

*На правах рукописи*

**ПРОСКУРЯКОВ ИЛЬЯ СЕРГЕЕВИЧ**

**МЕТАСТАЗЫ РАКА ПОЧКИ В ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЕ: ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук

**Котельников Алексей Геннадьевич**  
**Виршке Эдуард Рейндгольдович**

**Официальные оппоненты:**

**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.

**Егоров Алексей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим абдоминальным отделением Университетской Клинической Больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «15» апреля 2021 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 при 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 <https://www.ronc.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

Метастатический рак почки (РП) остаётся актуальной проблемой современной онкологии. На момент первичной диагностики метастазы выявляются у 20 – 30% больных РП и ещё у 20 – 50% прогрессирующее опухолевое заболевание диагностируется в различные сроки после хирургического лечения [Матвеев В.Б., 2013; Hatzaras I., 2012]. Частота вторичного поражения печени при этом достигает 30 – 40%, вследствие чего данный орган считается одной из типичных локализаций метастазов РП. Внедрение в клиническую практику таргетных и иммуноонкологических агентов привело к значительному улучшению показателей выживаемости. Однако метастатическое поражение печени остаётся неблагоприятным прогностическим фактором и в эпоху таргетной и иммуноонкологической терапии: медиана ОВ меньше, чем при метастазах иных локализаций [McKay R.R., 2014].

Поджелудочная железа (ПЖ) является редкой, но специфичной локализацией метастазов РП, которые, как правило, выявляются в ней спустя многие годы после удаления первичной опухоли почки. При этом поражение ПЖ нередко носит изолированный характер или сочетается с единичными резектабельными метастазами в других органах [Папютко Ю.И., Котельников А.Г., 2007].

Несмотря на результаты, достигнутые в области фармакотерапии, продолжается поиск путей улучшения результатов лечения больных метастатическим РП. Перспективным альтернативным подходом представляется хирургический метод, роль которого при метастазах РП в печени и ПЖ остаётся малоизученной, недостаточно освещена в научной литературе и требует уточнения.

Расширение хирургических возможностей неизбежно предъявляет ряд дополнительных требований к современной дооперационной диагностике, ставит ряд диагностических задач, решение которых даст возможность сформулировать алгоритм диагностического поиска, который, в свою очередь, позволит ответить на основной вопрос дооперационной диагностики: являются ли метастазы резектабельными?

Таким образом, решение комплекса лечебно-диагностических проблем при метастазах РП в печени и ПЖ представляет большой научно-практический интерес и обуславливает актуальность темы исследования.

### **Цель исследования**

Совершенствование диагностики и улучшение результатов лечения больных метастазами рака почки в печени и поджелудочной железе.

### **Задачи исследования**

1. Изучить информативность различных методов дооперационной и ультразвуковой интраоперационной диагностики при подозрении на метастазы рака почки в печени и поджелудочной железе. На основании полученных данных разработать алгоритм диагностического поиска.
2. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения больных метастазами рака почки в печени и поджелудочной железе в зависимости от объёма выполненной операции.
3. Проанализировать отдалённые результаты хирургического лечения в зависимости от характера метастатического поражения печени и ПЖ, объёма выполненной операции и других факторов.
4. На основе анализа непосредственных и отдалённых результатов операций на печени и поджелудочной железе по поводу метастазов рака почки определить эффективность хирургического метода и целесообразность его использования при данной патологии.
5. Сравнить эффективность хирургического и современного лекарственного лечения в отношении достижения многолетней выживаемости.

### **Методы и методология исследования**

Диссертационная работа основана на ретроспективном анализе двух серий клинических наблюдений. Первая из них включает 67 больных метастазами РП в печени, прошедших обследование и хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 гг. Вторая серия состоит из 96 больных метастазами РП в ПЖ, в том числе 56 пациентов, прошедших хирургическое лечение. Из них 48 клинических наблюдений составляют хирургический опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а 8 клинических наблюдений, любезно предоставленных проф., д.м.н. А.Г. Кригером, – хирургический опыт ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России за период с 1995 по 2019 гг.

Первая часть диссертационной работы посвящена совершенствованию диагностики при подозрении на метастазы РП в печени и ПЖ, её завершает разработка оптимальных алгоритмов обследования. Во второй части проанализированы

непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения по поводу метастазов РП в печени и ПЖ, произведено сравнение эффективности хирургического и лекарственного метода в отношении достижения длительной выживаемости.

Диагностический раздел включает сравнительную оценку возможностей инструментальных методов пред- и интраоперационного обследования с точки зрения решения конкретных диагностических задач, стоящих перед хирургом в реальной клинической практике. Диагностические возможности каждого метода определяются его информативностью. Под ней понимается частота правильных заключений по данным использованного метода исследования, выраженная в процентах, при решении конкретной диагностической задачи.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica v10.0». Определение статистической значимости различий по качественным признакам между независимыми группами производилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (с поправкой Йейтса) или точного критерия Фишера (в зависимости от количества наблюдений), по количественным признакам – с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) рассчитывались по методу Каплана-Майера. Однофакторный статистический анализ проводился с использованием log-rank теста. В отдельных случаях применялись Сох-Mantel test и F-тест Кокса, что указывалось дополнительно. При проведении многофакторного анализа использовалась модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Научная новизна**

Научная новизна проведённой работы заключается в следующем. Был собран, обобщён, систематизирован и детально проанализирован крупнейший клинический опыт хирургического лечения больных метастазами РП в печени и ПЖ. На основе изучения уникального клинического материала продемонстрирована эффективность хирургического метода в лечении больных метастазами РП в печени и ПЖ. Проведённый анализ выживаемости больных позволяет значительно расширить показания к использованию хирургического метода. На основании сравнительного изучения информативности различных методов инструментального обследования создан алгоритм оптимальной диагностики при подозрении на печёночные и панкреатические метастазы РП.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Ценность результатов исследования, как для научно-исследовательской деятельности, так и для практического здравоохранения обусловлена тем, что с одной стороны они вносят вклад в понимание биологических закономерностей метастазирования РП в печень и поджелудочную железу, а с другой способствуют более эффективной диагностике и значительно расширяют возможности лечения данной категории больных.

