

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Егоров Василий Иванович**

**ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В СОСТАВЕ  
МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Котельников Алексей Геннадьевич**

Москва – 2025 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                               | 6   |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                               | 19  |
| 1.1. Панкреатодуоденальная резекция – современное состояние вопроса .....                                                                    | 19  |
| 1.1.1. Панкреатодуоденальная резекция: актуальные вопросы.....                                                                               | 19  |
| 1.1.2. Факторы риска панкреатического свища .....                                                                                            | 25  |
| 1.1.3. Прогнозирование и профилактика панкреатического свища .....                                                                           | 30  |
| 1.1.4. Лечение по поводу панкреатического свища и его осложнений.....                                                                        | 32  |
| 1.2. Место панкреатодуоденальной резекции при протоковом раке поджелудочной железы с<br>изолированными метастазами в печени .....            | 37  |
| 1.3. Панкреатодуоденальная резекция при местнораспространенном раке правой половины<br>ободочной кишки .....                                 | 41  |
| 1.4. Панкреатодуоденальная резекция при местнораспространенном раке желудка .....                                                            | 44  |
| 1.5. Мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией при опухолях<br>гепатопанкреатобилиарной зоны.....                        | 47  |
| 1.6. Роль хирургического лечения метастазов рака почки с метастазами в поджелудочной<br>железе.....                                          | 49  |
| 1.7. Панкреатодуоденальная резекция – функциональные результаты и качество жизни.....                                                        | 55  |
| 1.8. Заключение .....                                                                                                                        | 58  |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....                                                                                                            | 60  |
| 2.1. Дизайн исследования.....                                                                                                                | 60  |
| 2.2. Методы исследования.....                                                                                                                | 64  |
| 2.3. Характеристика больных, перенесших мультивисцеральную операцию с<br>панкреатодуоденальной резекцией.....                                | 67  |
| 2.4. Характеристика больных, перенесших мультивисцеральную операцию с резекцией<br>поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки ..... | 83  |
| 2.5. Характеристика больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию без резекции<br>других органов.....                                   | 90  |
| 2.6. Заключение .....                                                                                                                        | 101 |
| ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....                                                                             | 103 |
| 3.1. Непосредственные результаты мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной<br>резекцией .....                                      | 103 |
| 3.1.1. Структура послеоперационных осложнений и летальности .....                                                                            | 103 |
| 3.1.2. Факторы развития послеоперационных осложнений .....                                                                                   | 109 |

|                                                                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.3. Факторы риска послеоперационной летальности .....                                                                                                                                                                 | 124 |
| 3.2. Непосредственные результаты мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без панкреатодуоденальной резекции .....                                        | 127 |
| 3.2.1. Непосредственные исходы мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки у больных раком желудка .....                                                         | 127 |
| 3.2.2. Непосредственные исходы мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки у больных раком ободочной кишки .....                                                 | 130 |
| 3.3. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции без резекции других органов .....                                                                                                                        | 133 |
| 3.4. Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения в группах мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и панкреатодуоденальной резекции без резекции других органов ..... | 143 |
| 3.5. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции у больных старческого возраста .....                                                                                                                     | 147 |
| 3.6. Заключение .....                                                                                                                                                                                                    | 158 |
| ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ИСХОДЫ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ В СОСТАВЕ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ХАРАКТЕРА И ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ .....                                                                    | 160 |
| 4.1. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени .....                                                                                                                                     | 160 |
| 4.2. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с резекцией ободочной кишки .....                                                                                                                            | 164 |
| 4.3. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с субтотальной дистальной резекцией желудка (гастрэктомией) .....                                                                                            | 168 |
| 4.4. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с нефрэктомией (резекцией почки) .....                                                                                                                       | 169 |
| 4.5. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с резекцией тонкой кишки .....                                                                                                                               | 170 |
| 4.6. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с сосудистыми вмешательствами .....                                                                                                                          | 172 |
| 4.7. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции при синхронных первично-множественных опухолях .....                                                                                                         | 176 |
| 4.8. Заключение .....                                                                                                                                                                                                    | 179 |

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ГЛАВА 5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ГИСТОГЕНЕЗА ОПУХОЛИ .....                                                   | 181 |
| 5.1. Локализация и гистогенез опухоли как фактор непосредственных исходов .....                                                                                      | 181 |
| 5.2. Результаты хирургического лечения больных раком желудка с распространением опухоли на двенадцатиперстную кишку и/или головку поджелудочной железы .....         | 187 |
| 5.2.1. Характеристика больных раком желудка .....                                                                                                                    | 187 |
| 5.2.2. Непосредственные исходы операций у больных раком желудка .....                                                                                                | 190 |
| 5.2.3. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка .....                                                                                                     | 191 |
| 5.3. Результаты хирургического лечения больных раком ободочной кишки с распространением опухоли на двенадцатиперстную кишку и/или головку поджелудочной железы ..... | 200 |
| 5.3.1. Характеристика больных раком ободочной кишки .....                                                                                                            | 200 |
| 5.3.2. Непосредственные исходы операций у больных раком ободочной кишки .....                                                                                        | 203 |
| 5.3.3. Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки .....                                                                                             | 204 |
| 5.4. Результаты хирургического лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы .....                                                                   | 213 |
| 5.4.1. Характеристика больных протоковым раком головки поджелудочной железы .....                                                                                    | 213 |
| 5.4.2. Непосредственные исходы операций у больных протоковым раком головки поджелудочной железы .....                                                                | 217 |
| 5.4.3. Отдаленные результаты лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы .....                                                                     | 218 |
| 5.4.4. Отдаленные результаты лечения больных старческого возраста протоковым раком головки поджелудочной железы .....                                                | 229 |
| 5.4.5. Отдаленные результаты лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы с резекцией сосудов .....                                                 | 236 |
| 5.5. Результаты хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени .....                                        | 245 |
| 5.5.1. Характеристика больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени .....                                                         | 245 |
| 5.5.2. Непосредственные исходы операций у больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени .....                                     | 249 |
| 5.5.3. Отдаленные результаты лечения больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени .....                                          | 250 |
| 5.6. Результаты хирургического лечения больных раком почки .....                                                                                                     | 253 |
| и метастазами в головке поджелудочной железе .....                                                                                                                   | 253 |



|                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.6.1. Характеристика больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железы .....                                               | 253 |
| 5.6.2. Непосредственные исходы операций у больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железы .....                           | 256 |
| 5.6.3. Отдаленные результаты лечения больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железы .....                                | 257 |
| 5.7. Заключение .....                                                                                                                      | 259 |
| ГЛАВА 6. ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ В СОСТАВЕ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ..... | 264 |
| 6.1. Анализ поздних осложнений.....                                                                                                        | 265 |
| 6.2. Анализ качества жизни.....                                                                                                            | 270 |
| 6.3. Заключение .....                                                                                                                      | 274 |
| ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                         | 275 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                           | 306 |
| ВЫВОДЫ.....                                                                                                                                | 311 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....                                                                                                            | 315 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....                                                                                                                    | 317 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                    | 319 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является основным хирургическим вмешательством при злокачественных новообразованиях (ЗНО) головки поджелудочной железы (ГПЖ), общего желчного протока, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и большого дуоденального сосочка (БДС). Операция выполняется в двух вариантах: с сохранением привратника – ППДР или с резекцией выходного отдела желудка – ГПДР. Независимо от сохранения привратника, ПДР сопровождается высоким уровнем осложнений – от 30 до 60 % и стабильным в последние годы уровнем послеоперационной летальности – от 3 до 6 % [40, 251]. Осложнения со стороны культи поджелудочной железы (ПЖ) (панкреонекроз, несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза и панкреатический свищ) являются основными. Данные осложнения лежат в основе причин развития разлитого перитонита, аррозивного кровотечения, забрюшинной флегмоны и сепсиса, то есть в основном обуславливают послеоперационную летальность [110, 289]. В меньшей степени послеоперационная летальность связана с сосудистыми осложнениями в зоне операции, в частности с тромбозом резецированной воротной (ВВ) и/или верхней брыжеечной вены (ВБВ) [28, 354].

ПДР, даже в отсутствие резекции и пластики сосудов, характеризуется продолжительностью – от 4 до 6 часов, если выполняется из открытого доступа, и достоверно большей продолжительностью, если выполняется из лапароскопического или роботизированного доступа. Объем кровопотери колеблется в широких пределах от 360 до 2500 мл и зависит от местной распространённости опухоли, резекции сосудов, способов препаровки тканей и выделения сосудов, опыта хирурга [3, 161].

Отдаленные результаты операции в значительной степени зависят от гистогенеза и локализации опухоли, по поводу которой выполняется вмешательство, от распространённости заболевания в момент операции, степени злокачественности (дифференцировки) опухоли, периоперационной или адъювантной химиотерапии, там, где она показана [165, 236].

ПДР, по сути, является комбинированной операцией, в объем которой входит резекция поджелудочной железы, внепечёчных желчных протоков, начального отдела тощей кишки, выходного отдела желудка при выполнении ГПДР, удаление желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки, прилежащей клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами, нервными сплетениями и ганглиями справа от чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. В удаляемый препарат мобилизуются фасциально-клетчаточные футляры с их содержимым

(лимфатические, нервные и соединительнотканые элементы) общей и собственной печеночной артерии, правой и левой печеночных артерий, общего печеночного протока, правой полуокружности чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, воротной и верхней брыжеечной вены. При визуальном подозрении на инвазию воротной и верхней брыжеечной вены данные сосуды резецируются. В редких случаях операция сопровождается резекцией печеночных артерий, верхней брыжеечной артерии. Общий печеночный проток пересекается над местом впадения пузырного протока. Если состоялась резекция сосудов, реконструктивный этап операции начинается с той или иной ангиопластики. Далее последовательно формируются анастомозы: панкреатодигестивный, гепатикоеюноанастомоз, гастроэнтероанастомоз и, возможно, межкишечный анастомоз.

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) может выступать в качестве компонента других хирургических вмешательств, связанных с опухолями органов, которые имеют тесные анатомо-топографические связи с органами билиопанкреатодуоденальной зоны или при наличии первично-множественных синхронных новообразований (ПМСО). Она также может быть выполняться в случаях синхронных метастазов рака различных локализаций в головке поджелудочной железы. Таким образом, ПДР может выполняться в рамках мультивисцеральных операций (МВО) [30, 226, 283].

МВО с ПДР может выполняться по поводу рака желудка (РЖ) с распространением на ГПЖ и/или ДПК, когда требуется выполнение дистальной субтотальной резекции желудка/гастрэктомии и ПДР [115, 144, 283]. Необходимость в ПДР с правосторонней гемиколэктомией может возникнуть при раке ободочной кишки с клиническими признаками ее инвазии в панкреатодуоденальную зону [101, 102, 229, 285]. У больных злокачественными опухолями желчного пузыря и проксимальных отделов внепечёчных желчных протоков в случае их распространения на общий желчный проток, панкреатодуоденальную зону приходится выполнять комбинированную резекцию внепечёчных желчных протоков и печени с ПДР [135, 172]. МВО с ПДР могут выполняться по поводу рака почки с синхронными метастазами в ГПЖ – резекция почки/нефрэктомия с ПДР. Или по поводу ранее оперированного рака почки с метастазно-синхронными метастазами в ГПЖ и других органах, например, в печени, надпочечниках [17]. В случаях, когда сама первичная опухоль ГПЖ или ДПК вовлекает брыжейку поперечной ободочной кишки, что может потребовать включения в объем операции, помимо ПДР, резекцию ободочной кишки в разных объемах. Или же при олигометастических опухолях органов периапулярной зоны, когда ПДР выполняется с резекцией печени [235, 237].

Выше мы привели наиболее часто встречающиеся показания для выполнения МВО с ПДР. Однако, следует отметить, что приведенные примеры не исчерпывают всех показаний к подобным операциям.

Особенностью является то, что МВО с ПДР зачастую приходится выполнять больным осложненным течением опухолевого процесса (механическая желтуха, ободочно-дуоденальный свищ, декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка, дуоденальная и/или толстокишечная непроходимость, кровотечение, параакаронкротический абсцесс, токсико-анемический синдром) [75]. В ряде случаев эти осложнения могут быть купированы до операции, как, например, механическая желтуха может быть разрешена методом антеградного чреспечёночного дренирования билиарного дерева (ЧЧХС) или стентированием выходного отдела желудка при его стенозе. Однако, в ряде случаев, случаев купировать осложнение до операции невозможно, в связи, с чем проведение периоперационной химиотерапии весьма затруднительно или практически невозможно. У данных больных выполнение МВО с ПДР становится единственным вариантом первого этапа специализированного лечения.

ПДР, даже в стандартном объеме, являясь для больного нелегко переносимым вмешательством, в составе МВО представляет ещё большую угрозу жизни и сопровождается высоким уровнем послеоперационных осложнений, достигающих 73% и летальности – до 25% [135, 237]. Выполнение подобной операции возможно только в случае ясного понимания исходов имеющихся осложнений, их прогнозирования в будущем, послеоперационных рисков, последствий отказа от операции, его онкологической обоснованности и отдалённых функциональных последствий. Аргументом в пользу хирургического лечения, безусловно, является трезвая оценка возможностей лекарственного противоопухолевого лечения и их исчерпанность. Всё это при условии квалифицированных кадров и достаточного материально-технического обеспечения учреждения.

На сегодняшний день, имеется весьма ограниченное количество исследований, посвященных роли МВО с ПДР в лечении опухолей различных локализаций и большинство из них является ретроспективными, и часто описывают результаты немногих наблюдений. Неоднородность сравниваемых групп, относительная редкость таких операций делают практически невозможным проведение проспективного а, тем более, рандомизированного исследования. А необходимость выполнения данных операций, как с точки зрения непосредственных, так и отдаленных носит противоречивый характер [101, 102, 115, 144, 229, 283, 285].

На сегодняшний день весьма противоречивые мнения о необходимости МВО с ПДР в лечении рака желудка, рака ободочной кишки как с точки зрения непосредственных, так и отдаленных результатов. Не освещены отдельно результаты ПДР у больных первичным раком

почки и его метастазами в головке поджелудочной железы и других органах. Не установлена роль данных операций в лечении протокового рака ГПЖ. Не изучены непосредственные исходы и отдаленные результаты МВО с ПДР сопровождающиеся с сосудистыми резекциями. Не показана онкологическая обоснованность выполнения ПДР, в том числе в составе МВО у больных старческого возраста. Не доказана переносимость операций в объеме МВО с ПДР по поводу первично-множественных новообразований (опухоль периапулярной области + опухоль иной локализации).

На наш взгляд, найти ответ на выше поставленные вопросы возможно путем ретроспективной оценки непосредственных и отдаленных результатов большого и многолетнего опыта ПДР в составе МВО по поводу рака различных локализаций, накопленного в двух крупных отечественных онкологических центрах.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов и определение показаний к хирургическому лечению больных опухолями различных локализаций, требующих выполнения панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральной операции.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией при различных злокачественных новообразованиях.
2. Изучить влияние исходных клиничко-функциональных особенностей больных, которым выполнены мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией на непосредственные исходы операций и отдаленные результаты лечения.
3. Провести сравнительное изучение непосредственных исходов мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации первичной опухоли и характера операций.
4. Провести сравнительное изучение непосредственных исходов мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов в зависимости от локализации и гистогенеза первичной опухоли и характера операций.
5. Провести сравнительное изучение показателей выживаемости среди пациентов, перенесших мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией,

мультивисцеральные операции с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки и панкреатодуоденальную резекцию без резекции смежных органов в зависимости от локализации и клинико-морфологических характеристик опухоли.

6. Провести сравнительное изучение поздних осложнений и качества жизни пациентов в группах после мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов.

7. Сформулировать показания к выполнению мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией при различных локализациях злокачественных новообразований.

### **Научная новизна**

Впервые, вопросы непосредственных и отдаленных результатов панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций изучены на основе большого клинического материала.

Впервые, в рамках одного исследования показана и доказана приемлемая переносимость панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций по поводу опухолей органов гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны, рака правой половины ободочной кишки, рака желудка, рака почки при условии их выполнения в специализированных центрах. Впервые изучены и выявлены факторы непосредственных исходов панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций в зависимости от характера операций, клинико-функциональных особенностей больных и у пациентов старческого возраста.

Впервые в рамках проведения сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций, панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов и мультивисцеральных резекций, включающих резекцию поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, оценены риски осложнений и летальности, а также показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Впервые изучены отдаленные результаты лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций, в том числе с изолированными солитарными и единичными метастазами в печени, которым проведена условно радикальная операция и установлены факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость.

Впервые установлены факторы общей и безрецидивной выживаемости у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций по

поводу опухолей органов не периаппулярной области, и выявлены предикторы, обосновывающие необходимость выполнения данных операций.

Впервые доказана онкологическая целесообразность выполнения панкреатодуоденальной резекции у больных протоковым раком головки поджелудочной железы старческого возраста, в том числе в составе мультивисцеральных операций. Установлены факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных протоковым раком головки поджелудочной железы старческого возраста.

Впервые изучены поздние осложнения и качество жизни больных, оперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций по поводу опухолей различных локализаций, и проведена их сравнительная оценка с группой больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию без резекции смежных органов. На основе такого изучения, впервые показаны особенности течения позднего послеоперационного периода панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций. Впервые установлены различия в качестве жизни между больными, перенесшими панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций и панкреатодуоденальную резекцию без резекции смежных органов.

Впервые определены показания к выполнению панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций при протоковом раке головки поджелудочной железы, в том числе с изолированными метастазами в печени, раке желудка, раке ободочной кишки, раке почки и метастазами в головке поджелудочной железы.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Изучение ближайших результатов лечения пациентов после панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных вмешательств и их сравнительная оценка с группой больных после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов позволило доказать переносимость данных операций с приемлемыми результатами и позволила выявить независимые прогностические факторы непосредственных исходов операций. Установление факторов послеоперационных осложнений и летальности позволит улучшить непосредственные исходы данных операций. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком ободочной кишки, раком желудка после панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций и их сравнительная оценка с группами больных после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов и мультивисцеральных операций без панкреатодуоденальной резекции позволило установить онкологическую обоснованность данных операций и выявить независимые прогностические факторы

показателей выживаемости. Разработка показаний к выполнению панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных вмешательств по поводу опухолей головки поджелудочной железы, ободочной кишки, желудка, почки позволит правильно проводить выборку пациентов и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения. Анализ поздних осложнений и качества жизни после панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных вмешательств по поводу опухолей различных локализаций показал особенности течения отдаленного послеоперационного периода по сравнению с больными после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов, что позволяет предпринимать меры по профилактике осложнений и улучшению показателей качества жизни. Полученные результаты выживаемости комбинированного лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы с олигометастазами в печени могут послужить весомым доводом в пользу дальнейшего накопления такого опыта и проведения спланированных проспективных клинических исследований для подробного изучения данного вопроса.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное, когортное, двухцентровое, сравниваемое исследование. Работа основана на изучении объединенного клинического опыта двух онкологических клиник: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». В анализ включена когорта больных, которым с 2011 по апрель 2024 года выполнена ПДР по поводу ЗНО различной локализации. В исследование также включены больные РЖ и РОК с распространением опухоли на панкреатодуоденальную зону, которым выполнялась мультивисцеральная операция, но не ПДР. Поиск больных производился из электронного и бумажного архивов медицинской документации.

Запрос для поиска выполнялся по кодировкам оперативных вмешательств согласно номенклатуре медицинских услуг: «A16...», а также по основному диагнозу, соответствующему рубрикам Международной классификации болезней (МКБ-10) – C16, C17, C18, C19, C20, C22, C23, C24, C25, C64.

По результатам поиска в исследование включено 1189 больных. Из них 251 пациент после МВО с ПДР по поводу опухолей различных локализаций (основная группа). В данной группе проведен внутригрупповой анализ непосредственных исходов и отдаленных результатов лечения в зависимости от клинико-морфологических и функциональных особенностей больных, локализации и гистогенеза опухоли, характера и объема оперативных вмешательств.



Следующие 106 больных, которым выполнена мультивисцеральная операция, но не ПДР, составили первую группу сравнения. Из них 60 больных РЖ и 46 – РОК, у которых опухоль распространялась на органы панкреатодуоденальной зоны. Данная группа подвергнута сравнительному анализу непосредственных исходов и отдаленных результатов лечения больных РЖ и РОК с основной группой (МВО с ПДР).

Остальные 832 больных составили вторую группу сравнения. Это пациенты, которым по поводу ЗНО органов периампулярной зоны выполнена операция стандартная ПДР без резекции смежных органов. Пациенты данной группы отобраны с целью проведения сравнительного анализа непосредственных исходов и отдаленных результатов лечения с группой МВО с ПДР в зависимости от характера операции, локализации и гистогенеза опухоли, а также изучения качества жизни.

Послеоперационные осложнения и летальность рассматривались за 90-дневный срок после операции.

Изучение поздних осложнений проводилась после 90 дней с момента операции, а качество жизни – на сроках более одного года от даты операции. Были использованы русскоязычные версии опросных форм EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ PAN-26. Интерпретация результатов проводилась согласно прилагаемой официальной инструкции. Использование опросных форм было одобрено для данного исследования организацией EORTC.

Для статистической обработки полученных данных использована программа StatTech v.4.6. Количественные значения анализированы с помощью t-критерия Стьюдента (при условии нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при условии ненормального распределения). Категориальные показатели обработаны с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для изучения роли количественных показателей и выявления их порогового значения влияния на определенный исход использован ROC-анализ. Для анализа показателей выживаемости использован метод Kaplan-Meier. Различия показателей выживаемости оценивали при помощи отношения теста правдоподобия. При анализе отдаленных результатов исключены больные, которые умерли после операции. Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Cox-регрессию. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

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

1. Панкреатодуоденальная резекция в 23% случаев проводится в составе мультивисцеральных операций. У 51 % больных мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией выполняются по поводу опухолей головки поджелудочной

железы, у 20,7% – по поводу иных опухолей органов периаппендикулярной зоны, у 14,3% – рака ободочной кишки, у 9,6 % – рака желудка, а у остальных 4,4% – по поводу опухолей почки, желчных протоков, желчного пузыря и опухолей забрюшинного пространства.

2. Локализация и гистогенез опухоли являются факторами риска развития послеоперационных осложнений и летальности после панкреатодуоденальных резекций в составе мультивисцеральных операций. Вмешательства по поводу рака общего желчного протока (AOR 5,9; 95% ДИ (1,4 – 24,6),  $p=0,015$ ), метастатических опухолей головки поджелудочной железы (AOR 4,7; 95% ДИ (1,06 – 21,0),  $p=0,041$ ), рака желудка (AOR 2,8; 95% ДИ (1,048 – 7,691),  $p=0,040$ ) сопровождаются значимо высокой частотой панкреатических свищей; по поводу рака холедоха – несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза (AOR 7,8; 95% ДИ (1,7 – 35,05),  $p=0,007$ ), а по поводу метастатических опухолей головки поджелудочной железы – послеоперационной летальностью (AOR 9,7; 95% ДИ (1,79 – 52,8),  $p=0,008$ ).

3. Характер и объем вмешательства мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией являются прогностическими факторами непосредственных исходов. Панкреатодуоденальная резекция с гемигепатэктомией сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo (85,7%), повышенным риском желудочного язвенного кровотечения (ОШ 6,4; 95% ДИ: 1,2 – 33,5) и летальности (14,3%). Панкреатодуоденальная резекция с резекцией печени меньшего объема сопровождается высоким риском внутрибрюшных абсцессов – 10%, ( $p=0,009$ ). Панкреатодуоденальная резекция с субтотальной дистальной резекцией желудка (гастрэктомией) сопровождается высоким риском послеоперационной пневмонии – 16,1%, ( $p<0,001$ ), Панкреатодуоденальная резекция с резекцией толстой кишки по поводу опухолей внекишечной локализации (не рак ободочной кишки) – послеоперационной летальностью (18,9%,  $p<0,001$ ).

4. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций по поводу рака желудка с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны с онкологических позиций обоснована у больных класса 1-2 по шкале ASA и при возможности проведения адъювантной химиотерапии, что позволяет улучшить медиану общей выживаемости и пятилетнюю общую выживаемость по сравнению с мультивисцеральными операциями с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки (37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64) против 17 (95% ДИ: 12 – 29) и 50% (13,7 – 78,5) против 6,7 % (1,2 – 19,1),  $p=0,014$ , соответственно).

5. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций по поводу рака ободочной кишки с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны

улучшает показатели медианы общей выживаемости по сравнению с таковыми после мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки (44 месяца (95% ДИ: 26–∞) против 13 месяцев (95% ДИ: 10–31),  $p=0,005$ ) и обеспечивает существенное снижение риска локорегионарного рецидива за счет выполнения расширенной лимфодиссекции (12,1% против 41,9%,  $p=0,005$ ).

6. Панкреатодуоденальная резекция по поводу высокодифференцированной протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы с удалением всех изолированных солитарных или единичных метастазов в печени – при условии R0 операции – в комбинации с противоопухолевой лекарственной терапией обеспечивает медиану общей выживаемости 17 месяцев (95% ДИ: 6 – 32) и общую трехлетнюю выживаемость – 11,5%.

7. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций оказалась негативным фактором отдаленного прогноза при протоковом раке головки поджелудочной железы. Операция сопровождается ухудшением общей (HR 1,63; 95% ДИ (1,05 – 2,55),  $p=0,028$ ) и безрецидивной выживаемости (HR 1,952; 95% ДИ (1,073–3,548),  $p=0,028$ ). Что отражает значительную распространенность опухоли. Включение в объем операции резекции ободочной кишки с резекцией сосудов является независимым негативным фактором прогноза ( $p=0,015$ ).

8. Панкреатодуоденальная резекции в составе мультивисцеральных операций у больных старческого возраста не привело к достоверному ухудшению показателей общей выживаемости, однако выполнять их у пациентов 79 лет и старше не следует по причине неприемлемых непосредственных исходов: уровень осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo – 44,4 %, летальности – 27,8 %.

9. В отдаленном послеоперационном периоде после панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций значимо чаще наблюдаются явления алиментарной недостаточности (10,3% против 3%,  $p<0,001$ ), холангита (7,3 % против 2,5%,  $p=0,003$ ), отечно-асцитического синдрома (7,3 % против 0,8%,  $p<0,001$ ) и более низкое качество жизни пациентов, по сравнению с больными после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Направление исследований: пункт 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Научные положения, выносимые на защиту, основаны на изучении репрезентативного объема выборки (1189 больных). В работе использованы методы исследования в соответствии поставленными задачами. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Используются основные современные методы статистической обработки, что говорит о достоверности полученных результатов. При анализе поздних осложнений и показателей выживаемости срок наблюдения за больными составило до 13 лет.

Результаты данной диссертационной работы внедрены и используются в практической и образовательной деятельности. В клиническую практику отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 1 июля 2025 года) и онкологических отделений №10 и №11 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» (акт внедрения от 26 мая 2025 года) внедрены показания к выбору стратегии лечения больных, которым требуется выполнение МВО с ПДР в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли, факторов риска, а также характера и объема операции.

В практическую и образовательную деятельность кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 27 мая 2025 года) внедрены аспекты хирургического лечения больных опухолями различной локализации, требующих выполнения МВО с ПДР в программу практических занятий и лекций для постдипломного образования.

Апробация диссертационной работы проведена 14 августа 2025 года на совместной научной конференции отделений абдоминальной онкологии №1, абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), противоопухолевой лекарственной терапии №2 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедры онкологии и лучевой терапии ИХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Материалы исследования доложены на следующих научных конференциях: XVI Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 21-22 марта, 2024 год). Тема доклада: Вопросы и пути их решения при панкреатодуоденальной резекции; V Международный форум «Инновационная онкология» (Москва, 5-7 декабря, 2024 год). Тема доклада: Непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций в составе мультивисцеральных операций; VII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради

Жизни – For Life» (Москва, 16–20 сентября 2024 год). Тема доклада: Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций: клинический опыт двух учреждений; XIII Российский конгресс по колоректальному раку (Москва, 28-30 ноября, 2024 год). Тема доклада: Ближайшие и отдаленные результаты мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией при колоректальном раке; Всероссийская конференция с международным участием «Новые возможности и перспективы в хирургической гастроэнтерологии (Москва, 5-6 декабря, 2024 год). Тема доклада: Ближайшие и отдаленные результаты мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией при раке желудка; Всероссийская конференция с международным участием «Новые возможности и перспективы в хирургической гастроэнтерологии (Москва, 5-6 декабря, 2024 год). Тема доклада: Хирургическое и комбинированное лечение больных раком поджелудочной железы; I Международная научно-практическая конференция, посвященная, 105-летию со дня рождения профессора М.З. Сигала, «Сигаловские чтения» (Казань, 3-4 апреля 2025 год). Тема доклада: Онкологические и функциональные результаты лечения рака желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону; VIII Ежегодная международная научно-практическая конференция памяти академика Г.В. Бондаря «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» (Донецк, 24-25 апреля 2025 год). Тема доклада: Мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией у больных старческого возраста; III Международный научно-практический форум «Высокие технологии в современной хирургии» (Казань, 16-17 мая 2025 года). Тема доклада: Ближайшие и отдаленные результаты мультивисцеральных операций по поводу протокового рака головки поджелудочной железы (клинический опыт двух учреждений); XIII Съезд онкологов России (Уфа, 19-21 мая, 2025 год). Тема доклада: Результаты лечения больных раком ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, из них 12 в научных журналах, из перечня рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций (все журналы категории «К1», индексируемых в базе данных Scopus) и 4 свидетельства государственной регистрации базы данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 349 страницах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, состоящего из 364 источников, из которых 41 отечественных и 323 зарубежных. Работа иллюстрирована 123 таблицами и 61 рисунком.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Панкреатодуоденальная резекция – современное состояние вопроса

#### 1.1.1. Панкреатодуоденальная резекция: актуальные вопросы

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР), также известная как операция Уиппла, является операцией выбора для лечения опухолей периампулярной зоны. ПДР может быть компонентом мультивисцеральных операций (МВО) при местнораспространенных злокачественных новообразованиях (ЗНО) правой половины ободочной кишки, желудка, желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, почки и при первично-множественных синхронных опухолях [360]. Данные операции сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 60% [251]. Послеоперационная летальность при ПДР без резекции смежных органов в настоящее время в специализированных центрах составляет 3-6 %, тогда как после МВО с ПДР может достигать 25% [83, 86, 135, 237, 251].

Первая ПДР была выполнена итальянским хирургом Алессандро Кодивиллой в 1898 году. Операция была одноэтапной, выполнялась на фоне механической желтухи. Как автор поступил с культей поджелудочной железы, неизвестно. Пациент скончался на 24-й день после операции. Долгое время операции носили двухэтапный характер. Вначале формировались анастомозы: холецистоэнтеро- и гастроэнтероанастомоз, а затем осуществлялся мобилизационный, резекционный этап и завершался реконструктивный этап. Первая успешная двухэтапная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) принадлежит немецкому хирургу Уолтеру Каушу в 1909 году. Причём, на первом этапе был сформирован холецистоэнтероанастомоз. Только через 6 недель состоялся второй этап, включивший резекцию общего желчного протока, желудка, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки. Реконструктивный этап включал формирование гастроэнтероанастомоза, панкреатодуоденального анастомоза.

Возможность проведения данной операции в один этап была продемонстрирована Алленом Уипплом только в 1940 году. В 1946 году им были опубликованы результаты лечения уже 37 больных, которым выполнялась ПДР в один этап (операция Уиппла) [58]. Также Уипплу принадлежит первенство в регулярном формировании анастомоза между культёй поджелудочной железы и тощей кишкой. В 1948 году Р. Кеттелем впервые представлен опыт формирования двурядного панкреатоэнтероанастомоза «проток в слизистую». Панкреатогастроанастомоз впервые был разработан в эксперименте американскими хирургами

в 1934 году, а в клинических условиях применён также американскими хирургами Д. Во и О. Клэгеттом в 1946 году.

В России первый опыт двухэтапной ГПДР был представлен в 1929 году приват-доцентом Н.Н. Соколовым на заседании хирургического общества Ленинграда. Первая успешная двухэтапная ГПДР по поводу рака головки поджелудочной железы в России принадлежит В.Н. Шамову в 1941 году. В 1948 году Н.Н. Самарин выполнил трёхэтапную операцию: первый этап – формирование холецистогастроанастомоза, второй – удаление панкреатодуоденального комплекса, формирование гастроэнтероанастомоза и выведение культи поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку, третий – формирование панкреатоэнтероанастомоза. Первая одноэтапная ГПДР в России принадлежит Н.И. Махову в 1951 году.

ПДР состоит из этапов: сопряженного с резекционным мобилизационного этапа и реконструктивного. Резекционный этап может быть классическим, сопровождающимся резекцией желудка (ГПДР) или привратниксохраняющим (ППДР) [39]. Впервые сохранение привратника и одного дюйма двенадцатиперстной кишки при выполнении ПДР осуществлено английским хирургом К. Ватсоном в 1944 году. Только в 1978 году американские хирурги У. Траверзо и У. Лонгмайер опубликовали результаты серии привратниксохраняющей ПДР.

Непрерывность желудочно-кишечного тракта после ПДР восстанавливается формированием как минимум трех анастомозов: между культей поджелудочной железы и тощей кишкой или желудком, между общим печеночным протоком и тощей кишкой, между желудком и тощей кишкой. Наиболее клинически значимым анастомозом является панкреатодигестивный анастомоз. На настоящий момент известно более 60 вариантов панкреатодигестивного анастомоза, что говорит об отсутствии универсального анастомоза, обеспечивающего профилактику панкреатического свища [25].

*Механическая желтуха и ее разрешение.* При ЗНО периампулярной зоны крайне важным вопросом является определение необходимости и способах разрешения механической желтухи.

Moole H. et al. (2016) было доказано, что у больных после ретроградного стентирования по поводу механической желтухи достоверно реже встречались послеоперационные осложнения, однако уровень летальности и длительность госпитализации не отличались [190]. Другими авторами было показано, что частота послеоперационных осложнений значимо не зависит от дренирования желчных протоков перед операцией [261].

Li Z. et al. (2009) установил, что у больных с механической желтухой предпочтительным является выполнение первым этапом ПДР. [230]. Gao Z. et al. (2022) выявил, что кровотечения после операции достоверно реже развивались у больных после дренирования желчных



протоков [338]. Pattarapuntakul T. et al. (2022) показал, что у больных с гипербилирубинемией выше 14,6 мг/дл достоверно выше была летальность в течении первого года после операции [255].

Zhu L. et al. (2023) определил, что у больных с продолжительностью билиарного дренирования более двух недель достоверно выше риски развития инфекционных осложнений, в связи, с чем был сделан вывод о необходимости выполнения ПДР в течение первых 14 дней с момента разрешения механической желтухи [343]. Частота гнойно-септических осложнений (ГСО) и панкреатических свищей (ПС) у больных с назобилиарным дренированием достоверно была меньше по сравнению ретроградным билиарным стентированием [298].

Патютко Ю.И. с соавт. (2011) было показано: гипербилирубинемия до 250 мкмоль/л и продолжительность желтухи до 3-х недель не увеличивает риски послеоперационных осложнений [6].

Duan F. et al. (2017) по результатам крупного метаанализа не выявил достоверных различий между чрескожной чреспечёчной холангиостомией (ЧЧХС) и эндоскопическим ретроградным стентированием желчного протока в частоте осложнений и летальных исходов [77].

*Выбор доступа выполнения операции.* На основании метаанализа исследований, включающих 46729 пациентов, Yin T. et al. (2022) выявил, что во многих исследованиях влияния доступа на непосредственные исходы ПДР авторами допускались типичные ошибки: ПДР из лапароскопического доступа выполняли хирурги с недостаточным опытом подобных операций, в группу малоинвазивного доступа отбирались «выгодные» больные (локализованная опухоль, типичный вариант сосудистой топографии, расширенный панкреатический проток и др.). Исключив такие исследования, был сделан вывод, что лапароскопический доступ значимо не влияет на риск послеоперационных осложнений [78].

Наряду с этим, метаанализы рандомизированных исследований показали отсутствие сколько-нибудь значимых преимуществ лапароскопического доступа перед открытой операцией [162, 185, 187]. А хорошо спланированное рандомизированное исследование LEOPARD-2 вообще было преждевременно прекращено из-за непомерно высокой летальности в группе лапароскопического доступа – 14 % [93]. Наконец, недавно представленный ретроспективный анализ крупного многолетнего опыта одного учреждения в США показал, что лапароскопический доступ статистически значимо уступает открытому доступу при выполнении ПДР по уровню тяжелых послеоперационных осложнений, частоте панкреатических свищей, послеоперационных кровотечений в области операции, гастростаза, внутрибрюшных абсцессов, продолжительности лечения в ОРИТ, по частоте выполнения РКТ/МРТ в раннем послеоперационном периоде, по частоте повторных госпитализаций,

продолжительности госпитализаций. И как следствие, по стоимости лечения: лапароскопический доступ оказался в полтора раза дороже [46]. На основании чего можно сделать вывод: определение роли малоинвазивного доступа при выполнении ПДР требует дальнейшего изучения.

*Неoadьювантная терапия.* Несмотря на то, что хирургическое лечение при раке поджелудочной железы является основным, показатели общей пятилетней выживаемости после ПДР остаются неудовлетворительными и составляют 10% - 30% в зависимости от проведения противоопухолевой лекарственной терапии [203]. Общий тренд в онкологической практике в сторону периоперационной лекарственной противоопухолевой терапии коснулся и лечения рака ПЖ. Вначале было показано, что проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) значительно улучшает показатели выживаемости больных резектабельным протоковым раком ПЖ [200]. Важным является то, что НАХТ позволяет снизить частоту положительного края резекции, что теоретически может снизить частоту локорегионарного рецидива и благотворно повлиять на выживаемость. [197]. Были сравнены результаты лечения больных с НАХТ и без НАХТ. В первой группе длительность операции была достоверно выше и чаще проводились сосудистые вмешательства [141]. Teng A. et al. (2020), установил, что у больных, кому операция выполнялась на сроках > 12 недель от неoadьювантной химиолучевой терапии медиана общей выживаемости (ОВ) была достоверно выше, чем у больных на сроках 12 недель. Таким образом, авторы сделали вывод, что наблюдение за больным более 12 недель после неадьювантного лечения позволяет проводить лучший отбор больных на операцию, особенно с местно-распространенными опухолями [145].

Tomioaka A. et al. (2021) определил, что НАХТ является независимым фактором развития резистентного асцита, то есть не связанного с канцероматозом. У больных после НАХТ достоверно чаще развивалась гипоальбуминемия и трудно купируемый серозный асцит, что ухудшало качество жизни больных [60]. Показано, что у больных с НАХТ достоверно реже развиваются ПС [142]. Zetterval S.L. et al. (2018) выявил, что у больных после неoadьювантной лучевой терапии был выше риск развития ПС, а у пациентов с НАХТ частота ПС была ниже [196]. Нуман D.W. et al. (2022), напротив, не обнаружил достоверных различий в частоте возникновения осложнений между группами больных с НАХТ и без нее [76]. Marchegiani G. et al. (2018), показал, что после НАХТ значимо выше частота гастростаза [199]. Метаанализ Kamarajah S.K. et al. (2020) определил НАХТ как протективный фактор развития ПС [142].

Серия рандомизированных исследований роли НАХТ (FOLFIRINOX или гемцитабинсодержащие схемы, включая GnP) при резектабельном раке поджелудочной железы не показала преимущества в выживаемости комбинированного метода с неoadьювантной химиотерапией, по сравнению с комбинированным методом, где проводилась только

адьювантная терапия. Несмотря на большую частоту R0 и N0 резекций, проведение НАХТ сопровождалось меньшей частотой резекций, меньшей частотой адьювантной химиотерапии и не показало преимуществ в выживаемости, по сравнению с группой комбинированного лечения только с адьювантной химиотерапией [195, 198, 324,]. НАХТ имеет больше оснований в комбинированном лечении больных пограничнорезектабельным раком поджелудочной железы [198].

*Выбор метода формирования панкреатодигестивного анастомоза.* Общеизвестно, что основными независимыми факторами развития клинически значимого ПС после ПДР являются узкий главный панкреатический проток (ГПП) и «мягкая» консистенция ПЖ, [143, 147, 308,]. Ранее было показано, что при диаметре протока 1 мм возможно безопасное формирование анастомоза между культей ПЖ и тонкой кишкой по типу «проток-в-слизистую» [359].

Мягкая культя ПЖ легко травмируется при формировании панкреатодигестивного анастомоза (ПДА) – во время проведения и завязывания нити возможны разрывы паренхимы. Известно, что «мягкая» ПЖ является функционально активной, что создает условия для развития ПС [208]. Давно известно: у больных с «твердой» ПЖ реже встречается панкреонекроз, несостоятельность ПДА и ПС [223].

В настоящее время известно более 60 видов панкреатодигестивных анастомозов, что говорит об отсутствии одного универсального способа формирования анастомоза с культей поджелудочной железы. Все выделяют 3 типа анастомозов: панкреатоеюноанастомоз (ПЕА) “конец в конец”; ПЕА “конец в бок” и панкреатогастроанастомоз (ПГА) [44, 48, 49, 74].

Сравнительный анализ результатов ПГА и ПЕА были проведены в следующих исследованиях. В метаанализе (n=1121), было показано, что частота всех типов ПС в группе ПГА составляет 6–20%, в группе ПЕА – 11–34% ( $p = 0,002$ ) [233]. В следующем метаанализе РКИ (n=1086) частота послеоперационного ПС в группе ПГА варьировала от 4 до 20% (среднее 12%), в группе ПЕА – от 9 до 33% (среднее 20%), различия были статистически не значимыми ( $p=0,05$ ) [233].

Также были изучены результаты применения инвагинационного ПЕА и ПЕА «проток в слизистую». В метаанализе рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=1057), было показано, что частота формирования клинически значимого ПС у больных после ПЕА “проток в слизистую” составила от 3 до 23% (средняя 14%), а у пациентов после инвагинационного ПЕА – 1–18% (средняя 10%), различия не были статистически значимыми ( $p = 0,54$ ) [49].

В метаанализе 12 исследований (n=2368) были сравнены результаты лечения после формирования ПЕА по Blumgart и ПЕА «проток в слизистую», из них только 2 были РКИ. По результатам анализа было установлено, что частота ПС у больных после ПЕА по Blumgart была

достоверно меньше по сравнению с пациентами после ПЕА «проток в слизистую» (12,4% против – 23,6%,  $p=0,001$ ). Однако следует учесть, что в двух РКИ, включенных в данный метаанализ, преимущества ПЕА по Blumgart не было установлено [69].

Было показано, что у больных с «мягкой» поджелудочной железой (как одного из основных факторов риска развития ПС) способ формирования ПДА не является независимым фактором [152, 209].

В метаанализе Markar S.R. et al. (2012) показана связь между стентированием ГПП и снижением частоты ПС [337]. Считается, что особенно эффективна наружная вирсунгостомия [108]. Guo C. et al. (2022) по результатам метаанализа определил, что только наружная вирсунгостомия может значимо снижать частоту ПС [130]. Nikhil S.N. et al. (2019) обнаружил, что у больных, у которых ГПП располагался на расстоянии менее 12 мм от верхнего края культи ПЖ достоверно выше была частота ПС [296]. В другом исследовании было установлено, что близкое расположение протока к заднему краю ПЖ является предрасполагающим фактором развития ПС [192, 232].

По результатам обзора Котельникова А.Г. с соавт. (2022) был сделан вывод, что ни у одного из различных способов формирования ПДА нет достоверного преимущества перед другими. Было отмечено, что в настоящее время формируется парадигма выбора способа реконструкции исходя из комплекса факторов риска. Данные риски должны учитывать опыт хирурга и его владение определенными типами формирования ПДА лучшими в его исполнении и функциональные последствия операции [26].

*Питание пациентов в послеоперационном периоде.* Основные ответы на вопросы, связанные с питанием больных после ПДР, были даны международной исследовательской группой (ISGPS) в 2018 году [202]. Актуальным вопросом является выбор способа питания больных, у которых после операции развился ПС. Было показано преимущество зондового питания для более быстрого разрешения ПС [103]. Однако, установление зонда сопряжено с различными осложнениями, и оно должно быть оправдано [257]. Согласно рекомендациям ISGPS зондовое питание предпочтительно пациентам с истощением [252] и гастростазом, развившимся после операции [202]. Считается, что энтеральное питание повышает панкреатическую секрецию и может осложнить течение ПС [95]. Однако, у больных со свищами степени В и С не было выявлено различий в клиническом течении между парантеральным и пероральным питанием. Также энтеральное питание не увеличило длительность течения ПС [95, 202].

Согласно протоколу (ERAS), раннее питание – это начало энтерального питания в интервале 12-24 часов после завершения операции жидкими питательными смесями [55, 66]. У больных с истощением на начальном этапе следует рассмотреть зондовое питание, так как было

доказано, что оно снижает частоту инфекционных осложнений и сокращает послеоперационный койко-день по сравнению с полной парэнтеральной нутритивной поддержкой [252]. Wang S.Y. et al. (2021) оценил, что наиболее благоприятный вариант для профилактики инфекционных осложнений является использование в качестве перорального питания имунонутриентов [207].

**Закключение.** ПДР является травматичной и сложной операцией, сопровождающейся высокой частотой послеоперационных осложнений, на развитие которых могут влиять множество факторов. Предоперационное дренирование желчевыводящих путей при механической желтухе является в целом предпочтительней, так как снижает риски осложнений, интраоперационной кровопотери и летальности в течение первого года после операции [255, 338]. Достоверных различий между чрескожной чреспечёночной холангиостомией (ЧЧХС) и эндоскопическим ретроградным стентированием желчного протока в частоте осложнений и летальных исходов выявлено не было. Однако следует учесть, что отмечается повышение частоты инфекционных осложнений и холангитов в группе ретроградного дренирования. Необходимо учитывать, что у больных с гипербилирубинемией достоверно выше риски летальности в течение первого года жизни после операции. Есть мнение, что при необходимости стентирования ГПП, предпочтительным является его наружное дренирование [130]. Лучевая терапия способствует повышению частоты ПС, что видимо, связано с ухудшением регенеративных возможностей поджелудочной железы. На фоне химиотерапии снижается функциональная активность ПЖ на фоне фиброзного перерождения и уменьшению функциональных ацинарных систем (ФАС), что ведет к снижению частоты ПС. «Мягкая» ПЖ, узкий ГПП (менее 3 мм), высокая интраоперационная кровопотеря, не протоковый рак головки поджелудочной железы являются факторами развития ПС. Роль панкреатодигестивного анастомоза как независимого фактора прогноза развития ПС в настоящее время не доказана [26].

### **1.1.2. Факторы риска панкреатического свища**

ПС является основным осложнением после операций на поджелудочной железе. Russel T.B. et al. (2022) в систематическом обзоре показал, что частота ПС (исключая «биохимическую утечку») составляет 10-25,9%, желчных свищей – 3,0-7,9%, несостоятельность гастроэнтероанастомоза (ГЭА) – 0,4-1,2%, геморрагических осложнений – 7,3-13,6%, холангита – 0,05-21,1% [295]. Dominguez O.H. et al. (2023) определили, что частота гастростаза достигает 15,6 % [87].

На фоне ПС могут развиваться вторичные осложнения (абсцесс, перитонит, аррозивное кровотечение, забрюшинная флегмона), которые значительно ухудшают непосредственные исходы и отдаленные результаты лечения [317]. Ухудшение показателей выживаемости у больных с ПС вероятно связано с отсрочкой начала адъювантной химиотерапии (АХТ) или же с отказом от ее проведения [4]. Чаще всего ПС развивается на фоне несостоятельности швов ПДА [1].

ПС, согласно последним рекомендациям ISGPF, следует считать отделяемую по дренажу из брюшной полости жидкость, в которой активность амилазы трехкратно превышает нормальный уровень амилазы в сыворотке крови и имеет клиническое значение (Таблица 1.1) [331].

**Таблица 1.1** – Классификация панкреатических свищей ISGPS

| <b>Событие</b>                                                          | <b>«Биохимическая<br/>утечка»</b> | <b>Тип<br/>В</b> | <b>Тип<br/>С</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|
| Повышение амилазы в 3 раза и < в отделяемой жидкости из брюшной полости | +                                 | +                | +                |
| Пролонгирование дренажа более трех недель                               | -                                 | +                | +                |
| Изменение тактики введения послеоперационного периода                   | -                                 | +                | +                |
| Необходимость в интервенционных дренированиях и лечебной ангиографии    | -                                 | +                | +                |
| Релапаротомия                                                           | -                                 | -                | +                |
| Гнойно-септические осложнения                                           | -                                 | +                | +                |
| Дисфункция органа                                                       | -                                 | -                | +                |
| Летальность на фоне свища                                               | -                                 | -                | +                |

«Биохимической утечка» (BL) – клинически незначимое повышение панкреатической амилазы в отделяемой жидкости из брюшной полости продолжительностью не более трех недель [331].

ПС типа В – свищ, при котором возникает необходимость изменения тактики введения больного в послеоперационном периоде, в том числе увеличение продолжительности дренирования более трех недель, коррекции дренажа или установки дополнительной дренажной трубки из миниинвазивным доступа, наличия инфекции, при отсутствии признаков органной дисфункции.

ПС типа С – свищ, на фоне которого возникает необходимость в повторной операции (в том числе на фоне ПС типа В, когда выполняется релапаротомия) и/или развиваются значительные нарушения функции органов, вплоть до летального исхода [331].

Известно, что высокая частота функционирующих ацинарных структур (ФАС) достоверно повышает риски появления ПС [35]. Следует отметить, что «мягкая» ПЖ прямо коррелирует с числом ФАС на единицу площади поджелудочной железы. Определение относительного количества ФАС в плоскости резекции поджелудочной железы позволяет проводить дополнительные профилактические меры по снижению ПС [35].

Дисфункцией органа на фоне ПС считается необходимость повторной интубации, гемодиализа и/или инотропных препаратов в течение более суток при дыхательной, почечной или сердечно-сосудистой недостаточности, соответственно.

Независимые факторы ПС отражены в виде шкалы риска развития ПС (FRS) и модифицированной шкалы FRS (Таблицы 1.2 и 1.3, соответственно) [47, 352].

**Таблица 1.2 – Шкала риска развития панкреатического свища (FRS)**

| <b>Фактор риска</b>                           | <b>Характеристика</b> | <b>Баллы</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Плотность железы                              | Плотная               | 0            |
|                                               | Мягкая                | 2            |
| Гистогенез опухоли                            | Рак ГПЖ               | 0            |
|                                               | Иное                  | 1            |
| Диаметр главного панкреатического протока, мм | 5 и более             | 0            |
|                                               | 4                     | 1            |
|                                               | 3                     | 2            |
|                                               | 2                     | 3            |
|                                               | 1 и меньше            | 4            |
| Объем интраоперационной кровопотери, мл       | <400                  | 0            |
|                                               | 401 – 700             | 1            |
|                                               | 701 – 1000            | 2            |
|                                               | ≥1001                 | 3            |

Шкала FRS основана на учете показателей, которые определяются во время операции. В случае итоговой суммы в семь баллов (группа высокого риска) и более риск развития клинически значимого ПС составляет 88%. Считается – при 9 и 10 баллах развитие ПС неизбежно. У больных группы промежуточного риска (3-6 баллов) – 22 %. В группе низкого риска развития ПС (1-2 балла) - 6%. При нулевой сумме баллов больные относятся к группе

незначительного риска [47]. Использование данной шкалы получила широкое распространение и признание [184, 304].

Шкала модифицированной FRS разрабатывалась как альтернатива шкале FRS. Преимуществами модифицированной FRS являются то, что в ней учитываются больше показателей, и она разработана на основе единой базы 43 клиник с учетом выявленных независимых факторов риска ПС [352].

Согласно модифицированной шкале FRS (Таблица 1.3), выделено четыре группы риска развития клинически значимого ПС: группа незначительного риска (0%), группа низкого риска (менее 10%), промежуточного риска (10-20%), высокого риска (более 20%) [352]. Связь высокого уровня билирубина с меньшим риском ПС авторы связывают с тем, что в данном случае вследствие более выраженной обструкции ярче проявления фиброза поджелудочной железы.

**Таблица 1.3 – Модифицированная FRS шкала риска**

| <b>Фактор риска</b>                      | <b>ОШ (95%ДИ)</b> | <b>Баллы</b> |
|------------------------------------------|-------------------|--------------|
| Женский пол                              |                   | 0            |
| Мужской пол                              | 2.15 (1.47-3.18)  | 2            |
| Индекс массы тела < 25 кг/м <sup>2</sup> |                   | 0            |
| Индекс массы тела ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> | 1.55 (1.04-2.32)  | 1            |
| Общий билирубин ≥ 2 мг/дц                |                   | 0            |
| Общий билирубин < 2 мг/дц                | 2.07 (1.22-3.51)  | 1            |
| Диаметр ГПП ≥ 6 мм                       |                   | 0            |
| Диаметр ГПП 3-6 мм                       | 2.89 (1.11-7.48)  | 3            |
| Диаметр ГПП < 3 мм                       | 4.63 (1.77-12.1)  | 4            |
| Твердая или промежуточная ПЖ             |                   | 0            |
| Мягкая ПЖ                                | 2.71 (1.64-2.62)  | 2            |
| Итого                                    |                   | 10           |

ГПП – главный панкреатический проток, ПЖ – поджелудочная железа

Изучена роль периоперационной противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии в развитии ПС [60, 142, 196]. Zetterval S.L. et al. (2018) установил, что у больных после лучевой терапии достоверно чаще встречался ПС, в то время как у пациентов после периоперационной лекарственной противоопухолевой терапии ПС встречался значительно реже [196].

Williamsson C. et al. (2020), установил, что у больных с ожирением риски развития свища значительно выше [258]. Риск развития клинически значимого ПС был достоверно выше у



мужчин с ИМТ более 30, с узким панкреатическим протоком, не страдающих диабетом, и без НАХТ [263]. Мягкая ПЖ, узкий панкреатический проток, длительность операции более 320 минут – значимые причины риска возникновения ПС [259]. Некоторые исследования указывают на то, что наличие сахарного диабета ассоциируется с низкой частотой ПС [258, 263].

Самым грозным является ПС типа С, так как сопровождается высоким уровнем послеоперационной летальности. Исследований с упором на изучение причин ПС типа С мало численны [288, 289].

Korljar M. et al. (2020) установил, что толщина жировой клетчатки забрюшинного пространства ( $p=0,0004$ ), площадь подкожной жировой клетчатки ( $p = 0,023$ ), общая площадь жира в организме ( $p=0,014$ ) являются независимыми факторами развития ПС типа С [282].

Hirono S. et al. (2020) по результатам крупного многоцентрового исследования показал, что частота ПС типа С составила 1,6% (46 из 2762). Из 46 больных 17 умерли в течение 90 дней после операции – 37%. При анализе выявлены следующие независимые факторы (Таблица 1.4) [289]. Выделены 3 группы по степени риска ПС типа С в зависимости от суммы баллов: низкий риск (0-1) – менее 0,2%, промежуточный риск (2-3) – 1,4% и высокий риск (больше 4) – 6,6%. При максимальном количестве возможных баллов ПС типа С отмечен у 100% больных [289].

