Проскуряков, **Е.В. Ястребова**// Материалы IX съезда онкологов России. Уфа. - 14-16 июня 2017. - С. 155.

11. Патютко Ю.И. Профилактика панкреатического свища после гастропанкреатодуоденальной резекции/ Ю.И. Патютко, В.Н. Шолохов, А.Г. Котельников, С.Б. Поликарпова, С.Н. Бердников, М.С. Махотина, Н.Е. Кудашкин, **Е.В. Ястребова**// Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017», г. Санкт-Петербург. - 23–24 июня 2017. - С 202.

12. Патютко Ю.И. Риск развития панкреатического свища после гастропанкреатодуоденальной резекции в зависимости от сформированного панкреатодигестивного соустья и локализации опухоли/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, С.Б. Поликарпова, Н.Е. Кудашкин, **Е.В. Ястребова**// Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017», г. Санкт-Петербург. - 23–24 июня 2017. - С 200-201.

13. Патютко Ю.И. Ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы- возможное инструментальное прогнозирование несостоятельности панкреатикодигестивного соустья/ Ю.И. Патютко, В.Н. Шолохов, А.Г. Котельников, С.Н. Бердников, Н.Е. Кудашкин, **Е.В. Ястребова**// Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. - № 3. - С.110.

14. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение больных раком большого дуоденального сосочка/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **Е.В. Ястребова**, И.С. Проскуряков, Н.Е. Кудашкин, Е.А. Мороз, С.Б. Поликарпова// Материалы Всероссийского научно-практического симпозиума «Современные технологии в хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны». - 6 декабря 2017. - С.33.

15. **Yastrebova E.V.** How does elastography influence on postoperative pancreatic anastomotic leakage: our experience/ **E.V. Yastrebova**, S.N. Berdnikov, A.G. Kotel'nikov, V.N. Sholohov, Yu.I.Patutko// International congress and the Fifth IASGO CME postgraduate course "Advances in modern hepatopancreatobiliary, gastrointestinal, and transplant surgery" Abstract Book, Moscow, Russia. - 2016, september 23-24. - P.96.