Разработанный алгоритм диагностического поиска позволяет оптимизировать обследование пациентов при подозрении на метастазы РП в печени и ПЖ.

Проведённый анализ непосредственных и отдалённых исходов позволяет рекомендовать хирургический метод для лечения больных печёночными и панкреатическими метастазами РП.

Практические подходы, основанные на результатах исследования, внедрены в клиническую практику Онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведён анализ литературных источников, посвящённых изучению проблем диагностики и лечения по поводу метастазов рака почки в печени и поджелудочной железе. Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и дизайна исследования, а также в лечебно-диагностическом процессе у группы пациентов, включённых в исследование, оценивал информативность диагностических методов, непосредственные и отдалённые результаты лечения. Автором разработан кодификатор и заполнена электронная база данных, включающая информацию о больных метастазами рака почки в печени и поджелудочной железе. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов, оформление работы, формулировка выводов и разработка практических рекомендаций произведены автором лично.

### **Соответствие паспорту специальности**

Основные положения, рекомендации и выводы диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и области исследования п. 4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Интраоперационное УЗИ является высокоинформативным методом уточняющей диагностики, позволяющим с высокой точностью определить количество и локализацию метастазов РП в печени и ПЖ, а также оценить взаимоотношения опухоли с сосудами и протоками органа.
2. Использование хирургического метода в лечении больных метастазами РП в печени и ПЖ сопровождается приемлемыми непосредственными результатами и позволяет достичь многолетней ОВ.
3. К независимым факторам благоприятного прогноза у больных, оперированных по поводу метастазов РП в печени, относятся: светлоклеточный вариант гистологического строения печёночных метастазов ( $p = 0,03$ ), метакронный характер метастазов в печени ( $p = 0,03$ ).
4. К независимым факторам благоприятного прогноза у больных, оперированных по поводу метастазов РП в ПЖ, относятся: объём интраоперационной кровопотери не более 2000 мл ( $p = 0,01$ ), использование хирургического метода для устранения прогрессирования после операции на ПЖ ( $p = 0,03$ ).
5. Такие факторы, как количество и размер метастазов РП в ПЖ, при условии их радикального удаления, не оказывают достоверного негативного влияния на ОВ оперированных больных.
6. Такой фактор, как наличие солитарных и единичных метастазов РП иных локализаций, при условии их радикального удаления, не оказывает достоверного негативного влияния на ОВ больных, оперированных по поводу метастазов данной опухоли в печени и ПЖ.
7. По поводу метастазов РП в печени и ПЖ оправдано выполнение как стандартных операций, так и атипичных вмешательств.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

### **Апробация**

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях:

1. 30-й Всемирный юбилейный Конгресс Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов IASGO (9 – 12 сентября 2018 г., Москва);
2. XIII Конгресс Российского общества онкоурологов (4 – 5 октября 2018 г., Москва);
3. XXII Российский онкологический конгресс (13 – 15 ноября 2018 г., Москва);
4. Первый международный конгресс «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения» (28 февраля – 2 марта 2019 г., Москва);
5. Всероссийский конгресс с международным участием «Междисциплинарный подход к актуальным проблемам плановой и экстренной абдоминальной хирургии» (7 – 8 ноября 2019 г., Москва);
6. XXIII Российский онкологический конгресс (12 - 14 ноября 2019 г., Москва).

Апробация диссертации состоялась 01 ноября 2019 г. на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (диагностики опухолей), онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №13 НИИ клинической онкологии м. Н.Н. Трапезникова, отдела интервенционной радиологии, отделения рентгенодиагностического, отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, включая 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиографический указатель содержит ссылки на 13 отечественных и 120 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 33 таблицами.



## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

С целью сравнительной оценки информативности инструментальных методов в диагностике метастазов РП в печени была выделена диагностическая группа ( $n = 63$ ), в которую вошли больные из когорты хирургического лечения ( $n = 67$ ). Данные по отдельным инструментальным методам диагностики, достаточные для анализа их информативности, были получены в следующем количестве случаев: трансабдоминальное УЗИ – 61 случай, РКТ с внутривенным контрастным усилением – 54, МРТ с внутривенным контрастным усилением – 44, пункционная аспирационная биопсия (ПАБ) – 53, ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией) – 11, скintiграфия костей скелета (СКС) – 45, интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) печени – 56.

С целью сравнительного изучения информативности методов инструментальной диагностики при метастазах РП в ПЖ была выделена диагностическая группа ( $n = 64$ ), в которую вошли больные, оперированные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ряд неоперированных пациентов. Данные по отдельным инструментальным методам диагностики, достаточные для анализа их информативности, были получены в следующем количестве случаев: трансабдоминальное УЗИ – 60 случаев, эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) – 12, РКТ с внутривенным контрастным усилением – 56, МРТ с внутривенным контрастным усилением – 35, ПАБ – 51, скintiграфия костей скелета – 49, ИОУЗИ ПЖ – 23.

Информативность каждого метода диагностики оценивалась путём сравнения с патоморфологическими данными в случае резекционного вмешательства, либо с результатами интраоперационной ревизии при диагностических вмешательствах и данными обследования при последующем наблюдении за неоперированными больными.

### Характеристика пациентов, оперированных на печени

У 67 больных метастазами РП в печени выполнена 71 операция, включая 4 повторных резекции печени. Соотношение мужчин и женщин составило 1,4/1. Медиана возраста на момент удаления первичной опухоли – 53 года (межквартильный интервал, МКИ 46 – 59 лет), на момент операции на печени – 55 лет (МКИ 50 – 62 года). Медиана времени от удаления первичной опухоли до обнаружения метастазов – 60 мес. (МКИ 20 – 94 мес.). В большинстве случаев первичная опухоль и метастазы в печени были представлены светлоклеточным вариантом ПКР – 57 случаев (85%), включая 6 (9%)

случаев светлоклеточного ПКР с саркоматоидной дифференцировкой. Реже встречались папиллярный ПКР – 4 (6%), нейроэндокринный РП – 2 (3%), нейроэндокринный рак лоханки почки – 1 (1,5%), ПКР с транслокацией – 1 (1,5%), хромофобный ПКР – 1 (1,5%). В 36 (54%) случаях поражение печени носило синхронный характер, в 31 (46%) – метасинхронный. Распределение по стадиям: стадия I (T1 N0 M0) – 5 (7%) больных, стадия II (T2 N0 M0) – 13 (19%), стадия III (T3 N0 M0) – 9 (14%), стадия IV (T2-4 N0-2 M0-1) – 34 (51%). У 6 (9%) больных стадия не установлена.