**Таблица 1.4 – Прогностические факторы развития ПС типа С**

| <b>Фактор риска</b>                             | <b>p</b> | <b>ОШ (95% ДИ)</b> | <b>Баллы</b> |
|-------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------|
| Индекс массы тела $\geq 25.0$ кг/м <sup>2</sup> | 0,03     | 2.02 (1.04-3.79)   | 1            |
| Длительный прием стероидов                      | 0,001    | 6.46 (2.47-14.91)  | 3            |
| Альбумин в сыворотке, $< 30$ г/л                | 0,026    | 2.55 (1.04-5.61)   | 1            |
| «Мягкая» поджелудочная железа                   | 0,001    | 4.00 (1.79-10.19)  | 2            |
| Длительность операции $\geq 480$ мин            | 0,004    | 2.48 (1.33-4.69)   | 1            |
| Гемострансфузия во время операции               | 0,02     | 2.16 (1.1-4.1)     | 1            |

Роль плотности ПЖ в развитии ПС типа С в настоящее время не вызывает сомнений [334]. Значительная продолжительность операции в целом говорит о сложности как мобилизационного, так и реконструктивного этапов, в том числе связанного с формированием панкреатодигестивного анастомоза [289]. Высокий уровень интраоперационной кровопотери вызывает гипоперфузию, ишемию ПЖ в зоне анастомоза. Гемотрансфузия может способствовать отеку тканей [333]. Роль ожирения в риске ПС типа С, вероятно, обусловлена тем, что оно прямо коррелирует с «мягкостью» культи ПЖ [341]. Считается, что длительный прием стероидных лекарственных препаратов в целом замедляет процессы регенерации, и

повышает риски гнойно-септических осложнений. Низкий уровень сывороточного альбумина негативно влияет на заживление тканей после хирургических вмешательств [264, 310].

Исследована взаимосвязь ПС типа С и различных биохимических показателей (уровень амилазы в сыворотке крови; провоспалительные клеточные элементы крови до операции; отношение уровней С-реактивного белка и амилазы в дренажной жидкости; уровень прокальцитонина, липазы и интерлейкина - 6) [210, 266, 363].

ПДР сравнительно редко осложняется желчным свищем. Независимым фактором риска является малый диаметр общего печеночного протока [67]. Так было показано, что риск несостоятельности билиодигестивного анастомоза (БДА) встречался чаще у больных, у которых диаметр протока был меньше 5 мм [94]. Также было показано, что ЭРХПГ в анамнезе повышает риск несостоятельности БДА [68].

Несостоятельность ГЭА является редким хирургическим осложнением после ПДР. Лучевая терапия в анамнезе, анемия, интраоперационная кровопотеря более 600 мл называются независимыми факторами развития несостоятельности швов ГЭА [92].

**Заключение.** ПС является основным по частоте и прогностической значимости осложнением после ПДР. Наиболее высокие риски развития ПС у больных с мягкой ПЖ, панкреатическим протоком менее 3 мм, не протоковым раком головки поджелудочной железы, со значительной интраоперационной кровопотерей, жировой инфильтрацией ПЖ [67, 259, 263], с относительно большим количеством ацинусов в поджелудочной железе (Гальчина Ю.С. с соавт., 2020). Установление факторов риска ПС позволит идентифицировать пациентов из группы высокого риска с целью принятия возможных мер по профилактике, наблюдению за пациентами и своевременной диагностики ПС, чтобы предупредить опосредованные свищем осложнения.

### 1.1.3. Прогнозирование и профилактика панкреатического свища

Кроме оценки вышеописанных шкал изучены возможности инструментальных методов диагностики риска развития ПС.

Гальчина Ю.С. с соавт. (2020), установила, что РКТ (рентгеновская компьютерная томография) с контрастным усилением для оценки объема культи поджелудочной может помочь для прогнозирования ПС. Объем ПЖ измерялся от проекции предполагаемой резекции ПЖ и до хвоста. Было показано, что объем культи ПЖ (ОШ 9,3; 95% ДИ (9—9,8)), ее большая толщина (ОШ 8,6; 95% (ДИ 7,9—9,9)) увеличивают риски развития ПС. У больных с большей толщиной ПЖ ( $20 \pm 4,24$  мм против  $16,5 \pm 5,7$  мм;  $p < 0,05$ ) и объемом культи ПЖ ( $37,5$  см<sup>3</sup> против  $27 \pm 15$  см<sup>3</sup>) чаще развивался ПС [5].

Другими авторами была установлена прямая корреляция данных предоперационной РКТ с оценкой коэффициента накопления контрастного вещества в разных фазах исследования с плотностью ПЖ, содержанием ФАС и риском ПС [24].

Колесников Е.Н. со соавт. (2023) изучил роль магнитно-резонансной томографии (МРТ). Авторская методика предоперационной шкалы оценки риска ПС была сравнена со шкалами риска FRS и модифицированной FRS [10]. Диагностическая ценность разработанной методики составила 97,5%. По результатам исследования было установлено, что оценка риска ПС на основе данных предоперационной МРТ достоверно лучше, по сравнению со шкалой FRS ( $p=0,047$ ) в плане достоверности прогнозирования [10].

Профилактика панкреатического свища является важным аспектом в планировании ПДР, особенно у больных с высоким риском его развития.

Сообщалось, что наружная вирсунгостомия может эффективно предупреждать осложнения со стороны культы поджелудочной железы [7]. Было показано, что высокая эффективность наружной вирсунгостомы и ее безупречное выполнение достигается только при ее первичном запланированном осуществлении, чем после неудачно сформированного анастомоза или же после повторных операций [7]. Guo C. et al. (2022) утверждает, что только наружная вирсунгостомия является наиболее эффективным средством профилактики ПС [130]. Известен способ двухэтапного подхода формирования ПДА при высоком риске развития ПС [267].

Было показано, что применение глюкокортикостероидов у больных с высоким содержанием ФАС (определяется при срочном гистологическом исследовании резекционной линии ПЖ во время операции) снижает частоту развития ПС [2, 35, 245].

Перспективным средством профилактики ПС в последние годы считается рациональная профилактическая антибактериальная терапия. В частности, в рандомизированном исследовании показано: профилактическое использование защищенного пиперациллина (пиперациллин+тазобактам) в ближайшем послеоперационном периоде после ПДР сопровождается достоверным снижением по сравнению с использованием цефокситина частоты инфекционных осложнений со стороны культы поджелудочной железы: уровень инфекционных осложнений снизился до 19,8 % с 32,8%, частота клинически значимого ПС до 12,7 % против 19% [248].

Koti R.S. et al. (2010) провел сравнительный анализ результатов применения трех лекарственных препаратов: соматостатин, октреотид, вапреотид. По результатам исследования было установлено, что у больных после профилактического применения соматостатина реже развивался ПС, однако, уровень послеоперационной летальности и частота релапаротомий не отличалась [177]. В другом исследовании удалось показать эффективность соматостатина и

пасиреотида [326]. Nakeeb A. et al (2018) были изучены результаты применения октреотида отдельно у больных с узким панкреатическим протоком и мягкой ПЖ. Профилактическое назначение октреотида не снижало частоту ПС. Необходимо отметить, что в данном исследовании у всех больных формировался панкреатикогастроанастомоз [98].

Механическая очистка кишечника до операции не снижала частоту гнойно-септических осложнений, развившихся на фоне ПС [213].

**Заключение.** РКТ и МРТ могут служить инструментом не только стадирования и планирования операции, но и средством прогнозирования риска развития ПС. При высоком риске развития ПС следует рассмотреть способы возможной профилактики ПС: предельно деликатное обращение с поджелудочной железой на этапе мобилизации; сохранение адекватного кровоснабжения культи поджелудочной железы, в частности – путем сохранения дорсальной артерии поджелудочной железы; формирование панкреатодигестивного анастомоза, обеспечивающего беспрепятственное поступление панкреатического сока в пищеварительный тракт при адекватном герметизме анастомоза; использование рациональной антибиотикопрофилактики, в частности, использование схемы пиперациллин+тазобактам; системное использование препаратов гидрокортизона в течение первых двух дней со дня операции; по-возможности – раннее начало антикоагулянтной терапии. В некоторых случаях правомочно рассмотреть вопрос о наружной вирсунгоеюностомии. Наконец, область панкреатодигестивного анастомоза должна быть адекватно дренирована с разных направлений.

#### **1.1.4. Лечение по поводу панкреатического свища и его осложнений**

В структуре летальности после панкреатодуоденальных резекций второе место занимают кровотечения [96, 193]. Ранние послеоперационные кровотечения (< 24 часов) чаще возникают после резекций магистральных сосудов, у больных с хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости в анамнезе и при сниженном уровне альбумина сыворотки крови (менее 30 г/л) до операции. Поздние кровотечения являются вторичным осложнением, которые развиваются на фоне панкреатического или желчного свища, перитонита и носят аррозивный характер [287]. Аррозивные кровотечения, опосредованные панкреатическим свищом, сопровождаются летальностью до 50% [110, 250]. Данные кровотечения массивны, склонны к рецидивам, и нередко приводят к шоку, необходимости в гемострансфузиях и проведении специального малоинвазивного или хирургического лечения [250]. Отмечено, что кровотечение во вторую послеоперационную неделю значительно повышает риск послеоперационной летальности [133].

Основными источниками кровотечения на фоне ПС являются: культя гастродуоденальной артерии, печеночные артерии, панкреатические сосуды или мелкие артериолы со среза паренхимы ПЖ вследствие их гнойного расплавления [105]. Известно, что в 30 % случаев массивному кровотечению на фоне ПС предшествует так называемое «сторожевое кровотечение», которое, как правило, незначительное и останавливается самостоятельно. В связи с чем, даже незначительные эпизоды кровотечения требуют более детального динамического наблюдения за пациентом для своевременной диагностики кровотечения [15]. Рецидив кровотечения значительно увеличивает риск летальности [346]. Для достижения гемостаза возможно применение малоинвазивных эндоваскулярных и открытых методов [88, 110].

По самым оптимистичным оценкам эндоваскулярные методы гемостаза эффективны в 75% случаев [110]. После эффективного эндоваскулярного гемостаза путем имплантации покрытого стента в кровоточащую артерию под рентгентелевизионным контролем рекомендуется КТ-ангиография через 48 часов и повторно – через пять, семь суток [256]. Эндоваскулярный гемостаз, как минимум, имеет то преимущество перед релапаротомией, что избавляет от риска повреждения анастомозов и распространения инфекции в брюшной полости [88, 256, 316]. К сожалению, эндопротезирование применимо только при четко выявленном источнике кровотечения в достаточно крупной артерии (общая и собственная печёночная артерия, верхняя брыжеечная артерия).

Релапаротомию при аррозивном кровотечении выполняют при сочетании кровотечения с инфекционными осложнениями, в частности панкреонекрозом, забрюшинной флегмоной или при неэффективном эндоваскулярном гемостазе [80]. При экстренных операциях, помимо санации и дренирования брюшной полости, возможно разобщение панкреатодигестивного анастомоза, формирование наружной вирсунгостомы или выполнение панкреатэктомии [213, 362].

Повторные оперативные вмешательства по поводу гнойно-септических осложнений на фоне панкреатического свища могут иметь разный объем: простая санация и дренирование брюшной полости, разобщение анастомоза с сохранением культи ПЖ и формированием наружной вирсунгостомы, панкреатэктомия [43, 79, 80].

При простой санации и дренировании удаляются некротизированные ткани, выполняется гемостаз. Данный объем применяется чаще у тяжелых больных с нестабильными витальными показателями, при незначительном дефекте в анастомозе или когда условия не позволяют выполнить иной объем хирургического вмешательства [43, 362]. Zaruba P. et al. (2022) сравнил различные хирургические методики по поводу ПС типа С: разобщение анастомоза и наружная вирсунгостомия, простая санация и дренирование, тотальная панкреатэктомия [43].

Длительность госпитального периода во всех группах была статистически не различима ( $p=0,225$ ), но продолжительность пребывания в отделении реанимации достоверно меньше в группе санации и дренирования ( $p=0,043$ ). Результаты исследования показали превосходство простой санации и дренирования по сравнению с другими методами оперативного вмешательства: по количеству релапаротомий ( $p=0,002$ ); по количеству гемотрансфузий ( $p=0,018$ ) и затрат на лечение на одного пациента ( $p=0,008$ ). Уровень 30-дневной летальности составил 18% ( $n=5$ ), 6% ( $n=1$ ) 25% ( $n=2$ ), соответственно,  $p=0.352$  [43]. Однако, следует отметить вероятность того, что сравниваемые группы были разнородны, так как выбор вмешательства определялся индивидуально – в зависимости от клинической ситуации, тяжести пациента и опыта хирурга.

Wroński M. et al. (2019) сравнил результаты панкреатэктомии, простой санации и дренирования, наружной вирсунгостомии у пациентов с ПС типа С. Летальность составила 47,1%, 56,3% ( $p=0,598$ ) и 50,0% ( $p=0,883$ ), соответственно. Больные после санации и дренирования чаще подвергались повторным операциям (56,3%), по сравнению с пациентами в группе панкреатэктомии (23,5%,  $p=0,055$ ) и наружной вирсунгостомии (0%,  $p=0,003$ ). Во всех случаях последующих повторных операций после простой санации и дренирования неизбежно наступал летальный исход. Независимым прогностическим фактором наступления летальности после релапаротомии была органная недостаточность в день повторной операции ( $p=0,001$ ) и необходимость последующего хирургического вмешательства ( $p=0,007$ ). Явным недостатком простой санации и дренирования как метода лечения ПС типа С является высокий риск неконтролируемой утечки панкреатического сока в брюшную полость, что может поддерживать сепсис и развитие дальнейших осложнений. Есть мнение, что сохранение поджелудочной железы с наружным дренированием ее протока должно быть предпочтительным вариантом операции при лечении ПС типа С [362].

*Окклюзия панкреатического протока* как метод лечения может выполняться при «рыхлой» ПЖ, малом диаметре ГПП. Для обтурации протока могут быть применены различные химические вещества, фибриновый клей, механические швы [347]. Считается, что при таком подходе сохраняется эндокринная функция ПЖ. Необходимо иметь в виду, что обтурация ГПП может часто сопровождаться кровотечениями, панкреонекрозом, атрофией поджелудочной железы, частых повторных операциях. В настоящее время такой подход в качестве лечения ПС типа С не приемлим и носит исключительно историческое значение в виду высочайшего уровня осложнений [214, 218].

*Панкреатэктомия* в условиях развившегося свища является сложным и травматичным вмешательством в виду выраженных плотных спаек, и сопровождается дополнительными интраоперационными осложнениями при попытке их разделить [43, 362]. «Завершающая»

панкреатэктомия позволяет полностью устранить источник инфекции и последующие риски повторных операций, но сопровождается высокой летальностью – 40–80% [43, 79, 362]. Продолжительность данных операций достоверно дольше, чем простой санации и дренировании ( $p=0,013$ ) или наружной вирсунгостомии ( $p=0,044$ ) [79]. Панкреатэктомия сопровождается эндокринной и экзокринной недостаточностью и значительно ухудшает качество жизни оперированного пациента [65].

Groen V. et al. (2021) в крупном многоцентровом исследовании установил, что смертность после панкреатэктомии достоверно выше, чем у тех, которым сохранили культю ПЖ [80].

В настоящее время панкреатэктомия рассматривается как «крайняя мера», особенно при панкреонекрозе, когда сохранение поджелудочной железы не представляется целесообразным [62]. Есть не бесспорное мнение, что панкреатэктомия выполняется при несостоятельности швов анастомоза более чем на  $180^\circ$  окружности и технической невозможности стентирования ГПП. Balzano et al. (2014) при сравнении панкреатэктомии, санации и дренирования, окклюзии вирсунгова протока не выявил различий по летальности, необходимости послеоперационной гемотрансфузии. Период нахождения пациентов в интенсивной терапии был меньше в группе тотальной панкреатэктомии. Следует отметить, что пациентам после панкреатэктомии проводилась аутологичная трансплантация островков ПЖ [62].

В случае тяжелых гнойно-септических осложнений на фоне ПС и необходимости выполнения повторной операции предпочтительно сохранить культю ПЖ [80].

*Наружная вирсунгостомия* является одним из методов лечения ПС типа С, позволяющим сохранить культю ПЖ. После разобщения ПДА устанавливают катетер с боковыми отверстиями в ГПП и выводят на переднюю брюшную стенку. Наружное стентирование позволяет предупредить попадание агрессивного панкреатического сока в брюшную полость и возможные вторичные осложнения. После стабилизации и выздоровления пациента возможно формирование вторичного ПДА. Наружная вирсунгостомия является безопасной и осуществимой операцией, обеспечивающей сохранение эндокринной и экзокринной функции ПЖ [80]. Больные после наружной вирсунгостомии реже подвергаются повторным оперативным вмешательствам по сравнению с простой санацией и дренированием [288]. Ribero D. et al. (2013) показал, что тотальная панкреатэктомия сопряжена с высокой летальностью до 43,5%, в то время как в группе пациентов, которым выполнялось наружная вирсунгостомия, летальных исходов не было [109]. Paye F. et al. (2013) также подтвердили низкую смертность при наружном стентировании Вирсунгова протока. Более того, данный метод позволил сохранить эндокринную и экзокринную функцию ПЖ 75% оперированных [321].

Groen V. et al (2021) показал, что 10 из 126 пациентов, после первой релапаротомии с сохранением культи ПЖ в конечном итоге была выполнена панкреатэктомия [80].

Недостатком наружной вирсунгостомии является необходимость планового повторного формирования ПДА, что тоже может сопровождаться дополнительными послеоперационными осложнениями.

*Внутренняя вирсунгостомия* выполняется после разобщения анастомоза, когда в ГПП устанавливают катетер, другой конец которого вводят в тощую кишку и фиксируют для предупреждения миграции. Формируется анастомоз по типу «моста» [213]. В серии клинических случаев были получены лучшие результаты по сравнению с панкреатэктомией: меньше летальность, сохранение эндокринной и экзокринной функции ПЖ. Одним из преимуществ данной операции является то, что в случае выздоровления нет необходимости повторной операции с целью формирования нового анастомоза [158, 213, 234]. В действительности трудно представить состоятельность повторного анастомоза с поджелудочной железой, сформированного в условиях гнойно-септических явлений.

Описаны случаи *переформирования анастомоза* пациентам, у которых наступила несостоятельность швов панкреатоеюнального соустья. После освежения резекционного края ПЖ формировали анастомоз с желудком. Панкреатогастральный анастомоз возможен только при отсутствии некроза поджелудочной железы и выраженных воспалительных изменений. Следует отметить, что данные исследования носят единичный характер [238].

**Заключение.** «Биохимическая утечка» не требует дополнительно лечения, в то время как ПС типа В и С требует своевременных лечебно-диагностических мероприятий. Наиболее тяжелым в лечении являются пациенты с ПС типа С.

В основе ведения пациентов, у которых высокий риск развития ПС типа С лежит мониторинг за общим состоянием больного, нутритивная поддержка, своевременная противовоспалительная и патогенетическая терапия, контроль основных параметров жизнеобеспечения (водный баланс, показатели крови, характер и количество отделяемого по дренажам и другими параметрами), своевременное выполнение необходимых диагностических исследований, для предупреждения септических и геморрагических осложнений и развития дисфункции органов. Едва ли не главным средством профилактики ПС типа С является адекватное дренирование области операции во время планового вмешательства и последующая коррекция дренажей под рентгентелевизионным контролем.

Выбор метода лечения ПС типа С зависит от состояния пациента, интраоперационных данных и опыта хирурга. Методы лечения с сохранением ПЖ видятся более привлекательными, так как они обеспечивают приемлемые ближайшие и отдаленные результаты по сравнению с панкреатэктомией.



## **1.2. Место панкреатодуоденальной резекции при протоковом раке поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени**

Неблагоприятный прогноз при протоковом раке ПЖ, прежде всего, обусловлен ее высокой степенью злокачественности [42, 169]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком ГПЖ, и ожидается, что при сохранении нынешних ее темпов он будет занимать второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований [305].

В настоящее время протоковый рак ГПЖ при наличии отдаленных метастазов считается неоперабельной опухолью. Хирургическое лечение не рекомендуется даже в тех случаях, когда отдаленный метастаз является солитарным и изолированным только печенью. В основе такого подхода лежат биологические особенности данной опухоли, обуславливающие его высокий потенциал злокачественности и химиорезистентность. В отличие, например, от НЭО ПЖ, когда операция применяется как компонент комбинированного лечения [99, 175].

Внедрение современных схем лекарственной противоопухолевой терапии (Гемцитабин/Наб-паклитаксел, FOLFIRINOX) позволило улучшить показатели выживаемости у больных метастатическим РПЖ по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином [114, 149]. Это способствовало росту интереса о роли комбинированного лечения у больных с олигометастазами РПЖ [90, 154, 325].

Hellman S. и Weichselbaum R.R в 1995 году первыми ввели понятие о «олигометастатической опухоли» и определили его как промежуточную стадию, между локализованной и метастатической опухолью [132].

Противников положительного решения в пользу хирургического лечения по поводу метастатического РПЖ по-прежнему большинство, чем сторонников такого подхода. Значимое улучшение показателей выживаемости у ряда больных РПЖ с изолированными в печени солитарными или единичными метастазами, при комбинированном лечении, включающем хирургический метод, позволяет предполагать, что действительно есть типы олигометастатического РПЖ, при которых возможна операция как компонент комбинированного лечения [268, 276, 339].

Метастазирование злокачественных опухолей является крайне сложным и малоизученным процессом, а возможность опухолевых клеток избирательно метастазировать в определенный орган говорит об определенных биологических механизмах, обеспечивающих их выживание и дальнейший рост в новой ткани. Исследования про процессы метастазирования свидетельствуют о высоком метастатическом потенциале РПЖ, что ограничивает эффективность подходов по локальному воздействию на отдаленные проявления болезни [72, 120, 170, 191, 242, 303, 330, 345].

Одним из главных механизмов метастазирования РПЖ является теория эпителиально-мезенхимального перехода [100, 349]. Было установлено несоответствие массы всех имеющихся метастазов и скорости пролиферации опухолевых клеток, что позволяет говорить о том, что первичный рак ПЖ и его метастазы развиваются одновременно, и заставляет смотреть на протоковый РПЖ как первично генерализованное заболевание независимо от данных инструментального обследования [82].

*Хирургическое лечение олигометастатического рака поджелудочной железы.*

В двух ранних исследованиях было показано (Addeo P. et al. (2014)), что ближайшие результаты хирургического лечения больных метастатическим РПЖ имели приемлимые показатели послеоперационных осложнений и смертности, а отдаленные результаты (Kim Y. et al. (2016)) при одновременном удалении первичной опухоли и метастазов в печени достоверно были лучше [50, 159]. С этого момента отмечается более активное изучение роли комбинированного лечения олигометастатического РПЖ, включающего хирургический метод.

Определение «олигометастатического рака» крайне разнообразно в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли. По отношению к протоковому раку ГПЖ понятие «олигометастатический» в настоящее время четко не определено.

Одни авторы к олигометастатическому раку ПЖ относят наличие изолированных метастазов в печени или легких (в количестве менее четырех), с исходным уровнем СА 19-9 не более 1000 Ед/мл [314]. Другие авторы считают, то при исходном уровне СА 19-9 менее 2000 Ед/мл и наличии до 4 метастатических узлов рак ПЖ можно рассматривать как олигометастатический [249]. Комплексный подход в изучении данного вопроса был в одном из ретроспективных исследований. Авторами были разработаны критерии для отбора больных раком ПЖ с изолированными метастазами в печени. Следует обратить внимание, в основе лежало обязательное проведение периоперационной химиотерапии не менее семи месяцев. Критерии обозначены как «ABC-LM»: объективный ответ (исчезновение метастазов в печени в динамике по данным компьютерной томографии), биологический ответ (уровень СА 19-9 в крови не более 150 Ед/мл), лапароскопический ответ (отсутствие метастазов в печени при диагностической лапароскопии), метаболический ответ (оценка опухоли и метастазов по результатам позитронно-эмиссионной компьютерной томографии). У больных в группе только с лекарственной терапией медиана ОВ с начала лечения составила 9,9 месяцев (95% ДИ: 8,3–10,9); в группе без химиотерапии или ее продолжительности менее 3 месяцев, но с хирургическим лечением - 10,4 месяцев (95% ДИ: 6,6–17,8), в группе конверсионной операции 36,7 месяцев (95% ДИ: 19,0–84,8). Выполнение хирургического лечения после ранее проведенной пробной лапаротомии и последующей химиотерапии была позитивным предиктором отдаленного прогноза по отношению к обеим первым группам ( $p=0,002$ ) и

( $p < 0,001$ ). Не смотря на разницу в показателях медианы ОВ, безрецидивная выживаемость статистически значимо не отличалась во всех группах [206].

В другом исследовании, было установлено, что критериями отбора больных раком ПЖ с метастазами в печени должны быть нормализация уровня Са 19-9 в крови, модифицированная прогностическая оценка по шкале Глазго – 0, уменьшение размеров первичной опухоли на фоне химиотерапии, и ее длительность не менее 8 месяцев. При соблюдении данных критериев и выполнении конверсионной операции показатели выживаемости больных были лучше, чем у пациентов только с химиотерапией ( $p < 0,001$ ). В качестве химиотерапии использованы схемы FOLFIRINOX и GemNab. Частота объективных ответов составила 5% [351].

Ряд исследователей в ретроспективных исследованиях показали результаты лечения больных раком ПЖ с изолированными метастазами в печени. Hamad A. et al. (2022) выявил, что выполнение хирургического лечения по поводу рака ПЖ с метастазами в печени позволяет улучшить медиану ОВ, по сравнению с больными, которым операция не выполнялась (10,7 месяцев против 3,4,  $p < 0,001$ ). Почти двухкратное преимущество в медиане ОВ было у больных после комбинированного лечения, по сравнению с пациентами только с химиотерапией (15,6 месяцев против 8,1 месяцев,  $p < 0,001$ ) [319]. Однако, следует отметить об очевидных недостатках исследования. Например, в работе не представлена информация о характере операций на печени, размеров и локализаций метастазов, об уровне Са 19-9, видах противоопухолевой лекарственной терапии [319].

Следующее исследование интересно тем, что у всех больных ( $n=101$ ) раком ПЖ с метастазами в печени проводилась химиотерапия по схеме FOLFIRINOX или ее модифицированной форме. После периоперационной химиотерапии ПДР с удалением метастазов в печени выполнена 43 (43%) больных, у остальных 58 (57%) была пробная операция. Лучшие показатели медианы ОВ были продемонстрированы в группе больных с хирургическим лечением, по сравнению с группой после пробной операции (21,9 против 16,4 месяцев,  $p=0,006$ ). Авторы пришли к выводу, что хирургическое лечение у больных метастатическим раком ПЖ возможно при условии количества метастазов в печени не более шести, продолжительности периоперационной лекарственной терапии не менее 8 месяцев, уменьшение размеров опухоли, уровне Са 19-9 не выше 150 Ед/мл к моменту операции [84].

Был проведен систематический обзор и метаанализ результатов лечения больных метастатическим РПЖ. Было установлено, что медиана ОВ варьировала от 23 до 56 месяцев у больных после комбинированного лечения, и от 11 до 16,4 месяцев в группе только с лекарственной терапией. Комбинированное лечение было позитивным фактором общей выживаемости (ОШ 10,69; 95% ДИ (14,18 – 7,2),  $p < 0,00001$ ). Особо интерес факт, что только у

8,2% больных после завершения химиотерапии выполнено хирургическое лечение. Не смотря попытку систематического анализа, следует сказать, что включенные в него исследования были крайне разнородными, так как критерии отбора на хирургическое лечение значительно различались. Безусловно, это говорит о проблемах в формировании единых критериев отбора на операцию для больных метастатическим РПЖ [204].

Отдельный интерес представляют больные, с метакронными метастазами в печени при прогрессировании РПЖ. Исследование Schwarz C.et al. (2020), является единственным, где изучалась роль хирургического лечения у больных метакронными метастазами в печени РПЖ. Медиана ОВ у больных в группе комбинированного лечения составила 36,8 месяцев по сравнению с 9,2 месяцами в группе только химиотерапии ( $p=0007$ ). Однако, следует учесть небольшое количество выборки больных и ретроспективный характер исследования [168].

**Заключение.** Результаты представленных исследований в целом позволяют говорить, что тактика и методы лечения больных с олигометастатическим РПЖ продолжают активно обсуждаться, в том числе и роль хирургического лечения. Это новый вызов для онкологического сообщества. На настоящий момент не определена тактика лечения больных олигометастатическим РПЖ. Основным вопросом является определение четких критериев отбора больных для хирургического лечения. В настоящий момент нет проспективных исследований, которые бы подтвердили превосходство какого-либо подхода в лечении [168]. Существующие на данный момент клинические рекомендации полностью исключают возможность проведения такого рода исследований. В ретроспективных исследованиях, где была показана высокая выживаемость больных после комбинированного лечения, всегда имеется систематическая ошибка отбора пациентов благоприятного прогноза в группу хирургии, что необходимо знать при статистической обработке данных. Определение критериев отбора пациентов с метастатическим РПЖ на хирургическое лечение является первостепенной задачей. Объединение усилий клинической и фундаментальной онкологии вероятно является основой для решения данной задачи. Выделение особых подтипов РПЖ, которые будут прогностически более благоприятными, на основе изучения биологических особенностей опухоли является важным аспектом данного вопроса. Описанные на сегодняшний день критерии отбора на операцию при метастатическом РПЖ крайне разнородны между собой.

Единое понимание «олигометастатического рака поджелудочной железы» должно быть отправной точкой и конечной точкой в вопросе изучения лечения данных больных.

Изучая вопрос роли хирургического лечения у больных олигометастатическим РПЖ необходимо иметь виду и качество жизни данных пациентов. Проведение сравнительного анализа качества жизни у больных с хирургическим лечением и без нее может быть важным аргументом в пользу первого или второго подхода. Весомым аргументом может быть то, что

хирургическое лечение предупреждает осложнения первичной опухоли в виде рецидива механической желтухи, дуоденальной непроходимости, кровотечения из распадающейся опухоли, не говоря о выраженном и нарастающем болевом синдроме, связанном с локализацией первичной опухоли. Предупреждение данных осложнений после хирургического лечения может быть благоприятным условием для проведения полноценной химиотерапии.

### **1.3. Панкреатодуоденальная резекция при местнораспространенном раке правой половины ободочной кишки**

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных ЗНО в мире [121, 124]. Скрининг ЗНО в целом позволил снизить долю так называемых местнораспространенных и запущенных опухолевых заболеваний [41]. Однако, доля местнораспространенных форм клинической T4b стадии КРР остается еще высокой и может достигать 20% [41, 122].

Согласно рекомендациям Американского общества колоректальных хирургов (ASCRS) от 2022 года для резектабельного рака толстой кишки cT4b стадией с признаками инвазии в соседние органы рекомендуется хирургическое удаление единым блоком с достижение отрицательных краев резекции (уровень рекомендации высокий, уровень доказательности 1B). Таким образом, достигается полный местный контроль над опухолью [119, 164, 174]. Интраоперационно не рекомендуется разделять спайки между опухолью и соседними органами, поскольку было показано, что у 34–84% пациентов в таких случаях возможно наличие опухолевых клеток [194, 205]. При положительном крае резекции наблюдается значительное ухудшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [56, 125, 306].

НАХТ у пациентов с cT4b опухолью толстой кишки может привести к регрессии опухоли (уровень рекомендации: слабый, уровень доказательности 2B). Неoadьювантная лучевая терапия в лечении рака ободочной кишки в настоящее время широко не используется и остается уделом единичных специализированных центров в рамках исследований [332].

Текущие рекомендации NCCN требуют рассмотреть возможность неoadьювантной химиотерапии на основе оксалиплатина для пациентов с cT4b РОК и увеличенными лимфатическими узлами. Было показано, что регрессия опухоли достигается у 4–37% пациентов и улучшается трехлетняя безрецидивная выживаемость у лиц, которые ответили на лечение по сравнению с неответившими (94% против 63%,  $p=0,005$ ). Также было установлено, что у пациентов с опухолью cT4b, получивших НАХТ, по сравнению с пациентами, которые получали адьювантную химиотерапию без НАХТ (ОШ 0,77; 95% ДИ (0,6–0,98)  $p=0,04$ ) общая выживаемость после трех лет была выше [59, 150].

В исследовании FOxTROT было доказано, что у пациентов после НАХТ наблюдалось снижение показателей Т и N ( $p < 0,001$ ), уровень патоморфологического полного ответа составил 3,8%, в тоже время в PRODIGE не установлено различий в трехлетней общей (90,3% против 90,4%) и безрецидивной выживаемости (76,8% против 69,2%) в группах пациентов с НАХТ и без НАХТ [157].

Проведение НАХТ при сT4b опухоли предполагает, прежде всего, функциональную и физическую сохранность пациента. Больные раком правой половины ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону часто имеют осложненное течение опухоли в виде, токсико-анемического синдрома, параканкрозного абсцесса, болевого синдрома, кровотечения, дуоденального стеноза, толстокишечной непроходимости. В этих условиях выполнение МВО с ПДР в большинстве случаев, будет являться как способом купирования данных осложнений, так и первого этапа противоопухолевого лечения, так как проведение периоперационной лекарственной терапии у данных больных практически невозможно [75].

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований о роли МВО с ПДР при раке ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону. Как правило, это описания лишь отдельных клинических наблюдений или небольшой выборки пациентов, систематические обзоры результатов операции нескольких ретроспективных исследований [33, 101, 225, 229].

В метаанализе (Ri H. et al. (2023)) результатов лечения больных ( $n=117$ ) РОК с распространением на панкреатодуоденальную зону удалось показать, что выполнение операции en bloc в объеме МВО с ПДР позволяет улучшить показатели выживаемости по сравнению МВО без ПДР, когда вмешательство ограничивалось резекцией ДПК и/или головки ПЖ. Авторы пришли к выводу об онкологической обоснованности данных операций у больных раком ободочной кишки с инвазией в ДПК и/или ГПЖ [320].

Следует отметить важность установления инвазии опухоли ободочной кишки в ДПК и/или ГПЖ до операции. Было установлено, что диагностическая ценность предоперационной компьютерной томографии (КТ) в установлении инвазии опухоли в панкреатодуоденальную зону составляет всего 61%. Однако, сложность представляет и интраоперационная дифференциальная диагностика инвазии и параканкрозного спаечного процесса, так как неправильная интерпретация клинической ситуации может способствовать диссеминации опухоли при попытке хирургом разделения органов. Авторы показали, что после МВО с ПДР В группе пациентов с МВО и ПДР общая пятилетняя выживаемость составила 50%, в группе больных с экономными резекциями ДПК или головки ПЖ показатели выживаемости не были рассчитаны в виду малой выборки. По мнению авторов, выполнение МВО с ПДР обеспечивает

адекватный объем лимфодиссекции, что может благотворно повлиять на показатели выживаемости [285].

В сравнительном анализе двух возможных операций при раке ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону, было показано, что непосредственные исходы в случае выполнения комбинированной операции с ПДР имеют сопоставимый уровень с операциями, когда выполнялась резекция ДПК или ГПЖ, вместо ПДР. Общая пятилетняя выживаемость была заметно лучше в группе больных после ПДР (52 против 25%). Роль лекарственной противоопухолевой терапии не изучалась. Авторами выдвинуто предположение, что МВО с ПДР обеспечивает более расширенную лимфодиссекцию, за счет чего достигаются лучшие показатели выживаемости [284].

В исследовании Yan X. et al. (2021), у всех больных, оперированных по поводу РОК, была подтверждена истинная инвазия по результатам гистологического исследования в органы и структуры панкреатодуоденальной зоны. Медиана наблюдения за больными составила 39 месяцев. Медиана ОВ составила 76 месяцев (95% ДИ (53,3-98,3)), а одно-, трех- и пятилетняя выживаемость – 88%, 66% и 58%, соответственно. Степень дифференцировки опухоли ( $p=0,03$ ), отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,01$ ), периперационная химиотерапия ( $p=0,027$ ) были факторами, определяющими общую выживаемость. Молекулярно-генетический профиль опухоли (KRAS, NRAS, BRAF, HER-2) статистически значимого влияния не оказывал. Послеоперационные осложнения развились у 42% пациентов, летальных исходов не было. Авторами особо подчеркивается, что выявленные интраоперационные признаки сращения между опухолью и соседними органами не следует трактовать как проявления параканкрозного спаечного процесса [102].

В наиболее крупном отечественном опыте (Патютко Ю.И. (2014) с соавт.) выполненных операций в объеме МВО с ПДР больным РОК с инвазией в панкреатодуоденальную зону ( $N=14$ ) послеоперационные осложнения развились у 6 (42,9 %) больных, без летальных исходов. Истинная инвазия опухоли при морфологическом исследовании подтверждена у 85,7% больных. Общая 5-летняя выживаемость составила – 41,5 % [30].

Das B. et al. (2023) акцентирует о необходимости выполнения МВО с ПДР по поводу РОК с распространением на панкреатодуоденальную зону опытным панкреатохирургом, с целью достижения приемлемых ближайших результатов: частота ПС – 20%, без летальных исходов, средний послеоперационный койко-день – 18. У всех пациентов удалось выполнить R0 резекцию. Медиана наблюдения за больными была 37 месяцев, а 5-летняя БРВ и 5-летняя ОВ составили 50% (95% ДИ (22,5%-100%)) и 83,3% (95% ДИ (58,3–100%)), соответственно. Периневральная инвазия была независимым фактором общей выживаемости ( $p<0.05$ ). Было отмечено, что при выборе лекарственной терапии необходимо ориентироваться на наличие

микросателлитной нестабильности, которая характерна для рака правой половины ободочной кишки [231].

Интересным представляется исследование, представленное Chen J. et al. (2021). У части больных местнораспространенным РОК, учитывая высокую частоту осложненного течения, необходимость выполнения МВО с ПДР может возникнуть по жизненным показаниям. Проведен сравнительный анализ непосредственных исходов и отдаленных результатов экстренных мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и плановых аналогичных вмешательств. Экстренные мультивисцеральные вмешательства выполнялись по поводу жизнеугрожающих осложнений со стороны первичной опухоли. Послеоперационные осложнения чаще развивались после экстренных операций (64% против 42%), однако различия не были статистически значимыми ( $p=0,449$ ). После плановых операций общая пятилетняя выживаемость была значительно выше по сравнению с экстренными (52,6% против 15,9%), однако различия не были статистически значимыми ( $p=0,449$ ), что можно объяснить малой выборкой исследуемых больных. В заключении авторами было отмечено, что проведение мультивисцеральных операций с ПДР возможно при жизнеугрожающих состояниях при раке ободочной кишки, однако необходим строгий отбор больных. Возраст младше 60 лет, ИМТ  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>, временной интервал менее 6 часов с момента перфорации опухоли, а также отсутствие сопутствующих декомпенсированных заболеваний были основными критериями выполнения экстренных операций в данном исследовании [75].

#### **1.4. Панкреатодуоденальная резекция при местнораспространенном раке желудка**

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире и второе по причине смертности от них [16, 123]. При раннем РЖ можно добиться хороших отдаленных результатов лечения. Однако при местнораспространенном РЖ, как правило, прогноз плохой [244, 361]. Распространенность cT4b РЖ может достигать 27% [54, 106, 107, 269]. Хирургический компонент лечения имеет определяющее значение для улучшения отдаленных результатов у данной категории пациентов [54, 269].

Микроскопически радикальная операция (R0) с адекватной регионарной лимфодиссекцией по поводу рака желудка в комбинации с адьювантной противоопухолевой лекарственной терапией обуславливает наилучшие показатели выживаемости [271].

Роль неоадьювантной терапии в лечении больных РЖ в настоящее время также занимает достойное место, однако показания и схемы могут значительно отличаться в зависимости от различных сообществ по изучению рака.



Национальная сеть рака (NCCN) в США и Европейское сообщество клинической онкологии (ESMO) рекомендуют режим FLOT в качестве неоадьювантной химиотерапии для всех больных с T2 или выше и для всех пациентов раком желудка с N+ при условии удовлетворительного состояния больного [117, 118].

Китайское сообщество клинической онкологии (CSCO) рекомендует в качестве НАХТ при cT3-4aN+M0 опухолях желудка схему SOX (S-1 + оксалиплатин) [335].

В тоже время Корейская (KGCA) и Японская (JGCA) ассоциации говорят о неубедительном уровне доказательности роли НАХТ и при отсутствии увеличенных лимфатических узлов рекомендуют хирургическое лечение в случае резектабельности опухоли [128, 156].

Лекарственная терапия в некоторых случаях может снизить градацию категории T опухоли и исключить необходимость резекции смежных органов [140, 241]. Использование иммунных и таргентных препаратов в настоящее время проводится при нерезектабельном местнораспространенном РЖ или же при наличии отдаленных метастазов.

На сегодняшний день их использование в случае резектабельных местнораспространенных форм носит исследовательский характер. Наиболее распространенными маркерами для назначения данной группы лекарственной терапии при РЖ являются: HER-2, MSI-H, которые определяют чувствительность опухоли к тому или иному препарату [116, 137, 171].

Состояние пациента по шкале ECOG  $\leq 2$  и Карновского  $\geq 60\%$  является необходимым для проведения эффективной и полноценной НАХТ по поводу РЖ [117, 118]. РЖ с инвазией ПЖ и/или ДПК часто сопровождается осложненным течением заболевания в виде декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка, дуоденальной непроходимости, алиментарной недостаточности, кровотечения. Нередко данные осложнения могут сочетаться. В большинстве случаев осложненного течения купировать осложнение без операции невозможно и проведение неоадьювантной терапии не осуществимо [75]. В настоящий момент нет крупных исследований, посвященных возможности и обоснованности проведения НАХТ при осложненных формах РЖ.

Результаты хирургического лечения больных РЖ с распространением на панкреатодуоденальную зону в настоящее время освещены не достаточно. Среди немногочисленных исследований по данному вопросу преобладают описания клинических случаев или представления ретроспективного анализа небольшого опыта хирургического лечения, в связи с чем, трудно определить роль МВО с ПДР в лечение рака желудка [38, 115, 227, 283].

В систематическом анализе (Li D. et al. (2019)) 13 ретроспективных исследований, общее количество больных достигло всего 69 (!) [226]. Частота послеоперационных осложнений была 59,4%, послеоперационная летальность – 1,4%. Самым частым осложнением был Панкреатический свищ (31,2%) был самым частым осложнением. АХТ проведено у 57,1% пациентов. Проводимая лекарственная противоопухолевая терапия значительно отличалась по схемам и режиму в виду большого временного периода исследования. Медиана ОВ составила 26 месяцев, общая 5-летняя выживаемость – 39,3%. Положительный перитонеальный смыв был единственным независимым прогностическим фактором (ОШ 3.47; 95% (ДИ 1.01-11.9),  $p=0,048$ ). У больных с отрицательным перитонеальным смывом общая 5-летняя выживаемость достигла 45,4%, тогда как в группе с положительным смывом не достигнута. У 82,4 % больных подтверждена истинная инвазия опухоли в ДПК и/или ГПЖ [226]. Отсутствие контрольной группы являются существенными недостатками данной работы.

В наиболее крупном одноцентровом исследовании результатов лечения больных РЖ ( $n=76$ ) с распространением на панкреатодуоденальную зону, было показано, что у 52 пациентов, которым выполнили только вмешательство на желудке (интраоперационно признаки инвазии головки ПЖ были расценены как параканкрозная воспалительная реакция) при гистологическом исследовании подтверждена истинная инвазия опухоли. Остальным 24 больным выполнялась МВО с ПДР. Периоперационная лекарственная противоопухолевая терапия проведена у 54 пациентов, АХТ – у 43. В группе больных после МВО с ПДР был выше уровень осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo (33,3% против 15,3%). Послеоперационная летальность была сопоставима (4,2% против 4,8 %). Длительность операции и послеоперационный койко-день были выше в группе МВО с ПДР ( $223,3 \pm 41,6$  мин. и  $192,9 \pm 29,6$ ,  $p=0,003$ ) и ( $18,2 \pm 5,9$  и  $10 \pm 3,6$ ,  $p<0,001$ ) соответственно. У больных, оперированных в объеме МВО с ПДР общая 3-летняя выживаемость и медиана ОВ оказались значимо выше (47,6%, и 30,3 мес. против 20,4% и 22,8,  $p=0,01$ ). Основываясь на результатах своего исследования, авторы рекомендовали выполнение МВО с ПДР у больных РЖ с распространением на панкреатодуоденальную зону [283]. Необходимо отметить, что у более 85% пациентов без ПДР степень радикальности операции была R1.

В систематическом обзоре (Patrick R. et al. (2012)) результатов хирургического лечения пациентов с местнораспространенным РЖ ( $n=132$ ), было показано, что уровень послеоперационных осложнений значимо был выше у больных после МВО с ПДР, чем у пациентов без ПДР. Медиана ОВ у больных с T4b раком желудка медиана ОВ значимо была выше в группе МВО с ПДР, чем без ПДР: 19 и 9 месяцев, соответственно ( $p=0,047$ ), а в случае N3 достоверной разницы в выживаемости не отмечено (19 и 20 месяцев,  $p>0,05$ ). Был сделан вывод, что в лечении РЖ с распространением на панкреатодуоденальную зону есть место для

МВО с ПДР, однако только строго у определенных больных [329]. Обращает на себя внимание то, что в данном исследовании было относительно много пациентов с четвертой стадией опухоли и у более половины оперированных при морфологическом исследовании не подтверждена истинная инвазия ГПЖ.

Систематический анализ (Makuuchi R. et al. (2018)) результатов хирургического лечения больных местнораспространенным РЖ (n=176) показал неудовлетворительные непосредственные исходы МВО с ПДР: медиана кровопотери – 1218 мл, медиана продолжительности операции больше семи часов (449) минут, у 29.2% степень радикальности операции была – R1 [224]. У больных с R-0 резекцией (n=17) общая 5-летняя выживаемость составила 38,8%, а у пациентов с R-1 (n=7) – не достигнута, (p=0,078). Было выявлено, что у больных с инвазией опухоли в ГПЖ общая пятилетняя выживаемость была выше, чем у при дуоденальной инвазии (54,5% против 0; p=0,048). Степень дифференцировки опухоли играла значимую роль в общей выживаемости (p=0,004). А у больных с периоперационной химиотерапией значимо лучше были показатели общей выживаемости (p=0,039). Заключение авторов говорит об отсутствии убедительных оснований для рекомендаций к МВО с ПДР при РЖ распространением на панкреатодуоденальную зону [224].

Chang S. et al. (2021), показал, что после МВО с ПДР послеоперационные осложнения развиваются чаще, чем в группе без ПДР (45,2% против 26,3%, p=0,047). Общая пятилетняя выживаемость и безрецидивная выживаемость в обеих группах статистически не различались (p=0,384 и p=0,321). Необходимость выполнения МВО с ПДР при местнораспространенном РЖ с инвазией органов панкреатодуоденальной зоны весьма сомнительна [144].

### **1.5. Мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией при опухолях гепатопанкреатобилиарной зоны**

ЗНО органов гепатопанкреатобилиарной зоны в целом имеют худший прогноз по сравнению с другими опухолями органов желудочно-кишечного тракта. У 30-35% процентов больных опухоль на момент установки диагноза имеет местнораспространенный характер [239].

Последние годы значительно изменились подходы при лечении ЗНО этой системы, в том числе при протокового рака РЖ. Изменения подходов произошли после обнародования результатов исследования PRODIGE, которое показало чувствительность РПЖ к схеме FOLFIRINOX более чем у 30% больных [151, 277]. В дальнейшем систематический обзор пациентов с местнораспространенным РПЖ, показал совокупную медиану общей выживаемости 24,2 месяца (95% ДИ: 21,7–26,8). У 29% больных размер опухоли уменьшился

более чем на 30%, а половина пациентов, у которых наблюдалось уменьшение размера опухоли, подверглись резекции, у 55% была достигнута резекция R0 [112, 113].

В настоящее время схема FOLFIRINOX рекомендована в качестве первой линии терапии метастатической и местнораспространенного РПЖ у больных со статусом ECOG 0-1. Эффективность модифицированного режима FOLFIRINOX (болюсная доза 5-ФУ и иринотекана снижена на 25%) в сравнительном анализе была сопоставима с эффективностью стандартного режима. Более того, у пациентов, получавших модифицированный режим, наблюдалось значительно меньше нейтропении, утомляемости и рвоты по сравнению с пациентами, получавшими стандартный режим FOLFIRINOX. Таким образом, чтобы снизить токсичность, связанную с FOLFIRINOX, и улучшить его переносимость, модифицированный режим FOLFIRINOX также включен в качестве предпочтительного варианта лечения [111, 215].

Solaini L. et al. (2018), провел первый крупный систематический анализ (N=181) результатов лечения РПЖ с распространением на ободочную кишку. У 73% больных после операции развились осложнения, а 10% - умерло. Несостоятельность швов межкишечного анастомоза была 5% (95% ДИ (1–11)) пациентов. У 50,7% больных степень радикальности операции была R-0. Медиана продолжительности операции была более 7 часов (459 минут). Медиана послеоперационного госпитального периода – 17 дней. У больных с R-0 резекцией медиана ОВ была 31 месяц (95% ДИ 13–51), а при R-0 резекции – 21 месяц (95% ДИ 17-27). Различия ОВ не были статистически значимыми. Общая 1-летняя выживаемость при R0 операции – 65%, (95% ДИ 45–83) против 63 % при R1 (95% ДИ 45–79), (p=0,880). Общая трехлетняя выживаемость при R0 операции – 17%, (95% ДИ 5–35) против 19 % при R1 операции (95% ДИ 8–34), p=0,449. Общая пятилетняя выживаемость 13 % при R0 операции (95% ДИ 3–29) против 17 % при R1 операции (95% ДИ 5–34), p=0,244 [237].

Были отдельно изучены результаты ПДР с резекцией ободочной кишки (Giuliani T. et al. (2021)). У 65% больных после ПДР с резекцией ободочной кишки развились осложнения. В группе МВО с ПДР была выше частота послеоперационных осложнений (50% против 28,8%) и летальности (9% против 2,9%) по сравнению с пациентами после ПДР без резекции смежных органов. Резекция толстой кишки с ПДР сопряжена с более высокой частотой несостоятельности швов кишечного анастомоза – 5%. ПС развился у 23,8 % больных. Было рекомендовано проводить строгий отбор больных, нуждающихся в проведении ПДР с резекцией ободочной кишки [235].

В многоцентровом исследовании (D'Souza M.A. et al. (2020)) результатов гепатопанкреатодуоденальных резекций (n=66) было показано, что R0 резекция достигнута в 74% случаев при раке желчных протоков и 87% - при раке желчного пузыря (p=0,228). Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo класса 3 и выше развились у 63% больных

раком желчных протоков и у 35% – больных раком желчного пузыря. У 20% больных развился ПС класса В и С. Умерло после операции 15% пациентов. Общая 3-летняя выживаемость, исключая 90-дневную летальность, составила 80% при раке желчных протоков и 30% при раке желчного пузыря ( $p=0,013$ ). Степень радикальности операции был независимым фактором общей выживаемости. Авторами сделано заключение о необходимости проведения строго отбора на данный объем операции с обязательной оценкой вероятности R0 резекции [135].

Проведен сравнительный анализ (Mizuno T. et al. (2019)) результатов лечения больных раком желчного пузыря, которым выполняли либо гепатопанкреатодуоденальную резекцию ( $n=38$ ), либо только резекцию печени без ПДР ( $n=79$ ). У больных после обширной резекции печени без ПДР показатели выживаемости были лучше, чем в группе МВО с ПДР. Медиана ОВ составила 32 месяца против 10 месяцев ( $p<0,001$ ), соответственно. Необходимо отметить, что локорегионарная распространенность опухоли в группах различалась. В группе ПДР чаще встречалась опухоль pT4 ( $p<0,001$ ), метастазы в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,015$ ) и в парааортальных лимфоузлах ( $p=0,006$ ). После ПДР больные реже получали АХТ ( $p=0,006$ ), причинами которых были высокая частота осложнений ( $p=0,002$ ) и летальности ( $p=0,037$ ) [172].

#### **1.6. Роль хирургического лечения метастазов рака почки с метастазами в поджелудочной железе**

Рак почки (РП) может метастазировать практически в любую ткань и орган [31, 71, 274]. Относительно редкой локализацией отдаленных метастазов РП является поджелудочная железа [312, 322]. Они могут быть как изолированными, так и сочетаться с метастазами в иных органах [281, 300]. Вторичные опухоли поджелудочной железы составляют примерно 2% всех ее злокачественных новообразований [183, 315]. Около 5% всех операций на поджелудочной железе выполняются по поводу её вторичных опухолевых поражений [179]. Более 70% случаев вторичных опухолей поджелудочной железы представлены метастазами РП. Метастазы меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого составляют до 30% случаев всех вторичных опухолевых поражений ПЖ [31, 183, 300, 312]. В 20-30% случаев метастазы рака почки, как правило, синхронные [31, 281, 315].

Частота поражения метастазами РП отделов ПЖ по данным крупного систематического анализа: изолированное поражение головки – 31%, тела ПЖ – 23%, хвоста – 21%. В 25% случаев имеет место поражение двух и более отделов ПЖ. Солитарные метастазы РП в ПЖ встречаются у 25,4 – 42,6 %. В остальных случаях – единичные и множественные метастазы [219].

Вопросы лекарственного и хирургического лечения больных с метастазами рака почки в ПЖ продолжают активно обсуждаться [181, 221, 318].

В целом РП с метастазами в ПЖ обладает более благоприятным прогнозом по сравнению с больными РП с метастазами в других органах. Данный факт может говорить о наличии определенных особенностей строения РП, который метастазирует в ПЖ [91, 222].

*Биологически особенности РП с метастазами в поджелудочной железе и роль лекарственного лечения.* Путь метастазирования рака почки в поджелудочную железу рассматривается как лимфогенный, учитывая забрюшинное и близкое анатомическое расположение органов, так и гематогенный, так как метастазы в ПЖ могут сочетаться с внепанкреатическими метастатическими очагами [220, 280, 328]. В настоящее время больше склоняются к гематогенному пути метастазирования, так как нет связи стороны локализации первичной опухоли с пораженным отделом ПЖ, свойственно относительно равномерное распределение метастазов в поджелудочной железе, крайне редкое поражение парапанкреатических лимфатических узлов [299, 300]. Также известно, что некоторые виды рака почки обладают определенной тропностью к паренхиме поджелудочной железы, где есть, по всей видимости, условия для их благоприятного роста. Это, вероятно, объясняет причину того, что метастазы в поджелудочной железе чаще носят изолированный характер и относительно редко сочетаются с экстрапанкреатическими метастазами [311].

В настоящее время доказано, что пациенты РП с метастазами в ПЖ обладают более благоприятным прогнозом по сравнению с больными, у которых опухоль почки метастазировала в другие органы [179, 280]. Dudani S. et al. (2021) провел систематический анализ, по результатам которого локализация метастазов в ПЖ была статистически достоверным фактором благоприятного прогноза [91].

Было показано, что РП с метастазами в ПЖ обладает высокой чувствительностью к антиангиогенной терапии и резистентен к лечению ингибиторами контрольных точек иммунитета [222].

N. Singla et al. (2020) показал, что у больных РП с метастазами в ПЖ наблюдалась более высокая медиана выживаемости: 101 месяц против 35 месяцев в группе экстрапанкреатических метастазов ( $p < 0,001$ ). Пятилетняя общая выживаемость составила 88% у пациентов с метастазами в ПЖ по сравнению с 31% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). По результатам исследования не было взаимосвязи лучшей выживаемости больных с изолированными метастазами в ПЖ и установленными благоприятными прогностическими факторами первичной опухоли, в связи, с чем было выдвинуто предположение, что рак почки, который метастазирует в ПЖ, обладает уникальным биологически детерминированным поведением [222].