Основная часть вмешательств представлена экономными резекциями печени (Таблица 1) – 75% (53 операции). Солитарные метастазы в печени диагностированы у 46 (69%) пациентов, единичные (2 – 3 узла) – у 14 (21%), множественные (более 3 узлов) – у 7 (10%). Средний размер опухолевых узлов в печени –  $3,8 \pm 2,7$  см. Среднее расстояние от опухоли до края резекции составило  $1,4 \pm 0,7$  см. Метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки выявлены в 1 случае. Микроскопические элементы опухоли в крае резекции (R1) выявлены в 2 (3%) случаях.

**Таблица 1** — Характер хирургических вмешательств на печени

Объём вмешательства			Количество операций	
			n	%
экономные	атипичные	1 сегмент	28	39
		2 сегмента	9	13
		≥3 сегмента	5	7
	атипичные + РЧТА		1	1
	анатомические	сегментэктомия	1	1
		бисегментэктомия	7	10
анатомические + атипичные		2	3	
обширные анатомические	правосторонняя гемигепатэктомия		11	15
	расширенная правосторонняя гемигепатэктомия		2	3
	левосторонняя гемигепатэктомия		2	3
	левосторонняя гемигепатэктомия		2	3
радиочастотная термоабляция			3	4

### Характеристика пациентов, оперированных на ПЖ

Соотношение мужчин и женщин составило 1,2/1. Возраст 86% пациентов находится в диапазоне от 51 года до 70 лет. Первичная опухоль во всех случаях была представлена светлоклеточным вариантом ПКР. Временной интервал от НЭ или резекции почки до выявления поражения ПЖ превысил 5 лет у 77% больных. Распределение по стадиям: стадия I (T1 N0 M0) – 10 (18%) больных, стадия II (T2 N0 M0) – 12 (21%), стадия III (T3 N0 M0) – 8 (14%), стадия IV (T1-4 N0-1 M1) – 10 (18%). У 16 (29%) больных стадия заболевания на момент удаления первичной опухоли почки не установлена.

У 7 (13%) больных метастазы в ПЖ были синхронными. Метасинхронные

панкреатические метастазы диагностированы у 49 (87%) пациентов, причём у 38 из них – спустя более 5 лет после НЭ/резекции почки. В целом же медиана времени от удаления первичной опухоли до операции на ПЖ составила 116 мес. (от 12 до 224 мес.). В подгруппе метакронного поражения почти у половины больных (n = 24; 49%) из 49 (100%) метастазы в ПЖ стали первым и единственным проявлением прогрессирования после удаления первичной опухоли. В 11 (22%) из 49 (100%) случаев панкреатические метастазы сочетались с поражением других органов. И ещё в 14 (29%) случаях поражению ПЖ предшествовали метастазы иных локализаций в сроки ранее 12-ти месяцев.

Всего у 56 пациентов выполнено 57 операций на ПЖ (включая 1 повторную), большинство из которых были стандартными (Таблица 2). При патоморфологическом исследовании операционного материала больных во всех случаях метастазы в ПЖ были представлены светлоклеточным вариантом ПКР без микроскопических элементов опухоли в крае резекции. Среднее расстояние до края резекции -  $1,5 \pm 1,2$  см. Средний размер метастазов в ПЖ в целом составил  $3,3 \pm 1,9$  см, локализованных в головке -  $3,8 \pm 2$  см (от 7 мм при множественном до 8 см при солитарном поражении головки). Несмотря на большие размеры опухолевых узлов (от 4 до 8 см в 31% наблюдений) и, в ряде случаев, интимное прилегание к магистральным сосудам, истинной их инвазии установлено не было. Внепанкреатическая инвазия имела место в 4 (5%) наблюдений.

**Таблица 2** — Спектр хирургических вмешательств на ПЖ

Тип вмешательства		Наименование операции	Количество операций
стандартные, n = 48 (86%)		ДРПЖ	29 (52%)
		ПДР	13 (23%)
		ПЭ	6 (11%)
атипичные, n = 8 (14%)	паренхимосохраняющие, n = 6	резекция головки	3 (6%)
		криохирургическая деструкция	1 (2%)
		центральная резекция	1 (2%)
		капудокаудальная резекция	1 (2%)
	комбинированные, n = 2	энуклеация узлов из головки + ДРПЖ	2 (2%)

С целью сравнительной оценки эффективности хирургического и лекарственного лечения из общей когорты больных метастазами РП в ПЖ была выделена группа пациентов с потенциально резектабельным опухолевым процессом, получавших только современную фармакотерапию таргетными и/или иммуноонкологическими препаратами в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n = 28).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Информативность диагностических методов при метастазах РП в печени

Информативность инструментальных методов диагностики при метастазах РП в печени представлена в таблице 3.

**Таблица 3** – Информативность методов диагностики при метастазах РП в печени, %

Диагностические задачи	УЗИ	РКТ	МРТ	ПЭТ/КТ	СКС	ПАБ	ИОУЗИ
1. выявление очагового поражения печени	70	93	86	89	-	-	96
2. выявление опухолевого поражения печени	56	87	82	89	-	93	96
3. доброкач./ злокач. опухоль	48	83	76	73	-	87	-
4. гистогенез опухоли	33	76	70	64	-	87	-
5. количество очагов в печени	54	78	82	73	-	-	93
6. локализация очагов по долям	62	71	76	89	-	-	96
7. локализация очагов по сегментам	34	61	66	64	-	-	93
8. взаимоотношения с воротными структурами	54	87	82	64	-	-	96
9. метастазы в других органах	67	86	82	89	98	-	-

В решении 1-й диагностической задачи (ДЗ) достоверно информативнее, чем УЗИ, оказались РКТ ( $p = 0,003$ ) и ИОУЗИ ( $p = 0,0002$ ). При решении 2-й ДЗ УЗИ уступало в информативности РКТ ( $p = 0,0002$ ), МРТ ( $p = 0,005$ ), ПЭТ/КТ ( $p = 0,03$ ) и ИОУЗИ ( $p < 0,0001$ ); ИОУЗИ оказалось информативнее МРТ ( $p = 0,02$ ). В решении 3-й ДЗ достоверно информативнее по сравнению с УЗИ были РКТ ( $p < 0,0001$ ) и МРТ ( $p = 0,0004$ ). При решении 4-й ДЗ информативнее по сравнению с УЗИ были РКТ ( $p < 0,0001$ ) и МРТ ( $p < 0,0001$ ). В решении 5-й ДЗ информативнее УЗИ были РКТ ( $p = 0,008$ ), МРТ ( $p = 0,003$ ) и ИОУЗИ ( $p < 0,0001$ ); ИОУЗИ – информативнее РКТ ( $p = 0,02$ ). При решении 6-й ДЗ ИОУЗИ оказалось информативнее, чем УЗИ ( $p < 0,0001$ ), РКТ ( $p = 0,0001$ ) и МРТ ( $p = 0,02$ ). В решении 7-й ДЗ информативнее УЗИ были РКТ ( $p = 0,0001$ ), МРТ ( $p = 0,001$ ) и ИОУЗИ ( $p < 0,0001$ ); ИОУЗИ было информативнее РКТ ( $p = 0,002$ ) и МРТ ( $p = 0,0007$ ). В решении 8-й ДЗ информативнее по сравнению с УЗИ были РКТ ( $p = 0,0001$ ), МРТ ( $p = 0,003$ ) и ИОУЗИ ( $p < 0,0001$ ); ИОУЗИ было информативнее МРТ ( $p = 0,02$ ). При решении 9-й ДЗ информативнее УЗИ оказалось РКТ ( $p = 0,03$ ).

### Информативность диагностических методов при метастазах РП в ПЖ

Информативность инструментальных методов диагностики при метастазах РП в ПЖ представлена в таблице 4.

**Таблица 4** – Информативность методов диагностики при метастазах РП в ПЖ, %

Диагностические задачи	УЗИ	эндо УЗИ	РКТ	МРТ	ПЭТ/ КТ	СКС	ПАБ	ИО УЗИ
1. выявление очагового поражения ПЖ	65	83	89	77	89	-	-	96
2. выявление опухолевого поражения	47	83	80	63	89	-	85	96
3. злокач./ доброкач. опухоль ПЖ	42	58	73	57	89	-	82	-
4. гистогенез опухоли ПЖ	30	42	71	51	55	-	78	-
5. количество очагов в ПЖ	45	67	75	54	78	-	-	91
6. локализация очагов в ПЖ	52	67	75	63	78	-	-	91
7. взаимоотношения с сосудами и ГПП <sup>1</sup>	38	67	84	63	78	-	-	91
8. мте в других органах	53	-	83	77	89	98 <sup>1</sup>	-	-

<sup>1</sup>главный панкреатический проток

В решении 1-й ДЗ достоверно информативнее, чем УЗИ, оказались РКТ ( $p = 0,002$ ) и ИОУЗИ ( $p = 0,005$ ). При решении 2-й ДЗ большую информативность по сравнению с УЗИ продемонстрировали эндоУЗИ ( $p = 0,02$ ), РКТ ( $p = 0,0002$ ), ПЭТ/КТ ( $p = 0,02$ ) и ИОУЗИ ( $p = 0,0005$ ). В решении 3-й ДЗ информативнее УЗИ были РКТ ( $p = 0,01$ ) и ПЭТ/КТ ( $p = 0,008$ ). В решении 4-й ДЗ информативнее УЗИ были РКТ ( $p = 0,000008$ ) и МРТ ( $p = 0,04$ ); РКТ оказалась информативнее эндоУЗИ ( $p < 0,001$ ); ПАБ оказалась достоверно информативнее, чем все остальные методы ( $p < 0,0001$ ). В решении 5-й ДЗ информативнее была РКТ по сравнению с УЗИ ( $p = 0,001$ ), МРТ ( $p = 0,04$ ); ИОУЗИ было информативнее УЗИ ( $p = 0,0001$ ) и МРТ ( $p = 0,003$ ). При решении 6-й ДЗ РКТ оказалась информативнее, чем УЗИ ( $p = 0,009$ ), ИОУЗИ – чем УЗИ ( $p = 0,0008$ ) и МРТ ( $p = 0,016$ ). В решении 7-й ДЗ УЗИ показало меньшую информативность, чем РКТ ( $p = 0,00001$ ), МРТ ( $p = 0,02$ ), ПЭТ/КТ ( $p = 0,03$ ) и ИОУЗИ ( $p = 0,001$ ); информативнее, чем МРТ оказались РКТ ( $p = 0,02$ ) и ИОУЗИ ( $p = 0,02$ ). В решении 8-й ДЗ информативнее, чем УЗИ оказались РКТ ( $p = 0,003$ ) и МРТ ( $p = 0,02$ ).

Роль ПЭТ/КТ заключается в уточнении опухолевой природы внепечёчных и внепанкреатических очагов в случае их выявления при предшествующем клинико-инструментальном обследовании. Повышения в крови уровня онкомаркеров альфа-фетопротеина (АФП), РЭА, СА 19-9 не отмечено.

#### **Непосредственные результаты операций на печени и ПЖ**

Медиана продолжительности операций на печени составила 140 мин., медиана объёма интраоперационной кровопотери – 700 мл. Достоверно более продолжительными

были обширные резекции печени (160 мин.) по сравнению с экономными (130 мин.),  $p = 0,02$ . Интраоперационная кровопотеря при обширных резекциях печени (2500 мл) превышала таковую при экономных (600 мл),  $p = 0,01$ . Уровень послеоперационных осложнений, сопровождавших вмешательства на печени среди всех больных, составил 30% (таблица 5). Периоперационная летальность составила 2%. Был отмечен один интраоперационный летальный исход во время обширной резекции печени вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности. В течение 90 дней после операции остальные пациенты были живы.