Было установлено, что первичные опухоли почки больных с метастазами в ПЖ характеризовались обильным кровоснабжением, высоким содержанием ангиогенных факторов

и минимальным воспалительным компонентом (низкое содержание маркеров воспаления), что вероятно обуславливает хороший ответ на антиангиогенную терапию и резистентность к ингибиторам контрольных иммунных точек [36, 222].

В зависимости от содержания провоспалительных агентов были выделены воспалительные и невоспалительные подтипы опухолей почки. В случае наличия метастаза в ПЖ, если даже есть сочетание с метастазами в другие органы, данный вид опухолей обладает биологическими особенностями, характеризующийся низким содержанием воспалительного компонента [57].

Установлено, что прогностическая модель IMDC (D.Heng 2010) для РП с метастазами в ПЖ имеет значительные ограничения и не может быть применена у данных больных. Связано это, вероятно, с тем, что некоторые переменные в данной модели отражают системное воспаление (тромбоцитоз, анемия, нейтрофилез и низкая работоспособность), которое более характерно для опухолей почек с воспалительным подтипом [57, 270].

Для агрессивных форм рака почки характерно наличие мутаций VAP1, которые обуславливают высокую степень злокачественности и определяют неблагоприятный прогноз [63, 64, 189]. Было показано, что при РП с метастазами в ПЖ данные мутации обнаруживаются крайне редко, что доказывает вялотекущий характер данных опухолей. При РП с метастазами в ПЖ отмечены более частые изменения BPRM1, что также говорит о низкой агрессивности опухоли [160, 301].

В нескольких исследованиях показано, что «холодные» опухоли, то есть при отсутствии воспалительных маркеров, устойчивы к ингибиторам контрольных иммунных точек [70, 73, 173].

Turajlic S. et al. (2018) установил, что для РП с метастазами в ПЖ не характерна потеря в хромосоме 9p21.3 ( $p=0.0026$ ). Было показано сравнение выживаемости в двух группах больных в зависимости от SCNA (somatic copy number alterations) статуса хромосомы 9p21.3, по результатам которого выявлено достоверное различие в выживаемости у больных с диким типом 9p21.3 в клонах метастатических клеток. Было доказано, что данные клоны опухолевых клеток имеют более низкий вес генома, что говорит о высокой генетической стабильности и в целом всё это обуславливает более благоприятный прогноз [348].

Роль лекарственной терапии в лечении больных РП с метастазами в ПЖ изучена недостаточно, в отличие от хирургических методов лечения. Вероятно, это обусловлено тем, что данные больные относительно редки и большинство публикаций посвящено исследованию опыта лечения на протяжении длительного периода, когда фармакотерапия рака почки была значительно ограничена, а новые лекарства из группы таргетных и иммунных препаратов появились относительно недавно [36, 222].

Santoni M. et al. (2015) в многоцентровом исследовании проанализировал результаты лечения 44 пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы, и 59 пациентов, получивших только системную терапию ингибиторами тирозинкиназы. Общая выживаемость составила 103 против 86 месяцев ( $p=0,201$ ), что позволило авторам говорить о неубедительных преимуществах хирургического метода. Вывод звучит тем более весомо, что в системной терапии использовался вариант таргетной терапии, к которой РП с метастазами именно в ПЖ менее чувствителен по причине его фенотипических особенностей [318].

Duarte C. et al. (2023), сравнил результаты лечения больных РП с изолированными метастазами в ПЖ (первая группа) и больных с метастазами в ПЖ, сочетающимися с экстрапанкреатическими очагами (вторая группа). В первой группе проведен сравнительный анализ роли локальных и системных методов лечения. Во второй группе изучена роль различных видов исключительно лекарственной терапии [181]. В первой группе медиана ОВ составила 100 месяцев в группе хирургического лечения и не была достигнута в группе системной терапии со средним сроком наблюдения 42 месяца. Во второй когорте медиана общей выживаемости составила 90,7 месяцев (95% ДИ (74,9-114)). В подгруппе пациентов, получавших иммунотерапию, медиана общей выживаемости составляла 92 месяца со средним временем наблюдения 60,2 месяцев. Медиана ОВ в подгруппе ингибиторов VEGF составила 90,8 месяцев (95% ДИ (74,9 – 114)) с медианой времени наблюдения 53,6 месяца. При комбинации ингибиторов VEGF и иммунотерапии медиана ОВ составила 74,9 месяца. Третья подгруппа дополнительно была разделена на две популяции: медиана ОВ для пациентов, получавших интерлейкин-2, составила 89 месяцев, для пациентов, получавших ингибиторы контрольных иммунных точек, медиана выживаемости не была достигнута. Был сделан вывод, что даже в случае изолированного поражения ПЖ системная терапия высокоэффективна и может рассматриваться вместо хирургического метода. Лучший ответ на антиангиогенную терапию авторы объясняют биологическими особенностями опухоли почки с метастазами в ПЖ, в частности тем, что при таком виде рака более выражены факторы ангиогенеза и менее выражен иммуногенный фенотип [181].

Shaya J.A. et al. (2021), установил, что достоверное улучшение ОВ у больных с метастазами РП в ПЖ было в группе анти-VEGF терапии, по сравнению с цитокиновой терапией. Наилучший эффект от антиангиогенной терапии наблюдается в случае ее назначения в качестве первой линии [272].

*Роль хирургического метода в лечении по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе.* Операция на поджелудочной железе по удалению метастазов РП считается относительно безопасной с приемлемыми непосредственными результатами, особенно в крупных специализированных центрах [14, 168].



Jaen-Torrejimenio I. et al. (2020), был проведен наиболее крупный систематический обзор результатов лечения 354 пациентов с метастазами рака почки в ПЖ [221]. У 300 (84,7%) больных были метакронные метастазы, у остальных – синхронные. У 151 (42,6%) пациента метастазы были солитарными. Структура видов оперативных вмешательств: ПДР – 119, дистальная резекция ПЖ – 122, панкреатэктомия – 65, атипичная резекция или энуклеация – 23. У 27 (18,4%) больных развились послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo класса 3 и выше. Послеоперационная летальность – 5,4%. За время наблюдения у 11,8% больных диагностированы рецидивы в поджелудочной железе, у 44,8 % диагностированы экстрапанкреатические метастазы. Трехлетняя общая выживаемость составила 69,3%, а пятилетняя – 53,9% [221].

Blanco-Fernandez et al. (2022) проанализировал результаты лечения 116 больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу метастазов рака почки в ПЖ. Дистальная резекция ПЖ выполнена у 50% больных, ПДР – у 24,1%, энуклеация – у 4,3 %, панкреатэктомия – у 19,1 %. Послеоперационные осложнения развились у 60,9% оперированных, а в 14% случаев были класса 3 и выше по Clavien-Dindo. Панкреатические свищи типов В и С были у 12,9 % и 1,7 % пациентов, соответственно. Послеоперационная летальность составила 3,5%. У 3,4% % пациентов выявлены метастазы в парапанкреатических лимфатических узлах. За время наблюдения рецидивы в поджелудочной железе выявлены у 27,4% оперированных, а метастазы в других органах – 46,8%. Показатели 1, 3 и 5-летней общей выживаемости составили 96 %, 88 %, и 83 %, соответственно. Показатель 1, 3 и 5-летней безрецидивной выживаемости – 73 %, 49 % и 35 %, соответственно. Независимыми факторами общей выживаемости были: интервал между лечением по поводу первичной опухоли и появлением метастазов в поджелудочной железе ( $p=0,03$ ) и тип (атипичная или стандартная резекция) выполненной операции ( $p=0,02$ ). Значимыми прогностическими факторами рецидива были интервал между удалением первичной опухоли и появлением метастаза менее 10 лет ( $p=0,02$ ), наличие в анамнезе ранее удаленных панкреатических метастазов ( $p=0,01$ ) [219].

Были представлены отечественные данные (Котельников А.Г. с соавт. (2019)) результатов сравнительной оценки хирургического и лекарственного (таргентное или иммуноонкологическое) лечения больных резектабельными метастазами светлоклеточного РП в ПЖ. Общая выживаемость в группе больных хирургического лечения ( $n=56$ ) была достоверно выше, чем в группе лекарственного лечения ( $n=28$ ) ( $p=0,01$ ). Медиана общей выживаемости составила 82 и 43 месяца, соответственно. Сочетание с экстрапанкреатическими метастазами было достоверным негативным фактором, влияющим на выживаемость без прогрессирования. Была установлена высокая частота послеоперационных осложнений со стороны культи ПЖ по сравнению с ПДР, выполняемой по поводу протокового рака поджелудочной железы [14].

Shin T. J. et al. (2021), провел сравнительный анализ результатов лечения больных раком почки с метастазами в ПЖ и в других органах [37]. Медиана ОВ больных РП с метастазами в ПЖ была достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Хирургическое лечение по поводу метастазов значимо увеличило медиану ОВ до 53,7 месяцев против 45,1 ( $p=0,001$ ) по сравнению с пациентами, которым не проводилась операция по поводу метастазов в ПЖ. Удаление метастазов рака почки в поджелудочной железе остается значимым позитивным прогностическим фактором общей выживаемости ( $p=0,027$ ) [182].

Sellner F. et al. (2023) в одном из последних и крупных метаанализов привел следующие результаты выживаемости после хирургического лечения по поводу изолированных метастазов РП в ПЖ: общая пятилетняя выживаемость – 75,7%, 10-летняя – 48,4%. Было показано, что нет статистически достоверных различий в общей выживаемости среди групп пациентов с солитарными и множественными метастазами: 70,4% и 79,6%, соответственно ( $p=0,162$ ). Также не было выявлено различий в 5-летней выживаемости пациентов с синхронными и метастатическими метастазами: 64,9% и 75,7%, соответственно ( $p=0,757$ ). При сравнении стандартных резекций ( $n=394$ ) и атипичных экономных резекций поджелудочной железы ( $n=36$ ) при метастазах в ПЖ общая 5-летняя выживаемость составила 74,8% против 80,4% ( $p=0,252$ ). Однако, следует отметить крайне малое количество пациентов второй группы и отсутствие сопоставления характеристик самих метастазов (наличие сочетанных внепанкреатических метастазов, количество метастазов и т.д.), что не позволяет экстраполировать данные результаты на всех пациентов [301].

Swartz L. et al. (2014) обнаружил, что частота поражения парапанкреатических лимфатических узлов раком почки составляет 27 % больных с метастазами в ПЖ, что сильно расходится с данными других исследований. Общепринято считать, что для прогрессирования рака почки с метастазами в ПЖ поражение парапанкреатических лимфоузлов не характерно. Поражение лимфатических узлов, по мнению автора, было независимым негативным фактором, влияющим на общую выживаемость. Для пациентов в группах без метастазов и с метастазами в парапанкреатических лимфоузлах 5-летняя выживаемость составила 70 и 33 %, ( $p=0,009$ ), соответственно [168].

Markinez I. et al. (2013), заключил, что хирургическое лечение по поводу метастазов РП в ПЖ должно выполняться тогда, когда метастазы являются резектабельными, нет декомпенсированных сопутствующих заболеваний и нет нерезектабельных экстрапанкреатических метастазов [180].

**Заключение.** Рак почки с метастазами в ПЖ характеризуется биологическими особенностями и определенными молекулярно-генетическими изменениями, которые обуславливают ее меньшую злокачественность. Высокие показатели ангиогенных факторов и

низкое содержание провоспалительных элементов обуславливают чувствительность опухоли к определенным противоопухолевым лекарственным препаратам.

В настоящее время роль и эффективность лекарственной терапии, как самостоятельного метода лечения при изолированных метастазах в поджелудочной железе, изучена недостаточно [91, 181, 318]. Показано, что ни синхронность с первичной опухолью, ни количество метастазов достоверно не влияют на прогноз при изолированном метастатическом поражении ПЖ [301]. Наличие экстрапанкреатических метастазов связано с худшим прогнозом и более высокой частотой рецидивов [14]. Атипичные экономные резекции в лечении больных с метастазами РП в ПЖ в настоящее время подвергаются сомнению, так как есть обоснованное мнение о более высоком риске рецидива и ухудшения показателей выживаемости [138, 168].

Необходимо отметить, что оптимальная лечебная тактика у больных с метастазами РП в ПЖ в настоящее время не предложена. Роль хирургического метода по-прежнему выглядит убедительной в виду вполне приемлемых показателей непосредственных исходов и общей выживаемости.

### **1.7. Панкреатодуоденальная резекция – функциональные результаты и качество жизни**

Объем ПДР, включающий резекцию желудка, внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы, удаление желчного пузыря и ДПК, с формированием новых соустьев между ними, оказывает значительное влияние на организм в целом, что проявляется в негативных функциональных результатах: угнетение экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы, нарушение моторной функции желудочнокишечного тракта, нарушение желчевыделения на фоне холангита и стриктур билиодигестивного анастомоза [39].

Негативное влияние на функциональные результаты оказывают также послеоперационные осложнения ПДР, частота которых может превышать 50%, особенно когда возникает необходимость в повторных операциях, заканчивающихся удалением культи поджелудочной железы или наружной вирсунгостомией [62, 109, 321].

ПДР, являясь весьма травмирующим хирургическим вмешательством сама по себе, наряду с функциональными нарушениями, влияет и на качество жизни больного: на его физическую активность, работоспособность, социальную адаптацию, психо-эмоциональное состояние. Значимо на качество жизни влияет и основное заболевание, по поводу чего возникла необходимость проведения ПДР. Опухоли органов панкреатодуоденальной зоны – особенно протоковый рак поджелудочной железы – изначально являются худшими по прогнозу опухолями, в связи, с чем практически всегда возникает необходимость назначения токсичной

неоаъювантной или адъювантной лекарственной терапии, что снижает качество жизни больных [61, 275].

Обеспечение достаточного качества жизни в настоящее время занимает весьма важное место в лечении больных. В настоящий период, когда ПДР сопровождается относительно невысокой летальностью, отмечается значительно возросший интерес к изучению качества жизни оперированных больных [61, 131, 186, 278].

Качество жизни, как правило, определяется с помощью специальных опросников, которые заполняют сами пациенты на основании своих субъективных ощущений [131]. Встречается довольно большое разнообразие опросников, что говорит об отсутствии одного универсального и идеального метода для определения качества жизни. Наиболее распространенными являются EORTC QLQ-C30 и QLQ-PAN26 [131, 275]. Результаты применения данных шкал у пациентов, перенесших ПДР, сообщены в нескольких исследованиях [275, 278].

EORTC QLQ-C30 наиболее распространенная шкала опроса для изучения качества жизни, эффективность которого подтверждена многими исследованиями [61, 131, 278].

Оценочная шкала EORTC QLQ-PAN26 является специфической именно для поджелудочной железы. Однако для этой шкалы в настоящее время гораздо меньше подтвержденных исследований по сравнению QLQ-C30. Она сфокусирована на симптомах и последствиях заболеваний поджелудочной железы, что в отдаленном изучении качества жизни больных, в отсутствие прогрессирования заболевания, может не иметь принципиального значения [131]. В настоящее время эти опросники используются в комбинации [131].

Fong et al. (2017) провел сравнительный анализ показателей качества жизни больных после ПДР и качества жизни в общей популяции (без ПДР). Впервые выявленный сахарный диабет был установлен у 10,6 % больных после ПДР, 50,4 % принимали различные ферментные препараты для компенсации экзокринной функции поджелудочной железы, 54,6 % принимали антациды. Пациенты, перенесшие ПДР, продемонстрировали лучшие общие показатели качества жизни, физического состояния через 5 лет по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола. Авторы предположили, что пациенты, которые живут пять и более лет после лечения рака, определенно чувствуют себя счастливыми спустя долгое время после постановки диагноза, и это касается и пациентов, у которых были потенциально злокачественные или предраковые опухоли, считая, что им повезло избежать этой болезни. Таким образом, ответы на вопросы в анкете могут быть скорее отражением их восприятия здоровья, чем их состояние здоровья. Напротив, люди в контрольной группе (без ПДР) будут претерпевать ожидаемое возрастное снижение своего функционального и физического состояния. В целом, авторы пришли к выводу, что обеспокоенность по поводу ухудшения

качества жизни или функционального состояния, связанного с объемом предстоящей операции, не должна иметь негативного значения при их планировании [131].

Laitinen I. et al. (2017) провел проспективное исследование по оценке качества жизни больных, которые перенесли ПДР. В качестве инструмента для оценки качества жизни использовали EORTC QLQ-C30 и QLQ-PAN26 до операции и через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции. Отмечено, что через 3 месяца с момента операции показатели качества жизни начинали улучшаться. За все время наблюдения у 63% больных отмечен уровень общего качества жизни и физической активности лучший или подобный к дооперационному уровню. Наиболее негативные последствия от оперативного лечения являются преходящими, тогда как потенциально положительные эффекты сохраняются на протяжении всего периода наблюдения [275].

U. Klaiher et al. (2020) в рандомизированном исследовании сравнил качество жизни больных, перенесших ГПДР и ППДР. Использованы опросники EORTC QLQ-C30 и QLQ-PAN26. Не было различий между пациентами ГПДР и ППДР в отношении эндокринной и экзокринной функции поджелудочной железы, получения адъювантной/паллиативной химиотерапии, рецидива или прогрессирования основного заболевания. Поздний холангит достоверно чаще возникал у пациентов после ГПДР ( $p=0,042$ ). Показатели качества жизни были сопоставимы между двумя группами исследования [278].

T. Qin et al. (2024) по результатам рандомизированного многоцентрового исследования сделал вывод, что качество жизни, психо-эмоциональное состояние не отличается у больных, которые перенесли ПДР из открытого или лапароскопического доступа. Значимыми негативными факторами, влияющими на качество жизни, были длительный послеоперационный период в стационаре ( $p=0,03$ ) и проведение химиотерапии [186].

W. Jang et al. (2022) акцентировано изучил вопрос атрофии поджелудочной железы после ПДР и его влияние на качество жизни. Пациенты были разделены на две группы: первая группа - уменьшение объема поджелудочной железы менее 50%, вторая группа - более 50%. В целом отмечено уменьшение объема культи поджелудочной железы на 45% в течение первого года после операции. Злокачественный характер опухоли и адъювантная химиолучевая терапия были значимыми факторами в уменьшении объема культи на более чем 50%. Эластаза в кале была достоверно снижена во II группе (33,6 против 104,1 мкг/г,  $p=0,003$ ). В I группе у 78,0% пациентов наблюдалась тяжелая экзокринная недостаточность, у 14,6% признаков экзокринной недостаточности не было. В II группе у 92,0% больных наблюдалась выраженная экзокринная недостаточность, при этом ни одного пациента с нормальной экзокринной функцией не было. Сахарный диабет после 12 месяцев встречался чаще во II группе (26,8 против 10,5%,  $p=0,057$ ).

Качество жизни и нутриционный статус не были связаны с атрофией поджелудочной железы [61].

Котельникова А.Г. с соавт. (2023) по результатам обзора пришли к выводу, что расширенный панкреатический проток, «плотная» и малая остаточная поджелудочная железа, протоковая аденокарцинома головки ПЖ – наиболее вероятные факторы риска экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ после операции [39].

Мы не встретили ни одного исследования, где уделялось бы хоть какое-то внимание качеству жизни больных после МВО с ПДР. Причин этому несколько: довольно редкие операции, в связи, с чем трудно собрать достаточное количество пациентов; крайне разнородная группа заболеваний, из-за которых приходится выполнять мультивисцеральные операции; большой временной интервал в исследованиях (10-20 и более лет), где сообщено об опыте выполнения максимально чуть более двух десятков операций.

В своем исследовании мы решили уделить внимание данному вопросу. На сегодняшний день рекомендуется проводить опрос по влиянию операции на качество жизни до выполнения оперативного вмешательства с последующим регулярным опросом через 1, 2, 3, 6, 12 месяцев и далее 1 раз в год [275]. Однако, в виду особенностей нашего исследования, выполнить в полной мере данные рекомендации не представляется возможным. Так как известно, что наиболее негативные последствия от оперативного лечения являются преходящими, тогда как потенциально положительные эффекты сохраняются на протяжении всего периода наблюдения безрецидивного течения, мы решили изучить качество жизни в отдаленные сроки [131].

## 1.8. Заключение

Успехи в лечении больных местнораспространенными формами опухолей различных локализаций связаны развитием лекарственной противоопухолевой терапии: современных схем периоперационной химиотерапии и достижений в области таргетной и иммунной терапии. Однако, для назначения современных противоопухолевых препаратов опухолевые клетки должны соответствовать определенному молекулярно – генетическому профилю, что сильно ограничивает число больных для проведения такой терапии [201, 240, 332, 342, 350].

Развитие лекарственной терапии при опухолях печени, желчных протоков и периампулярной зоны выглядит скромнее, чем при ЗНО других органов желудочно-кишечного тракта, что вероятно связано с более агрессивным течением опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны [216, 358].

МВО с ПДР в большинстве случаев выступает как единственный метод противоопухолевого лечения, который позволяет выполнить радикальное удаление опухоли

(R0) и улучшить показатели выживаемости у пациентов с местнораспространенными, но операбельными опухолями желудка, толстой кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону, опухолей органов гепатопанкреатобилиарной зоны с врастанием в соседние органы [115, 172, 329]. Необходимость выполнения МВО с ПДР в большинстве случаев вызвано как распространенностью опухоли и его осложненным течением, что затрудняет, или даже исключает возможность проведения НАХТ. Необходимо знать, что, МВО с ПДР характеризуются высокой частотой послеоперационных осложнений (до 73%), а летальность при этом может достигать 25% [135, 237].

Установление показаний и целесообразности с онкологических позиций, а также особенности хирургической техники выполнения данных травматичных операций видятся серьезной проблемой, которую необходимо изучить и решить.

Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральной операции может комбинироваться с субтотальной дистальной резекцией желудка (СДРЖ), гастрэктомией (ГЭ), правосторонней гемиколэктомией, резекцией поперечной ободочной кишки, резекцией печени в разных объемах, в то числе гемигепатэктомией, резекцией почки или нефрэктомией, резекцией тонкой кишки и других органов.

В настоящее время целесообразность выполнения МВО с ПДР с онкологических позиций при разных злокачественных новообразованиях является предметом дискуссий. Показатели выживаемости после данных операций весьма противоречивы и прежде всего, обусловлены гистотипом и локализацией новообразования, ее распространённости, степени радикальности операции, реализации неоадьювантной химиотерапии и множества иных параметров.

Функциональные последствия МВО с ПДР и качество жизни больных на сегодняшний день остаются неизученным вопросом. Из доступных источников нами не было найдено ни одного исследования, где бы изучался данный вопрос.

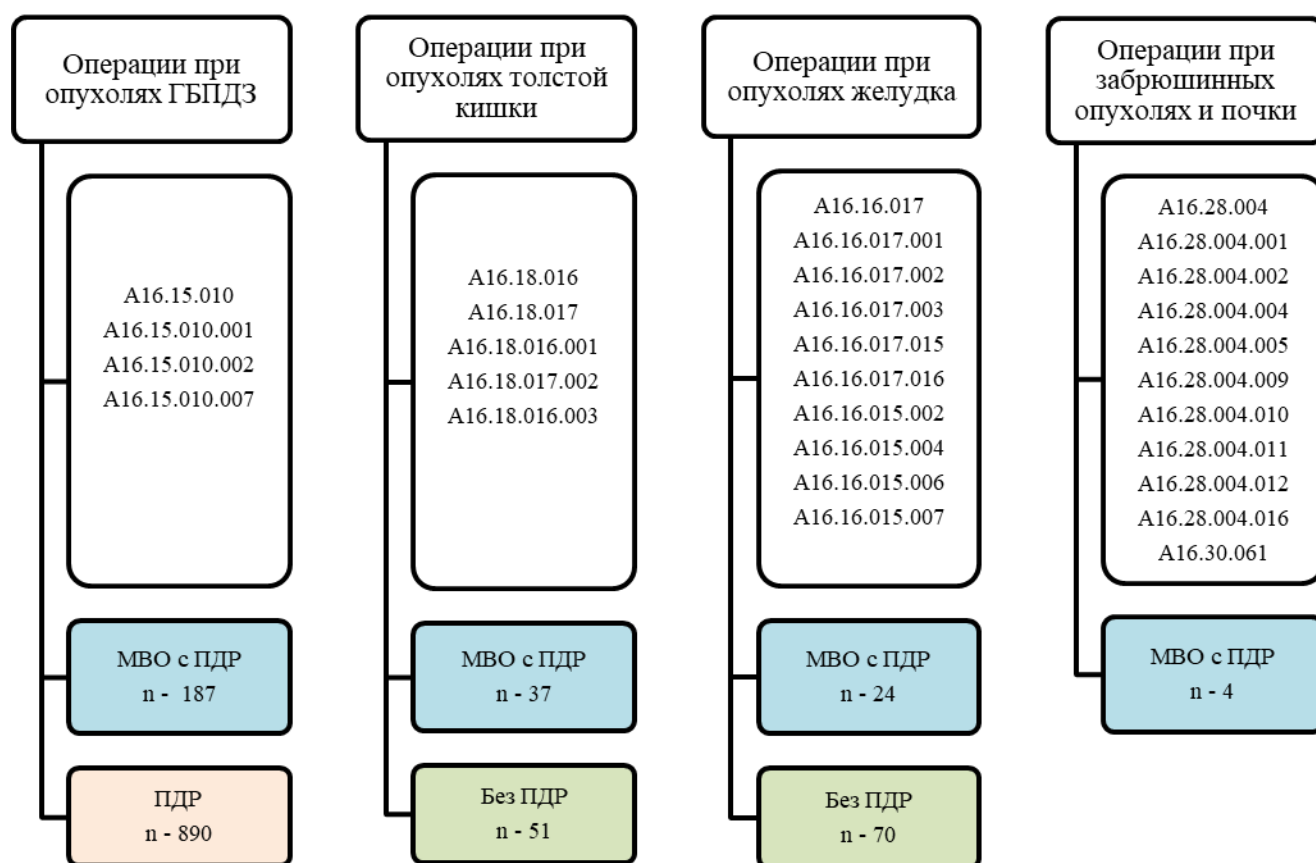
На сегодняшний день нет общепринятых показаний и рекомендаций к выполнению МВО с ПДР при злокачественных новообразованиях различной локализации. Следует признать, что проспективные, а тем более рандомизированные исследования по данной проблеме не реализуемы. Вероятным способом поиска ответов на вышепоставленные вопросы является объединение максимально большого клинического опыта нескольких онкологических центров для его ретроспективного анализа, что и реализовано в данной диссертационной работе.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное когортное двуцентровое сравнительное исследование. Отбор больных для исследования выполнялся из электронного и бумажного архива медицинской документации двух учреждений: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» с января 2011 по апрель 2024 годы. Включены все пациенты, перенесшие операцию в объеме панкреатодуоденальной резекции по поводу опухолей различной локализации, а также больные раком желудка и ободочной кишки с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны.

Алгоритм поиска представлен на рисунке 2.1.



ГБПДЗ – гепатобилиопанкреатодуоденальная зона, МВО – мультивисцеральная операция, ПДР – панкреатодуоденальная резекция

**Рисунок 2.1** – Дизайн поиска больных



Как следует из рисунка 2.1, запрос для поиска больных выполнялся по кодировкам оперативных вмешательств согласно действующей номенклатуре медицинских услуг: A16.15.010, A16.15.010.001, A16.15.010.002, A16.15.010.007, A16.18.016, A16.18.017, A16.18.016.001, A16.18.017.002, A16.18.016.003, A16.16.017, A16.16.017.001, A16.16.017.002, A16.16.017.003, A16.16.017.015, A16.16.017.016, A16.16.015.002, A16.16.015.004, A16.16.015.006, A16.16.015.007, A16.28.004, A16.28.004.001, A16.28.004.002, A16.28.004.004, A16.28.004.005, A16.28.004.009, A16.28.004.010, A16.28.004.011, A16.28.004.012, A16.28.004.016, а также по основному диагнозу, соответствующему рубрикам Международной классификации болезней (МКБ-10) – C16, C17, C18, C19, C20, C22, C23, C24, C25, C64.

Таким образом, всего было найдено 1263 больных. Все пациенты были старше 18 лет. После сбора данных для дальнейшего анализа пациенты были распределены на следующие три группы согласно критериям включения и исключения (Рисунок 2.2).

**Первая – основная исследуемая группа (МВО с ПДР)**, это когорта больных, перенесших МВО с ПДР по поводу опухолевой патологии различной локализации. Объем МВО с ПДР включает панкреатодуоденальную резекцию в сочетании с иными операциями, которые в другой ситуации являются самостоятельным хирургическим вмешательством в виде резекции и/или экстирпации органа/органов, вне ПДР в стандартном объеме.

За указанный временной интервал выполнено 252 операции в объеме МВО с ПДР. Из них один пациент с раком ободочной кишки умер во время операции, до удаления макропрепарата на фоне, развившегося острого инфаркта миокарда. Таким образом, когорта больных после МВО с ПДР составляла 251 наблюдение, включенное в итоговое исследование. Подробная характеристика данных пациентов приведена в последующих разделах данной главы.

**Вторая – контрольная группа (МВО без ПДР)**, это больные, которым по поводу РОК и РЖ с клиническими признаками распространения опухоли на панкреатодуоденальную зону выполнена мультивисцеральная операция с резекцией ДПК и/или ГПЖ, но не ПДР (МВО без ПДР). Данная группа больных сформирована для сравнения ближайших и отдаленных результатов лечения с группой пациентов, перенесших МВО с ПДР по поводу РОК и РЖ.

Всего была выполнена 121 операция в объеме МВО с резекцией ДПК и/или ГПЖ, но без ПДР по поводу рака желудка или рака ободочной кишки с распространением опухоли на панкреатодуоденальную зону. В исследования включали больных, соответствующих следующим критериям:

**Критерия включения:**

1. Морфологически подтвержденный рак ободочной кишки или рак желудка
2. Клинические признаки распространения опухоли на ДПК и/или ГПЖ

3. Объем операции – мультивисцеральная операция с резекцией ДПК и/или ГПЖ, но не ПДР.

**Критерия исключения:**

1. Отказ от МВО с ПДР в связи выраженной сопутствующей патологией и тяжестью состояния больного
2. Объем операции – пробная лапаротомия или формирование обходных анастомозов
3. R2 – резекция
4. Положительные смывы брюшной полости, метастатический асцит или макроскопический канцероматоз брюшины
5. Другой гистогенез опухоли

Из 121 больного у шести была выполнена пробная лапаротомия или сформированы обходные анастомозы, у трех – отказ от МВО с ПДР был связан с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, у трех – был канцероматоз, у двух – R2 резекция, у одного – лимфома ободочной кишки.

В итоге, *в группу МВО без ПДР* включено 106 пациентов, из них у 60 – рак желудка, у 46 – рак ободочной кишки. Подробная характеристика данных пациентов приведена в последующих разделах данной главы.

*Третья – контрольная группа (ПДР)*, это когорта больных, которым выполнялась ПДР в стандартном объеме, то есть без резекции других органов. Данная группа выбрана для сравнительного анализа ближайших, отдаленных результатов лечения, поздних осложнений и качества жизни с пациентами после МВО с ПДР. Были сформулированы следующие критерии включения и исключения для данной группы.

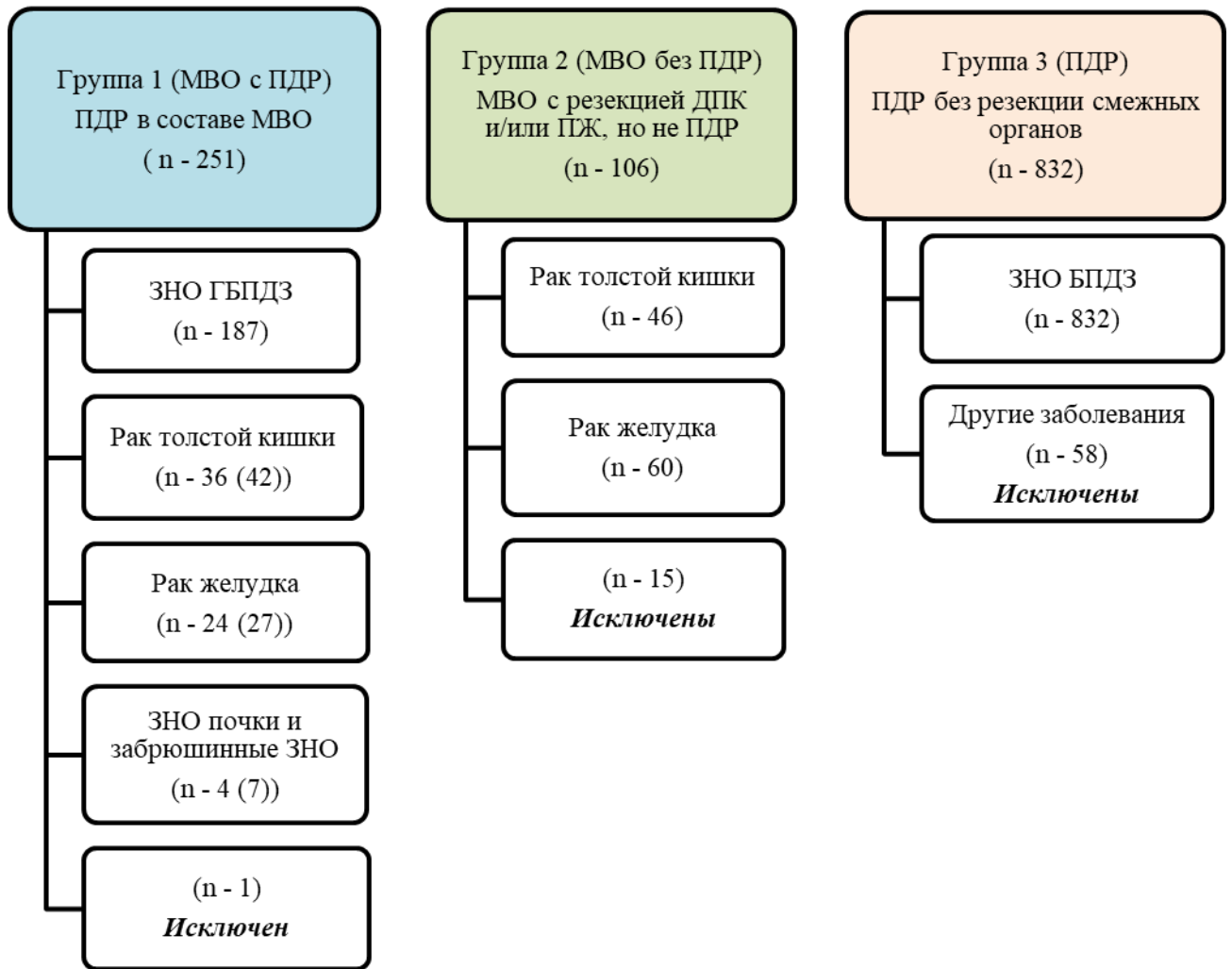
**Критерия включения:**

1. Гистологическое подтверждение ЗНО периапулярной зоны
2. Операция в объеме ПДР без резекции смежных органов

**Критерия исключения:**

1. Другой гистотип болезни
2. Резекция других органов
3. Пробная операция или формирование обходных анастомозов
4. Панкреатэктомия

За обозначенный период времени выполнено 890 операций в объеме ПДР без резекции смежных органов. Из 890 у 832 (93,5%) ПДР выполнялась у больных периапулярными злокачественными опухолями, у 58 – по поводу других заболеваний этой области. В итоге в *группу ПДР* вошли 832 больных (Рисунок 2.2). Подробная характеристика данных пациентов приведена в последующих разделах данной главы.



ГБПДЗ – гепатобилиопанкреатодуоденальная зона, БПДЗ – билиопанкреатодуоденальная зона, ЗНО – злокачественные новообразования, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ПЖ – поджелудочная железа, МВО – мультивисцеральная операция, ПДР – панкреатодуоденальная резекция

В скобках указано общее количество больных с соответствующей нозологией с учетом первично-множественных синхронных опухолей.

**Рисунок 2.2** – Распределение исследуемых больных по группам

Из рисунков 2.1 и 2.2 видно, что у 187 (74,5%) больных из 251 основной группы (МВО с ПДР) операция выполнялась по поводу опухолей органов ГБПДЗ. Далее по частоте показаний для выполнения МВО с ПДР были: рак ободочной кишки (36 наблюдений (14,3%) + 6 случая РОК при ПМСО), рак желудка (24 наблюдения (9,6%) + 3 случая РЖ при ПМСО), почки (3 наблюдения + 3 случая при ПМСО) и забрюшинного пространства (1 наблюдение).

Таким образом, всего с учетом ПМСО больных раком ободочной кишки было 42, а раком желудка – 27.

Больных протоковым раком головки поджелудочной железы было 555. Их них МВО с ПДР выполнялось у 86 пациентов, ПДР в стандартном объеме – у 469.

## 2.2 Методы исследования

Все больные до операции обследованы согласно актуальным на момент лечения национальным рекомендациям по лечению ЗНО. Диагностический минимум в зависимости от локализации опухоли включал в себя общеклинические лабораторные исследования, определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови; инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза (ОМТ), рентгенография органов грудной клетки (Р-ОГК), компьютерная томография (КТ) ОБП и забрюшинного пространства (ЗП), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), фиброколоноскопия (ФКС), магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ ОМТ), патогистологическое исследование (ПГИ). По показаниям выполнялись: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), иммуногистохимическое исследование (ИГХ), определение мутационного статуса RAS, BRAF, определение MSI, HER – 2 neu.

Для стадирования опухолей использована международная классификация ЗНО по системе «TNM» восьмого пересмотра от 2018 года, в том числе выполнено рестадирование у больных, у которых применялись более ранние версии «TNM».

Распределение больных по возрасту выполнено согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): молодой (18 – 44 года), средний (45 – 59 лет), пожилой (60 – 74 года), старческий (75 – 89 лет). Больных других возрастных категорий не было.

Состояние пациентов оценивалось по общепринятой шкале для онкологических больных Восточной кооперативной онкологической группы – ECOG (PS ECOG). Физический статус больных и степень анестезиологического риска оценивались по шкале ASA (Американское общество анестезиологов).

Оценка диаметра ГПП и плотности культи ПЖ выполнялась интраоперационно оперирующим хирургом визуально и пальпаторно.

Для систематизации послеоперационных осложнений использована общепринятая шкала Clavien – Dindo, согласно которой они подразделяются на 5 классов. Ранние послеоперационные осложнения и летальность учитывались за 90-дневной период с момента хирургического вмешательства. Поздние осложнения и летальность – на сроках более 90 дней с момента операции.

Оценка послеоперационной печеночной недостаточности (ПН) выполнялась согласно критериям Международной научно-исследовательской группы печеночной хирургии (ISGLS). Согласно которым выделяют три типа послеоперационной ПН:

1. Тип А, нет необходимости изменения тактики лечения (Билирубин < 150 мкг/дц, МНО < 1,5, темп диуреза > 0,5 мл/кг/ч, сатурация кислорода > 90 %).

2. Тип В, требует консервативного лечения, без инвазивных процедур (билирубин $\leq$ 150 мг/дл, МНО в пределах 1,5 – 2, темп диуреза $\leq$ 0,5 мл/кг/ч, сатурация кислорода снижена и на уровне 85–90 %).

3. Тип С, требует изменение тактики лечения с применением консервативных и инвазивных методов лечения в условиях отделения интенсивной терапии (билирубин $>$ 150 мг/дл, МНО $>$ 2, острая почечная недостаточность, сатурация кислорода $<$ 85%, неврологические нарушения в виде печеночной энцефалопатии, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, не стабильная гемодинамика, нарастающий асцит).

Для классификации гастростаза использован консенсус Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы от 2007 года (ISGPS), который приведен в таблице 2.1.

**Таблица 2.1** – Классификация гастростаза (консенсус ISGPS от 2007 года)

| Тип | Назогастральное дренирование                       | Начало питания | Тошнота | Прокинетики |
|-----|----------------------------------------------------|----------------|---------|-------------|
| А   | 4-7 дней или повторно через 3 дня после операции   | 7-й день       | ±       | ±           |
| В   | 8-14 дней или повторно через 7 дней после операции | 14-й день      | +       | +           |
| С   | Более 2 недель или повторно через 2 недели         | 21-й день      | +       | +           |

Так как известно, что наиболее негативные последствия от операции являются проходящими в течение первого года после хирургического вмешательства, тогда как потенциально положительные эффекты сохраняются на протяжении всего периода наблюдения, изучение качества жизни проводилось после 12 месяцев с момента операции.

Учитывая тот факт, что в исследовании отмечалась крайне разнородная структура опухолей, для изучения качества жизни нами выбраны опросные формы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-PAN26. Особенности использования данных форм более подробно будут описаны в главе 6. Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) официально одобрила использования своих вышеописанных опросных форм для нашего исследования.

Тактика введения у всех больных определялась на онкологическом консилиуме, исходя из клинических рекомендаций, действующих на момент лечения, оценки функционального состояния и физического состояния пациента по шкале ECOG (PS ECOG), и степени риска по шкале ASA.

Оформление базы данных пациентов выполнялась в Microsoft Office Excel 2017 и StatTech v. 4.6.1 (ООО "Статтех", Российская Федерация).

**Статистическая обработка данных** осуществлялась с помощью программного обеспечения StatTech v. 4.6.1.

Количественные параметры проверялись на нормальность распределения согласно критериям Шапиро-Уилка (при количестве наблюдений  $< 50$ ) или критериям Колмогорова-Смирнова (при количестве наблюдений  $> 50$ ). Средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) рассчитывались при условии нормального распределения. В ином случае определяли медиану (Me) и нижний и верхний квартили (Q1 – Q3). Для описания категориальных данных применялись абсолютные значения и процентные доли.

Сравнение двух групп по количественным параметрам проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (нормальное распределение и равенство дисперсий).

Сравнение трех и более групп – с помощью однофакторного дисперсионного анализа (нормальное распределение), а апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни при условии отсутствия нормального распределения. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (ожидаемые явления  $> 10$ ), точного критерия Фишера (ожидаемые явления  $< 10$ ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использован показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Метод анализа ROC-кривых использован для установления порогового значения влияния количественных параметров для прогнозирования события. Наивысшее значение индекса Юдена было определяющим определения порога в точке cut-off.

Показатели выживаемости оценивали методом Kaplan-Meier, различия определяли при помощи теста отношения правдоподобия.

При анализе отдаленных результатов лечения началом наблюдения считали дату начала периоперационной лекарственной терапии или дату операции при отсутствии НАХТ.

Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Сох-регрессию. При многофакторном анализе применялось как пошаговое исключение, так и

принудительное включение в зависимости от размера выборки и целей. В многофакторный анализ включались все интересующие предикторы, выбор которых не зависел от результатов однофакторного анализа.

Медиану наблюдения рассчитывали по методу Шемпера-Смита №2. Различия всех показателей считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### 2.3. Характеристика больных, перенесших мультивисцеральную операцию с панкреатодуоденальной резекцией

МВО с ПДР выполнялись по поводу различных опухолей, структура которых представлена таблице 2.2. У 128 (51%) пациентов было ЗНО ГПЖ. Больные местнораспространенным раком ободочной кишки и желудка составили 23,9 % ( $n=60$ ), с учетом ПМСО – 27,5% ( $n=69$ ).

**Таблица 2.2** – Локализаций и гистогенез опухолей пациентов в группе МВО с ПДР

| Локализация и гистогенез опухоли          |                                          | N          | %           |
|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------|-------------|
| Опухоли головки поджелудочной железы      | Протоковый рак                           | 86         | 34,2        |
|                                           | Нейроэндокринная опухоль                 | 28         | 11,2        |
|                                           | Метастатические опухоли                  | 8          | 3,2         |
|                                           | Кистозный рак                            | 6          | 2,4         |
| Рак ободочной кишки                       |                                          | 36         | 14,3        |
| Рак большого дуоденального сосочка        |                                          | 26         | 10,4        |
| Рак желудка                               |                                          | 24         | 9,6         |
| Опухоли двенадцатиперстной Кишки          | Рак                                      | 13         | 5,1         |
|                                           | Нейроэндокринная опухоль                 | 2          | 0,8         |
|                                           | Гастроинтестинальная стромальная опухоль | 2          | 0,8         |
| Рак общего желчного протока               |                                          | 9          | 3,6         |
| Рак желчного пузыря                       |                                          | 5          | 2,0         |
| Рак почки                                 |                                          | 3          | 1,2         |
| Рак иных желчных протоков, кроме холедоха |                                          | 2          | 0,8         |
| Саркома забрюшинного пространства         |                                          | 1          | 0,4         |
| <b>Всего</b>                              |                                          | <b>251</b> | <b>100%</b> |

У 18 пациентов в группе МВО с ПДР показаниям к мультивисцеральным операциям были ПМСО. Из них в 17 случаях опухоли периампулярной зоны сочетались с новообразованиями других органов, а в одном – рак желудка с ГИСО тонкой кишки. Чаще всего ЗНО периампулярной области сочеталось с РОК – шесть (33,3%) случаев и с РЖ – три (16,7%) пациента, еще у трех (16,7%) – раком почки, у двух (11,1%) – с кистозным раком хвоста ПЖ и по одному (5,6%) – раком яичника, раком эндометрия, раком желчного пузыря.

Далее приведем характеристики опухолей ГПЖ (Таблица 2.3).

**Таблица 2.3** – Характеристики опухолей головки поджелудочной железы

| Локализация                                                  | Характеристика опухоли  |           | N  | %    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|----|------|
| Рак головки поджелудочной железы (n=86)                      | T                       | pT1       | 1  | 1,1  |
|                                                              |                         | pT2       | 12 | 14   |
|                                                              |                         | pT3       | 73 | 84,9 |
|                                                              | N                       | pN0       | 32 | 37,2 |
|                                                              |                         | pN1       | 49 | 57   |
|                                                              |                         | pN2       | 5  | 5,8  |
|                                                              | M                       | M1        | 23 | 26,7 |
|                                                              | Степень дифференцировки | G1        | 9  | 10,5 |
|                                                              |                         | G2        | 52 | 60,5 |
|                                                              |                         | G3        | 17 | 19,7 |
|                                                              |                         | Смешанная | 8  | 9,3  |
|                                                              | Стадия                  | 1         | 4  | 4,7  |
|                                                              |                         | 2         | 40 | 46,5 |
|                                                              |                         | 3         | 19 | 22,1 |
|                                                              |                         | 4         | 23 | 26,7 |
| Нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы (n=28) | T                       | pT1       | 2  | 7,1  |
|                                                              |                         | pT2       | 12 | 42,9 |
|                                                              |                         | pT3       | 14 | 50   |
|                                                              | N                       | N0        | 14 | 50   |
|                                                              |                         | N1        | 13 | 46,4 |
|                                                              |                         | N2        | 1  | 3,6  |
|                                                              | M                       | M1        | 19 | 67,9 |



Продолжение таблицы 2.3

|                                                                 |                         |     |    |      |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|-----|----|------|
| Нейроэндокринная опухоль<br>головки поджелудочной железы (n=28) | Степень дифференцировки | G1  | 7  | 25   |
|                                                                 |                         | G2  | 18 | 64,3 |
|                                                                 |                         | G3  | 3  | 10,7 |
|                                                                 | Стадия                  | 1   | 3  | 10,7 |
|                                                                 |                         | 2   | 4  | 14,3 |
|                                                                 |                         | 3   | 2  | 7,1  |
|                                                                 |                         | 4   | 19 | 67,9 |
|                                                                 |                         |     |    |      |
| Кистозный рак головки поджелудочной<br>железы (n=6)             | Т                       | pT1 | 1  | 16,7 |
|                                                                 |                         | pT3 | 5  | 83,3 |
|                                                                 | N                       | N0  | 3  | 50   |
|                                                                 |                         | N1  | 3  | 50   |
|                                                                 | M                       | M1  | 1  | 16,7 |
|                                                                 | Степень дифференцировки | G1  | 3  | 50   |
|                                                                 |                         | G3  | 3  | 50   |
|                                                                 | Стадия                  | 1   | 1  | 16,7 |
|                                                                 |                         | 2   | 2  | 33,3 |
|                                                                 |                         | 3   | 2  | 33,3 |
|                                                                 |                         | 4   | 1  | 16,7 |

Как следует из таблицы 2,3, рак головки поджелудочной железы чаще был представлен pT3 – 73 (84,9 %). У 21 больного отмечены макроскопически определяемые солитарные или единичные метастазы в печени, которые были удалены одномоментно с первичной опухолью (данные больные будут анализированы отдельно). Из 86 у 83 больных рак ГПЖ был представлен аденокарциномой, у двух – смешанными формами, у одного имел ацинарноклеточную структуру. У 19 (67,9 %) из 28, то есть у абсолютного большинства больных НЭО головки поджелудочной МВО с ПДР выполнялась по поводу синхронных метастазов в печени. В шести случаях опухоль головки поджелудочной железы была представлена кистозным раком.

В таблице 2.4 приведены характеристики опухолей ДПК. Из 17 больных у 13 опухоли ДПК были представлены аденокарциномой, 2 – НЭО, 2 – ГИСО.

**Таблица 2.4 – Характеристики опухолей двенадцатиперстной кишки**

| Локализация                                    | Характеристика опухоли  |     | N | %    |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----|---|------|
| Рак (n=13)                                     | Т                       | pT1 | 1 | 7,7  |
|                                                |                         | pT2 | 3 | 23,1 |
|                                                |                         | pT3 | 1 | 7,7  |
|                                                |                         | pT4 | 8 | 61,5 |
|                                                | N                       | N0  | 8 | 61,5 |
|                                                |                         | N1  | 5 | 38,5 |
|                                                | М                       | M1  | 5 | 38,5 |
|                                                | Степень дифференцировки | G1  | 2 | 15,4 |
|                                                |                         | G2  | 6 | 46,2 |
|                                                |                         | G3  | 5 | 38,4 |
|                                                | Стадия                  | 1   | 3 | 23,1 |
|                                                |                         | 2   | 3 | 23,1 |
|                                                |                         | 3   | 2 | 15,4 |
|                                                |                         | 4   | 5 | 38,4 |
| Нейроэндокринная опухоль (n=2)                 | Т                       | pT3 | 2 | 100  |
|                                                | N                       | N2  | 2 | 100  |
|                                                | М                       | M1  | 2 | 100  |
|                                                | Степень дифференцировки | G3  | 2 | 100  |
|                                                | Стадия                  | 4   | 2 | 100  |
| Гастроинтестинальная стромальная опухоль (n=2) | Т                       | pT3 | 1 | 50   |
|                                                |                         | pT4 | 1 | 50   |
|                                                | N                       | 0   | 2 | 100  |
|                                                | М                       | M1  | 1 | 50   |
|                                                | Стадия                  | 3   | 1 | 50   |
|                                                |                         | 4   | 1 | 50   |

Второй по частоте локализацией опухолей органов периампулярной зоны был рак большого дуоденального сосочка (БДС) – 26 наблюдений. Все семь случаев рака БДС четвертой стадии – это метастазы в печени, по поводу которых выполнялась МВО с ПДР. У девяти больных – рак дистального отдела общего желчного протока. Два случая четвертой стадии – метастазы в печени, по поводу которых выполнялась ПДР с резекцией печени (Таблица 2.5).

**Таблица 2.5** – Характеристики опухолей БДС и общего желчного протока

| Локализация                                                       | Характеристика опухоли     |     | N  | %    |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----|----|------|
| Рак большого<br>дуоденального сосочка<br>(n=26)                   | T                          | pT1 | 1  | 3,8  |
|                                                                   |                            | pT2 | 5  | 19,2 |
|                                                                   |                            | pT3 | 13 | 50   |
|                                                                   |                            | pT4 | 7  | 27   |
|                                                                   | N                          | N0  | 15 | 57,7 |
|                                                                   |                            | N1  | 10 | 38,5 |
|                                                                   |                            | N2  | 1  | 3,8  |
|                                                                   | M                          | M1  | 7  | 26,9 |
|                                                                   | Степень<br>дифференцировки | G1  | 8  | 30,8 |
|                                                                   |                            | G2  | 12 | 46,2 |
|                                                                   |                            | G3  | 6  | 23,1 |
|                                                                   | Стадия                     | 1   | 3  | 11,5 |
|                                                                   |                            | 2   | 11 | 42,3 |
|                                                                   |                            | 3   | 5  | 19,2 |
|                                                                   |                            | 4   | 7  | 27   |
| Опухоли дистального<br>отдела<br>общего желчного протока<br>(n=9) | T                          | pT2 | 2  | 22,2 |
|                                                                   |                            | pT3 | 7  | 78,8 |
|                                                                   | N                          | N0  | 6  | 66,7 |
|                                                                   |                            | N1  | 3  | 33,3 |
|                                                                   | M                          | M1  | 2  | 22,2 |
|                                                                   | Степень<br>дифференцировки | G1  | 2  | 22,2 |
|                                                                   |                            | G2  | 5  | 55,6 |
|                                                                   |                            | G3  | 2  | 22,2 |
|                                                                   | Стадия                     | 1   | 1  | 11,1 |
|                                                                   |                            | 2   | 4  | 44,4 |
|                                                                   |                            | 3   | 2  | 22,2 |
|                                                                   |                            | 4   | 2  | 22,2 |

Далее будут приведены характеристики опухолей органов не периаппулярной зоны (Таблицы 2.6, 2.7 и 2.8).

**Таблица 2.6** – Характеристики опухолей желудка

| Локализация        | Характеристика опухоли  |     | N  | %    |
|--------------------|-------------------------|-----|----|------|
| Рак желудка (n=24) | T                       | pT3 | 1  | 4,2  |
|                    |                         | pT4 | 23 | 95,8 |
|                    | N                       | N0  | 6  | 25   |
|                    |                         | N1  | 12 | 50   |
|                    |                         | N2+ | 6  | 25   |
|                    | M                       | M0  | 24 | 100  |
|                    | Степень дифференцировки | G1  | 2  | 8,3  |
|                    |                         | G2  | 7  | 29,2 |
|                    |                         | G3  | 15 | 62,5 |
|                    | Стадия                  | 2   | 3  | 12,5 |
|                    |                         | 3   | 21 | 87,5 |

Как видно из таблицы 2.6, истинное прорастание серозной оболочки при гистологическом исследовании установлено в 23 случаях, что составило 95,8%. В одном случае опухоли pT3 был переход рака желудка на ДПК без прорастания серозной оболочки. Обращает на себя внимание высокая частота низкодифференцированных опухолей – 62,5 %. В 75% случаях были выявлены метастазы в лимфатических узлах. Лимфодиссекция по поводу РЖ с признаками инвазии в ГПЖ и/или ДПК включала в себя объем D-2 и удаление групп узлов панкреатодуоденальной зоны), плюс гепатодуоденальной связки – 12а группы.

Все три наблюдения ЗНО желудка при ПМСО были первой стадии (pT1N0M0).

В таблице 2.7 представлены характеристики опухолей ободочной кишки. В 34 из 36 случаев было подтверждено истинное прорастание опухолью серозной оболочки – 94,4%. В остальных двух случаях сращение было вызвано параканкротным воспалительным спаечным процессом. Обращает на себя внимание высокая частота низкой дифференцировки опухолей – 47,2%.

Лимфодиссекция по поводу РОК с признаками инвазии в ГПЖ и/или ДПК включала в себя удаление групп лимфатических узлов правой половины ободочной кишки (201, 202, 203, 211, 212, 213, 221, 222, 223), плюс лимфоузлов 214 группы, панкреатодуоденальной зоны, перигастральной зоны (часть 4d, 5, 6, 7, 8, 9) и гепатодуоденальной связки – 12а группы.