**Таблица 5** – Частота осложнений после операций на печени, абс. (%)

Осложнения	экономные резекции	обширные резекции	p
наружный желчный свищ	3 (5%)	2 (13%)	0,28
абсцесс брюшной полости	4 (7%)	2 (13%)	0,44
печеночно-почечная недостаточность	-	2 (13%)	<b>0,006</b>
кровотечение из острых язв желудка	-	1 (7%)	0,52
спаечная тонкокишечная непроходимость	1 (2%)	-	0,6
перфорация толстой кишки	1 (2%)	-	0,6
острая сердечно-сосудистая недостаточность	-	1 (7%)	0,52
острая ишемия миокарда	1 (2%)	-	0,6
острая почечная недостаточность	1 (2%)	-	0,6
острые эрозии и язвы желудка	1 (2%)	1 (7%)	0,31
нарушение сердечного ритма	-	1 (7%)	0,52
сепсис	1 (2%)	-	0,6
нагноение послеоперационной раны	1 (2%)	1 (7%)	0,31
пневмония	2 (4%)	1 (7%)	0,59
реактивный экссудативный плеврит	3 (5%)	1 (7%)	0,85
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2 (4%)	-	0,46
Распределение больных в зависимости от тяжести осложнений по шкале Clavien-Dindo, абс. (%)			p
I	-	1 (7%)	0,52
II	8 (14%)	3 (20%)	0,59
IIIa	3 (5%)	-	0,36
IIIb	2 (4%)	-	0,46
IVa	-	-	-
IVb	-	2 (13%)	<b>0,006</b>
V	-	1 (7%)	0,052

Медиана продолжительности операций на ПЖ составила 190 мин, медиана объема интраоперационной кровопотери - 950 мл. Градация вмешательств в порядке возрастания медианы их продолжительности: ДРПЖ (160 мин.) < ПДР (188 мин.) ≤ АО (189 мин.) < ПЭ (220 мин.). Статистически достоверно более продолжительными, чем ДРПЖ оказались ПДР ( $p = 0,0008$ ) и ПЭ ( $p = 0,01$ ). Градация вмешательств в порядке

возрастания медианы объёма кровопотери: ДРПЖ (700 мл) ≤ АО (750 мл) < ПДР (1000 мл) < ПЭ (1100 мл). Несмотря на то, что медиана объёма кровопотери варьировала от 700 мл при ДРПЖ до 1100 мл при ПЭ, статистически достоверной разницы не обнаружено.

Уровень осложнений после операций на ПЖ составил 52% (таблица 6).

**Таблица 6** – Частота осложнений после операций на ПЖ, абс. (%)

<i>объём вмешательства</i>	<b>ДРПЖ</b>	<b>ПДР</b>	<b>ПЭ</b>	<b>АО</b>
<i>количество операций</i>	29 (52)	13 (23)	6 (11)	8 (14)
<i>послеоперационная летальность</i>	1 (3)	2 (15)	-	-
панкреонекроз	-	2 (15)	-	-
острый панкреатит	2 (7)	1 (8)	-	-
<b>панкреатический свищ</b>	8 (28)	6 (46)	-	5 (63)
<b>несостоятельность ПДА<sup>1</sup></b>	-	5 (38)	-	2 (100 <sup>3</sup> )
желчный свищ	-	1 (8)	2 (33)	-
<b>несостоятельность БДА<sup>2</sup></b>	-	1 (8)	2 (33)	-
абсцесс брюшной полости	4 (14)	1 (8)	1 (17)	-
стриктура БДА	-	-	1 (17)	-
внутрибрюшное кровотечение	-	1 (8)	1 (17)	-
желудочно-кишечное кровотечение	-	1 (8)	-	-
спаячная кишечная непроходимость	1 (3)	-	-	-
анастомозит гастроэнтеросоустья	-	2 (15)	-	-
нагноение послеоперационной раны	2 (7)	1 (8)	-	1 (13)
лимфорей по дренажу из брюшной полости	-	-	-	1 (13)
тромбоз глубоких вен голеней	-	1 (8)	-	-
инфаркт миокарда	1 (3)	-	-	-
острая почечная недостаточность	-	2 (15)	-	-
острая надпочечниковая недостаточность	-	-	-	1 (13)
<b>Распределение больных в группах в зависимости от тяжести осложнений по шкале Clavien-Dindo, абс. (%)</b>				
I	5 (17)	1 (8)	-	2 (25)
II	3 (10)	3 (23)	-	3 (38)
IIIa	3 (10)	2 (15)	1 (17)	1 (13)
IIIb	1 (3)	-	1 (17)	-
IV	1 (3)	1 (8)	-	-
V	1 (3)	2 (15)	-	-

<sup>1</sup> ПДА – панкреато-(тико)-дигестивный анастомоз; <sup>2</sup> БДА – билиодигестивный анастомоз; <sup>3</sup> в группе

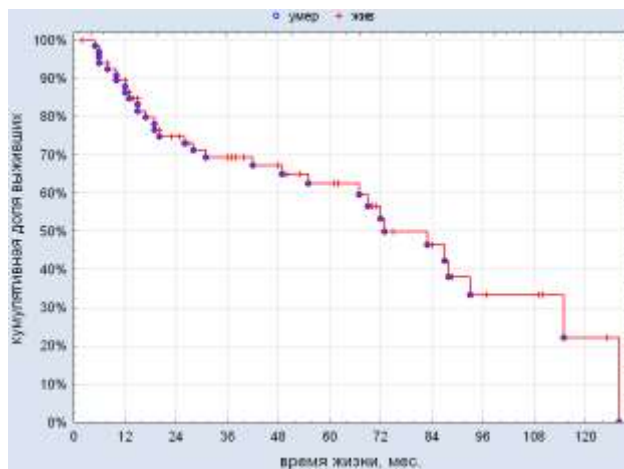
АО ПДА сформирован в 2 случаях

В течение 90 дней после операций на ПЖ умерло 3 больных (5%). Летальность была обусловлена панкреонекрозом после ПДР у двух пациентов и поздними инфекционными осложнениями на фоне панкреатического свища после комбинированной ДРПЖ. Панкреатическая фистула достоверно чаще встречалась после атипичных операций в сравнении с ДРПЖ ( $p = 0,02$ ).

### **Отдалённые результаты операций на печени**

Медиана времени наблюдения за когортой из 67 оперированных пациентов была

рассчитана от даты первого вмешательства на печени и составила 38 месяцев (МКИ 15 – 71 мес.). Максимальный период наблюдения – 128 мес. Данные по актуальной выживаемости оперированных больных обобщены и представлены на рисунке 1 и в таблице 7.



**Рисунок 1** – ОВ после ХЛ по поводу метастазов РП в печени

**Таблица 7** – ОВ и ВБП после ХЛ по поводу метастазов РП в печени

Выживаемость	Медиана, (МКИ) мес.	1- летняя	3- летняя	5- летняя	8-летняя	10- летняя
<b>ОВ</b>	73 (20 – 109)	89 ± 4	69 ± 6	62 ± 7	33 ± 9	22 ± 11
<b>ВБП</b>	24 (10 – 41)	73 ± 6	34 ± 7	5 ± 4	5 ± 4	н/д <sup>1</sup>

<sup>1</sup>не достигнута

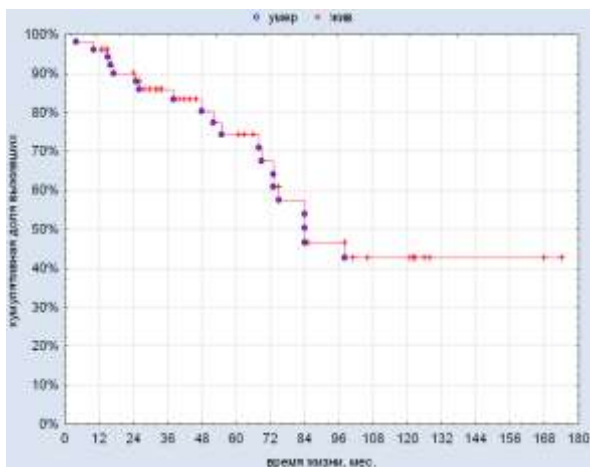
С целью выявления независимых факторов прогноза проведён однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Независимым фактором, оказывающим положительное влияние на показатели ОВ при многофакторном анализе, оказался метасинхронный характер метастатического поражения печени в сравнении с синхронным [ОР 0,15 (0,028 – 0,86);  $p = 0,03$ ]. Независимое негативное влияние на показатели ОВ оказывает несветлоклеточный тип гистологического строения печёночных метастазов в сравнении со светлоклеточным [ОР 2,6 (1,1 – 6,2);  $p = 0,03$ ].

#### **Отдалённые результаты операций на поджелудочной железе**

Медиана времени наблюдения за когортой из 56 оперированных пациентов составила 47 мес. (МКИ 26 – 84 мес.). Максимальный период наблюдения – 174 мес.



Показатели ОВ и ВБП, вычисленные методом Каплана-Майера от даты операции, без учёта послеоперационной летальности, представлены в таблице 8 и на рисунке 2.



**Рисунок 2** – ОВ после ХЛ по поводу метастазов РП в ПЖ

**Таблица 8** – ОВ и ВБП после ХЛ по поводу метастазов РП в ПЖ

выживаемость	Медиана (МКИ), мес.	1-летняя	3-летняя	5-летняя	8-летняя	10-летняя
<b>ОВ</b>	84	97 ± 3	86 ± 5	72 ± 7	45 ± 9	42 ± 9
<b>ВБП</b>	24 (12-63)	81 ± 6	50 ± 8	37 ± 9	16 ± 8	16 ± 8

С целью выявления независимых факторов прогноза проведён однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Независимым фактором, оказывающим отрицательное влияние на показатели ОВ при многофакторном анализе, оказалась интраоперационная кровопотеря более 2000 мл в сравнении с кровопотерей 2000 мл и менее [ОР 1,0001 (1,0001 – 1,0008);  $p = 0,01$ ]. Такой фактор, как использование хирургического метода для устранения проявлений последующего прогрессирования опухолевого процесса после операций на ПЖ, продемонстрировал положительное воздействие на показатели ОВ в сравнении с отказом от его применения [ОР 0,1 (0,01 – 0,83);  $p = 0,03$ ].

**Выживаемость после хирургического и современного лекарственного лечения по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе**

Сравнение клинико-морфологических характеристик группы больных, прошедших хирургическое лечение (ХЛ), и пациентов, получавших современную фармакотерапию терапию (ФТ) таргетными и иммуноонкологическими агентами, показало, что по основным параметрам эти группы сопоставимы. Вместе с тем, среди больных группы ФТ достоверно чаще встречались сочетанные резектабельные метастазы в других органах ( $p < 0,01$ ). Поэтому, помимо сравнения ОВ между группами (ХЛ) [ $n = 56$ ] и ФТ [ $n = 28$ ] в целом, произведён сравнительный анализ ОВ в подгруппах сочетанных метастазов (Таблица 9).

Сравнительный анализ эффективности хирургического и лекарственного лечения по поводу печёночных метастазов РП не произведён в связи с тем, что идентифицированные больные, получавшие ФТ по поводу метастазов РП в печени, имели достоверно большую распространённость опухолевого процесса.

**Таблица 9** — Сравнительная ОВ в группе ХЛ и ФТ

Вид лечения	n	Общая выживаемость, %			Ме ОВ, мес.	P
		3-лет.	5-лет.	8-лет.		
ХЛ (все случаи)	56	81±6	68±7	43±8	82	<b>0,01</b>
ФТ (все случаи)	28	66±11	35±14	н/д	43	
ХЛ (сочетанные метастазы)	25	79±10	66±11	37±13	75	<b>0,03</b>
ФТ (сочетанные метастазы)	24	60±11	35±13	н/д	39	

## ВЫВОДЫ

1. При подозрении на метастазы РП в печени оптимальным является следующий алгоритм диагностического поиска. I-й этап: УЗИ с пункционной биопсией; онкомаркеры АФП, РЭА, СА 19-9. II-й этап: 1) РКТ *ИЛИ* МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, РКТ или рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия; *ИЛИ* 2) ПЭТ/КТ всего тела. III-й этап: интраоперационная ревизия с выполнением ИОУЗИ печени.