**Таблица 2.7 – Характеристики опухолей ободочной кишки**

| Локализация                                                                           | Характеристика опухоли  |     | N  | %    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----|----|------|
| Рак ободочной кишки<br>(n=36)                                                         | Т                       | pT3 | 2  | 5,6  |
|                                                                                       |                         | pT4 | 34 | 94,4 |
|                                                                                       | N                       | N0  | 19 | 52,8 |
|                                                                                       |                         | N1  | 14 | 38,9 |
|                                                                                       |                         | N2  | 3  | 8,3  |
|                                                                                       | M                       | M1  | 3  | 8,3  |
|                                                                                       | Степень дифференцировки | G1  | 2  | 5,6  |
|                                                                                       |                         | G2  | 17 | 47,2 |
|                                                                                       |                         | G3  | 17 | 47,2 |
|                                                                                       | Стадия                  | 2   | 15 | 41,7 |
|                                                                                       |                         | 3   | 18 | 50   |
|                                                                                       |                         | 4   | 3  | 8,3  |
| Первично-множественные синхронные новообразования с опухолью ободочной кишки<br>(n=6) | Т                       | pT2 | 2  | 33,3 |
|                                                                                       |                         | pT3 | 4  | 66,7 |
|                                                                                       | N                       | N0  | 3  | 50   |
|                                                                                       |                         | N1  | 3  | 50   |
|                                                                                       | M                       | M0  | 6  | 100  |
|                                                                                       | Степень дифференцировки | G2  | 6  | 100  |
|                                                                                       | Стадия                  | 1   | 1  | 16,7 |
|                                                                                       |                         | 2   | 2  | 33,3 |
|                                                                                       |                         | 3   | 3  | 50   |

Три случая четвертой стадии были обусловлены метастазами в лимфатических узлах 214 группы (n=1) и 13 группы (n=2), которые не относятся к зоне регионарного лимфооттока правой половины ободочной кишки. У всех 36 больных в группе РОК опухоль была представлена аденокарциномой. В группе ПМСО у двух пациентов была НЭО толстой кишки, у остальных четверых – аденокарцинома.

Распространенность рака желчного пузыря и рака почки чаще соответствовала 4 стадии. В обоих случаях рака проксимального отдела внепеченочных желчных протоков расширение операции до МВО с ПДР было обусловлено гистологически доказанной опухолевой инвазией края пересеченного общего желчного протока. В единственном наблюдении забрюшинной опухоли её гистогенез соответствовал забрюшинной нейрогенной саркоме (Таблица 2.8).

**Таблица 2.8** – Характеристики опухолей других локализаций

| Локализация                                   | Характеристика опухоли  |     | N | %   |
|-----------------------------------------------|-------------------------|-----|---|-----|
| Рак желчного пузыря<br>(n=5)                  | Т                       | pT3 | 2 | 40  |
|                                               |                         | pT4 | 3 | 60  |
|                                               |                         | N1  | 4 | 80  |
|                                               |                         | N2  | 1 | 20  |
|                                               | М                       | M0  | 5 | 100 |
|                                               | Степень дифференцировки | G2  | 4 | 80  |
|                                               |                         | G3  | 1 | 20  |
|                                               | Стадия                  | 3   | 1 | 20  |
|                                               |                         | 4A  | 3 | 60  |
|                                               |                         | 4B  | 1 | 20  |
| Рак почки<br>(n=3)                            | Т                       | pT4 | 3 | 100 |
|                                               | N                       | N0  | 2 | 66  |
|                                               |                         | N1  | 1 | 33  |
|                                               | М                       | M1  | 1 | 33  |
|                                               | Степень дифференцировки | G2  | 3 | 100 |
|                                               | Стадия                  | 4   | 3 | 100 |
| Рак желчных протоков, кроме холедоха<br>(n=2) | Т                       | pT2 | 2 | 100 |
|                                               | N                       | N0  | 1 | 50  |
|                                               |                         | N1  | 1 | 50  |
|                                               | М                       | M0  | 2 | 100 |
|                                               | Степень дифференцировки | G2  | 2 | 100 |
|                                               | Стадия                  | 2   | 1 | 50  |
|                                               |                         | 3   | 1 | 50  |
| Забрюшинная опухоль<br>(n=1)                  | Т                       | pT4 | 1 | 100 |
|                                               | N                       | N0  | 1 | 100 |
|                                               | М                       | M0  | 1 | 100 |
|                                               | Стадия                  | 3   | 1 | 100 |

Метастатические опухоли ГПЖ представлены: метакронными метастазами рака почки (n=3), рака ободочной кишки (n=3), нейроэндокринной опухоли легкого (n=1) и синхронными метастазами нейроэндокринной опухоли тонкой кишки (n=1).

Далее остановимся на клинико-демографических параметрах пациентов данной группы (Таблица 2.9).

**Таблица 2.9** – Клинико-демографические показатели оперированных больных

| Показатель                                        |                                                       |         | N   | % из 251 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|-----|----------|
| Пол                                               | Мужской                                               |         | 125 | 49,8     |
|                                                   | Женский                                               |         | 126 | 50,2     |
| Возраст по ВОЗ, (лет)                             | Молодой (18-44)                                       |         | 35  | 13,9     |
|                                                   | Средний (45-59)                                       |         | 95  | 37,8     |
|                                                   | Пожилой (60-74)                                       |         | 97  | 38,7     |
|                                                   | Старческий (75-90)                                    |         | 24  | 9,6      |
| Шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)   | 0-1                                                   |         | 164 | 65,3     |
|                                                   | 2-3                                                   |         | 87  | 34,7     |
| Класс ASA (American Society of Anesthesiologists) | I                                                     |         | 9   | 3,6      |
|                                                   | II                                                    |         | 201 | 80,1     |
|                                                   | III                                                   |         | 41  | 16,3     |
| Осложненное течение опухолевого заболевания       | Желтуха                                               |         | 120 | 47,8     |
|                                                   | Анемия / кровотечение                                 | Легкая  | 60  | 23,9     |
|                                                   |                                                       | Средняя | 26  | 10,4     |
|                                                   |                                                       | Тяжелая | 10  | 3,9      |
|                                                   | Опухолевый стеноз                                     |         | 49  | 19,5     |
|                                                   | Инттоксикационный синдром/параканкротный абсцесс/свищ |         | 26  | 9,9      |
| Сопутствующие заболевания                         | Гипертоническая болезнь                               |         | 123 | 49,0     |
|                                                   | Ишемическая болезнь сердца                            |         | 79  | 31,4     |
|                                                   | Сахарный диабет 2 типа                                |         | 41  | 16,3     |
|                                                   | Ожирение                                              |         | 22  | 8,8      |
|                                                   | Цереброваскулярная болезнь                            |         | 8   | 3,2      |

Как следует из данных таблицы 2.9, в исследуемой популяции отмечается равное распределение больных по полу, достоверно не различающееся количество больных среднего и пожилого возрастов. Обращает внимание относительно большое количество больных старческого возраста – 24 пациента, что составляет 9,6 %. В 13,9 % случаев пациенты были

молодого возраста. Медиана возраста составила 59 (51 – 67) лет. Медиана ИМТ – 24 (22 – 26) кг/м<sup>2</sup>.

Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были: гипертоническая болезнь (ГБ) – у 123 больных (49%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 79 (31,4%), из них у 51 стенокардия напряжения (СН), у 23 – различные варианты нарушения ритма сердца (НРС), у 6 – постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). У одного пациента ПИКС сочетался с НРС.

Сахарный диабет 2 типа (компенсированный и субкомпенсированный) встречался у 41 пациента (16,3%).

Цереброваскулярная болезнь включала перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенные транзиторные ишемические атаки (ТИА) и встречалась у восьми (3,2%) больных.

Ожирение (индекс массы тела более 30) встречалось у 22 пациентов – 8,8%.

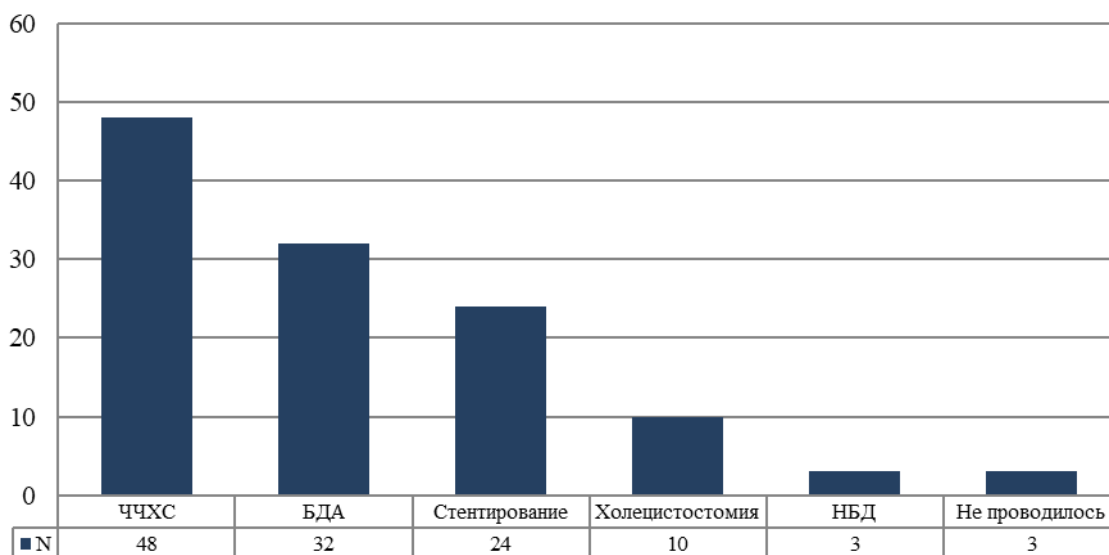
У 87 (34,7%) больных из 251 физическое состояние было оценено в 2-3 балла по шкале ECOG.

Сопутствующие заболевания, а также наличие осложнений со стороны опухоли негативно влияли на функциональное состояние пациентов и его оценку по шкале ASA (Американское общество анестезиологов), что также отражено в таблице. Частота ASA 3 отмечена в 41 наблюдении, что составило 16,3 % среди всех больных, которым выполнена МВО с ПДР. Девять случаев ASA 1 приходились на пациентов молодого возраста без соматической сопутствующей патологии.

Осложнения со стороны опухоли были у 192 (76,5%) пациентов. У некоторых из них сочетались два, и более осложнений. Чаще встречались следующие осложнения: механическая желтуха у 120 (47,8%) пациентов, анемия различной степени тяжести – у 96 (38,2%), опухолевый стеноз (стеноз выходного отдела желудка и явления кишечной непроходимости) – у 49 (19,5%), интоксикация, параканкротный абсцесс, ободочно-дуоденальный свищ – у 25 (9,9%).

Механическая желтуха была самым частым осложнением опухолевого заболевания. Методы разрешения механической желтухи, которые применялись у исследуемых больных, представлены на рисунке 2.3. У 40% больных с синдромом механической желтухи, с целью купирования механической желтухи применяли ЧЧХС (чрескожная чреспеченочная холангиостомия). Далее по частоте расположились: различные варианты билиодигестивных анастомозов (БДА) – у 27%, стентирование холедоха – у 20%, холецистостомия (открытая, лапароскопическая, чрескожная) – у 8%, наружное билиарное дренирование (НБД) – у 2%. У 3% оперированных больных с механической желтухой желчеотведения не выполнялось (Рисунок 2.3).





ЧЧХС – чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия, БДА – билиодигестивный анастомоз, НБД – назобилиарное дренирование

**Рисунок 2.3** – Структура методов разрешения механической желтухи

Далее рассмотрим объем и характер проведенных оперативных вмешательств в зависимости от локализации опухоли (Таблица 2.10).

**Таблица 2.10** – Объем и характер МВО с ПДР в зависимости от локализации опухоли

| Локализация                                  | Объем и характер операции                            | N  | %    |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|----|------|
| Опухоли головки поджелудочной железы (n=128) | ПДР + резекция печени                                | 36 | 14,3 |
|                                              | ПДР + резекция поперечной ободочной кишки            | 18 | 7,1  |
|                                              | ПДР + гемиколэктомия справа                          | 17 | 6,8  |
|                                              | ПДР + резекция тонкой кишки                          | 16 | 6,4  |
|                                              | ПДР + сегментэктомия печени                          | 12 | 4,8  |
|                                              | ПДР + бисегментэктомия печени                        | 10 | 3,9  |
|                                              | ПДР + субтотальная дистальная резекция желудка       | 4  | 1,6  |
|                                              | ПДР + нефрэктомия                                    | 2  | 0,8  |
|                                              | ПДР + гастрэктомия                                   | 2  | 0,8  |
|                                              | ПДР + спленосохранная резекция хвоста ПЖ             | 2  | 0,8  |
|                                              | ПДР + гемиколэктомия справа + резекция печени        | 2  | 0,8  |
|                                              | ПДР + экстирпация матки с придатками                 | 2  | 0,8  |
|                                              | ПДР + бисегментэктомия + резекция ободочной кишки    | 1  | 0,4  |
|                                              | ПДР + гемигепатэктомия справа                        | 1  | 0,4  |
|                                              | ПДР + гемигепатэктомия слева + сегментэктомия справа | 1  | 0,4  |
|                                              | ПДР + резекция ободочной кишки + гемигепатэктомия    | 1  | 0,4  |
|                                              | ПДР + резекция почки                                 | 1  | 0,4  |

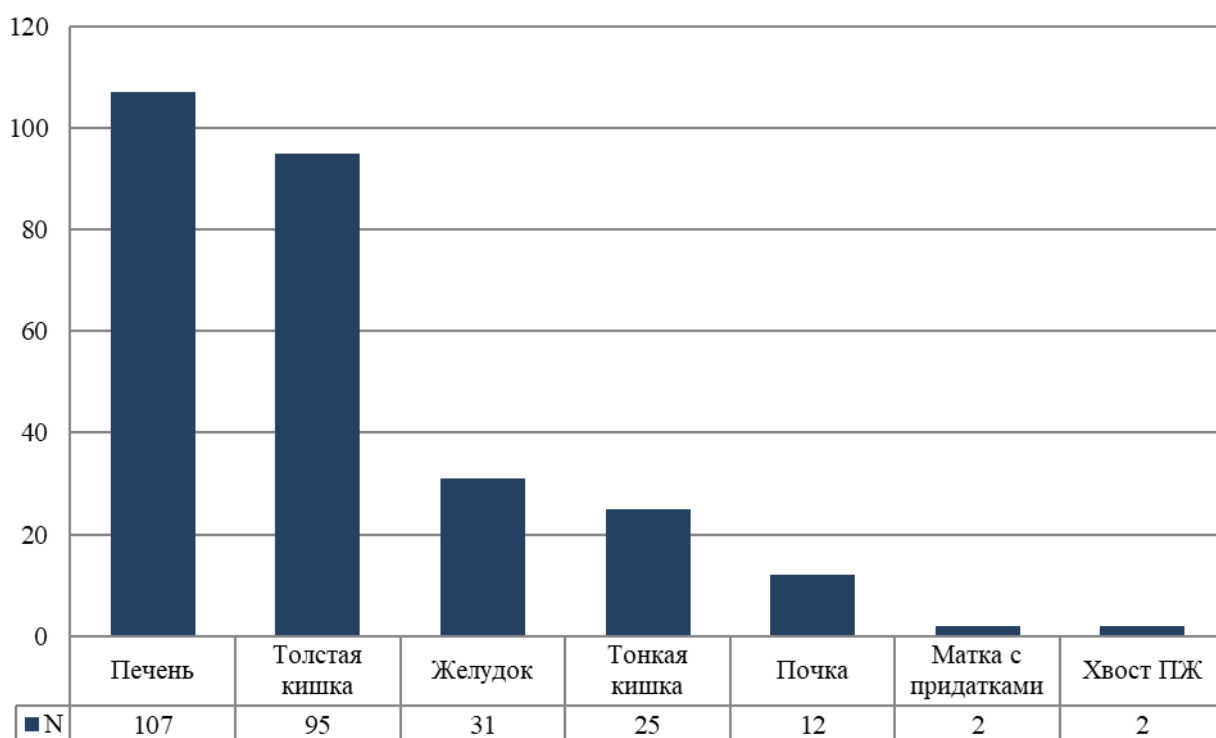
Продолжение таблицы 2.10

|                                                  |                                                                                             |            |            |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Рак ободочной кишки<br>(n=36)                    | ПДР + гемиколэктомия справа                                                                 | 27         | 10,7       |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа + резекция печени                                               | 4          | 1,6        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа + нефрэктомия                                                   | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + субтотальная дистальная резекция желудка + гемиколэктомия справа                      | 1          | 0,4        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа + нефрэктомия + резекция печени                                 | 1          | 0,4        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа + нефрэктомия + гемигепатэктомия                                | 1          | 0,4        |
| Рак желудка<br>(n=24)                            | ПДР + дистальная субтотальная резекция желудка                                              | 16         | 6,8        |
|                                                  | ПДР + дистальная субтотальная резекция желудка + резекция ободочной кишки                   | 5          | 2,0        |
|                                                  | ПДР + гастрэктомия                                                                          | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + дистальная субтотальная резекция желудка + резекция ободочной кишки + резекция печени | 1          | 0,4        |
| Рак большого<br>доуденального сосочка<br>(n=26)  | ПДР + резекция печени                                                                       | 12         | 4,8        |
|                                                  | ПДР + сегментэктомия печени                                                                 | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + резекция ободочной кишки                                                              | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + резекция тонкой кишки                                                                 | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + бисегментэктомия печени                                                               | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа                                                                 | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + нефрэктомия                                                                           | 1          | 0,4        |
| Опухоли<br>двенадцатиперстной кишки<br>(n=17)    | ПДР + резекция печени                                                                       | 4          | 1,6        |
|                                                  | ПДР + резекция ободочной кишки                                                              | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + резекция тонкой кишки                                                                 | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + сегментэктомия печени                                                                 | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа                                                                 | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + бисегментэктомия                                                                      | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + нефрэктомия                                                                           | 1          | 0,4        |
| Рак общего желчного<br>протока<br>(n=9)          | ПДР + резекция тонкой кишки                                                                 | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + сегментэктомия                                                                        | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + резекция печени                                                                       | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + резекция ободочной кишки                                                              | 1          | 0,4        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа                                                                 | 1          | 0,4        |
| Рак желчного пузыря<br>(n=5)                     | ПДР + резекция печени                                                                       | 3          | 1,2        |
|                                                  | ПДР + гемиколэктомия справа + резекция печени                                               | 2          | 0,8        |
| Рак почки<br>(n=3)                               | ПДР + нефрэктомия                                                                           | 2          | 0,8        |
|                                                  | ПДР + нефрэктомия + гемиколэктомия справа                                                   | 1          | 0,4        |
| Рак желчных протоков, кроме<br>холедоха<br>(n=2) | ГПДР + гемигепатэктомия                                                                     | 2          | 0,8        |
| Забрюшинная опухоль<br>(n=1)                     | ПДР + гемигепатэктомия справа + удаление забрюшинной опухоли                                | 1          | 0,4        |
| <b>Всего</b>                                     |                                                                                             | <b>251</b> | <b>100</b> |

Из таблицы 2.10 видно, что у пациентов с первичной опухолью ГПЖ панкреатодуоденальная резекция чаще комбинировалась с резекцией печени (n=64) в разных объемах и резекции ободочной кишки (n=39).

ПДР с ГЭ у двух больных выполнялась по поводу местнораспространенного рака желудка, у одного – по поводу ПМСО, и еще у одного – в виду ишемических явлений культи желудка после ее субтотальной дистальной резекции. Всего ПДР с ГЭ выполнялась у 4 пациентов.

Операция в объеме ПДР с ГЭ выполнена у семи пациентов. Показаниями для выполнения данных операций были: НЭО ГПЖ с синхронными метастазами в печени (n=2), рак внепеченочных желчных протоков (n=2), метастаз рака почки в печени и ГПЖ (n=1), рак ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону синхронными метастазами в печени (n=1), местнораспространенная саркома забрюшинного пространства (n=1). Всего операции в данном объеме выполнены у семи пациентов.



ПЖ – поджелудочная железа

**Рисунок 2.4** – Структура резецированных или удаленных органов среди пациентов после МВО с ПДР

Как следует из таблицы 2.11 и рисунка 2.4, чаще всего ПДР комбинировалась с вмешательствами на печени – 107 (39%). Из них атипичные и анатомические резекции печени,

за исключением гемигепатэктомии, выполнены у 100 больных. У 21 пациента по поводу протокового рака ГПЖ с изолированными солитарными или единичными метастазами в печени.

ПДР с резекцией ободочной кишки выполнялась у 95 (34,7%) больных. У 42 из них данные операции проводились по поводу рака ободочной кишки, причем у 36 пациентов по поводу РОК с распространением на панкреатодуоденальную зону, у 6 – по поводу первично-множественных синхронных опухолей.

У двух пациентов с синхронным раком ГПЖ и кистозным раком хвоста ПЖ выполнялась панкреатодуоденальная резекция с резекцией хвоста ПЖ.

У 32 (12,7 %) пациентов МВО с ПДР сопровождалась резекцией сосудов (ВВ/ВБВ) (Таблица 2.11).

**Таблица 2.11** – Структура сосудистых вмешательств у больных в группе МВО с ПДР

| <b>Вид сосудистого вмешательства</b>                               | <b>N</b>  | <b>%</b>   |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Краевая резекция ВВ/ВБВ                                            | 13        | 40,6       |
| Циркулярная резекция ВВ/ВБВ с сосудистым анастомоз «конец в конец» | 14        | 43,7       |
| Циркулярная резекция ВВ/ВБВ с протезированием                      | 5         | 15,7       |
| <b>Всего</b>                                                       | <b>32</b> | <b>100</b> |

ВВ – воротная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена

Как следует из таблицы 2.11, относительно чаще выполнялась циркулярная резекция ВВ/ВБВ с анастомозом «конец в конец» без протезирования – у 14 больных (43,7 %). У 13 из 32 больных выполнена краевая резекция вен с пристеночным швом (40,6 %). Сосудистый протез для замещения сегмента резецированной вены применялся у 5 пациентов (15,7%). В 25 наблюдениях сосудистые вмешательства выполнены у больных с периампулярными опухолями, из них у 24 – опухоли ГПЖ, у одного – ЗНО БДС. В семи случаях (21,8%) сосудистые вмешательства производились по поводу опухолей не периампулярной зоны: РЖ (n=3), РОК (n=3) и рак почки (n=1). Все пять случаев протезирования в целях замещения резецированной вены приходились на больных с опухолями головки поджелудочной железы.

Количество операций, входящих в состав МВО помимо ПДР, представлено на рисунке 2.5.

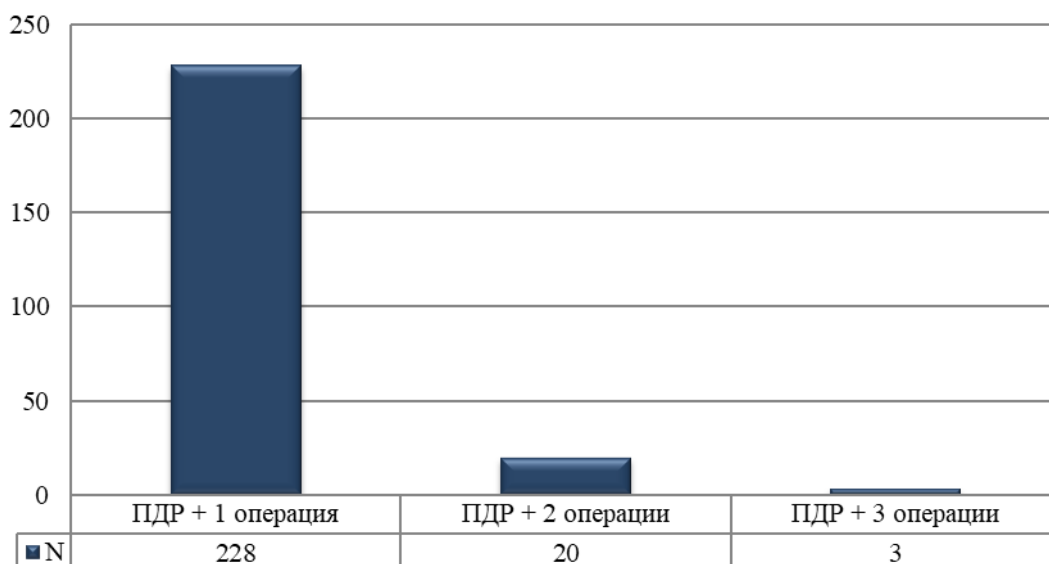


**Рисунок 2.5** – Количество операций, входящих в состав МВО помимо ПДР.

Как следует из рисунка 2.5, доля мультивисцеральных операций в составе двух и более оперативных вмешательств составила 8,8 %, то есть 22 из 251 оперированного.

Характеристики культи поджелудочной железы, виды панкреатодигестивного анастомоза представлены в таблице 2.12.

**Таблица 2.12** – Характеристика культи поджелудочной железы и панкреатодигестивных анастомозов

| Показатель                                    | Характеристика                                      | N          | %          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|------------|
| Плотность паренхимы железы                    | Плотная                                             | 117        | 46,6       |
|                                               | Мягкая                                              | 134        | 53,4       |
| Диаметр главного панкреатического протока     | менее 3 мм                                          | 154        | 61,4       |
|                                               | более 3,1 мм                                        | 97         | 38,6       |
| Тип анастомоза с культей поджелудочной железы | Панкреатикоеюноанастомоз                            | 94         | 37,5       |
|                                               | Панкреатикогастроанастомоз                          | 61         | 24,3       |
|                                               | Панкреатоеюноанастомоз                              | 39         | 15,5       |
|                                               | Панкреатогастроанастомоз                            | 21         | 8,4        |
|                                               | Инвагинационный панкреатоеюноанастомоз              | 20         | 8          |
|                                               | Анастомоз по Блумгарту                              | 11         | 4,4        |
|                                               | Панкреатикоеюноанастомоз с наружной вирсунгостомией | 5          | 2          |
|                                               | <b>Всего</b>                                        | <b>251</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 2.12, чаще всего – в 53,4% случаев – паренхима железы была мягкая, у 61,4% больных диаметр панкреатического протока был 3 мм и менее.

Панкреатикоеюноанастомоз сформирован у 94 больных (37,5%). Далее по убыванию частоты видов панкреатодигестивных анастомозов расположились: панкреатикогастроанастомоз – у 61 (24,3 %) пациента, панкреатоеюноанастомоз – у 39 (15,5 %), панкреатогастроанастомоз – у 21 (8,4 %), инвагинационный панкреатоеюноанастомоз – у 20 (8 %), панкреатикоеюноанастомоз по Блумгарту – 11(4,4 %), панкреатикоеюноанастомоз с наружной вирсунгостомией – у 5 (2 %) оперированных.

24 из 251 больных проводилось неoadъювантное лекарственное противоопухолевое лечение, что составило 9,6%. Низкая частота периоперационной лекарственной терапии связана, прежде всего, двумя причинами. Первой является высокая частота осложненного течения опухоли, физического и функционального состояния больных на момент установки диагноза. Второй причиной является то, что чаще МВО с ПДР выполнялись по поводу опухолей ГПЖ. А распространение опухоли ГПЖ на брыжейку ободочной кишки или в соседние органы не критерий ее анатомической пограничной резектабельности или нерезектабельности. НАХТ проводилась у 11 больных раком ГПЖ, у четверых – НЭО головки поджелудочной железы, у трех – метастатической опухоли головки поджелудочной железы, у двух – рака дистального отдела общего желчного протока и по одному – раком БДС, раком ДПК, раком желудка, НЭО тонкой кишки с синхронным солитарным метастазом в головке поджелудочной железе. Характеристики периоперационной лекарственной терапии приведены в главе 5, посвященной результатам лечения в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли.

В таблице 2.13 указаны схемы адъювантной лекарственной терапии.

**Таблица 2.13** – Схемы адъювантной лекарственной терапии в группе МВО с ПДР

| Локализация                             | Схема       | N  | %    |
|-----------------------------------------|-------------|----|------|
| Рак головки поджелудочной железы (n=59) | Гемцитабин  | 28 | 23,3 |
|                                         | GEMCAP      | 22 | 18,3 |
|                                         | Капецитабин | 6  | 5    |
|                                         | FOLFIRINOX  | 2  | 1,7  |
|                                         | GEMOX       | 1  | 0,8  |
| Рак ободочной кишки (n=18)              | Капецитабин | 9  | 7,5  |
|                                         | XELOX       | 8  | 6,7  |
|                                         | FOLFOX      | 1  | 0,8  |

Продолжение таблицы 2.13

|                                                                  |                              |            |            |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------|------------|
| Рак большого дуоденального сосочка (n=11)                        | Капецитабин                  | 6          | 5          |
|                                                                  | XELOX                        | 2          | 1,7        |
|                                                                  | GEMCAP                       | 1          | 0,8        |
|                                                                  | GEMOX                        | 1          | 0,8        |
|                                                                  | Гемцитабин                   | 1          | 0,8        |
| Рак желудка (n=10)                                               | Капецитабин                  | 5          | 4,2        |
|                                                                  | XELOX                        | 4          | 3,3        |
|                                                                  | FLOT                         | 1          | 0,8        |
| Нейроэндокринные опухоли головки поджелудочной железы (n=6)      | GEMCAP                       | 1          | 0,8        |
|                                                                  | XELOX                        | 1          | 0,8        |
|                                                                  | Темозоломид +<br>капецитабин | 1          | 0,8        |
|                                                                  | Другие                       | 3          | 2,5        |
| Рак дистального отдела холедоха (n=5)                            | GEMOX                        | 3          | 2,5        |
|                                                                  | Капецитабин                  | 2          | 1,7        |
| Рак желчного пузыря (n=3)                                        | Капецитабин                  | 2          | 1,7        |
|                                                                  | FOLFIRINOX                   | 1          | 0,8        |
| Рак двенадцатиперстной кишки (n=2)                               | XELOX                        | 2          | 1,7        |
| Рак почки (n=2)                                                  | Интерферон +<br>бевацизумаб  | 2          | 1,7        |
| ГИСО двенадцатиперстной кишки (n=1)                              | Сунитиниб                    | 1          | 0,8        |
| Забрюшинная опухоль (n=1)                                        | Доксирубицин                 | 1          | 0,8        |
| Рак желчных протоков, кроме холедоха (n=1)                       | Капецитабин                  | 1          | 0,8        |
| Метастаз в головке поджелудочной железы рака толстой кишки (n=1) | Капецитабин                  | 1          | 0,8        |
| <b>Всего</b>                                                     |                              | <b>120</b> | <b>100</b> |

#### 2.4. Характеристика больных, перенесших мультивисцеральную операцию с резекцией поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки

Критерии включения и исключения в данную группу были приведены выше. Данные операции, прежде всего, выполнялись оперирующим хирургом как радикальные и как альтернатива МВО с ПДР, а не по причине снижения объема операции по поводу

злокачественной опухоли с целью уменьшить травматизм вмешательства в связи с состоянием пациента и/или иными обстоятельствами. Возможной причиной выполнения МВО с резекцией поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но не ПДР, могло быть представление хирурга о том, что он производит резекцию указанных органов по причине их вовлечения в опухоль в виде перипухолевых сращений, без истинной инвазии опухоли. В этих случаях операция была ограничена резекцией поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки.

Во всех наблюдениях рак в толстой кишке локализовался либо в печеночном углу, либо в проксимальных отделах поперечной ободочной кишки. Основной локализацией опухолей желудка была его дистальная треть, у трех больных отмечалось субтотальное поражение органа.

Нозологические характеристики больных, перенесших МВО с резекцией ГПЖ и/или ДПК, но без ПДР, в зависимости от локализации представлены в таблицах 2.14 и 2.15.

**Таблица 2.14** – Характеристики опухоли больных раком желудка

| Локализация        | Характеристика опухоли                 |                               | N  | %    |
|--------------------|----------------------------------------|-------------------------------|----|------|
| Рак желудка (n=60) | T                                      | pT2                           | 2  | 3,3  |
|                    |                                        | pT3                           | 3  | 5    |
|                    |                                        | pT4                           | 55 | 91,7 |
|                    | N                                      | N0                            | 18 | 30   |
|                    |                                        | N1                            | 18 | 30   |
|                    |                                        | N2+                           | 24 | 40   |
|                    | Инвазия<br>опухолью<br>смежных органов | ДПК                           | 7  | 11,7 |
|                    |                                        | ПЖ                            | 38 | 63,3 |
|                    |                                        | ДПК и ПЖ                      | 8  | 13,3 |
|                    |                                        | ДПК или ПЖ +<br>другие органы | 7  | 11,7 |
|                    | Степень<br>дифференцировки             | G1                            | 5  | 8,3  |
|                    |                                        | G2                            | 19 | 31,7 |
|                    |                                        | G3                            | 36 | 60   |
|                    | Стадия                                 | 1                             | 1  | 1,7  |
|                    |                                        | 2                             | 18 | 30   |
|                    |                                        | 3                             | 40 | 66,6 |
|                    |                                        | 4                             | 1  | 1,7  |



Как следует из таблицы 2.14, у 55 (91,7%) больных раком желудка было истинное прорастание опухоли серозной оболочки, которое подтверждено при гистологическом исследовании, у остальных 5 пациентов была гистологически доказана инвазия ДПК, когда выполнялась резекция ДПК с низкой обработкой ее культи. В 70 % случаев подтверждены метастазы в регионарных лимфатических узлах.

У 60 больных опухоль желудка была представлена аденокарциномой, из них у двух – перстневидноклеточным раком. Чаще наблюдалась инвазия ГПЖ, которая отмечена у 53 больных – 88,3 %. У семи больных (11,7%) помимо ДПК или ПЖ отмечена инвазия других смежных органов: печень – в 2-х, ободочная кишка – в 5-и наблюдениях.

В таблице 2.15 приведены характеристики опухолей ободочной кишки.

**Таблица 2.15 – Характеристики у больных раком ободочной кишки**

| Локализация                | Характеристика опухоли                 |                               | N  | %    |
|----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|----|------|
| Рак ободочной кишки (n=46) | T                                      | pT4                           | 46 | 100  |
|                            | N                                      | 0                             | 22 | 47,8 |
|                            |                                        | 1                             | 20 | 43,5 |
|                            |                                        | 2                             | 4  | 8,7  |
|                            | Инвазия<br>опухолью<br>смежных органов | ДПК                           | 27 | 58,7 |
|                            |                                        | ПЖ                            | 5  | 10,9 |
|                            |                                        | ДПК и ПЖ                      | 7  | 15,2 |
|                            |                                        | ДПК или ПЖ +<br>другие органы | 7  | 15,2 |
|                            | Степень<br>дифференцировки             | G1                            | 3  | 6,5  |
|                            |                                        | G2                            | 19 | 41,3 |
|                            |                                        | G3                            | 24 | 52,2 |
|                            | Стадия                                 | 2                             | 21 | 45,6 |
|                            |                                        | 3                             | 23 | 50   |
|                            |                                        | 4                             | 2  | 0,4  |

Как следует из таблицы 2.15, у всех больных раком ободочной кишки отмечено прорастание опухоли серозной оболочки при гистологическом исследовании. Чаще всего, в 52,2 % случаев встречалась низкая дифференцировка опухоли. Как можно заметить, у больных раком ободочной кишки, в отличие от рака желудка чаще наблюдалась инвазия в ДПК – 89,1 %. У 52,2 % больных были метастазы в регионарных лимфатических узлах. У 45 больных была

аденокарцинома, у одного пациента был смешанный рак – сочетание аденокарциномы и нейроэндокринного рака.

В таблице 2.16 приведем клинико-демографические показатели больных данной группы.

**Таблица 2.16** – Клинико-демографические показатели больных в группе МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР

| Показатель                |                                   | N                               | %    |      |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------|------|
| Пол                       | Мужской                           | 63                              | 59,4 |      |
|                           | Женский                           | 43                              | 40,5 |      |
| Возраст, (лет)            | Молодой (18-44)                   | 7                               | 6,6  |      |
|                           | Средний (45-59)                   | 21                              | 19,8 |      |
|                           | Пожилой (60-74)                   | 65                              | 61,3 |      |
|                           | Старческий (75-90)                | 13                              | 12,3 |      |
| Сопутствующие заболевания | Сахарный диабет 2 типа            |                                 | 14   | 13,2 |
|                           | Ишемическая<br>болезнь сердца     | Стенокардия напряжения          | 14   | 13,2 |
|                           |                                   | Постинфарктный<br>кардиосклероз | 7    | 6,6  |
|                           |                                   | Нарушение ритма сердца          | 15   | 14,1 |
|                           | Гипертоническая болезнь           |                                 | 71   | 67   |
|                           | Цереброваскулярная болезнь        |                                 | 5    | 5,6  |
|                           | Избыточная масса тела (ИМТ 25-29) |                                 | 34   | 32,1 |
|                           | Ожирение (ИМТ больше 30)          |                                 | 10   | 9,4  |
| ASA                       | I                                 | 3                               | 2,8  |      |
|                           | II                                | 84                              | 79,2 |      |
|                           | III                               | 19                              | 18   |      |
| ECOG                      | 1                                 | 7                               | 6,6  |      |
|                           | 2                                 | 82                              | 77,4 |      |
|                           | 3                                 | 17                              | 16   |      |

Как представлено в таблице 2.16, отмечается преобладание мужского пола, что вероятно объясняется половой структурой заболеваемости раком желудка и его преобладанием в общей структуре опухолей, по поводу которых выполнялись МВО с резекцией ДПК и/или ПЖ, но не ПДР. Из 106 больных 65 (61,3%) были пожилого возраста (60-74 года), а 13 – старческого возраста (12,3%). Медиана возраста составила 66 лет.

Соотношение физического состояния по шкале ECOG и преобладание ECOG 2-3, прежде всего, было связано с осложненным течением опухолевого заболевания, которое обуславливало худший физический статус больного.

Обращает на себя внимание высокая частота сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний: ИБС и ГБ – 33,9 % и 67 %, соответственно. ИБС была представлена в виде постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), стенокардии напряжения (СН) и нарушения ритма сердца (НРС) на фоне ИБС.

У 44 больных (41,5%) индекс массы тела (ИМТ) был выше нормы. Причем у 10 пациентов было ожирение первой степени с ИМТ более 30, что составило 9,4 % всех оперированных больных в данной группе. Отчасти этим, в дополнение к частоте и характеру сопутствующих заболеваний, объясняется распределение больных по уровню физического статуса оперированных в соответствие со шкалой Американской ассоциации анестезиологов (ASA). Отмечено немалое количество пациентов, которые соответствовали ASA 3 – 18%.

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) отмечена у пяти пациентов, во всех случаях – это были больные с перенесенным ОНМК или ТИА.

Сахарный диабет 2 типа (компенсированный и субкомпенсированный) был у 14 пациентов – 13,2 %. Случаев декомпенсированного сахарного диабета среди оперированных больных не было.

Осложнения со стороны первичной опухоли были у 104 (98,1%) из 106 больных. Чаше встречались следующие осложнения: кровотечения из опухоли и постгеморрагическая анемия различной степени тяжести, параканкротный абсцесс и интоксикация, кишечная непроходимость, стеноз выходного отдела желудка. Более подробная информация по осложнениям в зависимости от локализации опухоли приведена в таблице 2.16. Анемия и опухолевые стенозы выходного отдела желудка или ободочной кишки наблюдались у 77,6% и 93,5%, 66,7% и 67,4%, соответственно. Также обращает на себя внимание тот факт, что интоксикационный синдром значительно чаще наблюдался при раке ободочной кишки, чем при раке желудка – 36,9% и 7,5%, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Необходимо подчеркнуть, что осложненное течение опухоли было отмечено у 45 (97,8%) из 46 больных при раке ободочной кишки и у 59 (98,3%) из 60 пациентов с РЖ. У 33 (71,7%) пациентов с раком ободочной кишки и 38 (63,3%) раком желудка наблюдалось сочетание двух и более видов осложнений. Данный факт говорит о том, что данные пациенты действительно тяжелобольные, и им требуется определенная подготовка и купирование данных осложнений для проведения противоопухолевой терапии. Структура осложнений опухоли приведена в таблице 2.17.

**Таблица 2.17** – Структура осложнений опухоли в группе МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР

| Локализация                   | Осложнение                                                                  |         | N          | %    |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------|------------|------|
| Рак желудка<br>(n=60)         | Все осложнения                                                              |         | 59         | 98,3 |
|                               | Анемия / кровотечение                                                       | легкая  | 31         | 51,7 |
|                               |                                                                             | средняя | 15         | 14,2 |
|                               |                                                                             | тяжелая | 7          | 11,7 |
|                               | Стеноз выходного отдела желудка<br>(субкомпенсированная/декомпенсированная) |         | 40 (25/15) | 66,7 |
|                               | Интоксикационный синдром                                                    |         | 8          | 7,5  |
| Рак ободочной кишки<br>(n=46) | Все осложнения                                                              |         | 45         | 97,8 |
|                               | Анемия / кровотечение                                                       | легкая  | 20         | 43,5 |
|                               |                                                                             | средняя | 20         | 43,5 |
|                               |                                                                             | тяжелая | 3          | 6,5  |
|                               | Стеноз/Непроходимость<br>(субкомпенсированный/частичная)                    |         | 31         | 67,4 |
|                               | Интоксикационный синдром                                                    |         | 17         | 36,9 |

Характер и объем операций в группе МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР, в зависимости от локализации опухоли представлены в таблицах 2.18 и 2.19.

**Таблица 2.18** – Характер МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР, по поводу рака желудка

| Локализация           | Вид операции                                                                                        | N         | %          |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Рак желудка<br>(n=60) | Комбинированная субтотальная дистальная резекция желудка с резекцией ГПЖ                            | 30        | 50         |
|                       | Комбинированная субтотальная дистальная резекция желудка с резекцией ДПК + ГПЖ                      | 8         | 13,3       |
|                       | Комбинированная субтотальная дистальная резекция желудка с низкой резекцией ДПК                     | 7         | 11,6       |
|                       | Комбинированная субтотальная дистальная резекция желудка с резекцией ГПЖ + резекция ободочной кишки | 4         | 6,7        |
|                       | Комбинированная субтотальная дистальная резекция желудка с резекцией ГПЖ + резекция печени          | 1         | 1,7        |
|                       | Комбинированная субтотальная дистальная резекция желудка с резекцией ДПК + резекция печени          | 1         | 1,7        |
|                       | Комбинированная гастрэктомия с резекцией ГПЖ                                                        | 8         | 13,3       |
|                       | Комбинированная гастрэктомия с резекцией ДПК и ГПЖ + резекция ободочной кишки                       | 1         | 1,7        |
| <b>Всего</b>          |                                                                                                     | <b>60</b> | <b>100</b> |

ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка

Основным видом оперативного вмешательства при РЖ с вращением в органы панкреатодуоденальной зоны была субтотальная дистальная резекция желудка (85%), что обусловлено частой локализацией рака в антральном, препилорическом отделе. Наиболее часто операция комбинировалась только с резекцией головки поджелудочной железы – 38 (63,3 %) из 60 наблюдений. У семи больных операция комбинировалась с дополнительной резекцией другого органа, кроме ПЖ и ДПК – 11,6 %.

В отличие от операций при РЖ, хирургические вмешательства по поводу РОК чаще комбинировались с резекцией двенадцатиперстной кишки (41/46), что вероятно объясняется особенностями анатомического прилегания печеночного угла ободочной кишки по отношению к двенадцатиперстной кишке (Таблица 2.19).

**Таблица 2.19** – Характер МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР, по поводу РОК

| Локализация                   | Характер операции                                                       | N         | %          |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Рак ободочной кишки<br>(n=46) | Комбинированная гемиколэктомия справа с резекцией ДПК                   | 27        | 58,7       |
|                               | Комбинированная гемиколэктомия справа с резекцией ГПЖ                   | 5         | 10,9       |
|                               | Комбинированная гемиколэктомия справа с резекцией ДПК и ГПЖ             | 7         | 15,2       |
|                               | Комбинированная гемиколэктомия справа с резекцией ДПК + резекция печени | 5         | 10,9       |
|                               | Комбинированная гемиколэктомия справа с резекцией ДПК+ нефрэктомия      | 2         | 4,3        |
|                               | <b>Всего</b>                                                            | <b>46</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 2.19, только в пяти наблюдениях было изолированное распространение опухоли на поджелудочную железу. В семи случаях (15,2 %) операция, кроме резекции ДПК и/или ГПЖ, дополнительно комбинировалась с резекцией или удалением других органов: у пяти – атипичная резекция печени, у двух – нефрэктомия справа. В 29 (70,7%) из 41 наблюдения, когда операция комбинировалась с резекцией ДПК, выполнялась полнослойная резекция ее стенки, со вскрытием просвета. Реже выполнялась резекция стенки ДПК без вскрытия ее просвета – у 12 пациентов (29,3 %). В 19 наблюдениях выполнялось формирование гастроэнтероанастомоза с целью разгрузки зоны ушитой стенки ДПК для профилактики несостоятельности ее швов.

В данной группе МВО с резекцией ГПЖ и/или ДПК, но без ПДР, только двое (1,9%) пациентов получили НАХТ. Данный факт, вероятно, объясняется тем, что 104 из 106 пациентов

на момент обращения имели осложненное течение опухоли, что требовало госпитализации и проведения хирургического лечения с целью купирования данных осложнений.

В таблице 2.20 приведены схемы АХТ.

**Таблица 2.20** – Характеристика адъювантной химиотерапии в группе МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР

| Локализация                   | Схема лечения | N         | %          |
|-------------------------------|---------------|-----------|------------|
| Рак желудка<br>(n=33)         | Капецтабин    | 23        | 69,7       |
|                               | XELOX         | 6         | 18,2       |
|                               | ELF           | 2         | 6,1        |
|                               | FOLFIRI       | 1         | 3          |
|                               | FOLFOX        | 1         | 3          |
|                               | <b>Всего</b>  | <b>33</b> | <b>100</b> |
| Рак ободочной кишки<br>(n=33) | Капецтабин    | 17        | 51,5       |
|                               | XELOX         | 6         | 18,2       |
|                               | Схема Мейо    | 5         | 15,1       |
|                               | FOLFOX        | 3         | 9,1        |
|                               | FOLFIRI       | 2         | 6,1        |
|                               | <b>Всего</b>  | <b>33</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 2.20, у 33 (55 %) больных РЖ и у 33 (71,7 %) больных РОК проводилась АХТ. Схемы и режимы лекарственной терапии были различными даже в пределах одной нозологической группы. Чаще всего в качестве АХТ, как при РЖ, так и при РОК, проводилась монокимиотерапия капецтабином – у 23 и 17 пациентов, соответственно. Второй по частоте назначения была полихимиотерапия по схеме XELOX: при каждой локализации рака у 6 больных. Далее схемы значительно различались. В целом, адъювантную лекарственную терапию получили 66 (62,3%) больных из группы МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР.

## 2.5. Характеристика больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию без резекции других органов

Данная группа больных выбрана в качестве группы сравнения и является самой многочисленной. Включена когорта больных ЗНО органов периапулярной зоны, перенесших ПДР в стандартном объеме. Структура локализации опухоли больных данной группы

приведена в таблице 2.21. Чаще встречались опухоли ГПЖ – 66,5 % всех наблюдений. Далее, по частоте локализаций был большой дуоденальный сосочек (БДС) – 18,9 % и дистальный отдел общего желчного протока – 10,1%. На долю остальных локализаций (ДПК и желчные протоки, кроме дистального отдела холедоха) пришлось менее 5% среди всех наблюдений.

**Таблица 2.21** – Характеристика локализации и гистогенеза опухоли у больных в группе ПДР

| <b>Локализация и гистогенез опухоли</b>      |                                                               | <b>N</b>   | <b>%</b>    |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Опухоли головки поджелудочной железы (n=553) | Протоковый рак                                                | 469        | 56,4        |
|                                              | Нейрондокринная опухоль                                       | 61         | 7,3         |
|                                              | Солитарная псевдопапиллярная опухоль                          | 4          | 0,5         |
|                                              | Метастатические опухоли                                       | 15         | 1,8         |
|                                              | IPMN (инвазивный внутрипротоковый папиллярный муцинозный рак) | 4          | 0,5         |
|                                              | <b>Итого</b>                                                  | <b>553</b> | <b>66,5</b> |
| Рак большого дуоденального сосочка           |                                                               | 157        | 18,9        |
| Рак дистального отдела холедоха              |                                                               | 84         | 10,1        |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки             | Рак                                                           | 28         | 3,4         |
|                                              | Нейрондокринная опухоль                                       | 5          | 0,6         |
|                                              | Гастроинтестинальная стромальная опухоль                      | 3          | 0,3         |
|                                              | <b>Всего</b>                                                  | <b>36</b>  | <b>4,3</b>  |
| Рак желчных протоков, кроме холедоха         |                                                               | 2          | 0,2         |
| <b>Всего</b>                                 |                                                               | <b>832</b> | <b>100</b>  |

Как следует из таблицы 2.21, опухоли головки поджелудочной железы чаще всего были представлены протоковым раком – 469 наблюдений (84,8% из всех ЗНО головки поджелудочной железы).

Гистологические типы РПЖ: аденокарцинома (n=450), смешанный рак в сочетании с аденокарциномой (n=4), муцинозная аденокарцинома (n=10), недифференцированный рак (n=4), перстневидноклеточный рак (n=1).

Остальные 15,2 % всей группы опухолей ГПЖ – это НЭО, IPMN (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль), солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО), метастатические опухоли. Все случаи метастатических опухолей ПЖ (n=15) были представлены метастазами рака почки. Четвертой по частоте локализацией опухолей периапулярной зоны были опухоли ДПК, которые отмечены у 36 (4,3%) больных. В основном опухоли ДПК были

представлены раком – 28 из 36 наблюдений (77,8%). В остальных пяти наблюдениях была нейроэндокринная опухоль, а в трех – гастроинтестинальная стромальная опухоль.

В двух наблюдениях рака внепеченочных желчных протоков, кроме холедоха, необходимость выполнения ПДР возникла в виду положительного дистального края резекции общего желчного протока. Нозологические характеристики больных, в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли представлены в таблицах 2.22, 2.23, 2.24, 2.25.

**Таблица 2.22 – Характеристики опухолей головки поджелудочной железы**

| Локализация                                                  | Характеристика опухоли  |           | N   | %    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|-----|------|
| Рак головки поджелудочной железы<br>(n=469)                  | Т                       | pT1       | 19  | 4,0  |
|                                                              |                         | pT2       | 121 | 25,8 |
|                                                              |                         | pT3       | 314 | 67,0 |
|                                                              |                         | pT4       | 15  | 3,2  |
|                                                              | N                       | N0        | 232 | 49,5 |
|                                                              |                         | N1        | 206 | 43,9 |
|                                                              |                         | N2        | 31  | 6,6  |
|                                                              | M                       | M1        | 18  | 3,8  |
|                                                              | Степень дифференцировки | G1        | 51  | 11,6 |
|                                                              |                         | G2        | 334 | 75,7 |
|                                                              |                         | G3        | 56  | 12,7 |
|                                                              |                         | Смешанная | 28  | 6,0  |
|                                                              | Стадия опухоли          | 1         | 69  | 14,7 |
|                                                              |                         | 2         | 288 | 61,4 |
|                                                              |                         | 3         | 94  | 20,0 |
|                                                              |                         | 4         | 18  | 3,8  |
| Нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы (n=61) | Т                       | pT1       | 11  | 18   |
|                                                              |                         | pT2       | 33  | 54,1 |
|                                                              |                         | pT3       | 17  | 27,9 |
|                                                              | N                       | N0        | 54  | 88,5 |
|                                                              |                         | N1        | 6   | 9,8  |
|                                                              |                         | N2        | 1   | 1,7  |
|                                                              | M                       | M1        | 1   | 1,7  |
|                                                              | Степень дифференцировки | G1        | 29  | 47,5 |
|                                                              |                         | G2        | 32  | 52,5 |
|                                                              | Стадия опухоли          | 1         | 37  | 60,6 |
|                                                              |                         | 2         | 19  | 31,1 |
|                                                              |                         | 3         | 4   | 6,6  |
|                                                              |                         | 4         | 1   | 1,7  |



Как следует из таблицы 2.22, всего НЭО головки поджелудочной железы была у 61 больного. При НЭО головки поджелудочной железы у 88,5% больных не наблюдались метастазы в регионарных лимфатических узлах, а у 91,7% больных распространенность опухолюсоответствовала 1-2 стадии.

Для протокового РПЖ наиболее характерна pT3 – у 314 (67%) больных. Обращает на себя внимание 15 случаев T4 опухоли (у восьми из них была R2 – резекция, у троих резекция печеночной/верхнебрыжеечной артерии, у четырех R1 – резекция). В 75,7 % наблюдалась умеренная дифференцировка опухоли. У 28 больных степень дифференцировки однозначно определить было невозможно в виду того, что в равной степени наблюдалось сочетание разных степеней. У 49,5 % больных не были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы. Сравнительно небольшой удельный вес больных протоковым раком головки поджелудочной железы с метастазами в регионарных лимфоузлах объясняется, по-видимому, дефектами патологоанатомического исследования удаленного препарата.

Распространенность заболевания у 18 больных соответствовала 4 стадии, однако по различным показаниям данным пациентам все равно была выполнена паллиативная ПДР.

Как было сказано выше, все вторичные опухоли головки поджелудочной железы были метакронными метастазами рака почки. Подробная характеристика рака почки у больных с метастазами в ГПЖ представлены в таблице 2.23. Следует отметить, что в данной таблице приведены характеристики первичной опухоли, а патоморфологическая стадия указана на момент первичного лечения.

**Таблица 2.23** – Характеристики метастатических опухолей головки поджелудочной железы

| Локализация                                                | Характеристика опухоли |     | N  | %    |
|------------------------------------------------------------|------------------------|-----|----|------|
| Метастазы рака почки в головке поджелудочной железы (n=15) | T                      | pT1 | 4  | 26,7 |
|                                                            |                        | pT2 | 7  | 46,7 |
|                                                            |                        | pT3 | 4  | 26,7 |
|                                                            | N                      | N0  | 15 | 100  |
|                                                            | M                      | M1  | 1  | 6,7  |
|                                                            | Стадия                 | 1   | 3  | 20   |
|                                                            |                        | 2   | 7  | 46,7 |
|                                                            |                        | 3   | 4  | 26,7 |
|                                                            |                        | 4   | 1  | 6,7  |

Как следует из таблицы 2.23, всего с метастазами рака почки было 15 больных. У 14 из них были метастазы, появившиеся в разные сроки от первичного лечения, а у одного больного был синхронный метастаз в головке поджелудочной железы, по поводу чего была проведена двухэтапная операция: первый – нефрэктомия, второй – ПДР. Во всех случаях был светлоклеточный почечно-клеточный рак. Ни у одного больного не были выявлены метастазы в лимфатических узлах панкреатодуоденальной зоны.

В таблице 2.24 приведены характеристики опухоли БДС. Чаще эти опухоли соответствовали pT3 – 55,4%. Три случая pT4 рака БДС сопровождалась R1 резекцией. У 101 из 157 пациентов (64,3%) не было метастазов в регионарных лимфатических узлах. В 58,6 % случаев опухоль была умеренной дифференцировки.