При подозрении на метастазы РП в ПЖ оптимальным является следующий алгоритм диагностики. I-й этап: УЗИ с пункционной биопсией *ИЛИ* эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной пункцией; онкомаркеры СА 19-9 и РЭА. II-й этап: РКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, РКТ или рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия *ИЛИ* ПЭТ/КТ всего тела. III-й этап: интраоперационная ревизия с выполнением ИОУЗИ ПЖ.

2. Хирургические вмешательства на печени и ПЖ по поводу метастазов РП сопровождаются приемлемым уровнем послеоперационных осложнений (30% и 52% соответственно) и послеоперационной летальности (2% и 5% соответственно). Медиана продолжительности операций на печени – 140 мин., на ПЖ – 190 мин. Медиана объёма кровопотери при операциях на печени – 700 мл, при операциях на ПЖ – 950 мл. Осложнения градации IV – V по классификации Clavien-Dindo, включая печёчно-почечную недостаточность, достоверно чаще отмечаются после обширных резекций печени по сравнению с экономными ( $p < 0,01$ ). Уровень осложнений не зависит от объёма вмешательства на ПЖ, однако панкреатические свищи достоверно чаще встречаются после атипичных операций на ПЖ по сравнению с ДРПЖ ( $p = 0,02$ ).
3. При печёчных метастазах РП показатели 3-, 5- и 8-летней ОВ среди всех оперированных пациентов составили соответственно 68%, 61% и 32%; при панкреатических – 86%, 72% и 45%. Аналогичные показатели ВБП при печёчных метастазах – 34%, 11% и 5%; при панкреатических – 50%, 37% и 17%.

Независимые предикторы благоприятного прогноза при печёчных метастазах: светлоклеточный вариант гистологического строения метастазов в печени ( $p = 0,03$ ), метакронный характер метастазов в печени ( $p = 0,03$ ).

Независимые предикторы благоприятного прогноза при панкреатических метастазах: объём интраоперационной кровопотери не более 2000 мл ( $p = 0,01$ ), использование хирургического метода для устранения проявлений последующего прогрессирования опухолевого процесса ( $p = 0,03$ ).
4. Радикальное хирургическое лечение при метастазах РП в печени и ПЖ, сопровождаясь приемлемыми непосредственными результатами, позволяет достичь многолетней ОВ. В связи с этим хирургический метод должен рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у больных печёчными и панкреатическими метастазами РП.
5. Более высокие показатели ОВ больных панкреатическими метастазами РП отмечены в когорте хирургического лечения в сравнении с когортой современной фармакотерапии ( $p = 0,01$ ). Так, 5-летняя ОВ оперированных больных составила 68%, проходивших лекарственное лечение – 35%.

### Практические рекомендации

1. После радикального хирургического лечения по поводу локализованного РП пациентам необходимо пожизненное наблюдение, включающее выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства не реже одного раза в год. При этом следует учитывать, что метастатическое поражение печени и ПЖ может стать первым и единственным проявлением прогрессирования РП спустя многие годы после удаления первичной опухоли.
2. При выявлении объёмного образования печени и/или ПЖ у пациента, имеющего анамнестические данные о нефрэктомии или резекции почки по поводу опухоли, в дифференциально-диагностический ряд необходимо включать метастаз РП.
3. Диагностический поиск при подозрении на метастазы РП в печени и ПЖ целесообразно проводить в соответствии с представленными выше алгоритмами.
4. При определении лечебной тактики больные метастазами РП в печени и ПЖ должны рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для хирургического лечения. Решение о выборе метода лечения в каждом конкретном случае должно приниматься мультидисциплинарной командой с участием гепатопанкреатобилиарного хирурга и химиотерапевта. При этом целесообразно учитывать приведённые выше предикторы благоприятного и негативного прогноза, а также факторы, не оказывающие достоверного влияния на ОВ.
5. Абсолютным показанием к хирургическому лечению при панкреатических метастазах РП являются: а) дуоденальное кровотечение в анамнезе или риск развития такового по данным дуоденоскопии (опухолевая инвазия двенадцатиперстной кишки); б) декомпенсированный дуоденальный стеноз.
6. На предоперационном этапе требуется убедительная верификация диагноза метастазов РП в ПЖ путём чрескожной биопсии под УЗ-наведением или тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии с последующим морфологическим/иммуноморфологическим исследованием. При невозможности решения данной задачи операция должна проводиться по принципам хирургического лечения первичных злокачественных опухолей ПЖ, если все опухолевые образования могут быть радикально удалены.
7. При определении показаний к хирургическому лечению по поводу печёночных и панкреатических метастазов РП необходимо учитывать, что оно может быть выполнено как при солитарных, так и при единичных, множественных метастазах.

8. Панкреатические метастазы РП в большинстве случаев развиваются на фоне интактной, «мягкой» паренхимы ПЖ и узкого главного панкреатического протока, что обуславливает повышенный риск специфических панкреатогенных осложнений. Поэтому вмешательства на ПЖ целесообразно выполнять в крупных специализированных центрах, имеющих большой опыт в профилактике осложнений.
9. Резектабельные солитарные и единичные метастазы РП в других органах не следует рассматривать в качестве противопоказания к резекциям печени и ПЖ, поскольку не выявлено их негативного влияния на ОВ. Они могут быть удалены первым этапом (до вмешательства на печени/ПЖ), одновременно с метастазами в печени/ПЖ, либо вторым этапом. Важным условием является достижение R0-резекции.
10. Объём хирургического вмешательства на печени может быть как экономным, так и обширным, в зависимости от локализации и распространённости метастатического процесса. Оправдано применение как атипичных, так и анатомических резекций печени, а также радиочастотной термоабляции.
11. Объём хирургического вмешательства на ПЖ по поводу метастазов РП может варьировать в зависимости от распространённости опухолевого поражения от энуклеации или краевой резекции до панкреатэктомии. При выборе объёма вмешательства следует учитывать, что оправдано выполнение как стандартных операций (ДРПЖ, ПДР), так и атипичных. Панкреатэктомия является единственным возможным объёмом хирургического вмешательства при диффузном (тотальном) поражении ПЖ и допустимым вариантом при поражении головки и тела ПЖ, головки и хвоста ПЖ. Однако в тех случаях, когда это возможно, необходимо отказываться от полного удаления ПЖ по причине тяжёлых функциональных последствий. Альтернативой панкреатэктомии являются атипичные операции на ПЖ, к которым мы относим паренхимосохраняющие (энуклеация, краевая резекция, капутокаудальная резекция, центральная резекция) и комбинированные (сочетание стандартных и паренхимосохраняющих).
12. При выполнении дистальной резекции ПЖ рекомендуется сохранять селезёнку, а при выполнении ПДР – привратник желудка, поскольку онкологических показаний к их хирургическому удалению при поражении ПЖ метастазами РП в большинстве случаев нет.

13. При сомнительной резектабельности, обусловленной крупными размерами опухолевых узлов, рекомендуется решать вопрос в пользу операции, поскольку панкреатические метастазы РП отличает высокая резектабельность, крайне низкая частота инвазии в магистральные сосуды и отсутствие влияния их размеров на показатели ОВ.
14. От лимфодиссекции при резекции ПЖ можно отказаться только при выполнении следующих условий: а) отсутствие поражения парапанкреатических лимфоузлов по данным предоперационного обследования и интраоперационной ревизии; б) наличие убедительной морфологической верификации метастазов РП, исключающей первичную экзокринную и нейроэндокринную природу опухоли ПЖ, когда частота поражения регионарных лимфоузлов высока.
15. От лимфодиссекции гепатодуоденальной связки при резекции печени по поводу метастазов РП можно отказаться при отсутствии поражения лимфоузлов этой зоны по данным предоперационного инструментального обследования и интраоперационной ревизии.
16. Для устранения проявлений прогрессирования опухолевого процесса после операций на печени и ПЖ также рекомендуется использовать хирургический метод, если возможно выполнить радикальное вмешательство.
17. Во всех случаях операций на печени и ПЖ по поводу метастазов РП необходимо выполнять ИОУЗИ, которое является высокоинформативным в отношении определения топике опухолевых узлов, взаимоотношений с сосудами и протоковыми структурами. Особое внимание при выполнении ИОУЗИ следует уделять исключению дополнительных очагов опухолевого роста в печени или ПЖ.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Патютко, Ю.И. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: опыт хирургического лечения. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, А.Г. Кригер, **И.С. Проскуряков**, Г.В. Галкин, А.Н. Поляков, И.А. Файнштейн // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №9. – С. 25 – 31. (**публикация ВАК**)
2. Котельников, А.Г. Метастазы рака почки в поджелудочной железе: сравнительная эффективность хирургии и фармакотерапии. / А.Г. Котельников, А.Г. Кригер, Д.В. Подлужный, **И.С. Проскуряков**, Г.В. Галкин, Ю.И. Патютко, И.А. Файнштейн // Онкоурология. – 2019. – Т.15, №4. – С. 58 – 64. (**публикация ВАК**)

3. **Проскуряков, И.С.** Хирургическое лечение и факторы прогноза при метастазах рака почки в печени. / **И.С. Проскуряков**, Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, Н.Е. Кудашкин, М.М. Магомедов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т.25, №1. – С. 18 – 26. (**публикация ВАК**)
4. Котельников, А.Г. Хирургическая тактика при сочетанных метастазах рака почки в толстой кишке и поджелудочной железе: клиническое наблюдение и обзор литературы. / А.Г. Котельников, Д.В. Подлужный, **И.С. Проскуряков**, И.Е. Синельников, Н.Н. Петенко, Э.Р. Виршке // *Тазовая хирургия и онкология*. – 2019. – Т.9, №4. – С.43 – 47. (**публикация ВАК**)
5. 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. – Т. 22, №4. – С. 18 – 30. (**публикация ВАК**)
6. Патютко, Ю.И. Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в поджелудочной железе. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Д.В. Подлужный, **И.С. Проскуряков**, Е.В. Ястребова, И.А. Файнштейн, А.Д. Заборовская // *Онкоурология. Материалы XIII Международного Конгресса Российского общества онкоурологов*. Москва. – 4 - 5 октября 2018. – С.82 – 83.
7. Подлужный, Д.В. Результаты хирургического лечения пациентов с «поздними» метастазами рака почки в поджелудочной железе. / Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **И.С. Проскуряков**, Е.В. Ястребова // *Материалы IX Съезда онкологов России*. Уфа. – 14 - 16 июня 2017. – С. 162.
8. Подлужный, Д.В. Хирургическое лечение больных с «поздними» метастазами рака почки в поджелудочной железе. / Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, И.А. Файнштейн, Н.Е. Кудашкин, И.С. Проскуряков, Е.В. Ястребова // *Злокачественные опухоли. Материалы XXI Российского онкологического конгресса*. Москва. – 14 - 16 ноября 2017. – Т.7, №3. – С. 98.
9. Патютко, Ю.И. Метастазы рака почки в печени: возможности хирургического метода. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **И.С. Проскуряков**, Е.В. Ястребова // *Материалы Всероссийского научно-практического симпозиума «Современные технологии в хирургии опухолей гепатопанкреато-билиарной зоны»*. Москва. – 6 декабря 2017. – С. 12.

10. Патютко, Ю.И. Метастазы рака почки в поджелудочной железе: возможности хирургического метода. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **И.С. Проскураков**, Е.В. Ястребова. // Материалы Всероссийского научно-практического симпозиума «Современные технологии в хирургии опухолей гепатопанкреато-билиарной зоны». – Москва. – 6 декабря 2017. – С. 12.

11. Хирургическая тактика в лечении больных печёночными метастазами рака почки. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, Н.Е. Кудашкин, И.С. Проскураков // Злокачественные опухоли. Материалы XXIII Российского онкологического конгресса. Москва. – 12 - 14 ноября 2019. – Т.9, №3. – С. 105 - 106.