В 145 из 157 опухолей БДС встречалась аденокарцинома – 92,4%. Далее по частоте представлены: муцинозная аденокарцинома – 6 (3,8%) наблюдений, НЭО – 3 (1,9%) наблюдения, перстневидноклеточный рак – 1 (0,6%) наблюдение, недифференцированный рак – 1 (0,6%) наблюдение, смешанный рак – 1 (0,6%) наблюдение.

В шести случаях четвертой стадии рака БДС операция выполнялась по жизненным показаниям, в виду рецидивирующего кровотечения из опухоли.

**Таблица 2.24** – Характеристики опухоли у больных раком БДС

| Локализация                                    | Характеристика опухоли  |            | N   | %    |
|------------------------------------------------|-------------------------|------------|-----|------|
| Опухоли большого дуоденального сосочка (n=157) | T                       | pT1        | 20  | 12,7 |
|                                                |                         | pT2        | 47  | 30   |
|                                                |                         | pT3        | 87  | 55,4 |
|                                                |                         | pT4        | 3   | 1,9  |
|                                                | N                       | N0         | 101 | 64,3 |
|                                                |                         | N1         | 52  | 33,1 |
|                                                |                         | N2         | 4   | 2,6  |
|                                                | M                       | M1         | 2   | 1,3  |
|                                                | Степень дифференцировки | G1         | 36  | 22,9 |
|                                                |                         | G2         | 92  | 58,6 |
|                                                |                         | G3         | 20  | 12,7 |
|                                                |                         | Смешанная  | 5   | 3,2  |
|                                                |                         | Нет данных | 4   | 2,6  |
|                                                | Стадия опухоли          | 1          | 50  | 31,8 |
|                                                |                         | 2          | 59  | 37,6 |
|                                                |                         | 3          | 42  | 26,8 |
|                                                |                         | 4          | 6   | 3,8  |

Рак дистального отдела холедоха был у 84 больных (Таблица 2.25).

**Таблица 2.25** – Характеристики опухолей общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки

| Локализация                             | Характеристика опухоли  |            | N  | %     |
|-----------------------------------------|-------------------------|------------|----|-------|
| Опухоли холедоха (n=84)                 | T                       | pT1        | 8  | 9,5   |
|                                         |                         | pT2        | 20 | 23,8  |
|                                         |                         | pT3        | 56 | 67,7  |
|                                         | N                       | N0         | 56 | 67,7  |
|                                         |                         | N1         | 21 | 25    |
|                                         |                         | N2         | 7  | 8,3   |
|                                         | M                       | M1         | 3  | 3,6   |
|                                         | Степень дифференцировки | G1         | 19 | 22,6  |
|                                         |                         | G2         | 46 | 54,8  |
|                                         |                         | G3         | 9  | 10,7  |
|                                         |                         | Смешанная  | 6  | 7,1   |
|                                         |                         | Нет данных | 4  | 4,8   |
|                                         | Стадия опухоли          | 1          | 16 | 19,05 |
|                                         |                         | 2          | 49 | 58,3  |
|                                         |                         | 3          | 16 | 19,05 |
|                                         |                         | 4          | 3  | 3,6   |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки (n=36) | T                       | pT1        | 5  | 13,9  |
|                                         |                         | pT2        | 10 | 27,8  |
|                                         |                         | pT3        | 14 | 38,9  |
|                                         |                         | pT4        | 7  | 19,4  |
|                                         | N                       | N0         | 23 | 63,9  |
|                                         |                         | N1         | 12 | 33,3  |
|                                         |                         | N2         | 1  | 2,8   |
|                                         | M                       | M1         | 1  | 2,8   |
|                                         | Степень дифференцировки | G1         | 7  | 19,4  |
|                                         |                         | G2         | 21 | 58,3  |
|                                         |                         | G3         | 5  | 13,9  |
|                                         |                         | Смешанная  | 2  | 5,6   |
|                                         |                         | Нет данных | 1  | 2,8   |
|                                         | Стадия опухоли          | 1          | 14 | 38,9  |
|                                         |                         | 2          | 10 | 27,8  |
|                                         |                         | 3          | 11 | 30,5  |
|                                         |                         | 4          | 1  | 2,8   |

Как следует из таблицы 2.25, рак холедоха чаще был рТ3 (67,7%). У 56 из 84 больных не было метастазов в регионарных лимфатических узлах. В основном (54,8%), рак холедоха имел умеренную дифференцировку – 46 наблюдений. Гистогенез опухоли холедоха в основном был представлен аденокарциномой – 80 наблюдений. Далее по частоте: смешанный рак – 2 наблюдения (2,4%), муцинозная аденокарцинома – 1 наблюдение (1,2%), перстневидноклеточный рак – 1 наблюдение (1,2%). Гистологические формы опухолей ДПК были представлены следующими формами: аденокарцинома – 24 (66,7%), НЭО – 5 (16,7%), ГИСО – 3 (8,3%), муцинозная аденокарцинома – 2 (5,6%), смешанный рак – 2 наблюдения (5,6%).

Все случаи СППО и IPMN – всего 8 наблюдений – имели локализованный характер, без регионарных и отдаленных метастазов.

Далее приведем клинико-демографические показатели больных, перенесших стандартную ПДР (Таблица 2.26).

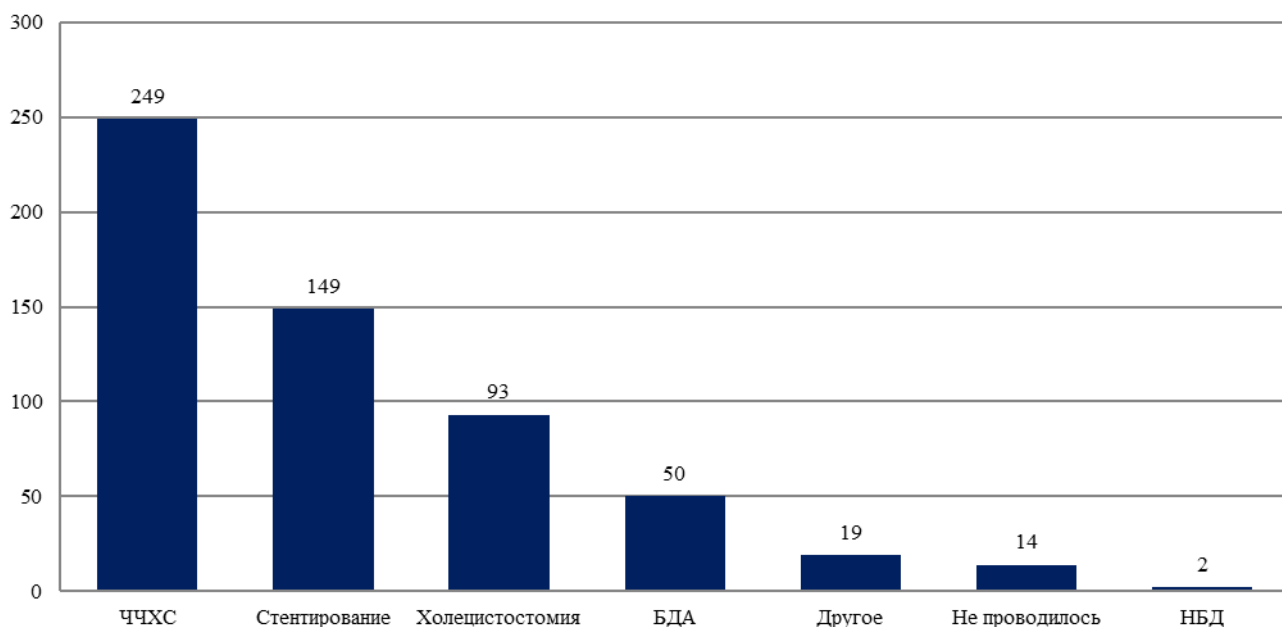
**Таблица 2.26** – Клинико-демографические показатели больных, перенесших ПДР

| Показатель                                        |                                                      |         | N       | %    |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------|---------|------|
| Пол                                               | Мужской                                              |         | 376     | 45,2 |
|                                                   | Женский                                              |         | 456     | 54,8 |
| Возраст                                           | Молодой (18-44 года)                                 |         | 63      | 7,6  |
|                                                   | Средний (45-59 лет)                                  |         | 266     | 31,9 |
|                                                   | Пожилой (60-74 года)                                 |         | 454     | 54,6 |
|                                                   | Старческий (75-90 лет)                               |         | 49      | 5,9  |
| ECOG                                              | 0-1                                                  |         | 606/669 | 90,6 |
|                                                   | 2-3                                                  |         | 63/669  | 9,4  |
| ASA                                               | I                                                    |         | 15/669  | 2,2  |
|                                                   | II                                                   |         | 550/669 | 82,2 |
|                                                   | III                                                  |         | 104/669 | 15,5 |
| Осложненное течение<br>опухолевого<br>заболевания | Желтуха                                              |         | 578     | 69,5 |
|                                                   | Анемия                                               | Легкая  | 67      | 8,1  |
|                                                   |                                                      | Средняя | 15      | 1,8  |
|                                                   |                                                      | Тяжелая | 3       | 0,4  |
|                                                   | Непроходимость / стеноз                              |         | 21      | 2,5  |
|                                                   | Интоксикационный синдром /<br>параканкротный абсцесс |         | 5       | 0,6  |
| Сопутствующие<br>заболевания                      | Гипертоническая болезнь                              |         | 368/660 | 55,8 |
|                                                   | Ишемическая болезнь сердца                           |         | 183/661 | 27,7 |
|                                                   | Сахарный диабет 2 типа                               |         | 135/661 | 19,8 |
|                                                   | Ожирение (ИМТ больше 30)                             |         | 131     | 15,7 |
|                                                   | Цереброваскулярная болезнь                           |         | 22/661  | 3,3  |

Как следует из таблицы 2.26, в половой структуре в когорте больных, перенесших ПДР без резекции смежных органов, преобладали женщины – 54,8%.

Пациентов старческого возраста было 49 (самый возрастной пациент – 86 лет) – что в общей структуре составило 5,9%. Чаще встречались пациенты пожилого возраста (60-74 года) – 54,6%. Медиана возраста составила – 62 года. Самым частым осложнением опухоли была механическая желтуха – 578 (69,5%). Структура методов купирования будет приведена ниже. Отмечается высокая частота гипертонической болезни (55,8%), сахарного диабета (19,8%) и ожирения (15,7%).

Структура методов разрешения механической желтухи, которые применялись у исследуемых больных, представлена на рисунке 2.6



ЧЧХС – чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия, БДА – билиодигестивный анастомоз, НБД – назобилиарное дренирование

**Рисунок 2.6** – Структура методов разрешения механической желтухи

Как следует из рисунка 2.6, основным методом разрешения механической желтухи была ЧЧХС, которые применена у 43,2% больных. Далее по убыванию частоты расположились следующие методы: эндоскопическое транспапиллярное билиарное стентирование – 25,9%, холецистостомия (открытая, лапароскопическая, чрескожная) – 16,2%, различные варианты билиодигестивных анастомозов – 8,7 %. Необходимо отметить, что у 2,4 % больных с синдромом механической желтухи ПДР выполнена без предварительного разрешения механической желтухи.

Абсолютно превалировали гастропанкреатодуоденальные резекции (ГПДР) – 744 (89 %) наблюдения из 832. Остальные 11% приходились на привратниксохраняющую панкреатодуоденальную резекцию (ППДР). Редкая частота ППДР объясняется тем, что в основном данный вид операций рутинно начал выполняться с 2020 года. Если рассмотреть все ПДР, выполнение после 2020 года, то данное соотношение будет выглядеть так: 24,4 % ППДР и 75,6 % ГПДР.

Как следует из таблицы 2.27, по соотношению плотной и мягкой текстуры паренхимы поджелудочной железы значительных различий не было: 52% и 48%, соответственно. Несколько чаще диаметр панкреатического протока был более 3 мм ( $p=0,317$ ). Медиана диаметра протока составила – 4 мм (2 – 5). У 503 из 832 больных (60,5%) способом обработки культи был выбран панкреатикоеюноанастомоз. Панкреатикогастроанастомоз и анастомоз по Блюмгарту формировали у 150 (18%) и 117 (14,1%) больных, соответственно.

**Таблица 2.27** – Характеристика паренхимы культи поджелудочной железы и способы его обработки в группе ПДР

| Показатель                                       |                                                     | N   | %    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----|------|
| Плотность паренхимы железы                       | Плотная                                             | 433 | 52   |
|                                                  | Мягкая                                              | 399 | 48   |
| Диаметр Вирсунгова протока                       | 3 мм и менее                                        | 371 | 44,6 |
|                                                  | более 3 мм                                          | 461 | 55,4 |
| Способ анастомоза с культей поджелудочной железы | Панкреатикоеюноанастомоз                            | 503 | 60,5 |
|                                                  | Панкреатикогастроанастомоз                          | 150 | 18   |
|                                                  | Анастомоз по Блюмгарту                              | 117 | 14,1 |
|                                                  | Панкреатоеюноанастомоз                              | 49  | 5,9  |
|                                                  | Панкреатикоеюноанастомоз с наружной вирсунгостомией | 6   | 0,7  |
|                                                  | Панкреатогастроанастомоз                            | 5   | 0,6  |
|                                                  | Панкреатоеюноанастомоз инвагинационный              | 2   | 0,2  |

Операции сопровождались сосудистыми вмешательствами (резекция воротной вены (ВВ) и/или верхней брыжеечной вены (ВБВ) в 113 наблюдениях, что составило 13,2 % от всего количества выполненных ПДР. Чаще выполнялась циркулярная резекция ВВ/ВБВ – у 85 из 113 больных (75,2%). У 43 из 85 пациентов, которым выполнялась циркулярная резекция вен, непрерывность венозного русла восстанавливалась с помощью протезирования, у остальных 42 формированием сосудистого анастомоза «конец в конец» (Таблица 2.28). Средняя

протяженность циркулярной резекции вены была 3,6 см (от 1 до 8 см). Средняя протяженность краевой резекции составила 1,4 см (от 0,5 до 3,5 см).

**Таблица 2.28** – Структура сосудистых вмешательств у больных, перенесших ПДР

| <b>Вид сосудистого вмешательства</b>                        | <b>N</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Краевая резекция вены                                       | 28       | 24,8     |
| Циркулярная резекция с сосудистым анастомоз «конец в конец» | 42       | 37,2     |
| Циркулярная резекция с протезированием                      | 43       | 38       |
| Всего                                                       | 113      | 100      |

В 85 наблюдениях по данным предоперационной КТ ОБП были признаки инвазии опухоли в вышеописанные вены. Клиническая инвазия была подтверждена у 75,2 % больных. При патогистологическом исследовании из 113 больных, которым выполнена резекция вен, истинная инвазия подтверждена у 81 больного (71,7%). Инвазию в адвентициальный слой стенки вены выявили у 21 больного (26%), в мышечный слой – у 18 (22,2%), в эндотелий – у 18 (22,2%), установить уровень инвазии не удалось у 24 (29,6 %).

Неoadъювантное противоопухолевое лечение из всех оперированных больных данной группы проведено 200 пациентам. Из них 185 – это пациенты протоковым раком головки поджелудочной железы, остальные 15 – другие ЗНО (Таблица 2.29).

**Таблица 2.29** – Схемы неoadъювантной химиотерапии при протоковом раке головки поджелудочной железы

| <b>Локализация</b>                          | <b>Схема лечения</b>       | <b>N</b>   | <b>%</b>   |
|---------------------------------------------|----------------------------|------------|------------|
| Рак головки поджелудочной железы<br>(n=185) | FOLFIRINOX или mFOLFIRINOX | 143        | 77,3       |
|                                             | Гемцитабин+Nab-паклитаксел | 15         | 8,1        |
|                                             | Гемцитабин                 | 8          | 4,32       |
|                                             | GEMOX                      | 6          | 3,24       |
|                                             | Гемцитабин+цисплатин       | 3          | 1,6        |
|                                             | GEMCAP                     | 4          | 2,2        |
|                                             | XELOX                      | 2          | 1,1        |
|                                             | FOLFOX                     | 1          | 0,54       |
|                                             | Другие                     | 3          | 1,6        |
| <b>Всего</b>                                |                            | <b>185</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 2.29, основной схемой периоперационной лекарственной терапии при протоковом раке головки поджелудочной железы была FOLFIRINOX или mFOLFIRINOX, которая проведена у 77,3 % больных. Второй по частоте схемой была Гемцитабин+Nab-паклитаксел – 8,1% больных. Все остальные схемы применялись значительно реже.

Из 15 пациентов больных другими ЗНО, семь – это пациенты раком БДС, двое – ГИСО ДПК. Остальные локализации по одному пациенту: рак дистального отдела холедоха, рак желчных протоков (кроме холедоха), рак ДПК, НЭО головки поджелудочной железы, НЭО ДПК, метастаз рака почки в головке поджелудочной железе.

В таблице 2.30 приведены схемы АХТ у больных в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли.

**Таблица 2.30** – Схемы адъювантной лекарственной терапии в зависимости от локализации опухоли

| Локализация                                  | Схема адъювантной терапии     | N   | %    |
|----------------------------------------------|-------------------------------|-----|------|
| Рак головки поджелудочной железы<br>(n=326)  | GEMCAP                        | 144 | 29,9 |
|                                              | Гемцитабин                    | 76  | 15,8 |
|                                              | FOLFIRINOX                    | 47  | 9,8  |
|                                              | Капецтабин                    | 26  | 5,4  |
|                                              | Мейо                          | 6   | 1,3  |
|                                              | Гемцитабин + Наб -паклитаксел | 5   | 1    |
|                                              | XELOX                         | 5   | 1    |
|                                              | GEMOX                         | 3   | 0,6  |
|                                              | FOLFOX                        | 2   | 0,4  |
|                                              | Неизвестно                    | 12  | 2,5  |
| Рак большого дуоденального сосочка<br>(n=87) | XELOX                         | 32  | 6,6  |
|                                              | Капецтабин                    | 19  | 3,9  |
|                                              | GEMCAP                        | 18  | 3,7  |
|                                              | FOLFIRINOX                    | 6   | 1,3  |
|                                              | GEMOX                         | 5   | 1    |
|                                              | FOLFOX                        | 5   | 1    |
|                                              | Неизвестно                    | 2   | 0,4  |



Продолжение таблицы 2.30

|                                              |                  |            |            |
|----------------------------------------------|------------------|------------|------------|
| Рак дистального отдела<br>холедоха<br>(n=51) | Капецтабин       | 21         | 4,4        |
|                                              | GEMCAP           | 13         | 2,7        |
|                                              | GEMOX            | 9          | 1,9        |
|                                              | Гемцитабин       | 6          | 1,3        |
|                                              | Другие           | 2          | 0,4        |
| Все остальные локализации<br>(n=18)          | XELOX            | 6          | 1,3        |
|                                              | Депо - Октреотид | 4          | 0,8        |
|                                              | GEMCAP           | 2          | 0,4        |
|                                              | Иммунотерапия    | 2          | 0,4        |
|                                              | Капецтабин       | 2          | 0,4        |
|                                              | Иматиниб         | 1          | 0,2        |
|                                              | Не известно      | 1          | 0,2        |
| <b>Всего</b>                                 |                  | <b>482</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 2.30, АХТ проводилась у 482 (57,9%) больных. Схемы лекарственной противоопухолевой терапии отличались даже в пределах одной нозологии. Чаще при раке ГПЖ проводилась АХТ схеме GemCap (гемцитабин + капецитабин), которая применена у 44,2 % пациентов. При раке БДС применялась химиотерапия по схеме XELOX – 32 (36,8 %) из 87 больных. При раке дистального отдела холедоха чаще применялась монокимитерация капецтабином – у 21 (41,2 %) из 51 пациента. Все остальные локализации опухолей, кроме вышеописанных, составили 18 наблюдений – 3,7 %. В целом, адъювантную химиотерапию от всех оперированных и от числа больных с исключением умерших в послеоперационном периоде, получили 57,9 % и 61,6 % пациентов, соответственно.

## 2.6. Заключение

Из приведенной характеристики больных видно, что структура МВО с ПДР, является гетерогенной, как по локализации, морфологическому типу опухоли, так и по характеру и объему выполненных операций. Кроме пациентов с опухолями ГПЖ, БДС, ДПК, дистального отдела холедоха, ПДР в составе МВО выполнялась по поводу местнораспространенных опухолей желчного пузыря, проксимального отдела внепеченочных желчных протоков, ободочной кишки, желудка, почки, а также по поводу первично-множественных синхронных опухолей.

По итогам главы 2 установлено, что у более 75% пациентов в группах МВО с ПДР и МВО были осложнения со стороны первичной опухоли, что нередко требовало экстренной госпитализации в хирургический стационар. Осложненное течение опухоли существенно ухудшало функциональное состояние больных, что затрудняло или делало невозможным проведение периоперационной химиотерапии. В этой ситуации, даже без учета того, что данные опухоли по-прежнему относятся к химиорезистентным, хирургический метод выбран как способ первого этапа специализированного лечения.

Особый интерес в данной группе представляют больные протоковым раком ГПЖ и изолированными метастазами в печени, которым выполнена операция ПДР с резекцией печени. Представленные ретроспективные исследования сообщали о пользе хирургического лечения, как компонента комбинированного лечения у больных раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени. Однако, в настоящее время согласно национальным рекомендациям хирургическое лечение данным пациентам не показано.

По результатам данной главы была решена первая задача диссертационной работы. МВО с ПДР являются крайне разнородными по структуре, характеру и объему. В 51 % случаев данные операции выполняются при опухолях головки поджелудочной железы, в 20,7% – при интрапанкреатических опухолях перипанкреатической зоны, в 14,3% – при раке ободочной кишки, в 9,6 % – при раке желудка, а в остальных 4,4% – опухолях желчных протоков, желчного пузыря, почки и забрюшинного пространства. Чаще панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций комбинируется с вмешательствами на печени – 42,6%, толстой кишке – 37,8%, реже – на желудке (субтотальная дистальная резекция желудка/гастрэктомия) – 12,3%, тонкой кишке – 10%, почке – 4,8%, матке с придатками – 4,8% [27].

## **ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

### **3.1. Непосредственные результаты мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией**

Анализ ближайших результатов мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией, лежит в основе доказательства их переносимости. Как было показано в главе 2, группа больных, перенесших хирургические вмешательства в объеме МВО с ПДР крайне разнообразны как по локализации и гистотипу опухоли, так и по характеру и объему вмешательств. Данный факт вносит определенные сложности и коррективы в изучение непосредственных исходов таких вмешательств.

Изучению непосредственных исходов посвящено две главы: 3 и 4. В данной главе основной упор сделан на описательном изучении ближайших результатов операций, поиске факторов риска осложнений и летальности, а также на сравнительном анализе непосредственных исходов в группах МВО с ПДР и стандартной ПДР. Отдельный раздел главы посвящен анализу непосредственных результатов МВО с ПДР среди больных старческого возраста.

#### **3.1.1. Структура послеоперационных осложнений и летальности**

Всего в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения у 165 (65,7%) больных из 251 оперированных в группе МВО с ПДР.

Далее приведем структуру и характеристику всех послеоперационных осложнений, распределенных по шкале Clavien – Dindo. Осложнения 3 класса и выше развились у 97 (38,6%) из 165 пациентов с осложнениями.

Самым частым осложнением класса 1 был гастростаз тип А – 31 из 45 наблюдений (68,9%), когда разрешение гастростаза состоялось на фоне обычной инфузионной терапии и назначения антимиетиков. Всего после операции гастростаз развился у 65 (25,9%) из числа всех оперированных. У 30 из 65 (46,2%) гастростаз, вероятно, имел вторичный характер, так как сочетался с другими осложнениями: у 19 (63,3%) гастростаз развился на фоне панкреатического свища, у 5 (16,7%) – несостоятельности швов БДА, у 3 (10%) – абсцесса в брюшной полости, и по 1 (3,3%) – на фоне кишечного свища, внутрибрюшного кровотечения и язвенного желудочного кровотечения (Таблица 3.1).

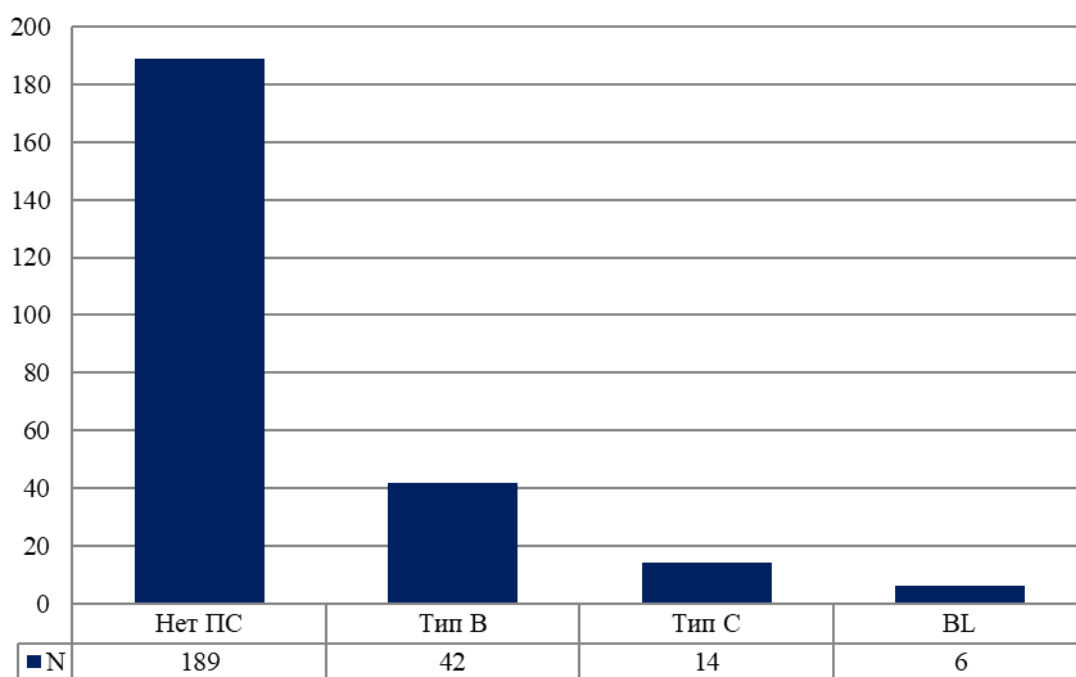
**Таблица 3.1** – Послеоперационные осложнения по Clavien – Dindo у больных, перенесших МВО с ПДР

| <b>Clavien – Dindo</b> | <b>Осложнение</b>                                            | <b>N</b>   | <b>%</b>   |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 1<br>(n=45)            | Гастростаз типа А                                            | 30         | 18,2       |
|                        | Воспаление послеоперационной раны                            | 7          | 4,2        |
|                        | Панкреатический свищ А (BL)                                  | 5          | 3          |
|                        | Лимфорей                                                     | 1          | 0,6        |
|                        | Диарея                                                       | 1          | 0,6        |
|                        | Гастростаз А+ панкреатический свищ А (BL)                    | 1          | 0,6        |
| 2<br>(n=23)            | Сахарный диабетпослеоперационный                             | 9          | 5,5        |
|                        | Послеоперационная пневмония                                  | 6          | 3,6        |
|                        | Гастростаз В или С                                           | 4          | 2,4        |
|                        | Внутрибрюшной абсцесс (без дополнительного дренирования)     | 2          | 1,2        |
|                        | Тромбоз глубоких вен нижних конечностей                      | 1          | 0,6        |
|                        | Язвенное желудочное кровотечение                             | 1          | 0,6        |
| 3А<br>(n=66)           | Панкреатический свищ В                                       | 28         | 17         |
|                        | Панкреатический В + гастростаз                               | 14         | 8,5        |
|                        | Несостоятельность БДА                                        | 8          | 4,9        |
|                        | Несостоятельность БДА + гастростаз                           | 4          | 2,4        |
|                        | Абсцесс брюшной полости                                      | 4          | 2,4        |
|                        | Гидроторакс с плевроцентозом                                 | 2          | 1,2        |
|                        | Кишечный свищ – без релапаротомии                            | 2          | 1,2        |
|                        | Кишечный свищ + гастростаз                                   | 1          | 0,6        |
|                        | Абсцесс брюшной полости + гастростаз                         | 1          | 0,6        |
|                        | Абсцесс брюшной полости + кишечный свищ                      | 1          | 0,6        |
|                        | Несостоятельность гастроэнтероанастомоза (без релапаротомии) | 1          | 0,6        |
| 3Б<br>(n=13)           | Панкреатический свищ типа С                                  | 5          | 3          |
|                        | Несостоятельность БДА                                        | 3          | 1,8        |
|                        | Тромбоз мезентеральных сосудов                               | 2          | 1,2        |
|                        | Перфорация тонкой кишки                                      | 1          | 0,6        |
|                        | Абсцесс брюшной полости                                      | 1          | 0,6        |
|                        | Диагностическая релапаротомия                                | 1          | 0,6        |
| 5<br>(n=18)            | Панкреатический свищ тип С                                   | 9          | 5,5        |
|                        | Острый инфаркт миокарда                                      | 4          | 2,4        |
|                        | Послеоперационная пневмония, сепсис                          | 1          | 0,6        |
|                        | Перфорация желудка и тонкой кишки                            | 1          | 0,6        |
|                        | ДВС – синдром, геморрагический шок                           | 1          | 0,6        |
|                        | Синдром полиорганной недостаточности                         | 1          | 0,6        |
|                        | Тромбоз мезентеральных сосудов                               | 1          | 0,6        |
| <b>Всего</b>           |                                                              | <b>165</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 3.1, самым частым осложнением класса 3А был панкреатический свищ, который развился у 42 (63,6%) больных. У части пациентов гастростаз развивался на фоне других осложнений: панкреатического свища (n=14), с несостоятельностью швов БДА (n=4), кишечного свища (n=1), абсцесса в брюшной полости (n=4).

Среди осложнений класса 3Б, то есть когда возникала необходимость в хирургических вмешательствах под общей анестезией, наиболее частым осложнением был панкреатический свищ (тип С). Диагностическая релапаротомия у одного больного выполнена по поводу признаков внутрибрюшного кровотечения. Однако, после ревизии источник кровотечения не был выявлен. В дальнейшем кровотечение не повторялось. Повторные операции в двух случаях проведены по поводу тромбоза брыжеечных вен: в одном – резекция ВВ и ВБВ с протезированием, в другом – ререзекция вены с протезированием ВБВ и ВВ.

Панкреатический свищ типа С развился у 14 (5,6%) пациентов, из них 9 (64,3%) умерло. Более подробный разбор ПС типа С будет представлен ниже. Для систематизации ПС, как было указано в главе 1, использована классификация Международной группы по изучению панкреатических свищей (ISGPS). Структура ПС у больных данной группы согласно данной классификации представлены на рисунке 3.1.



ПС – панкреатический свищ, BL – biochemical leak

**Рисунок 3.1** – Структура панкреатических свищей в группе больных, перенесших МВО с ПДР (ISGPS – 2018)

Как следует из рисунка 3.1, у 62 больных (24,7%) после операции развился ПС (с учетом ВЛ). Наиболее частым видом был ПС типа В – у 42 больных (64,6%) из числа больных с этим осложнением. ПС типа С развился у 14 (21,5%) больных. Общая частота ПС типа В и типа С среди всех оперированных составила 42/251 (16,7%) и 14/251 (5,6%), соответственно.

После операции умерло 18 пациентов. Таким образом, общая послеоперационная летальность в данной группе составила – 7,2%. Летальные осложнения в 50% наблюдений были обусловлены послеоперационным ПС типа С, в остальных 50% случаев послеоперационной летальности – с другими причинами, из которых 3 случая летального исхода связаны с хирургическими осложнениями кроме ПС, 6 случаев – с осложнениями нехирургического характера. Гнойно-септические осложнения явились главной причиной летального исхода на фоне ПС типа С – у пяти больных (55,6%).

Более подробные причины послеоперационной летальности в зависимости наличия ПС представлены в таблице 3.2.

**Таблица 3.2** – Причины летальности после мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией

| ПС тип С      | Причины летальности                          |                                                                                 | N | %     |
|---------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| Есть<br>(n=9) | Сепсис                                       |                                                                                 | 3 | 16,66 |
|               | Перитонит                                    |                                                                                 | 2 | 11,1  |
|               | Аррозивное кровотечение                      |                                                                                 | 1 | 5,56  |
|               | Почечная недостаточность                     |                                                                                 | 1 | 5,56  |
|               | Острый инфаркт миокарда                      |                                                                                 | 1 | 5,56  |
|               | Тромбоэмболия легочной артерии               |                                                                                 | 1 | 5,56  |
| Нет<br>(n=9)  | Хирургические<br>соложения<br>(n = 3)        | Перфорация желудка – перитонит                                                  | 1 | 5,56  |
|               |                                              | ДВС синдром – геморрагический шок                                               | 1 | 5,56  |
|               |                                              | Мезентеральный тромбоз, синдром полиорганной<br>недостаточности                 | 1 | 5,56  |
|               | Не<br>хирургические<br>осложнения<br>(n = 6) | Острый инфаркт миокарда                                                         | 4 | 22,22 |
|               |                                              | Пневмония, сепсис                                                               | 1 | 5,56  |
|               |                                              | Синдром полиорганной недостаточности вне связи<br>с хирургическими осложнениями | 1 | 5,56  |
|               |                                              | Всего                                                                           |   | 18    |

ПС – панкреатический свищ

В таблице 3.3 представлены осложнения и причины летальности в зависимости от локализации опухоли. У 10 из 18 умерших больных была опухоль поджелудочной железы (55,6%), из них у 5 – рак ПЖ, у 3 – метастатические опухоли головки поджелудочной железы, у 2 – НЭО.

Летальность на фоне развившегося панкреатического свища типа С наступила у четырех (40%) из десяти больных опухолью ГПЖ.

Среди трех наблюдений летальности больных раком ободочной кишки не было причин, связанных с панкреатическим свищом.

В целом, группа умерших больных протоковым раком поджелудочной железы состояла из 5 человек (27,8%), с другими ЗНО – 13 (72,2%) больных.

**Таблица 3.3** – Причины летальных исходов после мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией в зависимости от локализации опухоли

| Локализация опухоли                                        | Причины летальности                     | N         | %          |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|------------|
| Опухоли головки поджелудочной железы (n=7)                 | Сепсис                                  | 1         | 5,56       |
|                                                            | Кровотечение                            | 2         | 11,1       |
|                                                            | Перитонит                               | 2         | 11,1       |
|                                                            | Острый инфаркт миокарда                 | 2         | 11,1       |
| Метастатические опухоли головки поджелудочной железы (n=3) | Острый инфаркт миокарда                 | 2         | 11,1       |
|                                                            | Перитонит                               | 1         | 5,56       |
| Рак ободочной кишки (n=3)                                  | Мезентеральный тромбоз                  | 1         | 5,56       |
|                                                            | Острый инфаркт миокарда                 | 1         | 5,56       |
|                                                            | Полиорганная недостаточность            | 1         | 5,56       |
| Рак большого дуоденального сосочка (n=2)                   | Пневмония, сепсис                       | 1         | 5,56       |
|                                                            | Несостоятельность ПДА, сепсис           | 1         | 5,56       |
| Рак дистального отдела холедоха (n=1)                      | Несостоятельность ПДА, сепсис           | 1         | 5,56       |
| Рак двенадцатиперстной кишки (n=1)                         | Панкреонекроз, почечная недостаточность | 1         | 5,56       |
| Рак желудка (n=1)                                          | Несостоятельность ПДА, ТЭЛА             | 1         | 5,56       |
| <b>Всего</b>                                               |                                         | <b>18</b> | <b>100</b> |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

Семи (38,9%) больным из группы умерших после операции по поводу осложнений выполнялась повторная операция. Структура выполненных повторных операций среди всех больных в группе МВО с ПДР представлена в таблице 3.4.

**Таблица 3.4** – Причины и характер повторных операций в раннем послеоперационном периоде после мультивисцеральных операций, включающих ПДР

| ПС<br>тип С   | Осложнение                                                    | Объем                                              | N | Умер | %  |
|---------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---|------|----|
| Есть<br>(n=9) | Кровотечение аррозивное                                       | Ушивание сосуда                                    | 1 | 1    | 5  |
|               | Панкреонекроз                                                 | Санация, дренирование                              | 2 | 2    | 10 |
|               |                                                               | Панкреатэктомия                                    | 1 | 0    | 5  |
|               | Несостоятельность швов<br>илеотрансверзоанастомоза, перитонит | Разобщение анастомоза,<br>санация,илеостомия       | 1 | 1    | 5  |
|               | Несостоятельность ПДА, аррозивное<br>кровотечение             | 1. Санация, дренирование<br>2.Ушивание сосуда      | 1 | 0    | 5  |
|               |                                                               | Разобщение ПДА,<br>наружная вирсунгостома          | 1 | 1    | 5  |
|               | Несостоятельность ПДА +<br>несостоятельность БДА              | Разобщение ПДА,<br>наружная вирсунгостома          | 1 | 0    | 5  |
|               | Несостоятельность БДА                                         | Разобщение БДА,<br>холангиостомия                  | 1 | 1    | 5  |
| Нет<br>(n=11) | Несостоятельность БДА                                         | Разобщение БДА,<br>холангиостомия                  | 3 | 0    | 20 |
|               |                                                               | Дополнительное<br>дренирование                     | 1 | 0    |    |
|               | Мезентеральный<br>Тромбоз                                     | Резекция вены,<br>протезирование                   | 1 | 0    | 5  |
|               |                                                               | Ререзекция вены,<br>протезирование                 | 1 | 0    | 5  |
|               | Кишечный свищ                                                 | Резекция тонкой кишки                              | 1 | 0    | 5  |
|               | Кровотечение                                                  | Диагностическая<br>релапаротомия                   | 1 | 0    | 5  |
|               | Перфорация тонкой кишки                                       | Резекция тонкой кишки,<br>ре-гастроэнтероанастомоз | 1 | 1    | 5  |
|               | ДВС - синдром                                                 | Релапаротомия, гемостаз                            | 1 | 1    | 5  |
|               | Внутрибрюшной абсцесс                                         | Дополнительное<br>дренирование                     | 1 | 0    | 5  |
|               | Всего                                                         |                                                    |   | 20   | 8  |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз



Как следует из таблицы 3.4, всего у 20 (8%) больных выполнялась повторная операция. Из них у 11 (55%) повторная операция выполнена не на фоне осложнений панкреатического свища. В этой категории пациентов наиболее частой причиной была несостоятельность швов БДА – 4 случая (20%). Всего в структуре повторных операций несостоятельность билиодигестивного анастомоза наблюдалась у 8 больных: у 4 (50%) сочеталась с панкреатическим свищом, ещё у 4 (50%) – как единственное осложнение.

### 3.1.2. Факторы развития послеоперационных осложнений

Далее нами были изучены непосредственные исходы в зависимости клинико-функциональных показателей (оценка по шкале ASA, ECOG, возраст, плотность железы, диаметр ГПП) пациентов и объема операций.

Как следует из таблицы 3.5, статистически значимые различия в ближайших послеоперационных результатах были только по риску развития пневмонии ( $p=0,029$ ). Шансы пневмонии в группе ASA 3 были выше в 3,1 раза, по сравнению с группой ASA1-2, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,077 – 8,930).

**Таблица 3.5** – Непосредственные результаты мультивисцеральных операций, включающих панкреатодуоденальную резекцию, в зависимости от оценки по шкале ASA

| Показатели, абс. (%)  | ASA         |           | p     |
|-----------------------|-------------|-----------|-------|
|                       | 1-2 (N=210) | 3 (N=41)  |       |
| Clavien-Dindo         |             |           |       |
| Нет                   | 77 (36,7)   | 9 (22,0)  | 0,181 |
| Класс 1-2             | 54 (25,7)   | 14 (34,1) |       |
| Класс 3 и выше        | 79 (37,6)   | 18 (43,9) |       |
| Несостоятельность ПДА |             |           | 0,645 |
| Нет                   | 180 (85,7)  | 34 (82,9) |       |
| Есть                  | 30 (14,3)   | 7 (17,1)  |       |
| Несостоятельность БДА |             |           | 0,333 |
| Нет                   | 194 (92,4)  | 36 (87,8) |       |
| Есть                  | 16 (7,6)    | 5 (12,2)  |       |
| Панкреонекроз         |             |           | 0,593 |
| Нет                   | 206 (98,1)  | 40 (97,6) |       |
| Есть                  | 4 (1,9)     | 1 (2,4)   |       |
| Кишечный свищ         |             |           | 0,167 |
| Нет                   | 204 (97,1)  | 38 (92,7) |       |
| Есть                  | 6 (2,9)     | 3 (7,3)   |       |

Продолжение таблицы 3.5

|                               |            |            |       |
|-------------------------------|------------|------------|-------|
| Внутрибрюшной абсцесс         |            |            | 0,235 |
| Нет                           | 187 (89,0) | 39 (95,1)  |       |
| Есть                          | 23 (11,0)  | 2 (4,9)    |       |
| Кровотечение из зоны операции |            |            | 0,148 |
| Нет                           | 201 (95,7) | 37 (90,2)  |       |
| Есть                          | 9 (4,3)    | 4 (9,8)    |       |
| Кровотечение из язв желудка   |            |            | 0,360 |
| Нет                           | 202 (96,2) | 41 (100,0) |       |
| Есть                          | 8 (3,8)    | 0 (0,0)    |       |
| Панкреатический свищ          |            |            | 0,057 |
| Нет                           |            |            |       |
| BL                            | 3 (1,4)    | 3 (7,3)    |       |
| Тип В                         | 36 (17,1)  | 7 (17,1)   |       |
| Тип С                         | 9 (4,3)    | 4 (9,8)    |       |
| Диарея                        |            |            | 0,593 |
| Нет                           | 206 (98,1) | 40 (97,6)  |       |
| Есть                          | 4 (1,9)    | 1 (2,4)    |       |
| Релапаротомия                 |            |            | 0,275 |
| Нет                           | 195 (92,9) | 36 (87,8)  |       |
| Есть                          | 15 (7,1)   | 5 (12,2)   |       |
| Пневмония                     |            |            | 0,029 |
| Нет                           | 199 (94,8) | 35 (85,4)  |       |
| Есть                          | 11 (5,2)   | 6 (14,6)   |       |
| Сахарный диабет               |            |            | 0,095 |
| Нет                           | 199 (94,8) | 36 (87,8)  |       |
| Есть                          | 11 (5,2)   | 5 (12,2)   |       |
| Гастростаз                    |            |            | 0,072 |
| Нет                           | 151 (71,9) | 35 (85,4)  |       |
| Есть                          | 59 (28,1)  | 6 (14,6)   |       |
| Послеоперационная летальность |            |            | 0,483 |
| Нет                           | 196 (93,3) | 37 (90,2)  |       |
| Есть                          | 14 (6,7)   | 4 (9,8)    |       |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 3.6, в группе пациентов с ECOG 0-1 риск развития внутрибрюшного абсцесса достоверно выше. Шансы развития абсцесса в группе ECOG 2-3 оказались ниже в 3 раза (ОШ = 0,328; 95% ДИ: 0,109 – 0,989).

**Таблица 3.6** – Непосредственные результаты мультивисцеральных операций, включающих панкреатодуоденальную резекцию, в зависимости от оценки по шкале ECOG

| Показатели, абс. (%)          | PS ECOG     |            | p     |
|-------------------------------|-------------|------------|-------|
|                               | 0-1 (N=164) | 2-3 (N=87) |       |
| Clavien-Dindo                 |             |            | 0,732 |
| Нет                           | 59 (36,0)   | 27 (31,0)  |       |
| Класс 1-2                     | 43 (26,2)   | 25 (28,7)  |       |
| Класс 3 и выше                | 62 (37,8)   | 35 (40,2)  |       |
| Несостоятельность ПДА         |             |            | 0,948 |
| Нет                           | 140 (85,4)  | 74 (85,1)  |       |
| Есть                          | 24 (14,6)   | 13 (14,9)  |       |
| Несостоятельность БДА         |             |            | 0,730 |
| Нет                           | 151 (92,1)  | 79 (90,8)  |       |
| Есть                          | 13 (7,9)    | 8 (9,2)    |       |
| Панкреонекроз                 |             |            | 0,661 |
| Нет                           | 160 (97,6)  | 86 (98,9)  |       |
| Есть                          | 4 (2,4)     | 1 (1,1)    |       |
| Кишечный свищ                 |             |            | 0,068 |
| Нет                           | 161 (98,2)  | 81 (93,1)  |       |
| Есть                          | 3 (1,8)     | 6 (6,9)    |       |
| Внутрибрюшной абсцесс         |             |            | 0,039 |
| Нет                           | 143 (87,2)  | 83 (95,4)  |       |
| Есть                          | 21 (12,8)   | 4 (4,6)    |       |
| Кровотечение из зоны операции |             |            | 0,382 |
| Нет                           | 157 (95,7)  | 81 (93,1)  |       |
| Есть                          | 7 (4,3)     | 6 (6,9)    |       |
| Кровотечение из язв желудка   |             |            | 0,718 |
| Нет                           | 158 (96,3)  | 85 (97,7)  |       |
| Есть                          | 6 (3,7)     | 2 (2,3)    |       |
| Панкреатический свищ          |             |            | 0,084 |
| VL                            | 1 (0,6)     | 5 (5,7)    |       |
| Тип В                         | 28 (17,1)   | 15 (17,2)  |       |
| Тип С                         | 8 (4,9)     | 5 (5,7)    |       |
| Диарея                        |             |            | 1,000 |
| Нет                           | 161 (98,2)  | 85 (97,7)  |       |
| Есть                          | 3 (1,8)     | 2 (2,3)    |       |
| Релапаротомия                 |             |            | 0,311 |
| Нет                           | 153 (93,3)  | 78 (89,7)  |       |
| Есть                          | 11 (6,7)    | 9 (10,3)   |       |
| Пневмония                     |             |            | 0,266 |
| Нет                           | 155 (94,5)  | 79 (90,8)  |       |
| Есть                          | 9 (5,5)     | 8 (9,2)    |       |

Продолжение таблицы 3.6

|                               |            |           |       |
|-------------------------------|------------|-----------|-------|
| Сахарный диабет               |            |           | 0,430 |
| Нет                           | 155 (94,5) | 80 (92,0) |       |
| Есть                          | 9 (5,5)    | 7 (8,0)   |       |
| Гастростаз                    |            |           | 0,887 |
| Нет                           | 122 (74,4) | 64 (73,6) |       |
| Есть                          | 42 (25,6)  | 23 (26,4) |       |
| Послеоперационная летальность |            |           | 0,696 |
| Нет                           | 153 (93,3) | 80 (92,0) |       |
| Есть                          | 11 (6,7)   | 7 (8,0)   |       |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 3.7, возраст не оказывал статистически значимого влияния на развитие послеоперационных осложнений, в том числе летальности. То есть не было возрастного порога, выше которого статистически значимо чаще встречались осложнения или наступал летальный исход.

**Таблица 3.7** – Зависимость непосредственных исходов мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией от возраста больных

| Показатели            | Возраст       |                                             |     | p     |
|-----------------------|---------------|---------------------------------------------|-----|-------|
|                       | M ± SD / Me*  | 95% ДИ<br>/ Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | N   |       |
| Clavien-Dindo         |               |                                             |     | 0,863 |
| Нет                   | 58,06 ± 13,22 | 55,22 – 60,89                               | 86  |       |
| Класс 1-2             | 59,15 ± 12,63 | 56,09 – 62,20                               | 68  |       |
| Класс 3 ≤             | 58,43 ± 11,53 | 56,11 – 60,76                               | 97  |       |
| Несостоятельность ПДА |               |                                             |     | 0,743 |
| Нет                   | 59,00         | 52,00 – 67,00                               | 214 |       |
| Есть                  | 58,00         | 51,00 – 65,00                               | 37  |       |
| Несостоятельность БДА |               |                                             |     | 0,875 |
| Нет                   | 59,00         | 52,00 – 67,00                               | 230 |       |
| Есть                  | 58,00         | 51,00 – 71,00                               | 21  |       |
| Панкреонекроз         |               |                                             |     | 0,521 |
| Нет                   | 59,00         | 52,00 – 67,00                               | 246 |       |
| Есть                  | 54,00         | 50,00 – 61,00                               | 5   |       |
| Кишечный свищ         |               |                                             |     | 0,816 |
| Нет                   | 58,46 ± 12,18 | 56,92 – 60,00                               | 242 |       |
| Есть                  | 59,44 ± 18,06 | 45,56 – 73,33                               | 9   |       |
| Внутрибрюшной абсцесс |               |                                             |     | 0,776 |
| Нет                   | 59,00         | 52,00 – 67,00                               | 226 |       |
| Есть                  | 55,00         | 50,00 – 68,00                               | 25  |       |

Продолжение таблицы 3.7

|                                  |       |               |     |       |
|----------------------------------|-------|---------------|-----|-------|
| Кровотечение из области операции |       |               |     | 0,502 |
| Нет                              | 59,00 | 52,00 – 67,00 | 238 |       |
| Есть                             | 56,00 | 49,00 – 64,00 | 13  |       |
| Кровотечение из язв желудка      |       |               |     | 0,233 |
| Нет                              | 59,00 | 52,00 – 67,00 | 243 |       |
| Есть                             | 52,00 | 48,75 – 63,25 | 8   |       |
| Панкреатический свищ             |       |               |     | 0,516 |
| Нет                              | 59,00 | 52,00 – 67,00 | 189 |       |
| BL                               | 68,00 | 60,00 – 73,00 | 6   |       |
| Тип В                            | 60,00 | 51,50 – 66,00 | 43  |       |
| Тип С                            | 56,00 | 51,00 – 64,00 | 13  |       |
| Диарея                           |       |               |     | 0,148 |
| Нет                              | 59,00 | 52,00 – 67,00 | 246 |       |
| Есть                             | 51,00 | 49,00 – 56,00 | 5   |       |
| Релапаротомия                    |       |               |     | 0,586 |
| Нет                              | 59,00 | 51,50 – 67,00 | 231 |       |
| Есть                             | 56,00 | 53,25 – 64,50 | 20  |       |
| Пневмония                        |       |               |     | 0,309 |
| Нет                              | 59,00 | 52,00 – 67,00 | 234 |       |
| Есть                             | 55,00 | 49,00 – 62,00 | 17  |       |
| Сахарный диабет                  |       |               |     | 0,543 |
| Нет                              | 59,00 | 51,50 – 67,00 | 235 |       |
| Есть                             | 59,00 | 53,50 – 69,75 | 16  |       |
| Гастростаз                       |       |               |     | 0,319 |
| Нет                              | 59,00 | 50,00 – 67,00 | 186 |       |
| Есть                             | 60,00 | 54,00 – 68,00 | 65  |       |
| Послеоперационная летальность    |       |               |     | 0,869 |
| Нет                              | 59,00 | 51,00 – 67,00 | 233 |       |
| Есть                             | 57,00 | 54,00 – 66,25 | 18  |       |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

\*тип количественных показателей выбран после определения на нормальность распределения

Далее анализирована зависимость послеоперационных осложнений от диаметра главного панкреатического протока и плотности железы. Диаметр ГПП менее 0,3 см достоверно чаще влиял на развитие осложнений класса 3 и выше Clavien-Dindo ( $p=0,010$ ), менее 0,2 см – на частоту несостоятельности ПДА ( $p<0,001$ ), панкреатического свища типа В ( $p<0,001$ ) (Таблица 3.8).

Как следует из таблицы 3.8, диаметр панкреатического протока был фактором, который достоверно влиял на развитие осложнений CD класса 3 и выше ( $p=0,01$ ), несостоятельности ПДА ( $p<0,001$ ), панкреатического свища типа В ( $p<0,001$ ).

**Таблица 3.8** – Зависимость непосредственных исходов МВО с ПДР от диаметра главного панкреатического протока

| Показатели                       | Диаметр ПП (см) |                                 |     | p                                |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----|----------------------------------|
|                                  | Me              | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | N   |                                  |
| Clavien-Dindo                    |                 |                                 |     |                                  |
| Нет                              | 0,35            | 0,20 – 0,50                     | 86  | 0,010                            |
| Класс 1-2                        | 0,30            | 0,20 – 0,43                     | 68  |                                  |
| Класс 3 и выше                   | 0,30            | 0,20 – 0,30                     | 97  |                                  |
| Несостоятельность ПДА            |                 |                                 |     | <0,001                           |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,50                     | 214 |                                  |
| Есть                             | 0,20            | 0,20 – 0,30                     | 37  |                                  |
| Несостоятельность БДА            |                 |                                 |     | 0,748                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 230 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 21  |                                  |
| Панкреонекроз                    |                 |                                 |     | 0,188                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 246 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,30                     | 5   |                                  |
| Кишечный свищ                    |                 |                                 |     | 0,808                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 242 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 9   |                                  |
| Внутрибрюшной абсцесс            |                 |                                 |     | 0,292                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 226 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 25  |                                  |
| Кровотечение из области операции |                 |                                 |     | 0,659                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 238 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 13  |                                  |
| Кровотечение из язв желудка      |                 |                                 |     | 0,561                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 243 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,30 – 0,35                     | 8   |                                  |
| Панкреатический свищ             |                 |                                 |     | <0,001<br>p <sub>Тип В–Нет</sub> |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,50                     | 189 |                                  |
| VL                               | 0,30            | 0,23 – 0,38                     | 6   |                                  |
| Тип В                            | 0,20            | 0,20 – 0,30                     | 43  |                                  |
| Тип С                            | 0,20            | 0,20 – 0,30                     | 13  |                                  |
| Диарея                           |                 |                                 |     | 0,903                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 246 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,50                     | 5   |                                  |
| Релапаротомия                    |                 |                                 |     | 0,309                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 231 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,33                     | 20  |                                  |
| Пневмония                        |                 |                                 |     | 0,095                            |
| Нет                              | 0,30            | 0,20 – 0,40                     | 231 |                                  |
| Есть                             | 0,30            | 0,20 – 0,30                     | 17  |                                  |

|                               |      |             |     |       |
|-------------------------------|------|-------------|-----|-------|
| Сахарный диабет               |      |             |     | 0,861 |
| Нет                           | 0,30 | 0,20 – 0,40 | 235 |       |
| Есть                          | 0,30 | 0,20 – 0,50 | 16  |       |
| Гастростаз                    |      |             |     | 0,961 |
| Нет                           | 0,30 | 0,20 – 0,40 | 186 |       |
| Есть                          | 0,30 | 0,20 – 0,40 | 65  |       |
| Послеоперационная летальность |      |             |     | 0,077 |
| Нет                           | 0,30 | 0,20 – 0,40 | 233 |       |
| Есть                          | 0,25 | 0,20 – 0,30 | 18  |       |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Анализировано влияние плотности железы (плотность железы определялся пальпаторно хирургом во время операции) на непосредственные исходы операций (Таблица 3.9). Класс 3 и выше осложнений по Clavien-Dindo встречался значимо выше в группе «мягкой» железы (49,3% против 26,5%,  $p<0,001$ ).

ПС в группе «плотной» железы встречался реже (12,0% против 35,8%,  $p<0,001$ ). ПС типа В встречался достоверно выше в группе «мягкой» железы (8,2% против 1,7%,  $p<0,001$ ). Развитие ранних осложнений в группе «плотной» железы отмечено достоверно реже (57,3% против 73,1%,  $p=0,008$ ) и шансы осложнений были в 2 раза ниже, по сравнению с группой больных с «мягкой» ПЖ (0,49 ОШ; 95% ДИ: 0,29 – 0,83).

**Таблица 3.9** – Зависимость непосредственных исходов мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией от плотности культи поджелудочной железы

| Показатели, абс. (%)  | Поджелудочная железа |                 | p      |
|-----------------------|----------------------|-----------------|--------|
|                       | Мягкая (N=134)       | Плотная (N=117) |        |
| Clavien-Dindo         |                      |                 | <0,001 |
| Нет                   | 36 (26,9)            | 50 (42,7)       |        |
| Класс 1-2             | 32 (23,9)            | 36 (30,8)       |        |
| Класс 3 ≤             | 66 (49,3)            | 31 (26,5)       |        |
| Несостоятельность ПДА |                      |                 | <0,001 |
| Нет                   | 105 (78,4)           | 109 (93,2)      |        |
| Есть                  | 29 (21,6)            | 8 (6,8)         |        |
| Несостоятельность БДА |                      |                 | 0,718  |
| Нет                   | 122 (91,0)           | 108 (92,3)      |        |
| Есть                  | 12 (9,0)             | 9 (7,7)         |        |
| Панкреонекроз         |                      |                 | 0,376  |
| Нет                   | 130 (97,0)           | 116 (99,1)      |        |
| Есть                  | 4 (3,0)              | 1 (0,9)         |        |

Продолжение таблицы 3.9

|                                  |            |            |        |
|----------------------------------|------------|------------|--------|
| Кишечный свищ                    |            |            | 0,509  |
| Нет                              | 128 (95,5) | 114 (97,4) |        |
| Есть                             | 6 (4,5)    | 3 (2,6)    |        |
| Внутрибрюшной абсцесс            |            |            | 0,485  |
| Нет                              | 119 (88,8) | 107 (91,5) |        |
| Есть                             | 15 (11,2)  | 10 (8,5)   |        |
| Кровотечение из области операции |            |            | 0,583  |
| Нет                              | 126 (94,0) | 112 (95,7) |        |
| Есть                             | 8 (6,0)    | 5 (4,3)    |        |
| Кровотечение из язв желудка      |            |            | 1,000  |
| Нет                              | 130 (97,0) | 113 (96,6) |        |
| Есть                             | 4 (3,0)    | 4 (3,4)    |        |
| Панкреатический свищ             |            |            | <0,001 |
| Нет                              | 86 (64,2)  | 103 (88,0) |        |
| BL                               | 6 (4,5)    | 0 (0,0)    |        |
| Тип В                            | 31 (23,1)  | 12 (10,3)  |        |
| Тип С                            | 11 (8,2)   | 2 (1,7)    |        |
| Релапаротомия                    |            |            | 0,121  |
| Нет                              | 120 (89,6) | 111 (94,9) |        |
| Есть                             | 14 (10,4)  | 6 (5,1)    |        |
| Пневмония                        |            |            | 0,208  |
| Нет                              | 122 (91,0) | 112 (95,7) |        |
| Есть                             | 12 (9,0)   | 5 (4,3)    |        |
| Сахарный диабет                  |            |            | 0,801  |
| Нет                              | 126 (94,0) | 109 (93,2) |        |
| Есть                             | 8 (6,0)    | 8 (6,8)    |        |
| Гастростаз                       |            |            | 0,931  |
| Нет                              | 99 (73,9)  | 87 (74,4)  |        |
| Есть                             | 35 (26,1)  | 30 (25,6)  |        |
| Послеоперационная летальность    |            |            | 0,012  |
| Нет                              | 119 (88,8) | 114 (97,4) |        |
| Есть                             | 15 (11,2)  | 3 (2,6)    |        |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 3.9, несостоятельность ПДА в группе «плотной» железы развивалась реже (6,8% против 21,6%,  $p<0,001$ ) и шансы были ниже в 3,763 раза, по сравнению с группой «мягкой» железы. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ=0,266; 95% ДИ: 0,116 – 0,608). Летальный исход в группе «плотной» железы отмечен значительно реже (2,6% против 11,2%,  $p=0,012$ ) и шансы в группе «плотной» железы были ниже в 4,79 раза, по сравнению с группой больных с «мягкой» ПЖ (ОШ=0,209; 95% ДИ: 0,059 – 0,740).



Далее проанализированы непосредственные исходы в зависимости от объема операции. Частота осложнений и летальности в зависимости от количества резецированных/удаленных органов, помимо объема ПДР, при выполнении мультивисцеральных операций представлена в таблице 3.10.

**Таблица 3.10** – Влияние объема мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией на частоту осложнений и летальности

| Показатели, абс. (%)              | Число комбинаций операций |                | p     |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------|-------|
|                                   | ПДР + 1 (N=229)           | ПДР + 2 (N=22) |       |
| Класс осложнений по Clavien-Dindo |                           |                | 0,269 |
| Нет                               | 80 (34,9)                 | 6 (27,3)       |       |
| Класс 1-2                         | 64 (27,9)                 | 4 (18,2)       |       |
| Класс 3 и выше                    | 85 (37,1)                 | 12 (54,5)      |       |
| Несостоятельность ПДА             |                           |                | 0,634 |
| Нет                               | 196 (85,6)                | 18 (81,8)      |       |
| Есть                              | 33 (14,4)                 | 4 (18,2)       |       |
| Несостоятельность БДА             |                           |                | 0,350 |
| Нет                               | 211 (92,1)                | 19 (86,4)      |       |
| Есть                              | 18 (7,9)                  | 3 (13,6)       |       |
| Панкреонекроз                     |                           |                | 1,000 |
| Нет                               | 224 (97,8)                | 22 (100,0)     |       |
| Есть                              | 5 (2,2)                   | 0 (0,0)        |       |
| Кишечный свищ                     |                           |                | 0,568 |
| Нет                               | 221 (96,5)                | 21 (95,5)      |       |
| Есть                              | 8 (3,5)                   | 1 (4,5)        |       |
| Внутрибрюшной абсцесс             |                           |                | 0,887 |
| Нет                               | 206 (90,0)                | 20 (90,9)      |       |
| Есть                              | 23 (10,0)                 | 2 (9,1)        |       |
| Кровотечение из зоны операции     |                           |                | 0,888 |
| Нет                               | 217 (94,8)                | 21 (95,5)      |       |
| Есть                              | 12 (5,2)                  | 1 (4,5)        |       |
| Кровотечение из язв желудка       |                           |                | 0,525 |
| Нет                               | 222 (96,9)                | 21 (95,5)      |       |
| Есть                              | 7 (3,1)                   | 1 (4,5)        |       |
| Панкреатический свищ              |                           |                | 0,128 |
| Нет                               | 175 (76,4)                | 14 (63,6)      |       |
| VL                                | 4 (1,7)                   | 2 (9,1)        |       |
| Тип В                             | 39 (17,0)                 | 4 (18,2)       |       |
| Тип С                             | 11 (4,8)                  | 2 (9,1)        |       |

Продолжение таблицы 3.10

|                               |            |           |       |
|-------------------------------|------------|-----------|-------|
| Диарея                        |            |           | 0,370 |
| Нет                           | 225 (98,3) | 21 (95,5) |       |
| Есть                          | 4 (1,7)    | 1 (4,5)   |       |
| Релапаротомия                 |            |           | 0,535 |
| Нет                           | 210 (91,7) | 21 (95,5) |       |
| Есть                          | 19 (8,3)   | 1 (4,5)   |       |
| Пневмония                     |            |           | 0,180 |
| Нет                           | 215 (93,9) | 19 (86,4) |       |
| Есть                          | 14 (6,1)   | 3 (13,6)  |       |
| Сахарный диабет               |            |           | 0,585 |
| Нет                           | 215 (93,9) | 20 (90,9) |       |
| Есть                          | 14 (6,1)   | 2 (9,1)   |       |
| Гастростаз                    |            |           | 0,722 |
| Нет                           | 169 (73,8) | 17 (77,3) |       |
| Есть                          | 60 (26,2)  | 5 (22,7)  |       |
| Послеоперационная летальность |            |           | 0,219 |
| Нет                           | 214 (93,4) | 19 (86,4) |       |
| Есть                          | 15 (6,6)   | 3 (13,6)  |       |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 3.10, между группами больных в зависимости от количества удаляемых или резецируемых органов помимо стандартной ПДР, значимых различий в ближайших результатах операций не выявлено. Однако следует отметить, что среди больных с числом комбинаций 2 и более уровень послеоперационной летальности, хотя и статистически недостоверно, оказался выше (13,6% против 6,6%,  $p=0,219$ ).

Анализ зависимости непосредственных исходов операций от объема интраоперационной кровопотери проведен с помощью ROC анализа. Объем интраоперационной кровопотери был значимым фактором развития внутрибрюшного абсцесса, послеоперационных кровотечений, кровотечений из язв желудка и послеоперационной летальности. Далее подробнее остановимся на ROC кривых по данным осложнениям.

В частности, наибольшая частота послеоперационных язвенных кровотечений наблюдалась при значительном объеме интраоперационной кровопотери (Рисунок 3.2).

Из рисунка 3.2 видно, что площадь под ROC-кривой составила  $0,774 \pm 0,099$  с 95% ДИ 0,581 – 0,967 ( $p=0,008$ ). Пороговое значение интраоперационной кровопотери составило 1500 мл, при котором язвенное кровотечение прогнозировалось с чувствительностью и специфичностью 87,5% и 73,7%, соответственно.

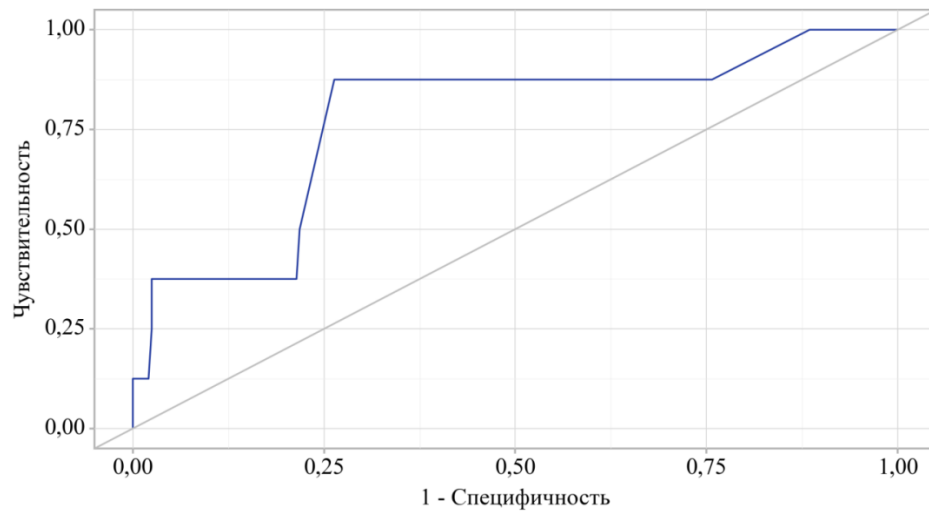


**Рисунок 3.2** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности кровотечения из язв желудка от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери был статистически значимым предиктором развития внутрибрюшного абсцесса ( $AUC=0,639$ ; 95% ДИ: 0,517 – 0,761,  $p=0,022$ ). Пороговое значение кровопотери составило 900 мл, выше которого развитие абсцесса прогнозировалось 60,0% чувствительностью и 65,5% специфичностью (Рисунок 3.3).

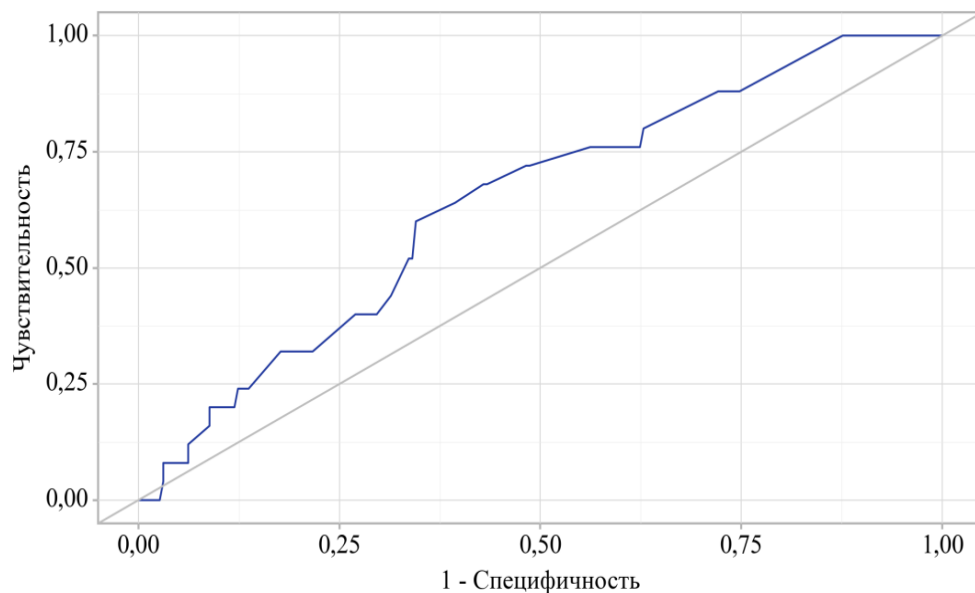


**Рисунок 3.3** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития внутрибрюшного развития от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери был статистически значимым предиктором развития кровотечения из зоны операции в послеоперационном периоде ( $AUC=0,759$ ; 95% ДИ: 0,604 – 0,914,  $p=0,002$ ). При объеме кровопотери равном и более 1500 мл, кровотечение из зоны операции прогнозировалось с 69,2% чувствительностью и 73,9% специфичностью (Рисунок 3.4).

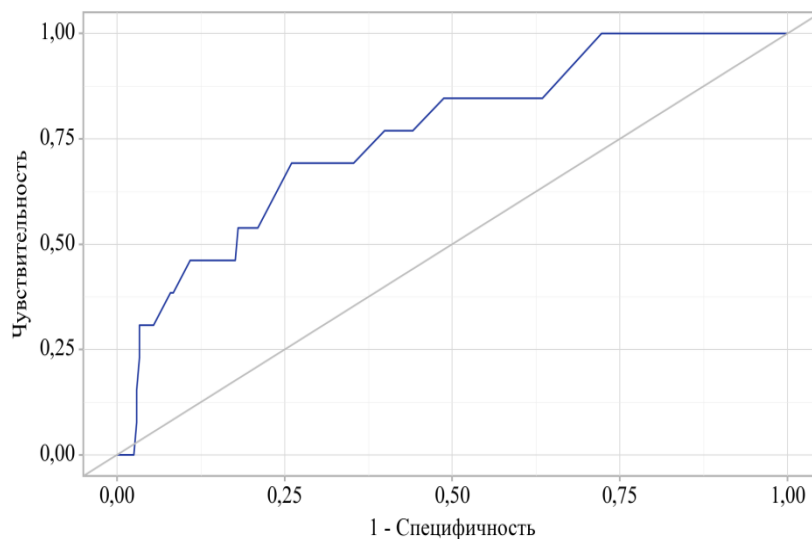


**Рисунок 3.4** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности кровотечения из зоны операции в зависимости от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери был статистически значимым предиктором послеоперационной летальности ( $AUC=0,644$ ; 95% ДИ: 0,501 – 0,786,  $p=0,042$ ) (Рисунок 3.5).

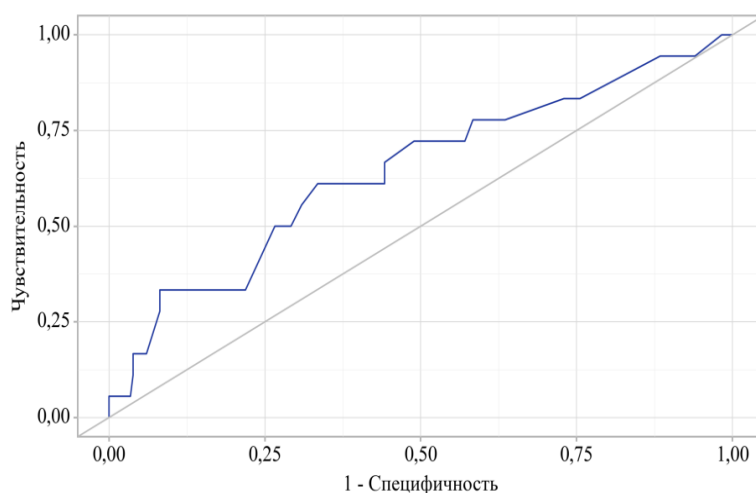


**Рисунок 3.5** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности послеоперационной летальности от объема интраоперационной кровопотери

При уровне интраоперационной кровопотери 1000 мл и более, риск послеоперационной летальности прогнозировался с 61,1% чувствительностью и 66,5% специфичностью.

Статистически значимого влияния объема интраоперационной кровопотери на развитие гастростаза (AUC=0,571; 95% ДИ: 0,488 – 0,653, p=0,088), несостоятельности ПДА (AUC=0,574; 95% ДИ: 0,471 – 0,677, p=0,152), несостоятельности БДА (AUC=0,618; 95% ДИ: 0,485 – 0,751, p=0,072), панкреонекроза (AUC=0,626; 95% ДИ: 0,361 – 0,892, p=0,332), панкреатического свища (AUC = 0,504; 95% ДИ: 0,421 – 0,586, p=0,932), релапаротомии (AUC=0,574; 95% ДИ: 0,438 – 0,709, p=0,274) не установлено.

Далее мы отдельно проанализировали другие факторы, потенциально влияющие на послеоперационные осложнения (Таблица 3.11).

**Таблица 3.11** – Факторы риска развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

| Факторы, абс. (%)   | Clavien-Dindo |                  |                  | p     |
|---------------------|---------------|------------------|------------------|-------|
|                     | Нет (N=86)    | Класс 1-2 (N=68) | Класс ≥ 3 (N=97) |       |
| Пол                 |               |                  |                  |       |
| Мужской             | 44 (51,2)     | 29 (42,6)        | 52 (53,6)        | 0,365 |
| Женский             | 42 (48,8)     | 39 (57,4)        | 45 (46,4)        |       |
| Возраст (ВОЗ)       |               |                  |                  |       |
| Молодой             | 14 (16,3)     | 10 (14,7)        | 11 (11,3)        | 0,947 |
| Средний             | 31 (36,0)     | 24 (35,3)        | 40 (41,2)        |       |
| Пожилой             | 32 (37,2)     | 27 (39,7)        | 38 (39,2)        |       |
| Старческий          | 9 (10,5)      | 7 (10,3)         | 8 (8,2)          |       |
| Локализация опухоли |               |                  |                  |       |
| Рак головки ПЖ      | 34 (39,5)     | 23 (33,8)        | 29 (29,9)        | 0,389 |
| Другая опухоль      | 52 (60,5)     | 45 (66,2)        | 68 (70,1)        |       |
| ECOG                |               |                  |                  |       |
| 0-1                 | 59 (68,6)     | 43 (63,2)        | 62 (63,9)        | 0,732 |
| 2-3                 | 27 (31,4)     | 25 (36,8)        | 35 (36,1)        |       |
| ASA                 |               |                  |                  |       |
| 1-2                 | 77 (89,5)     | 54 (79,4)        | 79 (81,4)        | 0,181 |
| 3                   | 9 (10,5)      | 14 (20,6)        | 18 (18,6)        |       |

Продолжение таблицы 3.11

|                                        |                      |                      |                        |                                  |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| Ожирение                               | 2 (2,3)              | 7 (10,3)             | 13 (13,4)              | 0,026<br>Р <sub>нет-CD</sub> ≥3  |
| СД компенсированный                    | 4 (4,7)              | 11 (16,2)            | 13 (13,4)              | 0,052                            |
| СД субкомпенсированный                 | 3 (3,5)              | 4 (5,9)              | 6 (6,2)                | 0,681                            |
| Ишемическая болезнь сердца             | 18 (20,9)            | 26 (38,2)            | 35 (36,1)              | 0,033<br>Р <sub>нет-CD</sub> ≥3  |
| Стенокардия напряжения                 | 15 (17,4)            | 18 (26,5)            | 18 (18,6)              | 0,330                            |
| Постинфарктный<br>кардиосклероз        | 0 (0,0)              | 0 (0,0)              | 6 (6,2)                | 0,008<br>Р <sub>нет-CD</sub> ≥3  |
| Нарушение ритма сердца                 | 5 (5,8)              | 7 (10,3)             | 11 (11,3)              | 0,403                            |
| Цереброваскулярная болезнь             | 0 (0,0)              | 3 (4,4)              | 5 (5,2)                | 0,112                            |
| Гипертоническая болезнь                | 35 (40,7)            | 37 (54,4)            | 51 (52,6)              | 0,160                            |
| Анемия                                 | 29 (33,7)            | 33 (48,5)            | 34 (35,1)              | 0,122                            |
| Опухолевый стеноз                      | 13 (15,1)            | 17 (25,0)            | 19 (19,6)              | 0,307                            |
| Интоксикация/Абсцесс/свищ              | 6 (7,0)              | 6 (8,8)              | 13 (13,4)              | 0,327                            |
| Желтуха                                | 48 (55,8)            | 30 (44,1)            | 42 (43,3)              | 0,185                            |
| ГГЭ (гемигепатэктомия)                 | 1 (1,2)              | 0 (0,0)              | 6 (6,2)                | 0,031<br>Р <sub>нет-CD</sub> ≥3  |
| Резекция толстой кишки                 | 31 (36,0)            | 25 (36,8)            | 39 (40,2)              | 0,826                            |
| Резекция печени                        | 38 (44,3)            | 26 (38,2)            | 36 (39,6)              | 0,103                            |
| СДРЖ (ГЭ)                              | 9 (10,5)             | 10 (14,7)            | 12 (12,4)              | 0,729                            |
| Нефрэктомия/резекция почки             | 4 (4,7)              | 3 (4,4)              | 5 (5,2)                | 0,974                            |
| Резекция тонкой кишки                  | 7 (8,1)              | 7 (10,3)             | 11 (11,3)              | 0,766                            |
| Резекция сосудов                       | 8 (9,3)              | 13 (19,1)            | 11 (11,3)              | 0,168                            |
| «Мягкая» поджелудочная<br>железа       | 36 (41,9)            | 32 (47,1)            | 66 (68,0)              | <0,001<br>Р <sub>нет-CD</sub> ≥3 |
| Диаметр Вирсунгова протока,<br>(см)    | 0,35(0,2-0,5)        | 0,3(0,2-0,43)        | 0,3 (0,2-0,3)          | <0,001<br>Р <sub>нет-CD</sub> ≥3 |
| Число комбинаций с ПДР<br>+ 1<br>≤ + 2 | 80 (93,0)<br>6 (7,0) | 64 (94,1)<br>4 (5,9) | 85 (87,6)<br>12 (12,4) | 0,269                            |

ПЖ – поджелудочная железа, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СДРЖ (ГЭ) – субтотальная дистальная резекция желудка (гастрэктомия), ПДР – панкреатодуоденальная резекция, CD≥3 – осложнения класса 3 и выше по Clavien – Dindo.

Как следует из таблицы 3.11, факторами, достоверно влияющими на развитие послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo, были: ожирение (ИМТ  $\geq 30$ ) ( $p=0,026$ ), ИБС ( $p=0,033$ ), ПИКС ( $p=0,008$ ), комбинация ПДР с ГГЭ ( $p=0,031$ ), диаметр ГПП менее 0,3 см ( $p<0,001$ ), «мягкая» культя ПЖ ( $p<0,001$ ).

По результатам анализа значимого влияния остальных изучаемых предикторов выявлено не было. Операция в ПДР, комбинированная двумя и более видами операций сопровождалась более высокой частотой осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo, однако различия не были статистически значимыми.

Изучено влияние методов разрешения механической желтухи на риски развития послеоперационных осложнений, в том числе на летальность у пациентов в группе МВО с ПДР, по результатам которого статистически значимых результатов получено не было.

Далее было изучено влияние НАХТ на непосредственные исходы (Таблица 3.12).

**Таблица 3.12 – Послеоперационные осложнения в зависимости от проведения НАХТ**

| Показатели                     | НАХТ        |             | Р     |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------|
|                                | Нет (N=227) | Есть (N=24) |       |
| Класс осложнения Clavien-Dindo |             |             |       |
| Нет                            | 76 (88,4)   | 10 (11,6)   | 0,582 |
| Класс 1-2                      | 61 (89,7)   | 7 (10,3)    |       |
| Класс 3 и выше                 | 90 (92,8)   | 7 (7,2)     |       |
| Несостоятельность ПДА          |             |             |       |
| Нет                            | 193 (90,2)  | 21 (9,8)    | 1,000 |
| Есть                           | 34 (91,9)   | 3 (8,1)     |       |
| Несостоятельность БДА          |             |             |       |
| Нет                            | 207 (90,0)  | 23 (10,0)   | 0,703 |
| Есть                           | 20 (95,2)   | 1 (4,8)     |       |
| Панкреонекроз                  |             |             |       |
| Нет                            | 223 (90,7)  | 23 (9,3)    | 0,398 |
| Есть                           | 4 (80,0)    | 1 (20,0)    |       |
| Панкреатический свищ           |             |             |       |
| Нет                            | 169 (89,4)  | 20 (10,6)   | 0,458 |
| Есть                           | 58 (93,5)   | 4 (6,5)     |       |
| Кишечный свищ                  |             |             |       |
| Нет                            | 218 (90,1)  | 24 (9,9)    | 1,000 |
| Есть                           | 9 (100,0)   | 0 (0,0)     |       |
| Внутрибрюшной абсцесс          |             |             |       |
| Нет                            | 205 (90,7)  | 21 (9,3)    | 0,717 |
| Есть                           | 22 (88,0)   | 3 (12,0)    |       |
| Кровотечение из зоны операции  |             |             |       |
| Нет                            | 215 (90,3)  | 23 (9,7)    | 1,000 |
| Есть                           | 12 (92,3)   | 1 (7,7)     |       |

Продолжение таблицы 3.12

|                               |            |           |       |
|-------------------------------|------------|-----------|-------|
| Кровотечение из язв желудка   |            |           |       |
| Нет                           | 219 (90,1) | 24 (9,9)  | 1,000 |
| Есть                          | 8 (100,0)  | 0 (0,0)   |       |
| Панкреатический свищ          |            |           |       |
| Нет                           | 169 (89,4) | 20 (10,6) | 0,102 |
| BL                            | 6 (100,0)  | 0 (0,0)   |       |
| Тип В                         | 42 (97,7)  | 1 (2,3)   |       |
| Тип С                         | 10 (76,9)  | 3 (23,1)  |       |
| Диарея                        |            |           |       |
| Нет                           | 222 (90,2) | 24 (9,8)  | 1,000 |
| Есть                          | 5 (100,0)  | 0 (0,0)   |       |
| Релапаротомия                 |            |           |       |
| Нет                           | 209 (90,5) | 22 (9,5)  | 1,000 |
| Есть                          | 18 (90,0)  | 2 (10,0)  |       |
| Пневмония                     |            |           |       |
| Нет                           | 211 (90,2) | 23 (9,8)  | 1,000 |
| Есть                          | 16 (94,1)  | 1 (5,9)   |       |
| Сахарный диабет               |            |           |       |
| Нет                           | 214 (91,1) | 21 (8,9)  | 0,187 |
| Есть                          | 13 (81,2)  | 3 (18,8)  |       |
| Гастростаз                    |            |           |       |
| Нет                           | 166 (89,2) | 20 (10,8) | 0,336 |
| Есть                          | 61 (93,8)  | 4 (6,2)   |       |
| Послеоперационная летальность |            |           |       |
| Нет                           | 211 (90,6) | 22 (9,4)  | 0,685 |
| Есть                          | 16 (88,9)  | 2 (11,1)  |       |

ПДА – панкреатодигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 3.12, статистически значимого влияния НАХТ на развитие послеоперационных осложнений выявлено не было.

### 3.1.3. Факторы риска послеоперационной летальности

Далее нами было изучено влияние потенциально влияющих факторов на риск послеоперационной летальности (Таблица 3.13).



**Таблица 3.13** – Факторы риска послеоперационной летальности больных, перенесших мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией

| Факторы, абс. (%)            | Летальность после операции |           | p     |
|------------------------------|----------------------------|-----------|-------|
|                              | Нет (N=233)                | Да (N=18) |       |
| Пол                          |                            |           | 0,634 |
| Мужской                      | 115 (49,4)                 | 10 (55,6) |       |
| Женский                      | 118 (50,6)                 | 8 (44,4)  |       |
| Возраст по ВОЗ               |                            |           | 0,106 |
| Молодой                      | 35 (15,0)                  | 0 (0,0)   |       |
| Средний                      | 84 (36,1)                  | 11 (61,1) |       |
| Пожилой                      | 92 (39,5)                  | 5 (27,8)  |       |
| Старческий                   | 22 (9,4)                   | 2 (11,1)  |       |
| Гистогенез опухоли           |                            |           | 0,617 |
| Рак головки ПЖ               | 81 (34,8)                  | 5 (27,8)  |       |
| Другой гистогенез            | 152 (65,2)                 | 13 (72,2) |       |
| PS ECOG                      |                            |           | 0,696 |
| 0-1                          | 153 (65,7)                 | 11 (61,1) |       |
| 2-3                          | 80 (34,3)                  | 7 (38,9)  |       |
| ASA                          |                            |           | 0,483 |
| 1-2                          | 196 (84,1)                 | 14 (77,8) |       |
| 3                            | 37 (15,9)                  | 4 (22,2)  |       |
| Ожирение                     | 20 (8,6)                   | 2 (11,1)  | 0,715 |
| СД компенсированный          | 22 (9,4)                   | 6 (33,3)  | 0,002 |
| СД субкомпенсированный       | 12 (5,2)                   | 1 (5,6)   | 0,940 |
| Ишемическая болезнь сердца   | 46 (19,7)                  | 5 (27,8)  | 0,414 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 6 (2,6)                    | 0 (0,0)   | 1,000 |
| Нарушение ритма сердца       | 20 (8,6)                   | 3 (16,7)  | 0,252 |
| Цереброваскулярная болезнь   | 7 (3,0)                    | 1 (5,6)   | 0,453 |
| Гипертоническая болезнь      | 113 (48,5)                 | 10 (55,6) | 0,630 |
| Анемия                       | 89 (38,2)                  | 7 (38,9)  | 0,954 |
| Опухолевый стеноз            | 47 (20,2)                  | 2 (11,1)  | 0,350 |
| Интоксикация/абсцесс/свищ    | 25 (10,7)                  | 0 (0,0)   | 0,143 |
| Свищ                         | 1 (0,4)                    | 0 (0,0)   | 1,000 |
| Желтуха                      | 112 (48,1)                 | 8 (44,4)  | 0,811 |
| Гемигепатэктомия             | 6 (2,6)                    | 1 (5,6)   | 0,410 |
| Резекция толстой кишки       | 82 (35,2)                  | 13 (72,2) | 0,002 |

Продолжение таблицы 3.13

|                                   |               |                |       |
|-----------------------------------|---------------|----------------|-------|
| Резекция печени                   | 96 (41,2)     | 4 (22,2)       | 0,248 |
| СДРЖ (ГЭ)                         | 30 (12,9)     | 1 (5,6)        | 0,363 |
| Нефрэктомия/Резекция почки        | 11 (4,7)      | 1 (5,6)        | 0,873 |
| Резекция тонкой кишки             | 24 (10,3)     | 1 (5,6)        | 0,517 |
| Резекция вен                      | 30 (12,9)     | 2 (11,1)       | 0,829 |
| «Мягкая» железа                   | 119 (51,1)    | 15 (83,3)      | 0,012 |
| Диаметр протока (см), Ме (Q1; Q3) | 0,3 (0,2–0,4) | 0,25 (0,2–0,3) | 0,077 |
| Число комбинаций                  |               |                | 0,219 |
| + 1                               | 214 (91,8)    | 15 (83,3)      |       |
| ≥+ 2                              | 19 (8,2)      | 3 (16,7)       |       |

ПЖ – поджелудочная железа, СД – сахарный диабет, СДРЖ (ГЭ – субтотальная дистальная резекция желудка (гастрэктомия)

Как следует из таблицы 3.13, резекция ободочной кишки, которая сопровождала панкреатодуоденальную резекцию статистически значимо увеличивала риски послеоперационной летальности ( $p=0,002$ ). Шансы летального исхода у пациентов с резекцией ободочной кишки были выше в 4,78 раза, различия – статистически значимыми (95% ДИ: 1,64 – 13,9). «Плотная» ПЖ была достоверным защитным фактором риска послеоперационной летальности ( $p = 0,012$ ), шансы на такой исход у больных с «плотной» железой были ниже в 4,79 раза, чем у пациентов с «мягкой» ПЖ (ОШ = 0,209; 95% ДИ: 0,05 – 0,74). Необходимо отметить, что в группе больных с числом комбинаций операций 2 и более, помимо ПДР, летальность оказалась выше в 2 раза (13,6% против 6,6%), однако различия статистически не значимы. Наличие сахарного диабета было значимым фактором наступления летального исхода после операции ( $p=0,002$ ). Шансы летального исхода у больных сахарным диабетом были выше в 4,79 раза, чем у пациентов без него (95% ДИ: 1,63 – 14,03).

Медиана продолжительности всех операций в группе МВО с ПДР составила 295 минут (240–372), с медианой интраоперационной кровопотери 600 мл (250-1500). Медиана послеоперационного койко-дня – 19 дней (14–25).

### 3.2. Непосредственные результаты мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без панкреатодуоденальной резекции

#### 3.2.1. Непосредственные исходы мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки у больных раком желудка

В этой группе больных РЖ (n=60) продолжительность операций в среднем составило 200 (170 – 255) минут, со средней интраоперационной кровопотерей в среднем 150 (100-200) мл. Медиана госпитального периода после операции была 13 (11-16) дней.

У 22 (36,7%) пациентов в раннем послеоперационном периоде развились осложнения. Из них у 14 (23,3%) больных были осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo. После операции умерло 5 (8,3%) пациентов. Из них у 4 (80%) была несостоятельность культи ДПК. Распределение осложнений по шкале Clavien – Dindo приведено в таблице 3.14.

**Таблица 3.14** – Ранние послеоперационные осложнения по Clavien – Dindo у больных раком желудка в группе мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без панкреатодуоденальной резекции

| <b>Clavien – Dindo</b> | <b>Осложнение</b>                                          | <b>N</b>  | <b>%</b>   |
|------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| 1 (n=7)                | Гастростаз типа А                                          | 3         | 13,6       |
|                        | Панкреатический свищ тип А («Биохимическая утечка»)        | 3         | 13,6       |
|                        | Диарея                                                     | 1         | 4,5        |
| 2 (n=1)                | Пневмония                                                  | 1         | 4,5        |
| 3А (n=9)               | Панкреатический свищ тип В                                 | 7         | 32         |
|                        | Внутрибрюшной абсцесс                                      | 1         | 4,5        |
|                        | Несостоятельность швов гастроэнтероанастомоза              | 1         | 4,5        |
| 5 (n=5)                | Несостоятельность культи ДПК, перитонит                    | 3         | 13,6       |
|                        | ДВС – синдром, геморрагический шок                         | 1         | 4,5        |
|                        | Несостоятельность культи ДПК, полиорганная недостаточность | 1         | 4,5        |
| <b>Всего</b>           |                                                            | <b>22</b> | <b>100</b> |

Далее анализированы факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений (Таблица 3.15).

**Таблица 3.15** – Факторы риска осложнений по Clavien-Dindo у больных раком желудка в группе мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без панкреатодуоденальной резекции

| Показатели, абс. (%) /<br>Ме (Q1 - Q3) | Clavien-Dindo                     |                                  |                                 | p                              |
|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
|                                        | Нет (N=38)                        | 1-2 (N=8)                        | ≥ 3 (N=14)                      |                                |
| Пол                                    |                                   |                                  |                                 | 0,610                          |
| Мужской                                | 26 (68,4)                         | 4 (50,0)                         | 9 (64,3)                        |                                |
| Женский                                | 12 (31,6)                         | 4 (50,0)                         | 5 (35,7)                        |                                |
| Возраст, лет                           | 66,5 (63,2 – 73)                  | 63 (57,7–74)                     | 73 (72,2–77)                    | 0,016<br>P <sub>нет-CD≥3</sub> |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>   | 23 (21 – 25,75)                   | 25 (24,5 – 27,5)                 | 23,5 (21,5 – 27,5)              | 0,206                          |
| ECOG                                   |                                   |                                  |                                 | 0,609                          |
| 0-1                                    | 4 (10,5)                          | 0 (0,0)                          | 1 (7,1)                         |                                |
| 2-3                                    | 34 (89,5)                         | 8 (100,0)                        | 13 (92,9)                       |                                |
| ASA                                    |                                   |                                  |                                 | 0,193                          |
| 1-2                                    | 33 (86,8)                         | 5 (62,5)                         | 10 (71,4)                       |                                |
| 3                                      | 5 (13,2)                          | 3 (37,5)                         | 4 (28,6)                        |                                |
| СД компенсированный                    | 4 (10,5)                          | 0 (0,0)                          | 1 (7,1)                         | 0,609                          |
| СД субкомпенсированный                 | 0 (0,0)                           | 1 (12,5)                         | 0 (0,0)                         | 0,037                          |
| ИБС                                    | 8 (21,1)                          | 4 (50,0)                         | 7 (50,0)                        | 0,067                          |
| Стенокардия напряжения                 | 5 (13,2)                          | 2 (25,0)                         | 4 (28,6)                        | 0,387                          |
| ПИКС                                   | 2 (5,3)                           | 1 (12,5)                         | 3 (21,4)                        | 0,219                          |
| Нарушение ритма сердца                 | 1 (2,6)                           | 2 (25,0)                         | 2 (14,3)                        | 0,075                          |
| ЦВБ                                    | 3 (7,9)                           | 2 (25,0)                         | 0 (0,0)                         | 0,123                          |
| Гипертоническая болезнь                | 25 (65,8)                         | 6 (75,0)                         | 11 (78,6)                       | 0,636                          |
| Ожирение                               | 2 (5,3)                           | 0 (0,0)                          | 2 (14,3)                        | 0,368                          |
| Анемия                                 | 32 (84,2)                         | 8 (100,0)                        | 14 (100,0)                      | 0,145                          |
| Опухолевый<br>стеноз                   | 21 (55,3)                         | 6 (75,0)                         | 13 (92,9)                       | 0,034<br>P <sub>нет-CD≥3</sub> |
| Интоксикация/абсцесс                   | 2 (5,3)                           | 2 (25,0)                         | 4 (28,6)                        | 0,052                          |
| Инвазия в<br>ДПК<br>ГПЖ<br>Оба органа  | 6 (15,8)<br>27 (71,1)<br>5 (13,2) | 1 (12,5)<br>6 (75,0)<br>1 (12,5) | 0 (0,0)<br>8 (88,9)<br>1 (11,1) | 0,780                          |

ПИКС – постинфарктный кардиослероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ГПЖ – головка поджелудочной железы

Факторами, достоверно влияющие на развитие осложнений класса 3 и выше были: возраст 73 года и старше ( $p=0,016$ ), наличие стеноза выходного отдела желудка ( $p=0,034$ ). Остальные изучаемые факторы значимого влияния на непосредственные исходы операций не оказывали.

Далее изучены факторы, влияющие на наступление летального исхода после операции (Таблица 3.16).

**Таблица 3.16** – Факторы риска летальности у больных раком желудка в группе мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без панкреатодуоденальной резекции

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1; Q3)   | Летальность    |              | p     |
|--------------------------------------|----------------|--------------|-------|
|                                      | Жив (N=55)     | Умер (N=5)   |       |
| Пол                                  |                |              | 1,000 |
| Мужской                              | 36 (65,5)      | 3 (60,0)     |       |
| Женский                              | 19 (34,5)      | 2 (40,0)     |       |
| Возраст, лет                         | 69 (63,5 – 74) | 72 (69 – 74) | 0,314 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 23 (21 – 26)   | 28 (23 – 29) | 0,157 |
| ECOG                                 |                |              | 1,000 |
| 0-1                                  | 5 (9,1)        | 0 (0,0)      |       |
| 2-3                                  | 50 (90,9)      | 5 (100,0)    |       |
| ASA                                  |                |              | 0,259 |
| 1-2                                  | 45 (81,8)      | 3 (60,0)     |       |
| 3                                    | 10 (18,2)      | 2 (40,0)     |       |
| Сахарный диабет компенсированный     | 4 (7,3)        | 1 (20,0)     | 0,363 |
| Сахарный диабет субкомпенсированный  | 1 (1,8)        | 0 (0,0)      | 1,000 |
| Ишемическая болезнь сердца           | 8 (14,5)       | 3 (60,0)     | 0,039 |
| Постинфарктный кардиосклероз         | 5 (9,1)        | 1 (20,0)     | 0,421 |
| Нарушение ритма сердца               | 4 (7,3)        | 1 (20,0)     | 0,363 |
| Цереброваскулярная болезнь           | 5 (9,1)        | 0 (0,0)      | 1,000 |
| Гипертоническая болезнь              | 38 (69,1)      | 4 (80,0)     | 1,000 |
| Ожирение                             | 3 (5,5)        | 1 (20,0)     | 0,301 |
| Анемия                               | 49 (89,1)      | 5 (100,0)    | 1,000 |
| Опухолевый стеноз                    | 36 (65,5)      | 4 (80,0)     | 0,656 |
| Интоксикация/абсцесс                 | 5 (9,1)        | 3 (60,0)     | 0,014 |

Продолжение таблицы 3.16

|                              |         |           |        |
|------------------------------|---------|-----------|--------|
| Несостоятельность культи ДПК | 0 (0,0) | 3 (60,0)  | <0,001 |
| Релапаротомия                | 0 (0,0) | 5 (100,0) | <0,001 |

Как следует из таблицы 3.16, факторами летальности у больных раком желудка после МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без панкреатодуоденальной резекции, были: ИБС – СН ( $p=0,039$ ), наличие параканкрозного абсцесса ( $p=0,014$ ), несостоятельность культи ДПК ( $p<0,001$ ) и релапаротомия ( $p<0,001$ ).

### 3.2.2. Непосредственные исходы мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки у больных раком ободочной кишки

В этой группе больных раком ободочной кишки ( $n=46$ ) продолжительность операций в среднем составила 190 (142 – 243) минут, со средней интраоперационной кровопотерей в среднем 125 (100-200) мл. Медиана послеоперационного койко-дня – 14 (11-17) дней.

Всего в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения у 18 больных, что составило 39,1% (Таблица 3.17).

Как следует из приведенной выше таблицы 3.17, осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo развились у 11 больных – 61,1%. Осложнения со стороны ПЖ (панкреонекроз, панкреатический свищ) были у 11 пациентов – 61,1% (из общего числа осложнений).

**Таблица 3.17** – Ранние послеоперационные осложнения у больных раком ободочной кишки в группе мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки

| Clavien – Dindo | Осложнение                                    | N | %    |
|-----------------|-----------------------------------------------|---|------|
| 1<br>(n=4)      | Анастомозит                                   | 2 | 11,1 |
|                 | Панкреатический свищ тип А («BL»)             | 1 | 5,55 |
|                 | Воспаление послеоперационной раны             | 1 | 5,55 |
| 2<br>(n=3)      | Пневмония                                     | 1 | 5,55 |
|                 | Пневмония + Панкреатический свищ тип А («BL») | 1 | 5,55 |
|                 | Язвенное кровотечение из желудка              | 1 | 5,55 |
| 3А<br>(n=6)     | Панкреатический свищ тип В                    | 3 | 16,7 |
|                 | Панкреатический свищ тип В+ анастомозит       | 2 | 11,1 |

Продолжение таблицы 3.17

|              |                                                                                 |           |            |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
|              | Панкреонекроз + панкреатический свищ тип В                                      | 1         | 5,55       |
| 3Б<br>(n=2)  | Несостоятельность швов илеотрансверзоанастомоза +<br>панкреатический свищ тип В | 1         | 5,55       |
|              | Острая язва желудка с перфорацией и перитонитом                                 | 1         | 5,55       |
| 5<br>(n=3)   | Панкреонекроз, острый инфаркт миокарда                                          | 1         | 5,55       |
|              | Панкреонекроз + мезентеральный тромбоз                                          | 1         | 5,55       |
|              | Острый инфаркт миокарда                                                         | 1         | 5,55       |
| <b>Всего</b> |                                                                                 | <b>18</b> | <b>100</b> |

Осложнения, которые потребовали релапаротомии, развились у двух больных, из них у одного пациента – несостоятельность илеотрансверзоанастомоза, по поводу чего выполнена илеостомия; у второго – острая язва желудка с перфорацией и перитонитом (ушивание перфоративного отверстия желудка по Опелю-Поликарпову, санация и дренирование брюшной полости).

После операции умерло 3 больных. Таким образом, общая летальность составила 6,5%. В структуре летальных исходов у двух больных (66,7%) из трех умерших был панкреонекроз, который развился после резекции поджелудочной железы.

Далее нами был проведен анализ непосредственных исходов операций с целью поиска значимых факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений (Таблица 3.18).

**Таблица 3.18** – Факторы риска послеоперационных осложнений у больных раком ободочной кишки в группе мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки

| Показатели, абс. (%) /<br>Ме (Q1; Q3) | Clavien-Dindo        |                    |                       | p     |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-------|
|                                       | Нет (N=28)           | Класс 1-2<br>(N=7) | Класс 3 и ><br>(N=11) |       |
| Пол                                   |                      |                    |                       | 0,234 |
| Мужской                               | 12 (42,9)            | 4 (57,1)           | 8 (72,7)              |       |
| Женский                               | 16 (57,1)            | 3 (42,9)           | 3 (27,3)              |       |
| Возраст, лет                          | 63 (54– 70,2)        | 63 (61 – 65,5)     | 72 (57 – 73,5)        | 0,657 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | 25,5 (20,75 – 27,25) | 25 (22 – 26,5)     | 21 (20,5 – 23,5)      | 0,282 |
| PS ECOG                               |                      |                    |                       | 0,511 |
| 0-1                                   | 2 (7,1)              | 0                  | 0                     |       |
| 2-3                                   | 26 (92,9)            | 7 (100)            | 11 (100)              |       |

Продолжение таблицы 3.18

|                         |            |          |          |                                     |
|-------------------------|------------|----------|----------|-------------------------------------|
| ASA                     |            |          |          | 0,952                               |
| 1-2                     | 24 (85,7)  | 6 (85,7) | 9 (81,8) |                                     |
| 3                       | 4 (14,3)   | 1 (14,3) | 2 (18,2) |                                     |
| Ожирение                | 4 (14,3)   | 1 (14,3) | 1 (9,1)  | 0,905                               |
| СД компенсированный     | 2 (7,1)    | 0 (0,0)  | 2 (18,2) | 0,368                               |
| СД субкомпенсированный  | 1 (3,6)    | 1 (14,3) | 2 (18,2) | 0,294                               |
| Стенокардия напряжения  | 3 (10,7)   | 1 (14,3) | 2 (18,2) | 0,819                               |
| ПИКС                    | 0          | 0        | 1 (9,1)  | 0,197                               |
| Нарушение ритма сердца  | 2 (7,1)    | 3 (42,9) | 5 (45,5) | 0,015<br>$p_{\text{нет-CD} \geq 3}$ |
| ЦВБ                     | 1 (3,6)    | 0 (0,0)  | 0 (0,0)  | 0,720                               |
| Гипертоническая болезнь | 16 (57,1)  | 5 (71,4) | 8 (72,7) | 0,585                               |
| Анемия                  | 28 (100,0) | 6 (85,7) | 9 (81,8) | 0,078                               |
| Опухолевый стеноз       | 17 (60,7)  | 5 (71,4) | 9 (81,8) | 0,436                               |
| Абсцесс                 | 11 (39,3)  | 2 (28,6) | 4 (36,4) | 0,870                               |
| Резекция ПЖ             | 4 (14,3)   | 2 (28,6) | 6 (54,5) | 0,029<br>$p_{\text{нет-CD} \geq 3}$ |
| Резекция ДПК            | 27 (96,4)  | 6 (85,7) | 8 (72,7) | 0,096                               |

ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ПЖ – поджелудочная железа, ДПК – двенадцатиперстная кишка

Как следует из таблицы 3.18, наличие ИБС с НРС значимо повышало риск развития послеоперационных осложнений ( $p=0,015$ ). Резекция ПЖ значимо повышала риск развития осложнений ( $p=0,029$ ). Резекция ДПК не оказала достоверного влияния на непосредственные исходы ( $p=0,096$ ).

Исходя из полученных данных (Таблица 3.19) при оценке возрастной группы, не были выявлены статистически значимые факторы риска послеоперационной летальности.

Средний возраст умерших больных был выше (75 лет против 61), одна различия не были значимыми ( $p=0,06$ ).



**Таблица 3.19** – Факторы риска летальности больных раком ободочной кишки в группе мультивисцеральных операций с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки

|                                   | Летальность               |                         | p     |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
|                                   | Жив (N=43)                | Умер (N=3)              |       |
| Пол                               | 22 (51,2)                 | 2 (66,7)                | 1,000 |
| Мужской                           | 21 (48,8)                 | 1 (33,3)                |       |
| Женский                           |                           |                         |       |
| Возраст (полных лет)              | 61,65±12,10 (57,93–65,38) | 75,33±4,93 (63,0–87,59) | 0,060 |
| Ожирение                          | 6 (14,0)                  | 0 (0,0)                 | 1,000 |
| СД компенсированный               | 3 (7,0)                   | 1 (33,3)                | 0,244 |
| СД субкомпенсированный            | 3 (7,0)                   | 1 (33,3)                | 0,244 |
| Стенокардия напряжения            | 5 (11,6)                  | 1 (33,3)                | 0,349 |
| Постинфарктный кардиоскроз        | 1 (2,3)                   | 0 (0,0)                 | 1,000 |
| Нарушения ритма сердца            | 8 (18,6)                  | 2 (66,7)                | 0,115 |
| Цереброваскулярная болезнь        | 1 (2,3)                   | 0 (0,0)                 | 1,000 |
| Гипертоническая болезнь           | 26 (60,5)                 | 3 (100,0)               | 0,286 |
| Анемия                            | 40 (93,0)                 | 3 (100,0)               | 1,000 |
| Опухолевый стеноз                 | 28 (65,1)                 | 3 (100,0)               | 0,541 |
| Интоксикация/абсцесс              | 16 (37,2)                 | 1 (33,3)                | 1,000 |
| Резекция поджелудочной железы     | 11 (25,6)                 | 1 (33,3)                | 1,000 |
| Резекция двенадцатиперстной кишки | 38 (88,4)                 | 3 (100,0)               | 1,000 |

### 3.3. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции без резекции других органов

Подробная клинико-демографическая характеристика больных (n=832) была подробно представлена в главе 2.

В группе ПДР продолжительность операций в среднем составила 300 (240 – 352) минут, со средней интраоперационной кровопотерей в среднем 500 (250 – 1000) мл. Медиана послеоперационного койко-дня у больных в группе ПДР составила 19 (15-27) дней.

Распределение типов всех осложнений по шкале Clavien – Dindo приведено в таблице 3.20.

**Таблица 3.20** – Ранние послеоперационные осложнения по Clavien – Dindo у больных в группе стандартной ПДР

| <b>Clavien – Dindo</b> | <b>Осложнение</b>                              | <b>N</b> | <b>%</b> |
|------------------------|------------------------------------------------|----------|----------|
| 1<br>(n=110)           | Гастростаз – А                                 | 77       | 13,25    |
|                        | Воспаление раны                                | 11       | 1,89     |
|                        | Диарея                                         | 9        | 1,55     |
|                        | Панкреатический свищ тип А («BL»)              | 8        | 1,38     |
|                        | Лимфорей                                       | 5        | 0,86     |
| 2<br>(n=164)           | Гастростаз – В                                 | 71       | 12,22    |
|                        | Сахарный диабет                                | 29       | 4,99     |
|                        | Язвенное кровотечение из желудка               | 14       | 2,41     |
|                        | Кровотечение из зоны операции                  | 12       | 2,07     |
|                        | Панкреатический свищ тип А («BL»)              | 10       | 1,72     |
|                        | Послеоперационная пневмония                    | 10       | 1,72     |
|                        | Гипертонический криз                           | 9        | 1,55     |
|                        | Тромбоз вен нижних конечностей                 | 5        | 0,86     |
|                        | Холангит                                       | 3        | 0,52     |
|                        | Абсцесс печени                                 | 1        | 0,17     |
| 3А<br>(n=232)          | Панкреатический свищ тип В                     | 166      | 28,57    |
|                        | Кишечный свищ                                  | 14       | 2,41     |
|                        | Несостоятельность билиодигестивного анастомоза | 45       | 7,75     |
|                        | Абсцесс брюшной полости                        | 7        | 1,20     |
| 3Б<br>(n=20)           | Кровотечение из области операции               | 5        | 0,85     |
|                        | Диагностическая релапаротомия                  | 4        | 0,68     |
|                        | Панкреатический свищ тип С                     | 3        | 0,51     |
|                        | Кровотечение из язвы желудка                   | 2        | 0,34     |
|                        | Несостоятельность билиодигестивного анастомоза | 2        | 0,34     |
|                        | Странгуляционная кишечная непроходимость       | 1        | 0,17     |
|                        | Перфорация тонкой кишки                        | 1        | 0,17     |
|                        | Тромбоз резецированной вены                    | 1        | 0,17     |
|                        | Острая язва желудка с перфорацией              | 1        | 0,17     |
| 4<br>(n=6)             | Тромбоэмболия легочной артерии                 | 3        | 0,52     |
|                        | Острый инфаркт миокарда                        | 2        | 0,34     |
|                        | Сепсис                                         | 1        | 0,17     |

Продолжение таблицы 3.20

|              |                                                |            |            |
|--------------|------------------------------------------------|------------|------------|
| 5<br>(n=49)  | Панкреатический свищ тип С                     | 25         | 4,3        |
|              | Сепсис                                         | 5          | 0,86       |
|              | Острый инфаркт миокарда                        | 4          | 0,68       |
|              | Синдром полиорганной недостаточности           | 3          | 0,51       |
|              | Тромбоэмболия легочной артерии                 | 3          | 0,51       |
|              | Кровотечения из желудочно-кишечного тракта     | 2          | 0,34       |
|              | Пневмония                                      | 2          | 0,34       |
|              | Несостоятельность билиодигестивного анастомоза | 1          | 0,17       |
|              | Послеоперационное кровотечение                 | 1          | 0,17       |
|              | Мезентеральный тромбоз                         | 1          | 0,17       |
|              | Перфорация желудка, перитонит                  | 1          | 0,17       |
|              | Печеночная недостаточность                     | 1          | 0,17       |
| <b>Всего</b> |                                                | <b>581</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 3.20, всего в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения у 581 больного, что составило 69,8% из оперированных пациентов. Осложнений класса 3 и выше по Clavien – Dindo было зарегистрировано у 307 (36,9%) больных.

Наиболее частым осложнением класса 1 и 2 были гастростаз типа А и В, 77 (70%) и 71 (43,3%) случаев, соответственно. Самым частым осложнением класса 3А был панкреатический свищ, который отмечен у 166 больных (71,5%). Всего панкреатический свищ типа В был у 189 больных – 22,7%.

После операции умерло 49 (5,9%) больных. Из них 31 (63,3%) был оперирован повторно. У 25 (80,6%) релапаротомия выполнялась по поводу осложнений панкреатического свища типа С (у 11 – панкреатэктомия, у семерых – по поводу аррозивного кровотечения, у четверых – санация и дренирование брюшной полости, у троих – разобщение ПДА с наружной вирсунгостомией). Остальные шесть (19,4%) больных из числа умерших, оперированы по поводу: два случая кровотечения из язв ЖКТ в виду неэффективности эндоскопического гемостаза, один – тромбоза резецированной вены (резекция ВБВ с протезированием), два – несостоятельности швов БДА (разобщение с холангиостомией), один – перфорации желудка и перитонита.

По поводу осложнений повторно оперирован 51 (6,1%) больной из 832 перенесших стандартную ПДР. Из них 31 умер. Таким образом, общая летальность среди повторно оперированных больных составила 60,8%. Далее нами анализированы факторы послеоперационных осложнений в данной группе больных (Таблицы 3.21).

Таблица 3.21 – Факторы осложнений по Clavien – Dindo у больных в группе ПДР

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) | Clavien-Dindo   |                 |                  | p                      |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------------|
|                                     | Нет (N=251)     | 1-2 (N=274)     | 3 и выше (N=307) |                        |
| Пол                                 |                 |                 |                  | 0,021                  |
| Мужской                             | 98 (39,0)       | 123 (44,9)      | 155 (50,5)       | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| Женский                             | 153 (61,0)      | 151 (55,1)      | 152 (49,5)       |                        |
| Возраст, лет                        | 62 (55 – 68)    | 61,5 (54 – 67)  | 62 (55,5 – 67)   | 0,410                  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 24 (22 – 27)    | 25 (22 – 28)    | 27 (24 – 30)     | <0,001                 |
|                                     |                 |                 |                  | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| СД компенсированный                 | 19 (8,9)        | 40 (19,0)       | 34 (14,3)        | 0,012                  |
| СД субкомпенсированный              | 5 (2,3)         | 23 (10,9)       | 14 (5,9)         | 0,001                  |
| Стенокардия напряжения              | 24 (11,3)       | 45 (21,3)       | 53 (22,4)        | 0,005                  |
|                                     |                 |                 |                  | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| Постинфарктный кардиосклероз        | 8 (3,8)         | 12 (5,7)        | 13 (5,5)         | 0,600                  |
| Нарушение ритма сердца              | 14 (6,6)        | 10 (4,8)        | 23 (9,7)         | 0,119                  |
| Цереброваскулярная болезнь          | 6 (2,8)         | 8 (3,8)         | 8 (3,4)          | 0,854                  |
| Гипертоническая болезнь             | 103 (48,6)      | 120 (56,9)      | 145 (61,2)       | 0,022                  |
|                                     |                 |                 |                  | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| Ожирение                            | 18 (7,2)        | 37 (13,5)       | 76 (24,8)        | <0,001                 |
|                                     |                 |                 |                  | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| ECOG                                |                 |                 |                  | 0,123                  |
| 0-1                                 | 198 (92,1)      | 198 (92,5)      | 210 (87,5)       |                        |
| 2-3                                 | 17 (7,9)        | 16 (7,5)        | 30 (12,5)        |                        |
| ASA                                 |                 |                 |                  | 0,012                  |
| 1-2                                 | 195 (90,7)      | 175 (81,8)      | 195 (81,2)       | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| 3                                   | 20 (9,3)        | 39 (18,2)       | 45 (18,8)        |                        |
| Желтуха                             | 181 (72,1)      | 196 (71,5)      | 201 (65,5)       | 0,158                  |
| Поджелудочная железа                |                 |                 |                  | <0,001                 |
| «Мягкая»                            | 75 (29,9)       | 102 (37,2)      | 222 (72,3)       | p <sub>нет-CD≥3</sub>  |
| «Плотная»                           | 176 (70,1)      | 172 (62,8)      | 85 (27,7)        |                        |
| Диаметр Вирсунгова протока, см      | 0,5 (0,3 – 0,6) | 0,5 (0,3 – 0,5) | 0,3 (0,2 – 0,4)  | <0,001                 |
|                                     |                 |                 |                  | p <sub>нет-CD ≥3</sub> |
| Разрешение желтухи                  |                 |                 |                  | 0,063                  |
| ЧЧХС                                | 88 (67,7)       | 94 (65,7)       | 74 (54,8)        |                        |
| Стентирование                       | 42 (32,3)       | 49 (34,3)       | 61 (45,2)        |                        |

ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ЧЧХС – чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия

При оценке влияния резекции вен во время ПДР на развитие осложнений по Clavien-Dindo ить статистически значимых результатов получено не было ( $p=0,613$ ). Непосредственные исходы операций с сосудистыми резекциями подробно проанализированы в главе 4.

Как следует из таблицы 3.20, на развитие осложнений класса 3 и выше достоверно влияли следующие факторы: мужской пол ( $p=0,021$ ), ИМТ  $27 \text{ кг/м}^2$  и более ( $p<0,001$ ), наличие ИБС ( $p=0,005$ ), наличие ГБ ( $p=0,022$ ), ожирение ( $p<0,001$ ), оценка в класс 3 по шкале ASA ( $p=0,012$ ), мягкая ПЖ ( $p<0,001$ ), и диаметр ГПП 0,3 см и менее ( $p<0,001$ ).

Далее анализированы послеоперационные осложнения в зависимости от объема интраоперационной кровопотери, который был статистически значимым предиктором развития осложнений ( $\text{AUC}=0,648$ ; 95% ДИ: 0,609 – 0,687,  $p<0,001$ ). Осложнения прогнозировались при значении кровопотери 500 мл и выше с 66,3% чувствительностью и 61,0% специфичностью (Рисунок 3.6).

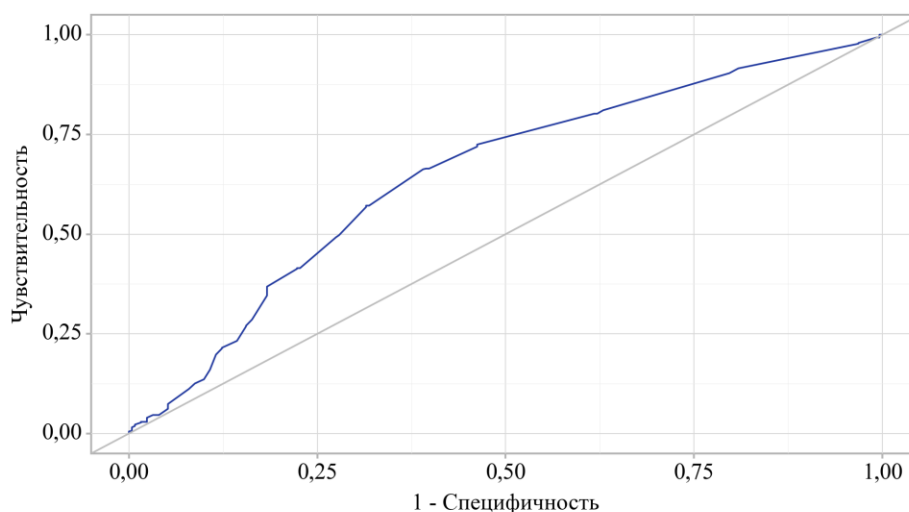


**Рисунок 3.6** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности послеоперационных осложнений от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери является статистически значимым предиктором несостоятельности ПДА ( $\text{AUC}=0,622$ ; 95% ДИ: 0,565 – 0,679,  $p<0,001$ ). Пороговым уровнем кровопотери был 700 мл и выше, при котором несостоятельность ПДА прогнозировалось с 60,8% чувствительностью и 60,4% специфичностью (Рисунок 3.7).

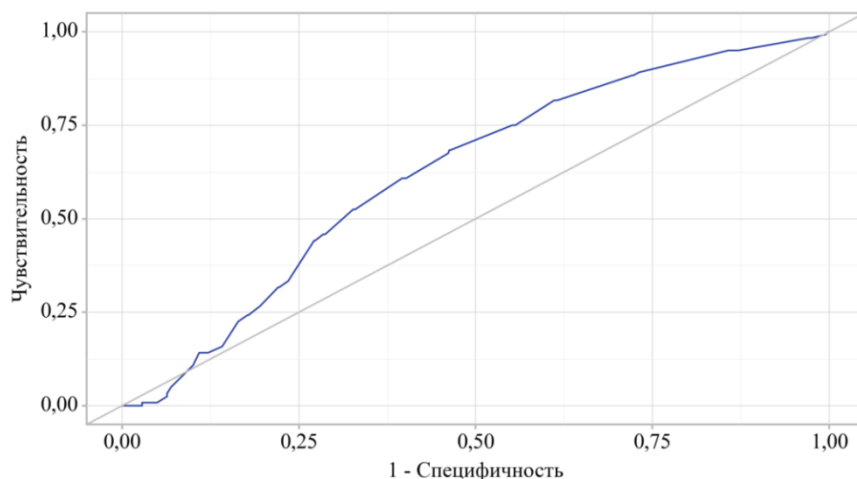


**Рисунок 3.7** – ROC-кривая, характеризующая зависимость несостоятельности ПДА от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери был статистически значимым предиктором несостоятельности БДА (AUC=0,632; 95% ДИ: 0,556 – 0,708,  $p < 0,001$ ). Несостоятельность БДА прогнозировалась при значении кровопотери 600 мл и выше с 71,4% чувствительностью и 52,6% специфичностью (Рисунок 3.8).

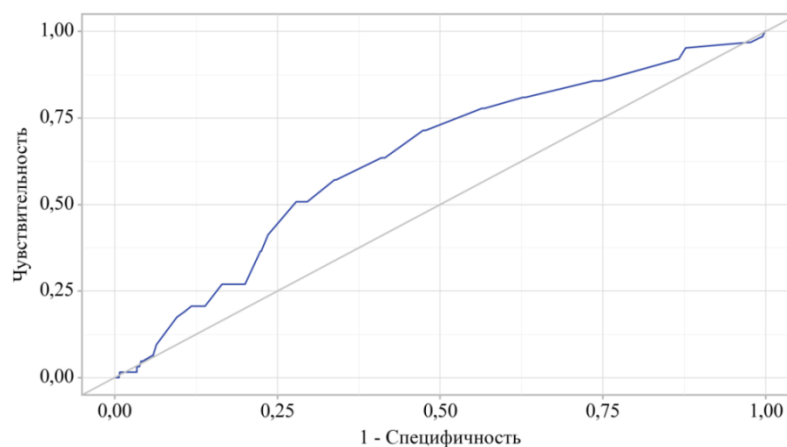


**Рисунок 3.8** – ROC-кривая, характеризующая зависимость несостоятельности БДА от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери является статистически значимым предиктором панкреатического свища (AUC=0,548; 95% ДИ: 0,504 – 0,593,  $p = 0,032$ ). ПС прогнозировался при значении кровопотери 560 мл и выше данной величины с 58,9% чувствительностью и 54,1% специфичностью (Рисунок 3.9).

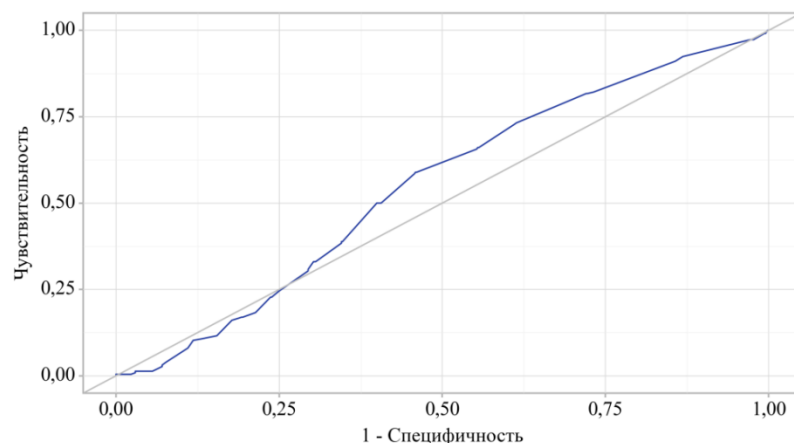


**Рисунок 3.9** – ROC-кривая, характеризующая зависимость развития панкреатического свища от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери является статистически значимым предиктором кровотечения из язв желудка ( $AUC=0,653$ ; 95% ДИ: 0,568 – 0,739,  $p<0,001$ ). Язвенные кровотечения прогнозировались при значении кровопотери 750 мл и выше с 65,8% чувствительностью и 61,2% специфичностью (Рисунок 3.10).

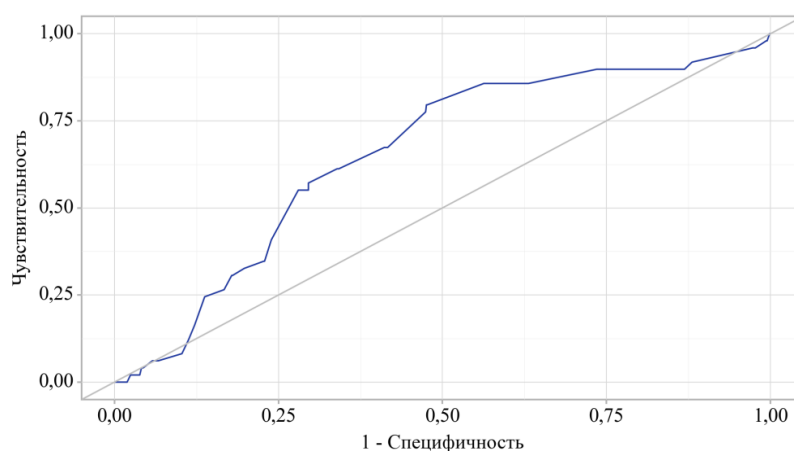


**Рисунок 3.10** – ROC-кривая, характеризующая зависимость развития язвенных желудочных кровотечений от объема интраоперационной кровопотери

Кровопотеря является статистически значимым предиктором развития гастростаза ( $AUC=0,643$ ; 95% ДИ: 0,604 – 0,683,  $p<0,001$ ) (Рисунок 3.11).

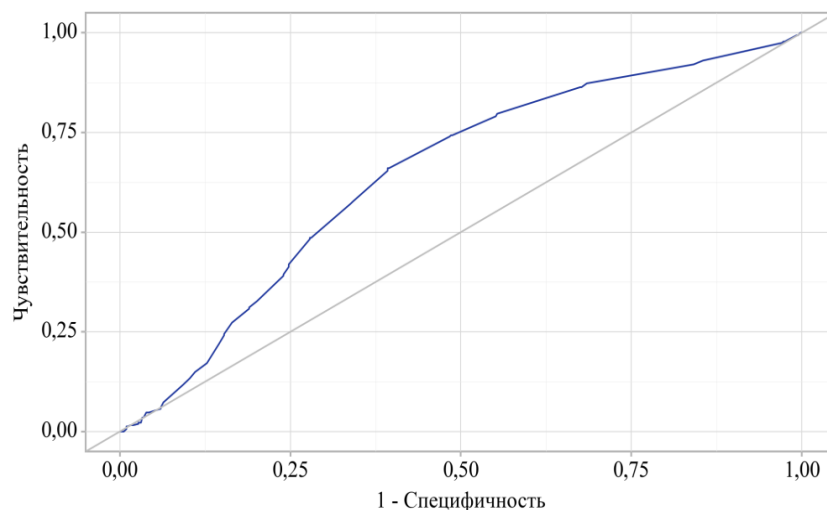


**Рисунок 3.11** – ROC-кривая, характеризующая зависимость развития гастростаза от объема интраоперационной кровопотери

Гастростаз прогнозировался при значении кровопотери 560 мл и выше данной величины с 66,0% чувствительностью и 60,7% специфичностью.

Кровопотеря во время была статистически значимым предиктором послеоперационной летальности ( $AUC=0,663$ ; 95% ДИ: 0,577 – 0,748,  $p<0,001$ ). При кровопотере 560 мл и выше прогнозировался риск летального исхода с 77,6% чувствительностью и 52,4% специфичностью (Рисунок 3.12).

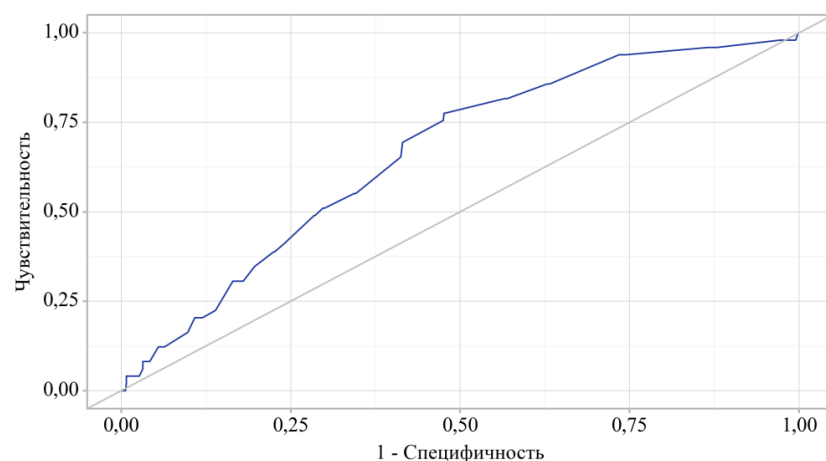


**Рисунок 3.12** – ROC-кривая, характеризующая зависимость послеоперационной летальности от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери не был статистически значимым предиктором развития панкреонекроза ( $AUC=0,571$ ; 95% ДИ: 0,451 – 0,692,  $p=0,231$ ), кишечного свища



(AUC=0,535; 95% ДИ: 0,408 – 0,663,  $p=0,582$ ), внутрибрюшного абсцесса (AUC=0,584; 95% ДИ: 0,481 – 0,686,  $p=0,097$ ), кровотечений из зоны операции после операции (AUC=0,511; 95% ДИ: 0,434 – 0,588,  $p=0,778$ ) и релапаротомии (AUC=0,559; 95% ДИ: 0,475 – 0,643,  $p=0,159$ ).

Далее анализированы непосредственные исходы в зависимости от гистогенеза опухоли. С этой целью мы раздели всех больных на две группы: рак головки поджелудочной железы (N=469) и не рак головки поджелудочной железы (n=363). При протоковом раке ГПЖ значимо реже наблюдались несостоятельность ПДА ( $p<0,001$ ), панкреонекроз ( $p<0,001$ ), панкреатический свищ ( $p<0,001$ ), внутрибрюшной абсцесс ( $p < 0,001$ ), также у них реже проводилась релапаротомия ( $p=0,024$ ) и был ниже уровень общей послеоперационной летальности ( $p=0,01$ ) и на фоне панкреатического свища ( $p<0,001$ ) (Таблица 3.22).

**Таблица 3.22** – Факторы послеоперационных осложнений у больных в группе ПДР в зависимости от гистогенеза опухоли

| Показатели, абс.(%)              | Гистогенез опухоли |                            | p      |
|----------------------------------|--------------------|----------------------------|--------|
|                                  | Рак ГПЖ<br>(N=469) | Опухоли вне ГПЖ<br>(N=363) |        |
| Clavien-Dindo                    |                    |                            |        |
| Класс 1-2                        | 177 (37,7)         | 97 (26,7)                  | <0,001 |
| Класс 3 и выше                   | 133 (28,4)         | 174 (47,9)                 |        |
| Несостоятельность ПДА            | 32 (6,9)           | 88 (24,2)                  | <0,001 |
| Несостоятельность БДА            | 28 (6,0)           | 35 (9,6)                   | 0,052  |
| Панкреонекроз                    | 3 (0,6)            | 21 (5,8)                   | <0,001 |
| Панкреатический свищ             | 73 (15,6)          | 151 (41,6)                 | <0,001 |
| Кишечный свищ                    | 8 (1,7)            | 13 (3,6)                   | 0,118  |
| Внутрибрюшной абсцесс            | 10 (2,2)           | 24 (6,6)                   | 0,001  |
| Кровотечение из области операции | 31 (6,7)           | 26 (7,2)                   | 0,786  |
| Кровотечение из язв желудка      | 32 (6,9)           | 17 (4,7)                   | 0,181  |
| Диарея                           | 9 (1,9)            | 11 (3,0)                   | 0,364  |
| Релапаротомия                    | 21 (4,5)           | 30 (8,3)                   | 0,024  |
| Пневмония                        | 16 (3,4)           | 11 (3,0)                   | 0,758  |
| Сахарный диабет                  | 34 (7,2)           | 24 (6,6)                   | 0,720  |
| Гастростаз                       | 172 (36,7)         | 143 (39,4)                 | 0,422  |
| Послеоперационная летальность    | 19 (4,1)           | 30 (8,3)                   | 0,010  |
| Летальность на фоне свища        | 6 (31,6)           | 25 (83,3)                  | <0,001 |

Далее изучены факторы риска послеоперационной летальности (Таблица 3.23).

**Таблица 3.23** – Факторы послеоперационной летальности у больных в группе ПДР

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) | Жив (N=783)     | Умер (N=49)     | p                             |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| Пол                                 |                 |                 | 0,398                         |
| Мужской                             | 351 (44,8)      | 25 (51,0)       |                               |
| Женский                             | 432 (55,2)      | 24 (49,0)       |                               |
| Возраст (ВОЗ)                       |                 |                 | 0,026<br>(старческий возраст) |
| Молодой                             | 62 (7,9)        | 1 (2,0)         |                               |
| Средний                             | 256 (32,7)      | 10 (20,4)       |                               |
| Пожилой                             | 423 (54,0)      | 31 (63,3)       |                               |
| Старческий                          | 42 (5,4)        | 7 (14,3)        |                               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 25 (22 – 28)    | 29 (26 – 32,5)  | <0,001                        |
| ECOG                                |                 |                 | 0,007                         |
| 0-1                                 | 578 (91,3)      | 28 (77,8)       |                               |
| 2-3                                 | 55 (8,7)        | 8 (22,2)        |                               |
| ASA                                 |                 |                 | 0,108                         |
| 1-2                                 | 538 (85,0)      | 27 (75,0)       |                               |
| 3                                   | 95 (15,0)       | 9 (25,0)        |                               |
| СД компенсированный                 | 85 (13,6)       | 8 (22,2)        | 0,148                         |
| СД субкомпенсированный              | 39 (6,2)        | 3 (8,3)         | 0,617                         |
| Ишемическая болезнь сердца          | 168 (26,9)      | 15 (41,7)       | 0,054                         |
| Стенокардия напряжения              | 110 (17,6)      | 12 (33,3)       | 0,018                         |
| Постинфарктный кардиосклероз        | 32 (5,1)        | 1 (2,8)         | 0,530                         |
| Нарушения ритма сердца              | 41 (6,6)        | 6 (16,7)        | 0,022                         |
| Цереброваскулярная болезнь          | 21 (3,4)        | 1 (2,8)         | 0,850                         |
| Гипертоническая болезнь             | 340 (54,5)      | 28 (77,8)       | 0,006                         |
| Ожирение                            | 114 (14,6)      | 17 (34,7)       | <0,001                        |
| Желтуха                             | 542 (69,2)      | 36 (73,5)       | 0,531                         |
| Поджелудочная железа                |                 |                 | 0,002                         |
| «Мягкая»                            | 365 (46,6)      | 34 (69,4)       |                               |
| «Плотная»                           | 418 (53,4)      | 15 (30,6)       |                               |
| Диаметр Вирсунгова протока, см      | 0,4 (0,2 – 0,5) | 0,3 (0,2 – 0,4) | 0,001                         |
| Резекция сосудов                    | 103 (12,3)      | 10 (8,8)        | 0,193                         |
| Разрешение желтухи                  |                 |                 | 0,208                         |
| ЧЧХС                                | 243 (63,6)      | 13 (50,0)       |                               |
| Стентирование                       | 139 (36,4)      | 13 (50,0)       |                               |

ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ЧЧХС – чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия

Как следует из таблицы 3.23, при однофакторном анализе факторами, достоверно влияющими на наступление летального исхода были: старческий возраст ( $p=0,026$ ), ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup> и более ( $p<0,001$ ), оценка в 2-3 балла по шкале ECOG ( $p=0,007$ ), наличие ИБС: НРС ( $p=0,022$ ), ГБ ( $p=0,006$ ), мягкая ПЖ ( $p=0,002$ ), диаметр ГПП 0,3 мм и менее ( $p=0,001$ ).

Учитывая полученные данные о достоверном влиянии старческого возраста на летальность, решено было изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с протоковым раком ГПЖ данной возрастной категории.

### **3.4. Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения в группах мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и панкреатодуоденальной резекции без резекции других органов**

Для определения уровня переносимости мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией решено было провести сравнение их непосредственных исходов с ближайшими результатами панкреатодуоденальных резекций без резекции смежных органов. Вполне обоснованно считать данный сравнительный анализ правомочным. Объясняется это тем, что непосредственные исходы операций в обеих группах определяются осложнениями со стороны культи поджелудочной железы. Кроме того, даже среди специалистов бытует мнение, что мультивисцеральные операции, включающие ПДР, в силу обширности, травматизма таких вмешательств и при возрастающей роли лекарственного лечения больных раком, должны быть исключены из клинической практики.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, оценкам риска по шкале ASA, частоте сердечно-сосудистых заболеваний и сахарному диабету. Достоверное различие выявлено по следующим показателям: больные в группе с МВО с ПДР чаще оценивались в 2-3 балла по шкале ECOG (34,7% против 9,4%,  $p<0,001$ ), у них реже встречалось ожирение ( $p=0,005$ ) и среди них было больше лиц молодого возраста ( $p<0,001$ ) (таблица 3.24).

**Таблица 3.24 – Клинико-демографических показателей больных в обеих группах**

| <b>Показатели, абс. (%) / Ме(Q1 - Q3)</b> | <b>МВО с ПДР (N=251)</b> | <b>ПДР (N=832)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------|----------|
| Пол                                       |                          |                    | 0,199    |
| Мужской                                   | 125 (49,8)               | 376 (45,2)         |          |
| Женский                                   | 126 (50,2)               | 456 (54,8)         |          |

Продолжение таблицы 3.24

|                                          |            |            |        |
|------------------------------------------|------------|------------|--------|
| Возраст по ВОЗ                           |            |            | <0,001 |
| Молодой                                  | 35 (13,9)  | 63 (7,6)   |        |
| Средний                                  | 95 (37,8)  | 266 (32,0) |        |
| Пожилой                                  | 97 (38,6)  | 454 (54,6) |        |
| Старческий                               | 24 (9,6)   | 49 (5,9)   |        |
| Локализация и гистогенез опухоли         |            |            | <0,001 |
| Рак головки поджелудочной железы         | 86 (34,3)  | 469 (56,4) |        |
| Рак ободочной кишки                      | 36 (14,3)  | 0          |        |
| НЭО головки поджелудочной железы         | 28 (11,2)  | 61 (7,3)   |        |
| Рак большого дуоденального сосочка       | 26 (10,4)  | 157 (18,9) |        |
| Рак желудка                              | 24 (9,6)   | 0 (0,0)    |        |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки         | 17 (6,8)   | 36 (4,3)   |        |
| Рак общего желчного протока              | 9 (3,6)    | 84 (10,3)  |        |
| Метастазы в головке поджелудочной железы | 8 (3,2)    | 15 (1,8)   |        |
|                                          | 7 (2,8)    | 2 (0,2)    |        |
| Рак желчных протоков и желчного пузыря   | 6 (2,4)    | 0 (0,0)    |        |
| Кистозный рак поджелудочной железы       | 3 (1,2)    | 0          |        |
| Рак почки                                | 1 (0,4)    | 0 (0,0)    |        |
| Саркома забрюшинная                      | 0 (0,0)    | 4 (0,5)    |        |
| IPMN-carcinoma                           | 0          | 4 (0,5)    |        |
| СППО головки поджелудочной железы        |            |            |        |
| Ожирение (ИМТ>30)                        | 22 (8,8)   | 131 (15,7) | 0,005  |
| PS ECOG                                  |            |            |        |
| 0                                        | 22 (8,8)   | 88 (13,2)  | <0,001 |
| 1                                        | 142 (56,6) | 518 (77,4) |        |
| 2                                        | 76 (30,3)  | 58 (8,7)   |        |
| 3                                        | 11 (4,4)   | 5 (0,7)    |        |
| ASA                                      |            |            |        |
| 1                                        | 9 (3,6)    | 15 (2,2)   | 0,488  |
| 2                                        | 201 (80,1) | 550 (82,2) |        |
| 3                                        | 41 (16,3)  | 104 (15,5) |        |
| СД компенсированный                      | 28 (11,2)  | 93 (14,1)  | 0,247  |
| СД субкомпенсированный                   | 13 (5,2)   | 42 (6,4)   | 0,506  |
| Стенокардия напряжения                   | 51 (20,3)  | 122 (18,5) | 0,522  |

Продолжение таблицы 3.24

|                                    |                 |                 |        |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Постинфарктный кардиосклероз       | 6 (2,4)         | 33 (5,0)        | 0,083  |
| Нарушение ритма сердца             | 23 (9,2)        | 47 (7,1)        | 0,301  |
| Цереброваскулярная болезнь         | 8 (3,2)         | 22 (3,3)        | 0,915  |
| Гипертоническая болезнь            | 123 (49,0)      | 368 (55,8)      | 0,068  |
| Кровотечение/анемия                | 96 (38,2)       | 85 (10,2)       | <0,001 |
| Опухолевый стеноз                  | 49 (19,5)       | 21 (2,5)        | <0,001 |
| Кишечный свищ/Абсцесс/Интоксикация | 26 (10,4)       | 5 (0,6)         | <0,001 |
| Механическая желтуха               | 120 (47,8)      | 578 (69,5)      | <0,001 |
| Диаметр ГПП, см                    | 0,3 (0,2 – 0,4) | 0,4 (0,2 – 0,5) | <0,001 |
| Поджелудочная железа               |                 |                 |        |
| «Мягкая»                           | 134 (53,4)      | 399 (48,0)      | 0,132  |
| «Плотная»                          | 117 (46,6)      | 433 (52,0)      |        |
| НАХТ                               | 24 (9,6)        | 200 (24)        | <0,001 |
| АХТ                                | 120 (47,8)      | 482 (57,9)      | 0,005  |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, ГПЖ – головка поджелудочной железы, IPMN – внутрипротоковая папиллиматозная муцинозная опухоль, СППО – солидная псевдопапиллярная опухоль, СД – сахарный диабет, ГПП – главный панкреатический протоко, НАХТ – неоадьюватная химиотерапия, АХТ – адьюватная химиотерапия

Как следует из таблицы 3.24, при сравнительном анализе осложнений первичной опухоли, в группе МВО с ПДР достоверно чаще встречалось кровотечение из опухоли с постгеморрагической анемией ( $p<0,001$ ), опухолевый стеноз желудка/двенадцатиперстной кишки/ободочной кишки ( $p<0,001$ ), внутренний кишечный свищ в области распада опухоли, вовлекающей ободочную и двенадцатиперстную кишку, с формированием параканкрозного абсцесса ( $p<0,001$ ). Одним из основных показателей данного сравнения, по нашему мнению, является то, что в обеих группах плотность поджелудочной железы, как один из основных факторов, определяющих непосредственные исходы, статистически не различалась ( $p=0,132$ ). В группе МВО с ПДР диаметр ГПП был достоверно меньше (0,3 (0,2 – 0,4) см против 0,4 (0,2 – 0,5), ( $p<0,001$ ).

В группе ПДР чаще наблюдалась механическая желтуха ( $p<0,001$ ). Основным способом купирования желтухи в обеих группах была чрескожная чреспеченочная холангиостомия (42,5 и 44,3%, соответственно), холецистостомия чаще проводилась в группе 2 (19,9% против 8,3%), билиодигестивный анастомоз чаще формировался в группе МВО с ПДР (26,7% против 9,2%,  $p<0,001$ ).

В группе пациентов, перенесших МВО с ПДР, диаметр панкреатического протока была достоверно меньше ( $p<0,001$ ), в то время как плотность железы значимо не отличалась в обеих группах. Как ранее нами было показано, данные два фактора являются независимыми предикторами развития послеоперационных осложнений в обеих группах.

Частота проведения НАХТ и АХТ была значимо выше в группе ПДР по сравнению с группой МВО с ПДР (24% против 9,6%,  $p<0,001$  и 57,9% против 47,8%,  $p=0,005$ , соответственно). Медиана курсов НАХТ была достоверно больше в группе 1 (6 (5-8) против 5 (4 - 6),  $p=0,038$ ), в то время как медиана курсов АХТ в обеих группах не имела статистических различий (4 (3 – 6) против 5 (4 – 6),  $p=0,253$ ).

В целом клинико-демографические показатели в группе больных МВО с ПДР выглядят хуже, за исключением более высокой частоты больных молодого возраста. Однако, следует отметить, что по частоте больных старческого возраста (ранее установлен, как значимый фактор послеоперационной летальности) группы не различались. Таким образом, проведения сравнительного анализа между группами больных ПДР и МВО с ПДР с целью установления переносимости мультивисцеральных операций вполне обоснованно, так по клинико-демографическим показателям преимуществ, в группе больных МВО с ПДР не было.

Было проведено общее сравнение непосредственных исходов в обеих группах. В группе МВО с ПДР достоверно чаще развивался внутрибрюшной абсцесс (10% против 4,1%,  $p<0,001$ ), послеоперационная пневмония (6,8% против 3,2%,  $p=0,013$ ), реже отмечался гастростаз (25,9% против 37,9%,  $p<0,001$ ). По большинству видов осложнений, в том числе со стороны культи поджелудочной железы, статистически значимых различий выявлено не было. Послеоперационная летальность в сравниваемых группах достоверно не различалась (7,2% против 5,9%,  $p=0,46$ ) (Таблица 3.25).

**Таблица 3.25 – Непосредственные исходы операций у больных в обеих группах**

| Осложнения, абс. (%)          | МВО с ПДР (N=251) | ПДР (N=832) | p      |
|-------------------------------|-------------------|-------------|--------|
| Clavien-Dindo                 |                   |             | 0,194  |
| 1-2                           | 68 (27,1)         | 274 (32,9)  |        |
| ≥3                            | 97 (38,6)         | 307 (36,9)  |        |
| Несостоятельность ПДА         | 37 (14,7)         | 120 (14,5)  | 0,928  |
| Несостоятельность БДА         | 21 (8,4)          | 63 (7,6)    | 0,698  |
| Панкреонекроз                 | 5 (2,0)           | 24 (2,9)    | 0,435  |
| Внутрибрюшной абсцесс         | 25 (10,0)         | 34 (4,1)    | <0,001 |
| Кровотечение из зоны операции | 13 (5,2)          | 57 (6,9)    | 0,335  |
| Кровотечение из язвы желудка  | 8 (3,2)           | 49 (5,9)    | 0,090  |

|                             |           |            |        |
|-----------------------------|-----------|------------|--------|
| Панкреатический свищ        |           |            | 0,179  |
| BL                          | 6 (2,4)   | 21 (2,5)   |        |
| Тип В                       | 43 (17,1) | 189 (22,7) |        |
| Тип С                       | 13 (5,2)  | 28 (3,4)   |        |
| Послеоперационная пневмония | 17 (6,8)  | 27 (3,2)   | 0,013  |
| Сахарный диабет             | 16 (6,4)  | 58 (7,0)   | 0,743  |
| Гастростаз                  | 65 (25,9) | 315 (37,9) | <0,001 |
| Релапаротомия               | 20 (8,0)  | 51 (6,1)   | 0,302  |
| Летальность                 | 18 (7,2)  | 49 (5,9)   | 0,460  |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Медиана продолжительности операции в первой и во второй группах составила: 295 (240 – 372) и 300 (240 – 352,5) мин.,  $p=0,42$ , соответственно. Интраоперационная кровопотеря – 600 (250 – 1500) и 500 (250 – 1000) мл,  $p=0,078$ , соответственно. Медиана продолжительности госпитального этапа после операции также не различалась: 19 (14 – 26) и 19 (15 – 27) койко-дней, соответственно ( $p=0,49$ ).

### 3.5. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции у больных старческого возраста

Учитывая то, что старческий возраст был независимым фактором послеоперационной летальности, решено подробно, изучить и представить результаты лечения пациентов данной возрастной категории. ПДР, в том числе в составе мультивисцеральных операций было выполнено у 73 больных старческого возраста. Медиана возраста составила 77 лет. Следует отметить, что 12 (16,4%) пациентов были 80 лет или старше, самому возрастному – 86 лет.

Клинико-демографические показатели приведены в таблице 3.26.

**Таблица 3.26** – Клинико-демографическая характеристика пациентов старческого возраста

| Показатели, абс %     | МВО с ПДР (n=24) | ПДР (n=49)   | p     |
|-----------------------|------------------|--------------|-------|
| Пол                   |                  |              |       |
| Мужской               | 8 (33,3)         | 22 (44,9)    | 0,449 |
| Женский               | 16 (66,7)        | 27 (55,1)    |       |
| ИМТ кг/м <sup>2</sup> | 23,5 (21 – 25)   | 26 (22 – 28) | 0,083 |

Продолжение таблицы 3.26

|                                    |           |           |        |
|------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Рак головки поджелудочной железы   | 10 (41,7) | 27 (55,1) | <0,001 |
| Рак большого дуоденального сосочка | 2 (8,3)   | 13 (26,5) |        |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки   | 1 (4,2)   | 5 (10,2)  |        |
| НЭО головки поджелудочной железы   | 0 (0,0)   | 1 (2,0)   |        |
| Рак желудка                        | 4 (16,7)  | 0 (0,0)   |        |
| Рак толстой кишки                  | 5 (20,8)  | 0 (0,0)   |        |
| Рак желчных путей                  | 2 (8,3)   | 3 (6,1)   |        |
| N0                                 | 11 (45,8) | 30 (61,2) | 0,213  |
| N+                                 | 13 (54,2) | 19 (38,8) |        |
| M                                  |           |           | 1,000  |
| 0                                  | 23 (95,8) | 48 (98,0) |        |
| 1                                  | 1 (4,2)   | 1 (2,0)   |        |
| ASA                                |           |           | 0,793  |
| 1-2                                | 15 (62,5) | 21 (58,3) |        |
| 3                                  | 9 (37,5)  | 15 (41,7) |        |
| PS ECOG                            |           |           | 0,002  |
| 0-1                                | 12 (50,0) | 32 (88,9) |        |
| 2-3                                | 12 (50,0) | 4 (11,1)  |        |
| СД компенсированный                | 5 (14,3)  | 3 (12,5)  | 1,000  |
| СД субкомпенсированный             | 3 (8,6)   | 1 (4,2)   | 0,639  |
| Ишемическая болезнь сердца         | 21 (60,0) | 12 (50,0) | 0,447  |
| Стенокардия напряжения             | 9 (25,7)  | 9 (37,5)  | 0,395  |
| Нарушения ритма сердца             | 11 (31,4) | 5 (20,8)  | 0,552  |
| Цереброваскулярная болезнь         | 2 (5,7)   | 3 (12,5)  | 0,388  |
| Гипертоническая болезнь            | 32 (91,4) | 17 (70,8) | 0,074  |
| Ожирение                           | 6 (12,2)  | 2 (8,3)   | 1,000  |
| Анемия                             | 5 (10,2)  | 15 (62,5) | <0,001 |
| Опухолевый стеноз                  | 1 (2,0)   | 7 (29,2)  | 0,001  |
| Интоксикация/абсцесс               | 0 (0,0)   | 2 (8,3)   | 0,105  |
| Желтуха                            | 35 (71,4) | 11 (45,8) | 0,042  |
| Резекция вен                       | 5 (10,2)  | 3 (12,5)  | 1,000  |
| Поджелудочная железа               |           |           | 0,929  |
| «Мягкая»                           | 13 (54,2) | 26 (53,1) |        |
| «Плотная»                          | 11 (45,8) | 23 (46,9) |        |



Продолжение таблицы 3.26

|                     |           |           |       |
|---------------------|-----------|-----------|-------|
| Степень радикализма |           |           |       |
| R0                  | 23 (95,8) | 42 (85,7) | 0,412 |
| R1                  | 1 (4,2)   | 6 (12,2)  |       |
| R2                  | 0 (0,0)   | 1 (2,0)   |       |
| НАХТ                | 1 (4,2)   | 11 (22,4) | 0,089 |
| АХТ                 | 12 (50,0) | 23 (46,9) | 0,806 |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, СД – сахарный диабет, МВО – мультивисцеральная операция, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ВБВ – верхняя брыжеечная артерия, ВВ – воротная вена, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Из таблицы 3.26 следует, что ПДР, в том числе в составе мультивисцеральных операций у больных старческого возраста чаще выполнялась по поводу протокового рака ГПЖ – 37 (50,7%) и рака БДС – 15 (20,5%). Высокая частота оценки в класс 3 по шкале ASA (40%), объясняется частотой сопутствующей патологии: ИБС в виде стенокардии напряжения был у 18 (30,5%) больных, ПИКС – у восьми (13,6%), НРС – у 16 (27,1%). У 12 (20,3%) пациентов был компенсированный/субкомпенсированный СД.

У 24 (32,9%) из 73 больных панкреатодуоденальная резекция выполнялась в составе мультивисцеральных операций, а у восьми была резекция вен. У пяти (62,5%) больных подтверждена истинная инвазия опухоли в стенку.

Периоперационная химиотерапия проведена у 12 (16,4%) пациентов по следующим схемам: у восьми – FOLFIRINOX, у двоих – гемцитабин + абраксан и по одному – гемцитабин и GEMOX. Медиана курсов равна 5.

Адьювантная химиотерапия проведена у 35 (47,9%). Схемы были следующими: у 13 – капецтабин, у 11 – GEMCAP, у шести – гемцитабин, у троих – XELOX, у одного – GEMOX, у одного – GEMNAB. Медиана курсов АХТ составила 3.

Непосредственные исходы операций у больных старческого возраста представлены в таблице 3.27.

Как следует из таблицы 3.27, осложнения после операции развились у 46 (63%) больных, у 25 (34,2%) класса 3 и выше по Clavien – Dindo. Частота несостоятельности анастомозов: ПДА – 15,1% и БДА – 12,3%. Панкреатические свищи разных типов развились у 24,7 % оперированных. Частоты панкреатических свищей: В – 12,3 %, С – 9,6%. После операции умерло 9 больных. Таким образом, послеоперационная летальность составила 12,3%

**Таблица 3.27** – Непосредственные исходы операций у больных старческого возраста

| Показатели                                       | N  | %    | 95% ДИ      |
|--------------------------------------------------|----|------|-------------|
| Clavien-Dindo                                    |    |      |             |
| Класс 1-2                                        | 21 | 28,8 | 18,8 – 40,6 |
| Класс 3 ≤                                        | 25 | 34,2 | 23,5 – 46,3 |
| Несостоятельность панкреадигестивного анастомоза | 11 | 15,1 | 7,8 – 25,4  |
| Несостоятельность билиодигестивного анастомоза   | 9  | 12,3 | 5,8 – 22,1  |
| Панкреонекроз                                    | 5  | 6,8  | 2,3 – 15,3  |
| Кишечный свищ                                    | 4  | 5,5  | 1,5 – 13,4  |
| Внутрибрюшной абсцесс                            | 5  | 6,8  | 2,3 – 15,3  |
| Кровотечение в зоне операции                     | 5  | 6,8  | 2,3 – 15,3  |
| Кровотечение из язв желудка                      | 2  | 2,7  | 0,3 – 9,5   |
| Панкреатический свищ                             |    |      |             |
| BL                                               | 2  | 2,7  | 0,3 – 9,5   |
| Тип В                                            | 9  | 12,3 | 5,8 – 22,1  |
| Тип С                                            | 7  | 9,6  | 3,9 – 18,8  |
| Релапаротомия                                    | 7  | 9,6  | 3,1 – 17    |
| Пневмония                                        | 8  | 11   | 4,9 – 20,5  |
| Сахарный диабет                                  | 8  | 11   | 4,9 – 20,5  |
| Гастростаз                                       | 27 | 37   | 26 – 49,1   |
| Послеоперационная летальность                    | 9  | 12,3 | 5,8 – 22,1  |

Далее проанализированы факторы риска развития панкреатического свища и несостоятельности ПДА, как основных и самых частых осложнений ПДР у больных старческого возраста (Таблицы 3.28).

**Таблица 3.28** – Факторы риска развития несостоятельности ПДА у больных старческого возраста, перенесших ПДР и ПДР в составе мультивисцеральных операций

| Факторы, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) | Несостоятельность ПДА |             | P     |
|----------------------------------|-----------------------|-------------|-------|
|                                  | Нет (N=62)            | Есть (N=11) |       |
| Пол                              |                       |             |       |
| Мужской                          | 23 (37,1)             | 7 (63,6)    | 0,182 |
| Женский                          | 39 (62,9)             | 4 (36,4)    |       |
| Возраст (полных лет)             | 77 (75,5 – 78,5)      |             | 0,402 |

Продолжение таблицы 3.28

|                                    |           |            |       |
|------------------------------------|-----------|------------|-------|
| Локализация опухоли                |           |            |       |
| Рак головки поджелудочной железы   | 35 (56,5) | 2 (18,2)   | 0,141 |
| Рак большого дуоденального сосочка | 10 (16,1) | 5 (45,5)   |       |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки   | 4 (6,5)   | 2 (18,2)   |       |
| НЭО головки поджелудочной железы   | 1 (1,6)   | 0 (0,0)    |       |
| Рак желудка                        | 3 (4,8)   | 1 (9,1)    |       |
| Рак толстой кишки                  | 5 (8,1)   | 0 (0,0)    |       |
| Рак желчных протоков               | 4 (6,5)   | 1 (9,1)    |       |
| Гистогенез опухоли                 |           |            |       |
| Рак головки поджелудочной железы   | 35 (56,5) | 2 (18,2)   | 0,024 |
| Иной гистогенез                    | 27 (43,5) | 9 (81,8)   |       |
| СД компенсированный                | 6 (12,2)  | 2 (20,0)   | 0,613 |
| СД субкомпенсированный             | 3 (6,1)   | 1 (10,0)   | 0,534 |
| Ишемическая болезнь сердца         | 30 (61,2) | 3 (30,0)   | 0,089 |
| Стенокардия напряжения             | 17 (34,7) | 1 (10,0)   | 0,154 |
| Постинфарктный кардиосклероз       | 6 (12,2)  | 2 (20,0)   | 0,613 |
| Нарушения ритма сердца             | 12 (24,5) | 4 (40,0)   | 0,436 |
| Цереброваскулярная болезнь         | 5 (10,2)  | 0 (0,0)    | 0,577 |
| Гипертоническая болезнь            | 39 (79,6) | 10 (100,0) | 0,186 |
| Ожирение                           | 7 (11,3)  | 1 (9,1)    | 1,000 |
| N+                                 | 29 (46,8) | 3 (27,3)   | 0,328 |
| M                                  | 60 (96,8) | 11 (100,0) | 1,000 |
| 0                                  | 2 (3,2)   | 0 (0,0)    |       |
| 1                                  |           |            |       |
| ECOG                               |           |            |       |
| 0-1                                | 36 (72,0) | 8 (80,0)   | 0,715 |
| 2-3                                | 14 (28,0) | 2 (20,0)   |       |
| ASA                                |           |            |       |
| 1-2                                | 30 (60,0) | 6 (60,0)   | 1,000 |
| 3                                  | 20 (40,0) | 4 (40,0)   |       |
| Анемия                             | 16 (25,8) | 4 (36,4)   | 0,479 |
| Опухолевый стеноз                  | 6 (9,7)   | 2 (18,2)   | 0,598 |
| Желтуха                            | 39 (62,9) | 7 (63,6)   | 1,000 |

Продолжение таблицы 3.28

|                                |           |                  |       |
|--------------------------------|-----------|------------------|-------|
| Степень радикализма            |           |                  |       |
| R0                             | 54 (87,1) | 11 (100,0)       | 0,451 |
| R1                             | 7 (11,3)  | 0 (0,0)          |       |
| R2                             | 1 (1,6)   | 0 (0,0)          |       |
| МВО с ПДР                      | 22 (35,5) | 2 (18,2)         | 0,320 |
| НАХТ                           | 12 (19,4) | 0 (0,0)          | 0,192 |
| «Плотная» поджелудочная железа | 33 (53,2) | 1 (9,1)          | 0,008 |
| Резекция вен                   | 8 (12,9)  | 0 (0,0)          | 0,598 |
| Диаметр Вирсунгова протока, см | 0,20      | 0,20 – 0,40      | 0,079 |
| Время операции (минут)         | 260,00    | 230,00 – 315,00  | 0,599 |
| Кровопотеря (мл)               | 800,00    | 550,00 – 1500,00 | 0,008 |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, СД – сахарный диабет, МВО – мультивисцеральная операция, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 3.28, независимыми факторами развития несостоятельности НПДА были плотность железы ( $p=0,008$ ), кровопотеря 800 мл и выше ( $p=0,008$ ), другой гистогенез опухоли, кроме протокового рака ГПЖ ( $p=0,024$ ). Шансы несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза были выше в 5,8 раза у пациентов не протоковым раком ГПЖ (95% ДИ: 1,163 – 29,251).

Как следует из таблицы 3.29, факторами развития панкреатического свища были плотность поджелудочной железы ( $p<0,001$ ), диаметр ГПП 0,2см и менее ( $p=0,008$ ), уровень интраоперационной кровопотери 700 мл и более ( $p=0,04$ ), другой гистогенез опухоли, кроме протокового рака ГПЖ ( $p=0,013$ ).

**Таблица 3.29** – Факторы риска развития панкреатического свища у больных старческого возраста, перенесших ПДР, включая ПДР в составе МВО

| Показатели, Факторы, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) | Панкреатический свищ |             | p     |
|----------------------------------------------|----------------------|-------------|-------|
|                                              | Нет (N=56)           | Есть (N=17) |       |
| Пол                                          |                      |             | 0,101 |
| Мужской                                      | 20 (35,7)            | 10 (58,8)   |       |
| Женский                                      | 36 (64,3)            | 7 (41,2)    |       |
| Возраст (полных лет)                         | 77 (75 – 78)         |             | 0,878 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>         | 25,5 (23,75 – 28,25) |             | 0,056 |

Продолжение таблицы 3.29

|                                    |           |            |       |
|------------------------------------|-----------|------------|-------|
| Локализация опухоли                |           |            | 0,055 |
| Рак головки поджелудочной железы   | 33 (58,9) | 4 (23,5)   |       |
| Рак большого дуоденального сосочка | 8 (14,3)  | 7 (41,2)   |       |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки   | 4 (7,1)   | 2 (11,8)   |       |
| НЭО головки поджелудочной железы   | 1 (1,8)   | 0 (0,0)    |       |
| Рак желудка                        | 2 (3,6)   | 2 (11,8)   |       |
| Рак толстой кишки                  | 5 (8,9)   | 0 (0,0)    |       |
| Рак желчных путей                  | 3 (5,4)   | 2 (11,8)   |       |
| Гистогенез опухоли                 |           |            | 0,013 |
| Рак головки поджелудочной железы   | 33 (58,9) | 4 (23,5)   |       |
| Иной гистогенез                    | 23 (41,1) | 13 (76,5)  |       |
| СД компенсированный                | 5 (11,6)  | 3 (18,8)   | 0,670 |
| СД субкомпенсированный             | 1 (2,3)   | 3 (18,8)   | 0,057 |
| Ишемическая болезнь сердца         | 25 (58,1) | 8 (50,0)   | 0,769 |
| Стенокардия напряжения             | 14 (32,6) | 4 (25,0)   | 0,753 |
| Постинфарктный кардиосклероз       | 5 (11,6)  | 3 (18,8)   | 0,670 |
| Нарушение ритма сердца             | 11 (25,6) | 5 (31,2)   | 0,746 |
| Цереброваскулярная болезнь         | 4 (9,3)   | 1 (6,2)    | 1,000 |
| Гипертоническая болезнь            | 33 (76,7) | 16 (100,0) | 0,05  |
| Ожирение                           | 5 (8,9)   | 3 (17,6)   | 0,378 |
| N+                                 | 26 (46,4) | 6 (35,3)   | 0,578 |
| M1                                 | 2 (3,6)   | 0 (0,0)    | 1,000 |
| PS ECOG                            | 31 (70,5) | 13 (81,2)  | 0,520 |
| 0-1                                | 13 (29,5) | 3 (18,8)   |       |
| 2-3                                |           |            |       |
| ASA                                | 27 (61,4) | 9 (56,2)   | 0,771 |
| 1-2                                | 17 (38,6) | 7 (43,8)   |       |
| 3                                  |           |            |       |
| Анемия                             | 15 (26,8) | 5 (29,4)   | 1,000 |
| Опухолевый стеноз                  | 5 (8,9)   | 3 (17,6)   | 0,378 |
| Желтуха                            | 36 (64,3) | 10 (58,8)  | 0,777 |
| Степень радикализма                | 48 (85,7) | 17 (100,0) | 0,256 |
| R0                                 | 7 (12,5)  | 0 (0,0)    |       |
| R1                                 | 1 (1,8)   | 0 (0,0)    |       |
| R2                                 |           |            |       |

Продолжение таблицы 3.29

|                                |                  |          |        |
|--------------------------------|------------------|----------|--------|
| Неoadьюватная химиотерапия     | 11 (19,6)        | 1 (5,9)  | 0,273  |
| МВО с ПДР                      | 20 (35,7)        | 4 (23,5) | 0,395  |
| «Плотная» поджелудочная железа | 33 (58,9)        | 1 (5,9)  | <0,001 |
| Резекция вен                   | 7 (12,5)         | 1 (5,9)  | 0,672  |
| Диаметр ГПП, см                | 0,2 (0,2 – 0,3)  |          | 0,008  |
| Время операции (минут)         | 270 (255 – 300)  |          | 0,809  |
| Кровопотеря (мл)               | 700 (300 – 1300) |          | 0,040  |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, СД – сахарный диабет, МВО – мультивисцеральная операция, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ГПП – главный панкреатический проток

Учитывая наличие тенденции влияния локализации опухоли на риски развития ПС ( $p=0,055$ ), решено проанализировать дополнительно шансы с 95% ДИ (Рисунок 3.13).

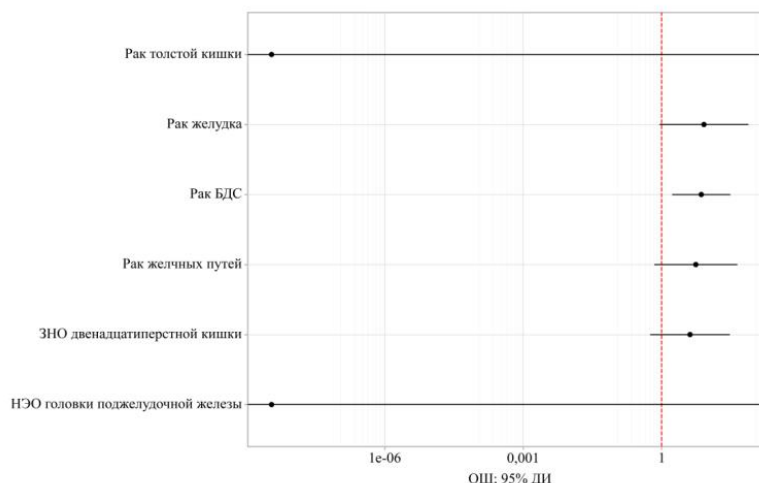


**Рисунок 3.13** – Локализация опухоли как фактор риска панкреатического свища у больных старческого возраста

Оказалось, что после операций по поводу рака БДС, достоверно чаще возникал ПС (AOR 7,219; 95% ДИ (1,692 – 30,815),  $p=0,008$ ).

Семь (77,8%) из девяти умерших были повторно оперированы из-за осложнений после операции. Факторы риска послеоперационной летальности представлены в таблице 3.30.

Как следует из таблицы 3.30, релапаротомия значимо влияла на риск наступления послеоперационной летальности (77,8% против 0%,  $p<0,001$ ). Самым частым показанием для повторных операций были осложнения со стороны культи поджелудочной железы, которые развились у шести из семи умерших больных. Один больной умер от последствий перфорации культи желудка. Двое больных (22,2%) из девяти умерли от сердечно-сосудистых осложнений: острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии.

**Таблица 3.30** – Факторы риска послеоперационной летальности у больных старческого возраста

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) /<br>M ± SD (95% ДИ) | Послеоперационная летальность |          | P     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|----------|-------|
|                                                          | Жив (N=64)                    | Умер (9) |       |
| Пол                                                      |                               |          |       |
| Мужской                                                  | 26 (40,6)                     | 4 (44,4) | 1,000 |
| Женский                                                  | 38 (59,4)                     | 5 (55,6) |       |
| Возраст (полных лет)                                     | 79 (77 – 82)                  |          | 0,038 |
| Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )                   | 26,71 ± 4,72 (22,35 – 31,08)  |          | 0,151 |
| Локализация опухоли                                      |                               |          |       |
| Рак головки поджелудочной железы                         | 34 (53,1)                     | 3 (33,3) | 0,778 |
| Рак большого дуоденального сосочка                       | 12 (18,8)                     | 3 (33,3) |       |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки                         | 5 (7,8)                       | 1 (11,1) |       |
| НЭО головки поджелудочной железы                         | 1 (1,6)                       | 0 (0,0)  |       |
| Рак желудка                                              | 3 (4,7)                       | 1 (11,1) |       |
| Рак толстой кишки                                        | 5 (7,8)                       | 0 (0,0)  |       |
| Рак желчных путей                                        | 4 (6,2)                       | 1 (11,1) |       |
| СД компенсированный                                      | 6 (11,5)                      | 2 (28,6) | 0,238 |
| СД субкомпенсированный                                   | 4 (7,7)                       | 0 (0,0)  | 1,000 |
| Ишемическая болезнь сердца                               | 29 (55,8)                     | 4 (57,1) | 1,000 |
| Стенокардия напряжения                                   | 15 (28,8)                     | 3 (42,9) | 0,664 |
| Постинфарктный кардиосклероз                             | 7 (13,5)                      | 1 (14,3) | 1,000 |
| Нарушение ритма сердца                                   | 12 (23,1)                     | 4 (57,1) | 0,078 |
| Цереброваскулярная болезнь                               | 4 (7,7)                       | 1 (14,3) | 0,481 |
| Гипертоническая болезнь                                  | 43 (82,7)                     | 6 (85,7) | 1,000 |
| Ожирение                                                 | 6 (9,4)                       | 2 (22,2) | 0,255 |
| N                                                        |                               |          |       |
| 0                                                        | 29 (45,3)                     | 3 (33,3) | 0,722 |
| +                                                        |                               |          |       |
| M                                                        |                               |          |       |
| 0                                                        | 2 (3,1)                       | 0 (0,0)  | 1,000 |
| 1                                                        |                               |          |       |

Продолжение таблицы 3.30

|                                |                  |          |        |
|--------------------------------|------------------|----------|--------|
| PS ECOG                        |                  |          |        |
| 0-1                            | 40 (75,5)        | 4 (57,1) | 0,370  |
| 2-3                            | 13 (24,5)        | 3 (42,9) |        |
| ASA                            |                  |          |        |
| 1-2                            | 33 (62,3)        | 3 (42,9) | 0,422  |
| 3                              | 20 (37,7)        | 4 (57,1) |        |
| Анемия                         | 16 (25,0)        | 4 (44,4) | 0,246  |
| Опухолевый стеноз              | 7 (10,9)         | 1 (11,1) | 1,000  |
| Желтуха                        | 39 (60,9)        | 7 (77,8) | 0,470  |
| Степень радикализма            |                  |          |        |
| R0                             | 57 (89,1)        | 8 (88,9) | 0,921  |
| R1                             | 6 (9,4)          | 1 (11,1) |        |
| R2                             | 1 (1,6)          | 0 (0,0)  |        |
| Неoadьювантная химиотерапия    | 12 (18,8)        | 0 (0,0)  | 0,339  |
| МВО с ПДР                      | 22 (34,4)        | 2 (22,2) | 0,708  |
| «Плотная» поджелудочная железа | 32 (50,0)        | 2 (22,2) | 0,162  |
| Резекция вен                   | 8 (12,5)         | 0 (0,0)  | 0,584  |
| Несостоятельность ПДА          | 5 (7,8)          | 6 (66,7) | <0,001 |
| Несостоятельность БДА          | 5 (7,8)          | 4 (44,4) | 0,011  |
| Панкреонекроз                  | 0 (0,0)          | 5 (55,6) | <0,001 |
| Панкреатический свищ           | 10 (15,6)        | 7 (77,8) | <0,001 |
| Кишечный свищ                  | 2 (3,1)          | 2 (22,2) | 0,072  |
| Внутрибрюшной абсцесс          | 3 (4,7)          | 2 (22,2) | 0,112  |
| Кровотечение из зоны операции  | 0 (0,0)          | 5 (55,6) | <0,001 |
| Кровотечение из язв желудка    | 1 (1,6)          | 1 (11,1) | 0,233  |
| Релапаротомия                  | 0 (0,0)          | 6 (66,7) | <0,001 |
| Сахарный диабет после операции | 7 (10,9)         | 1 (11,1) | 1,000  |
| Гастростаз                     | 21 (32,8)        | 6 (66,7) | 0,068  |
| Диаметр ГПП, протока (см)      | 0,2 (0,1 – 0,5)  |          | 0,072  |
| Время операции (минут)         | 260 (230 – 270)  |          | 0,638  |
| Кровопотеря (мл)               | 800 (700 – 1300) |          | 0,032  |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, СД – сахарный диабет, МВО – мультивисцеральная операция, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ПДА – панкреатодигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, ГПП – главный панкреатический проток



При дальнейшем анализе причин летальности было выявлено, что возраст 79 лет (77 – 82) и старше,  $p=0,038$ , объем кровопотери 800 мл и более (700 – 1300),  $p=0,032$ , несостоятельность ПДА (66,7% против 7,8%,  $p<0,001$ ), несостоятельность БДА (44,4 против 7,8%,  $p=0,011$ ), аррозивные кровотечения в зоне операции (55,6% против 0%,  $p<0,001$ ) являются значимыми факторами наступления послеоперационной летальности.

Из общей группы больных старческого возраста более подробного анализа требуют пациенты, которым операция выполнялась МВО с ПДР.

Проведен сравнительный анализ непосредственных исходов МВО с ПДР и ПДР, по результатам которого в непосредственных исходах статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 3.31).

**Таблица 3.31** – Сравнительный анализ непосредственных исходов у больных старческого возраста после МВО с ПДР и ПДР

| Показатели, абс. (%)                | ПДР (N=49) | МВО с ПДР (N=24) | p    |
|-------------------------------------|------------|------------------|------|
| Clavien-Dindo                       |            |                  |      |
| Класс 1-2                           | 14 (28,6)  | 7 (29,2)         | 0,9  |
| Класс 3 ≤                           | 17 (34,7)  | 8 (33,3)         |      |
| Несостоятельность ПДА               | 9 (18,4)   | 2 (8,3)          | 0,3  |
| Несостоятельность БДА               | 5 (10,2)   | 4 (16,7)         | 0,4  |
| Панкреонекроз                       | 5 (10,2)   | 0                | 0,16 |
| Кишечный свищ                       | 2 (4,1)    | 2 (8,3)          | 0,5  |
| Внутрибрюшной абсцесс               | 2 (4,1)    | 3 (12,5)         | 0,3  |
| Кровотечение в зоне операции        | 4 (8,2)    | 1 (4,2)          | 1,0  |
| Кровотечение из язв желудка         | 2 (4,1)    | 0                | 1,0  |
| Панкреатический свищ                |            |                  | 0,5  |
| VL                                  | 1 (2)      | 1 (4,2)          |      |
| Тип В                               | 7 (14,3)   | 2 (8,3)          |      |
| Тип С                               | 6 (12,2)   | 1 (4,2)          |      |
| Релапаротомия                       | 6 (12,2)   | 1 (4,2)          | 0,6  |
| Пневмония                           | 7 (14,3)   | 1 (4,2)          | 0,2  |
| Сахарный диабет                     | 4 (8,2)    | 4 (16,7)         | 0,4  |
| Гастростаз                          | 20 (40,8)  | 7 (29,2)         | 0,3  |
| Послеоперационная летальность       | 7 (14,3)   | 2 (8,3)          | 0,7  |
| Умер на фоне панкреатического свища | 6 (85,7)   | 1 (50)           | 0,4  |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, VL – biochemical leak

Как следует из таблицы 3.31, у пациентов старческого возраста после стандартных панкреатодуоденальных резекций чаще регистрировалась несостоятельность ПДА (18,4% против 8,3%,  $p=0,3$ ), панкреонекроз (10,2% против 0%,  $p=0,16$ ), панкреатический свищ типа С (12,2% против 4,2%,  $p=0,5$ ), также у них была выше частота релапаротомий (12,2% против 4,2%,  $p=0,6$ ) и выше был уровень общей послеоперационной летальности и летальности на фоне панкреатического свища (14,3% против 8,3%,  $p=0,7$  и 85,7% против 50%,  $p=0,4$ , соответственно), различия статистически не значимы.

Медиана продолжительности операции у больных старческого возраста составила 270 минут (230 – 310), медиана интраоперационной кровопотери 300 мл (200-700). Медиана послеоперационного койко-дня – 19 дней (14 – 29).

### 3.6. Заключение

В данной главе мы привели общую характеристику непосредственных исходов во всех группах с установлением независимых факторов послеоперационных осложнений и летальности. Провели сравнительный анализ основных клинико-демографических показателей и послеоперационных осложнений. Таким образом, на основании проведенного анализа решена вторая задача диссертационной работы.

1. Одним из основных вопросов этой главы было установить переносимость МВО с ПДР. Исходя из полученных результатов, правомочно говорить, что мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, являются хирургическими вмешательствами, которые сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений 38,6% (класса 3 и выше по Clavien-Dindo) и летальностью – 7,2% [21].

2. Установлены клинико-функциональные особенности больных. Больные в группе, мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией значимо чаще оценивались в 2-3 балла по шкале ECOG ( $p<0,001$ ). Объясняется это тем, что в данной группе отмечается высокая частота осложненного течения опухолевого процесса, что затрудняет или даже исключает возможность проведения периоперационной химиотерапии. Что подтверждается меньшей частотой проведения НАХТ в группе МВО с ПДР при сравнении с группой ПДР (9,6% против 24%,  $p<0,001$ ). Данные больные часто требуют срочной госпитализации в стационар и выполнения хирургического лечения с целью купирования осложнений, что делает операцию единственно возможным вариантом первого этапа специализированного противоопухолевого лечения. В группе МВО с ПДР функциональный класс по шкале ASA и физическое состояние по ECOG не являются независимыми прогностическим факторами непосредственных исходов МВО с ПДР, тогда как ожирение ( $p=0,026$ ), ИБС:ПИКС ( $p=0,008$ ) достоверно повышают риск

развития осложнений класса Clavien-Dindo  $\geq 3$ , а возраст 79 лет и старше ( $p=0,038$ ) и наличие сахарного диабета ( $p=0,002$ ) значимо повышают вероятность летального исхода. Осложнения со стороны культы ПЖ определяют послеоперационное течение у больных в группе МВО с ПДР и ПДР, а **плотность культы ПЖ и диаметр ГПП** являются основными независимыми факторами, определяющими данные осложнения [11].

3. Для определения переносимости данных операций было решено сопоставить полученные результаты с непосредственными исходами в группе ПДР, так как основные причины осложнения и летальности в обеих группах обусловлены культей поджелудочной железы. Были получены сопоставимые результаты по уровню осложнений класса 3 и выше (38,6% против 36,8%,  $p=0,194$ ) и летальности (7,2% против 5,9%,  $p=0,46$ ) в обеих группах, что позволяет в целом говорить о приемлемой переносимости данных сложных и травматичных оперативных вмешательств, при условии их выполнения в специализированных центрах [21].

4. Панкреатодуоденальная резекция, в том числе в составе мультивисцеральных операций **у больных старческого возраста** сопровождаются высокой частотой послеоперационной летальности (12,3%) даже при выполнении в условиях специализированных центров [29].

## **ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ИСХОДЫ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ В СОСТАВЕ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ХАРАКТЕРА И ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ**

В главе 2 было показано, что структура мультिवисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией весьма разнородна в зависимости от характера и объема операции: резецированных/удаленных органов, не входящих в стандартный объем ПДР, а также сосудистой венозной резекции.

В данном разделе будет изучено влияние характера резецированных/удаленных органов, наличия сосудистой резекции на риски развития послеоперационных осложнений и летальности. Отдельно изучены непосредственные исходы операций по поводу ПМСО, которым выполнена МВО с ПДР вместо двухэтапной операции.

### **4.1. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени**

Резекция печени была самой частой операцией, сопровождающей ПДР. В группе МВО с ПДР у 107 (42,6%) больных эти операции комбинировались с резекцией печени. Из них атипичные резекции печени – 66 (61,7%), анатомические резекции (сегментэктомия и бисегментэктомия) – 34 (13,5%), семь гемигепатэктомии (2,8%). Безусловно, семь пациентов с гепатопанкреатодуоденальной резекцией (ПДР с ГГЭ) нуждаются в отдельном детальном анализе в виду объема и травматичности операции.

Для дальнейшего анализа данные пациенты были разделены на следующие группы: ПДР с гемигепатэктомией (ПДР с ГГЭ) – 7 наблюдений; ПДР и иного объема резекции печени (атипичная резекция, сегментэктомия, бисегментэктомия) (ПДР с РП) – 100 наблюдений. В качестве сравнения выбраны больные, которым выполнена операция ПДР в стандартном объеме без резекции печени (ПДР) – 832 наблюдения.

Первым этапом анализированы результаты лечения больных, перенесших ПДР с ГГЭ. ПДР с ГГЭ выполнялась чаще по поводу НЭО ГПЖ – 2 наблюдения (28,6%), еще в двух случаях – при раке внепеченочных желчных протоков (28,6%). Гемигепатэктомия справа выполнена у пяти (71,4%) пациентов, у остальных двух – гемигепатэктомия слева. У пяти больных вмешательство в объеме ПДР с ГГЭ была запланирована до операции, тогда как у остальных двух (28,6%) – окончательный объем определялся во время операции. Расширение объема до ПДР с ГГЭ у первого пациента принималось в виду положительного края резекции желчных протоков, у второго – с забрюшинной нейрогенной саркомой (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1** – Характеристика опухолей и объем операций

| № | Локализация и гистогенез опухоли                                           | pTNM    | Объем операции                                    | N |
|---|----------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|---|
| 1 | Рак желчных протоков                                                       | T2N1M0  | ПДР + ГГЭ слева                                   | 1 |
| 2 | Метахронно – синхронные метастазы рака почки в головке ПЖ и печени         | T2N0M0  | ПДР + ГГЭ справа + резекция ободочной кишки       | 1 |
| 3 | Забрюшинная нейрогенная саркома                                            | T4N0M0  | ПДР + ГГЭ справа                                  | 1 |
| 4 | НЭО головки ПЖ. Метастазы в печени                                         | T3N0M1  | ПДР+ГГЭ справа                                    | 1 |
| 5 | Рак печеночного угла ободочной кишки с вращением в ДПК. Метастазы в печени | T4bN1M1 | ПДР + ГГЭ справа + ГГЭ слева + нефрэктомия справа | 1 |
| 6 | НЭО головки ПЖ. Метастазы в печени                                         | T3N1M1  | ПДР+ГГЭ справа + СЭ слева                         | 1 |
| 7 | Рак желчных протоков                                                       | T2N0M0  | ПДР + ГГЭ справа                                  | 1 |

ПЖ – поджелудочная железа, НЭО – нейроэндокринная опухоль, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ГГЭ – гемигепатэктомия, СЭ – сегментэктомия

Далее анализированы непосредственные исходы операций ПДР с ГГЭ (Таблица 4.2).

**Таблица 4.2** – Непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций с гемигепатэктомией

| Показатели                                         | N | %    | 95% ДИ      |
|----------------------------------------------------|---|------|-------------|
| Clavien-Dindo класс 3 и выше                       | 6 | 85,7 | 42,1 – 99,6 |
| Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза | 2 | 28,6 | 3,7 – 71,0  |
| Несостоятельность билиодигестивного анастомоза     | 1 | 14,3 | 0,4 – 57,9  |
| Внутрибрюшной абсцесс                              | 2 | 28,6 | 3,7 – 71,0  |
| Кровотечение в зоне операции                       | 1 | 14,3 | 0,4 – 57,9  |
| Кровотечение из язв желудка                        | 2 | 28,6 | 3,7 – 71,0  |
| Панкреатический свищ типа В                        | 3 | 42,9 | 9,9 – 81,6  |
| Пневмония                                          | 2 | 28,6 | 3,7 – 71,0  |
| Гастростаз                                         | 2 | 28,6 | 3,7 – 71,0  |
| Послеоперационная летальность                      | 1 | 14,3 | 0,4 – 57,9  |

Как следует из таблицы 4.2, после ПДР с ГГЭ у шести (85,7%) больных из семи развились осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo. У трех (42,9%) из семи больныхвился панкреатический свищ типа «В». Обращает на себя внимание высокая частота внутрибрюшных абсцессов (28,6%), пневмонии (28,6%) и язвенных желудочных кровотечений (28,6%).

При сравнении непосредственных исходов панкреатодуоденальных резекций с гемигепатэктомией с ближайшими результатами стандартных ПДР установлено, что осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo статистически значимо развивались у больных с ГГЭ (85,7% против 36,9%,  $p=0,026$ ). Важным видится результаты оценки шансов, по результатам которого выявлено, что риски желудочного язвенного кровотечения у больных с гемигепатэктомией оказались выше в 6,4 раза, по сравнению с пациентами после стандартной ПДР (ОШ 6,4; 95% ДИ: 1,202 – 33,571). Уровень летальности после ПДР с ГГЭ был выше, чем после стандартных ПДР (14,3% против 5,9%,  $p=0,35$ ), но разница не была статистически значима. Осложнения по каждому пациенту представлены в таблице 4.3.

**Таблица 4.3** – Послеоперационные осложнения и исход у каждого больного после панкреатодуоденальной резекции с гемигепатэктомией

| № | Развившиеся осложнения                                                                                                                                                          | Исход |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1 | Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза, панкреатический свищ типа В, внутрибрюшной абсцесс, кровотечение в области операции, кровотечение из язв желудка, пневмония | Жив   |
| 2 | Желудочное язвенное кровотечение, пневмония, гастростаз, острый инфаркт миокарда, печеночная недостаточность типа А                                                             | Умер  |
| 3 | Осложнений не было                                                                                                                                                              | Жив   |
| 4 | Асцит, гидроторакс, печеночная недостаточность типа А                                                                                                                           | Жив   |
| 5 | Несостоятельность билиодигестивного анастомоза, печеночная недостаточность типа А                                                                                               | Жив   |
| 6 | Несостоятельность панкреодигестивного анастомоза, панкреатический свищ типа В, внутрибрюшной абсцесс, гастростаз                                                                | Жив   |
| 7 | Панкреатический свищ типа В, анастомозит                                                                                                                                        | Жив   |

Необходимо отметить, что у каждого пациента сочеталось одновременно несколько осложнений, что представлено в таблице 4.3. У шести из семи больных развившиеся осложнения по Clavien–Dindo были 3 класса и выше (85,7%). Как было показано ранее, риски операций в объеме ПДР с ГГЭ обусловлены не только со стороны культи поджелудочной железы, но и печени, так как резецируется большой объем ее паренхимы. В этом аспекте отсутствие у больных после операции печеночной недостаточности класса В и С говорит о правильном отборе пациентов.

ПДР с ГГЭ сопровождалась значительным объемом кровопотери, медиана которого составила 5500 мл. Медиана госпитального периода после операции составила 29 дней.

Пациент №2 в раннем послеоперационном периоде умер от острого инфаркта миокарда. ПДР с ГГЭ у данного больного выполнялась по поводу метакронных метастазов рака почки в

печени и головке поджелудочной железы. Пациент №1 умер в позднем послеоперационном периоде (через 4 месяца). Причиной смерти у данного больного были рецидивирующий холангит и истощение. Пациенту №3 с забрюшинной опухолью ПДР с ГГЭ выполнялась по жизненным показаниям в виду осложненного течения опухоли в виде распада. Данный больной умер от прогрессирования опухоли через 6 месяцев. У пациентов №4 и № 7 удалось отследить поздний период до 5 месяцев после операции, далее информация отсутствует. За указанное время наблюдения признаков прогрессирования болезни выявлено не было. Пациент № 5 прожил 14 месяцев и умер от прогрессирования заболевания и осложнений опухоли. Время наблюдения за пациентом № 6 составило 29 месяцев, на момент последнего визита данных за рецидив заболевания выявлено не было. То есть из представленных данных следует, что двое больных (28,6 %) умерло от осложнений, непосредственно связанных с операцией [12].

Далее анализированы непосредственные исходы у больных после ПДР с РП (n=100), за исключением случаев ПДР с ГГЭ (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4** – Непосредственные исходы операций у больных послепанкреатодуоденальных резекций с резекцией печени и без резекции печени

| Показатели, абс.(%)           | ПДР с РП (N=100) | ПДР (N=832) | p     |
|-------------------------------|------------------|-------------|-------|
| Clavien-Dindo                 |                  |             | 0,210 |
| Класс 1-2                     | 26 (26,0)        | 274 (32,9)  |       |
| Класс 3 и выше                | 36 (36,0)        | 307 (36,9)  |       |
| Несостоятельность ПДА         | 14 (14,0)        | 120 (14,5)  | 0,891 |
| Несостоятельность БДА         | 8 (8,0)          | 63 (7,6)    | 0,892 |
| Панкреонекроз                 | 2 (2,0)          | 24 (2,9)    | 0,606 |
| Кишечный свищ                 | 2 (2,0)          | 21 (2,5)    | 0,743 |
| Внутрибрюшной абсцесс         | 10 (10,0)        | 34 (4,1)    | 0,009 |
| Кровотечение из зоны операции | 6 (6,0)          | 57 (6,9)    | 0,738 |
| Кровотечение из язв желудка   | 2 (2,0)          | 49 (5,9)    | 0,104 |
| Панкреатический свищ          |                  |             | 0,136 |
| VL                            | 1 (1,0)          | 21 (2,5)    |       |
| Тип В                         | 15 (15,0)        | 189 (22,7)  |       |
| Тип С                         | 6 (6,0)          | 28 (3,4)    |       |
| Диарея                        | 2 (2,0)          | 20 (2,4)    | 0,791 |
| Релапаротомия                 | 8 (8,0)          | 51 (6,1)    | 0,468 |
| Пневмония                     | 4 (4,0)          | 27 (3,2)    | 0,691 |
| Сахарный диабет               | 5 (5,0)          | 58 (7,0)    | 0,458 |

Продолжение таблицы 4.4

|                               |           |            |       |
|-------------------------------|-----------|------------|-------|
| Гастростаз                    | 27 (27,0) | 315 (37,9) | 0,033 |
| Послеоперационная летальность | 4 (4,0)   | 49 (5,9)   | 0,441 |

ПДА – панкреатодигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 4.4, по большинству показателей непосредственных исходов в сравниваемых группах статистически значимого различия выявлено не было. В группе больных после ПДР стандартном объеме реже развивался внутрибрюшной абсцесс (4,1% против 10,0%,  $p=0,009$ ). Шансы развития абсцесса в группе ПДР были ниже в 2,592 раза, по сравнению с группой ПДР с РП (ОШ=0,386; 95% ДИ: 0,184 – 0,807).

Гастростаз чаще развивался в группе ПДР без РП (37,9% против 27%,  $p=0,033$ ). Шансы гастростаза в группе ПДР без РП были выше в 1,647 раза, по сравнению с группой с РП, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,037 – 2,618).

Медиана продолжительности операции (260 минут (230 - 360) против 300 (240 - 360),  $p=0,233$ ), интраоперационной кровопотери (500 мл (200 – 1412) против 500 мл (250 - 1000),  $p=0,671$ ), длительности койко-дня (20 (15 - 28) против 19 (15 - 27),  $p=0,562$ ) у больных с резекцией и без резекции печени статистически не отличались.

Очевидно – экономная резекция печени в составе операции не ухудшает непосредственные исходы ПДР.

#### **4.2. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с резекцией ободочной кишки**

У 95 больных панкреатодуоденальная резекция комбинировалась резекцией толстой (РТК) кишки, что было вторым по частоте вмешательством в составе мультивисцеральной операции после резекции печени. Сравнительный анализ непосредственных исходов данных операций проведен с ближайшими результатами ПДР в стандартном объеме ( $n=832$ ). С целью детального анализа группа больных с ПДР и резекцией ободочной кишки разделена на две подгруппы. Первая – это больные раком ободочной кишки ( $n=42$ ), вторая – пациенты опухолью внекишечной локализации ( $n=53$ ). Вторую подгруппу составили больные раком ГПЖ ( $n=28$ ), метастатическим опухолями ГПЖ ( $n=6$ ), раком БДС ( $n=3$ ), раком желудка ( $n=5$ ), опухолями ДПК ( $n=4$ ), НЭО ГПЖ ( $n=2$ ), раком ДХ ( $n=2$ ), раком желчного пузыря ( $n=2$ ), раком почки ( $n=1$ ).

ПДР с резекцией толстой кишки были более продолжительными, чем ПДР в стандартном объеме (320 минут (250-410) против 300 минут (240-325),  $p=0,004$ ). При этом объем интраоперационной кровопотери в обеих группах была сопоставима ( $p=0,416$ ).



В группе больных ПДР с РТК, по сравнению с группой ПДР, достоверно выше была частота кишечного свища (6,3% против 2,5%,  $p=0,039$ ), внутрибрюшного абсцесса (9,5% против 4,1%,  $p=0,019$ ), пневмонии (7,4% против 3,2%) и реже встречался гастростаз (26,3% против 37,9%,  $p=0,027$ ). У больных после ПДР с РТК достоверно выше был уровень послеоперационной летальности (13,7% против 5,9%,  $p=0,004$ ) (Таблица 4.5).

**Таблица 4.5 – Непосредственные исходы операций у больных в обеих группах**

| Показатели, абс.(%)              | ПДР с РТК (N=95) | ПДР (N=832) | p     |
|----------------------------------|------------------|-------------|-------|
| Clavien-Dindo                    |                  |             | 0,423 |
| Класс 1-2                        | 25 (26,3)        | 274 (32,9)  |       |
| Класс $\geq 3$                   | 39 (41,1)        | 307 (36,9)  |       |
| Несостоятельность ПДА            | 14 (14,7)        | 120 (14,5)  | 0,953 |
| Несостоятельность БДА            | 8 (8,4)          | 63 (7,6)    | 0,781 |
| Панкреонекроз                    | 2 (2,1)          | 24 (2,9)    | 0,657 |
| Кишечный свищ                    | 6 (6,3)          | 21 (2,5)    | 0,039 |
| Внутрибрюшной абсцесс            | 9 (9,5)          | 34 (4,1)    | 0,019 |
| Кровотечение из области операции | 7 (7,4)          | 57 (6,9)    | 0,863 |
| Кровотечение из язв желудка      | 4 (4,2)          | 49 (5,9)    | 0,497 |
| Панкреатический свищ             |                  |             | 0,070 |
| BL                               | 4 (4,2)          | 21 (2,5)    |       |
| Тип В                            | 14 (14,7)        | 189 (22,7)  |       |
| Тип С                            | 7 (7,4)          | 28 (3,4)    |       |
| Релапаротомия                    | 9 (9,5)          | 51 (6,1)    | 0,209 |
| Пневмония                        | 7 (7,4)          | 27 (3,2)    | 0,043 |
| Сахарный диабет                  | 7 (7,4)          | 58 (7,0)    | 0,886 |
| Гастростаз                       | 25 (26,3)        | 315 (37,9)  | 0,027 |
| Послеоперационная летальность    | 13 (13,7)        | 49 (5,9)    | 0,004 |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Учитывая достоверно более высокий уровень послеоперационной летальности в группе ПДР с РТК, больные были разделены на две подгруппы. Первая – это больные раком ободочной кишки, вторая – пациенты опухолью внекишечной локализации. Сравнительный анализ непосредственных исходов между двумя подгруппами статистически значимых различий не выявил.

Обращает на себя внимание уровень послеоперационной летальности у больных опухолями внекишечной локализации, который был выше, чем у больных раком ободочной кишки (18,9% против 7,1%,  $p=0,136$ ), однако различия не были статистически значимыми.

Шансы летального исхода у больных опухолями внекишечной локализации после операции были выше, по сравнению с пациентами, перенесшими стандартную ПДР (18,9% против 5,9%,  $p<0,001$ ). В тоже время, больные раком ободочной кишки имели статистически сопоставимый уровень послеоперационной летальности по сравнению с ПДР в стандартном объеме (5,9% против 7,1%,  $p=0,738$ ).

Таким образом, высокая послеоперационная летальность у больных после ПДР с резекцией ободочной кишки была выше за счет более за счет пациентов с опухолями внекишечной локализации (Таблица 4.6) [22].

**Таблица 4.6** – Непосредственные результаты операций у больных раком ободочной кишки и ЗНО иной локализации после МВО с ПДР с резекцией толстой кишки

| Показатели, абс. (%)          | РОК (N=42) | Другие ЗНО (N=53) | p     |
|-------------------------------|------------|-------------------|-------|
| Класс осложнения              |            |                   |       |
| Класс 1-2                     | 11 (26,2)  | 14 (26,4)         | 0,117 |
| Класс 3 и выше                | 13 (31,0)  | 26 (49,1)         |       |
| Несостоятельность ПДА         | 4 (9,5)    | 10 (18,9)         | 0,252 |
| Несостоятельность БДА         | 2 (4,8)    | 6 (11,3)          | 0,295 |
| Панкреонекроз                 | 0 (0,0)    | 2 (3,8)           | 0,501 |
| Кишечный свищ                 | 3 (7,1)    | 3 (5,7)           | 1,000 |
| Внутрибрюшной абсцесс         | 1 (2,4)    | 8 (15,1)          | 0,073 |
| Кровотечение из зоны операции | 1 (2,4)    | 6 (11,3)          | 0,129 |
| Кровотечение из язв желудка   | 1 (2,4)    | 3 (5,7)           | 0,627 |
| Панкреатический свищ          |            |                   | 0,073 |
| VL                            | 2 (4,8)    | 2 (3,8)           |       |
| Тип В                         | 5 (11,9)   | 9 (17,0)          |       |
| Тип С                         | 0 (0,0)    | 7 (13,2)          |       |
| Релапаротомия                 | 2 (4,8)    | 7 (13,2)          | 0,290 |
| Пневмония                     | 1 (2,4)    | 6 (11,3)          | 0,129 |
| Сахарный диабет               | 3 (7,1)    | 4 (7,5)           | 1,000 |
| Гастростаз                    | 10 (23,8)  | 15 (28,3)         | 0,621 |
| Послеоперационная летальность | 3 (7,1)    | 10 (18,9)         | 0,136 |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, VL – biochemical leak

Также из таблицы 4.6 следует, что у больных раком ободочной кишки не было случаев панкреатического свища типа С (0% против 13,2%,  $p = 0,073$ ), хотя различия оказались статистически недостоверными. Обращает на себя внимание высокая частота несостоятельности ПДА в подгруппе ЗНО внекишечной локализации (18,9% против 7,5%,  $p=0,252$ ).

Далее анализированы причины и факторы летального исхода (Таблицы 4.7 и 4.8).

Несостоятельность панкреадигестивного анастомоза была основной причиной летальности у больных после ПДР с резекцией толстой кишки. Следует отметить, что данное осложнение наблюдалось только у больных опухолями внекишечной локализации (6 из 10 умерших больных – 60%).

**Таблица 4.7** – Причины послеоперационной летальности в группе больных с резекцией толстой кишки

| Причина летальности                              | N         | %          |
|--------------------------------------------------|-----------|------------|
| Несостоятельность панкреадигестивного анастомоза | 6         | 46,1       |
| Острый инфаркт миокарда                          | 3         | 23,1       |
| Перфорация желудка                               | 1         | 7,7        |
| ДВС - синдром, кровотечение                      | 1         | 7,7        |
| Полиорганная недостаточность                     | 1         | 7,7        |
| Тромбоз мезентеральных сосудов                   | 1         | 7,7        |
| <b>Всего</b>                                     | <b>13</b> | <b>100</b> |

Анализ причин летальности у больных опухолями внекишечной локализации показал, что факторами, значимо влияющими на риск наступления летального исхода были несостоятельность панкреадигестивного анастомоза ( $p=0,014$ ), выполнение повторной операции ( $p=0,002$ ), панкреонекроз ( $p=0,033$ ), кровотечение из области операции ( $p=0,004$ ), ПС типа С ( $p<0,001$ ) (Таблица 4.8).

**Таблица 4.8** – Причины послеоперационной летальности у больных после ПДР с РТК по поводу ЗНО внекишечной локализаций

| Показатели, абс.(%)   | Жив (N=43) | Умер (N=10) | p     |
|-----------------------|------------|-------------|-------|
| Несостоятельность ПДА | 5 (11,6)   | 5 (50)      | 0,014 |
| Панкреонекроз         | 0          | 2 (20)      | 0,033 |
| Панкреатический свищ  | 12 (27,9)  | 6 (60)      | 0,071 |

Продолжение таблицы 4.8

|                              |          |        |        |
|------------------------------|----------|--------|--------|
| Кишечный свищ                | 2 (4,7)  | 1 (10) | 0,473  |
| Внутрибрюшной абсцесс        | 3 (7)    | 5 (50) | 0,004  |
| Кровотечение в зоне операции | 1 (2,3)  | 5 (50) | <0,001 |
| Панкреатический свищ         |          |        |        |
| BL                           | 2 (4,7)  | 0      | <0,001 |
| Тип В                        | 9 (20,9) | 0      |        |
| Тип С                        | 1 (2,3)  | 6 (60) |        |
| Релапаротомия                | 2 (4,7)  | 5 (50) | 0,002  |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

#### 4.3. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с субтотальной дистальной резекцией желудка (гастрэктомией)

Субтотальная дистальная резекция желудка (СДРЖ) и гастрэктомия (ГЭ) были третьим по частоте видом комбинаций с ПДР, после резекции печени (n=107(42,6%)) и резекции толстой кишки (n=95 (37,8%)). Всего ПДР в 31 (12,4%) случаях сочеталась смешательством на желудке, превышающим объем ее резекции при ПДР в стандартном объеме.

У 27 больных из 31, операция на желудке выполнялась по поводу рака желудка, причем в 24 – рака желудка с распространением на ДПК и/или головку ПЖ, 3 – по поводу ПМСО, когда рак желудка сочетался с опухолью периапулярной зоны. В качестве сравнительного анализа выбрана группа пациентов после ПДР в стандартном объеме – 832 наблюдения.

В группе ПДР с СДРЖ (ГЭ) достоверно чаще наблюдалась пневмония (16,1% против 3,2%,  $p<0,001$ ). Шансы развития пневмонии в группе ПДР без СДРЖ (ГЭ) были ниже в 5,7 раза, по сравнению с группой ПДР с СДРЖ (ГЭ), различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,174; 95% ДИ: 0,062 – 0,489). По остальным показателям статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 4.9).

**Таблица 4.9** – Сравнительный анализ непосредственных исходов хирургического лечения больных после ПДР с СДРЖ (ГЭ) и ПДР

| Показатели, абс. (%)  | ПДР с СДРЖ (ГЭ) (N=31) | ПДР (N=832) | p     |
|-----------------------|------------------------|-------------|-------|
| Clavien-Dindo         |                        |             |       |
| 1-2                   | 10 (32,3)              | 274 (32,9)  | 0,979 |
| ≥ 3                   | 12 (38,7)              | 307 (36,9)  |       |
| Несостоятельность ПДА | 5 (16,1)               | 120 (14,5)  | 0,802 |

Продолжение таблицы 4.9

|                               |          |            |        |
|-------------------------------|----------|------------|--------|
| Несостоятельность БДА         | 3 (9,7)  | 63 (7,6)   | 0,673  |
| Панкреонекроз                 | 0        | 24 (2,9)   | 0,336  |
| Внутрибрюшной абсцесс         | 2 (6,5)  | 34 (4,1)   | 0,523  |
| Кровотечение из зоны операции | 0        | 57 (6,9)   | 0,130  |
| Кровотечение из язв желудка   | 0        | 49 (5,9)   | 0,163  |
| Панкреатический свищ          |          |            |        |
| BL                            | 2 (6,5)  | 21 (2,5)   | 0,597  |
| Тип В                         | 6 (19,4) | 189 (22,7) |        |
| Тип С                         | 1 (3,2)  | 28 (3,4)   |        |
| Релапаротомия                 | 2 (6,5)  | 51 (6,1)   | 0,942  |
| Пневмония                     | 5 (16,1) | 27 (3,2)   | <0,001 |
| Сахарный диабет               | 3 (9,7)  | 58 (7)     | 0,564  |
| Послеоперационная летальность | 1 (3,2)  | 49 (5,9)   | 0,533  |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 4.22, Продолжительность операции достоверно выше при ПДР с СДРЖ (ГЭ) 360 мин (280 – 392) против 300 (240 – 352),  $p=0,007$ . Послеоперационный койко-день был сопоставим 20 дней (15,5 – 27) против 19 (15 – 27),  $p=0,735$ .

#### 4.4. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с нефрэктомией (резекцией почки)

Всего ПДР комбинировалась с операцией на почке (ПДР с НЭ) у 12 (4,9%) больных, из них у 11 – нефрэктомия справа, у одного – резекция правой почки. В 4 случаях нефрэктомия выполнена по поводу местнораспространенного РОК, в трех – по поводу местнораспространенного рака почки, в двух – местнораспространенного рака ГПЖ, по одному – рак БДС, рак ДПК. Резекция почки выполнялась по поводу ПМСО, когда рак ГПЖ сочетался с опухолью почки.

Проведен сравнительный анализ непосредственных исходов операций у больных после ПДР с НЭ и ПДР. По результатам анализа непосредственные исходы ПДР, которые комбинировались с операцией на почке, не имели статистически значимых различий в непосредственных исходах операций по сравнению с ПДР в стандартном объеме (Таблица 4.10).

**Таблица 4.10** – Сравнительный анализ непосредственных исходов операций у больных после ПДР с НЭ и ПДР

| Показатели, абс. (%)             | ПДР с НЭ (N=12) | ПДР (N=832) | p     |
|----------------------------------|-----------------|-------------|-------|
| Clavien-Dindo                    |                 |             |       |
| Класс 1-2                        | 3 (25)          | 274 (32,9)  | 0,844 |
| ≥ Класс 3                        | 5 (41,7)        | 307 (36,9)  |       |
| Несостоятельность ПДА            | 2 (16,7)        | 120 (14,5)  | 0,833 |
| Несостоятельность БДА            | 1 (8,3)         | 63 (7,6)    | 0,926 |
| Панкреонекроз                    | 0               | 24 (2,9)    | 0,549 |
| Кишечный свищ                    | 0               | 21 (2,5)    | 0,576 |
| Внутрибрюшной абсцесс            | 0               | 34 (4,1)    | 0,473 |
| Кровотечение из области операции | 0               | 57 (6,9)    | 0,346 |
| Кровотечение из язв желудка      | 0               | 49 (5,9)    | 0,385 |
| Панкреатический свищ             |                 |             | 0,572 |
| VL                               | 1 (8,3)         | 21 (2,5)    |       |
| Тип В                            | 3 (25)          | 189 (22,7)  |       |
| Тип С                            | 0               | 28 (3,4)    |       |
| Диарея                           | 1 (8,3)         | 20 (2,4)    | 0,194 |
| Релапаротомия                    | 0               | 51 (6,1)    | 0,376 |
| Пневмония                        | 1 (8,3)         | 27 (3,2)    | 0,328 |
| Сахарный диабет                  | 2 (16,7)        | 58 (7)      | 0,194 |
| Гастростаз                       | 2 (16,7)        | 315 (37,9)  | 0,228 |
| Послеоперационная летальность    | 1 (8,3)         | 49 (5,9)    | 0,722 |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, VL – biochemical leak

Комбинированные операции ПДР с НЭ не сопровождалась достоверным увеличением длительности операции (315 минут (260 – 362,5) против 300 (240 - 352),  $p=0,429$ ), объема интраоперационной кровопотери (650 мл (400 – 1550 мл) против 500 мл (250 – 1000),  $p=0,268$ ), послеоперационного койко-дня (19 дней (16,5 – 23,5) против 19 (15 – 27),  $p=0,938$ ).

#### **4.5. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с резекцией тонкой кишки**

ПДР с резекцией тонкой кишки была выполнена у 25 (9,96%) больных. Чаще всего резекцию тонкой кишки, превышающую ее объем при стандартной ПДР, приходилось проводить после ранее сформированных обходных анастомозов в других клиниках, с целью

разрешения осложнений опухоли или когда опухолевый процесс был признан «нерезектабельным». Реже резекция тонкой кишки выполнялась при местнораспространенных опухолях, с непосредственным врастанием в тонкую кишку или ее брыжейку.

Для сравнительного анализа непосредственных исходов ПДР с резекцией тонкой кишки выбрана когорта больных с ПДР без резекции смежных органов. По результатам анализа, установлено, что ПДР с резекцией тонкой кишки, не имели статистически значимых различий в непосредственных исходах операций (Таблица 4.11).

**Таблица 4.11** – Анализ непосредственных исходов операций у больных после ПДР с резекцией тонкой кишки и ПДР

| Показатели, абс. (%)             | Резекция тонкой кишки |             | p     |
|----------------------------------|-----------------------|-------------|-------|
|                                  | Да (N=25)             | Нет (N=832) |       |
| Clavien-Dindo                    |                       |             | 0,7   |
| Класс 1-2                        | 7 (28)                | 274 (32,9)  |       |
| ≥ Класс 3                        | 11 (44)               | 307 (36,9)  |       |
| Несостоятельность ПДА            | 3 (12)                | 120 (14,5)  | 0,7   |
| Несостоятельность БДА            | 4 (16)                | 63 (7,6)    | 0,12  |
| Панкреонекроз                    | 1 (4)                 | 24 (2,9)    | 0,7   |
| Кишечный свищ                    | 0                     | 21 (2,5)    | 0,4   |
| Внутрибрюшной абсцесс            | 3 (12)                | 34 (4,1)    | 0,057 |
| Кровотечение из области операции | 0                     | 57 (6,9)    | 0,17  |
| Кровотечение из язв желудка      | 1 (4)                 | 49 (5,9)    | 0,6   |
| Панкреатический свищ             |                       |             | 0,8   |
| VL                               | 0                     | 21 (2,5)    |       |
| Тип В                            | 5 (20)                | 189 (22,7)  |       |
| Тип С                            | 1 (4)                 | 28 (3,4)    |       |
| Релапаротомия                    | 2 (8)                 | 51 (6,1)    | 0,7   |
| Пневмония                        | 1 (4)                 | 27 (3,2)    | 0,8   |
| Сахарный диабет                  | 0                     | 58 (7)      | 0,17  |
| Гастростаз                       | 8 (32)                | 315 (37,9)  | 0,5   |
| Послеоперационная летальность    | 1 (4,0)               | 49 (5,9)    | 0,6   |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, VL – biochemical leak

При анализе послеоперационного койко-дня в зависимости от наличия резекции тонкой кишки, не удалось выявить статистически значимых различий (18 дней (14,5 – 25,5) против 19

(15 – 27),  $p=0,527$ ). В продолжительности операции были выявлены статистически значимые различия (240 минут (220 – 300) против 300 (240 – 353,5),  $p=0,014$ ).

#### 4.6. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции с сосудистыми вмешательствами

У 145 больных панкреатодуоденальные резекции сопровождались резекцией магистральных вен (ВБВ/ВВ). Из них у 32 (22,1%) пациентов данные вмешательства выполнялись в составе мультивисцеральных операций, а у 113 (77,9%) – при стандартном объеме ПДР.

Самым частым показанием к выполнению резекции сосудов в обеих группах были опухоли ГПЖ – 24 (75%) в группе МВО с ПДР и 100 (88,5%) в группе ПДР. Следует отметить, что у семи (21,9%) пациентов мультивисцеральные операции с ПДР и резекцией сосудов выполнены по поводу опухолей органов не периампулярной зоны. Из них у трех больных был РЖ, трех – РОК, одного – рак почки.

У 12 (37,5%) больных в группе МВО с ПДР выполнялась резекция ободочной кишки, у девяти (28,1%) – резекция печени в разных объемах, у четверых (12,5%) – резекцией тонкой кишки, у двух (6,3%) – субтотальной дистальной резекцией желудка, у двух (6,3%) – гемиколэктомией справа и нефрэктомией, у одного (3,1%) – гемиколэктомией справа и резекцией печени, у одного (3,1%) – гастрэктомией, у одного (3,1%) – нефрэктомией.

Далее сравнены клинико-демографические показатели больных после МВО с ПДР и ПДР.

Больные в группе МВО с ПДР чаще оценивались в 2-3 балла по шкале ECOG (11 (34,4%) против 8 (9,6%),  $p=0,001$ ), что вероятно отразилось на более низкой частоте проведения у данных пациентов периперационной химиотерапии (12,5% против 34,5%),  $p=0,016$ ). Также у больных в группе МВО с ПДР был меньше диаметр ГПП (0,35 см (0,2-0,5) против 0,5 (0,3-0,6),  $p=0,013$ ) (Таблица 4.12).

**Таблица 4.12** – Клинико-морфологические и демографические показатели больных, перенесших операцию с сосудистыми вмешательствами

| Показатели, абс. (%) | МВО с ПДР (N=32) | ПДР (N=113) | p     |
|----------------------|------------------|-------------|-------|
| Пол                  |                  |             | 0,136 |
| мужской              | 10 (31,2)        | 52 (46)     |       |
| женский              | 22 (68,8)        | 61 (54)     |       |



Продолжение таблицы 4.12

|                                            |                  |                 |        |
|--------------------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| Возраст (полных лет)                       | 59 (55,25 – 65)  | 62 (56 – 66)    | 0,347  |
| Локализация опухоли                        |                  |                 | <0,001 |
| Рак головки поджелудочной железы           | 20 (62,5)        | 97 (85,8)       |        |
| Рак большого дуоденального сосочка         | 1 (3,1)          | 0 (0,0)         |        |
| Рак дистального отдела холедоха            | 0 (0,0)          | 11 (9,7)        |        |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки           | 0 (0,0)          | 2 (1,8)         |        |
| НЭО головки поджелудочной железы           | 3 (9,4)          | 2 (1,8)         |        |
| Рак ободочной кишки                        | 3 (9,4)          | 0 (0,0)         |        |
| СППО головки поджелудочной железы          | 1 (3,1)          | 1 (0,9)         |        |
| Кистозный рак головки поджелудочной железы | 1 (3,1)          | 0 (0,0)         |        |
| Рак желудка                                | 3 (9,4)          | 0 (0,0)         |        |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>       | 23 (21,75 – 25)  | 23,5 (22 – 27)  | 0,219  |
| PS ECOG                                    |                  |                 | 0,001  |
| 0-1                                        | 21 (65,6)        | 75 (90,4)       |        |
| 2-3                                        | 11 (34,4)        | 8 (9,6)         |        |
| ASA                                        |                  |                 | 0,792  |
| 1-2                                        | 27 (84,4)        | 66 (79,5)       |        |
| 3                                          | 5 (15,6)         | 17 (20,5)       |        |
| Сахарный диабет                            | 4 (12,5)         | 16 (19,3)       | 0,584  |
| Стенокардия напряжения                     | 7 (21,9)         | 17 (20,5)       | 0,822  |
| Постинфарктный кардиосклероз               | 0                | 4 (4,8)         | 0,575  |
| Нарушение ритма сердца                     | 4 (12,5)         | 5 (6)           | 0,261  |
| Цереброваскулярная болезнь                 | 2 (6,2)          | 3 (3,6)         | 0,617  |
| Гипертоническая болезнь                    | 19 (59,4)        | 44 (53)         | 0,539  |
| Ожирение                                   | 1 (3,1)          | 13 (11,5)       | 0,306  |
| Неoadьювантная химиотерапия                | 4 (12,5)         | 39 (34,5)       | 0,016  |
| Адьювантная химиотерапия                   | 21 (65,6)        | 70 (61,9)       | 0,704  |
| Мягкая поджелудочная железа                | 11 (34,4)        | 36 (31,9)       | 0,788  |
| Плотная поджелудочная железа               | 21 (65,6)        | 77 (68,1)       |        |
| Диаметр Вирсунгова протока, см             | 0,35 (0,2 – 0,5) | 0,5 (0,3 – 0,6) | 0,013  |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, СППО – солидная псевдопапиллярная опухоль

В таблице 4.13 приведена подробная характеристика сосудистых вмешательств.

**Таблица 4.13** – Характеристика сосудистых вмешательств у больных в группах МВО с ПДР и ПДР

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3) | МВО с ПДР (N=32)    | ПДР (N=113)       | p     |
|------------------------------------|---------------------|-------------------|-------|
| Резецированные вены                |                     |                   | 0,008 |
| Верхняя брыжеечная вена            | 17 (53,1)           | 45 (39,8)         |       |
| Верхняя брыжеечная/воротная вены   | 12 (37,5)           | 67 (59,3)         |       |
| Нижняя полая вена                  | 3 (9,4)             | 1 (0,9)           |       |
| Циркулярная резекция, см           | 3 (2 – 4)           | 4 (3 – 4)         | 0,11  |
| Пристеночная резекция, см          | 2 (1 – 2)           | 1 (1 – 2)         | 0,22  |
| Пластика вены                      |                     |                   | 0,12  |
| Пристеночный шов                   | 13 (40,6)           | 28 (24,8)         |       |
| Анастомоз конец в конец            | 14 (43,8)           | 42 (37,2)         |       |
| Протезирование                     | 5 (15,6)            | 43 (38)           |       |
| Время операции, минут              | 317,5 (240 – 362,5) | 320 (270 – 360)   | 0,7   |
| Кровопотеря, мл                    | 500 (400 – 1550)    | 1200 (650 – 2000) | 0,007 |
| Истинная инвазия в сосуды          | 20 (64,5)           | 81 (71,7)         | 0,44  |
| Протяженность инвазии, см          |                     |                   | 0,569 |
| до 2 см                            | 13 (65,0)           | 42 (51,9)         |       |
| более 2,1 см                       | 6 (30,0)            | 34 (42,0)         |       |
| Не известно                        | 1 (5,0)             | 5 (6,2)           |       |
| Глубина инвазии, слой              |                     |                   | 0,024 |
| Адвентиция                         | 4 (20,0)            | 21 (25,9)         |       |
| Средний слой                       | 2 (10,0)            | 18 (22,2)         |       |
| Эндотелий                          | 1 (5,0)             | 18 (22,2)         |       |
| Не известно                        | 13 (65,0)           | 24 (29,6)         |       |

Как следует из таблицы 4.13, при сравнении характера сосудистых вмешательств установлено, что при стандартной ПДР чаще выполняли одновременную резекцию ВБВ и ВВ (59,3% против 37,5%) и реже НПВ (0,9% против 9,4%),  $p=0,008$ ). Уровень кровопотери был выше группе ПДР (1200 мл (650 – 2000) против 500 (400 – 1550),  $p=0,007$ ). Более высокий уровень интраоперационной кровопотери в группе ПДР еще требует своего переосмысления. Анализ причин интраоперационной кровопотери показал, что механическая желтуха в анамнезе (1500 мл (700 – 2650) против 700 (500 – 800),  $p<0,001$ ), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (1500 мл (700 – 2500) против 750 (525-1675),  $p=0,027$ ), а также

периневральная инвазия (1400 мл (700 – 2600) против 750 (600 – 1500),  $p=0,041$ ) являются значимыми факторами повышения его уровня. По уровню наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах (68,8% против 59,3%,  $p = 0,3$ ) и периневральной инвазии (62,5% против 74,8%,  $p=0,2$ ) в обеих группах не было статистически значимых отличий. Было выявлено, что у больных в группе ПДР чаще встречалась механическая желтуха (77% против 59,4%,  $p=0,047$ ), что возможно объясняет более высокий уровень кровопотери в данной группе.

Непосредственные исходы в обеих группах статистически значимо не различались (Таблица 4.14).

**Таблица 4.14** – Непосредственные исходы операций у больных с сосудистыми вмешательствами после МВО с ПДР и ПДР

| Показатели, абс. (%)          | МВО с ПДР (N=32) | ПДР (N=113) | p     |
|-------------------------------|------------------|-------------|-------|
| Clavien-Dindo                 |                  |             | 0,7   |
| Класс 1-2                     | 13 (40,6)        | 40 (35,4)   |       |
| Класс 3 ≤                     | 11 (34,4)        | 37 (32,7)   |       |
| Несостоятельность ПДА         | 2 (6,2)          | 4 (3,6)     | 0,6   |
| Несостоятельность БДА         | 1 (3,1)          | 6 (5,4)     | 1,0   |
| Панкреонекроз                 | 0 (0,0)          | 1 (0,9)     | 1,0   |
| Панкреатический свищ          | 8 (25,0)         | 13 (11,5)   | 0,055 |
| Внутрибрюшной абсцесс         | 0 (0,0)          | 4 (3,6)     | 0,5   |
| Кровотечение из зоны операции | 2 (6,2)          | 9 (8,0)     | 1,0   |
| Кровотечение из язв желудка   | 0 (0,0)          | 9 (8,0)     | 0,2   |
| Релапаротомия                 | 2 (6,2)          | 9 (8)       | 1,0   |
| Пневмония                     | 1 (3,1)          | 9 (8)       | 0,4   |
| Гастростаз                    | 10 (31,2)        | 50 (44,2)   | 0,18  |
| Тромбоз резецированной вены   | 3 (9,4)          | 2 (1,8)     | 0,07  |
| Послеоперационная летальность | 2 (6,2)          | 10 (8,8)    | 1,0   |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз

Отмечено, что панкреатический свищ чаще развивался в группе МВО с ПДР (25% против 11,5%,  $p=0,055$ ), в группе ПДР чаще наблюдались язвенные кровотечения из желудка (8% против 0%,  $p=0,2$ ), но различия не были достоверными. Общая частота тромбоза резецированной вены составила 3,4%. Важным видится выявленные различия в частоте тромбоза резецированной вены, которая оказалась выше в группе МВО с ПДР (9,4% против 1,8%,  $p=0,072$ ), хоть и различия не достигли статистической значимости.

Кровотечения после операции наблюдались у 2 (6,2%) больных после мультивисцеральных операций и у 9 (8%) в группе стандартных ПДР. У одного после МВО с ПДР кровотечение развилось на фоне ДВС и тромбоза резецированной вены что явилось причиной летального исхода. У второго пациента кровотечение проявилось в виде однократного эпизода выделения крови по дренажам из брюшной полости, и после консервативного лечения рецидивов кровотечения не было.

Основной причиной кровотечения у больных в группе ПДР был панкреатический свищ, на фоне которого у 8 (88,9%) больных развивалось аррозивное кровотечение, из них у 5 (55,6%) выполнялись повторные операции. У одного пациента (11,1%) из группы ПДР было ранее кровотечение, впервые 24 часа после операции [20].

Осложнения, связанные непосредственно сосудистым вмешательством стали причиной летальности у больного (10%) в группе ПДР (тромбоз резецированной вены).

У обоих (100%) больных, умерших после операции в объеме МВО с ПДР, причиной летального исхода были осложнения, связанные сосудистым вмешательством [20].

#### **4.7. Непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции при синхронных первично-множественных опухолях**

У 18 (7,2%) из 251 больных МВО с ПДР были выполнены по поводу ПМСО. Зачастую, при ПМСО, когда опухоль периапулярной зоны сочетается с опухолью иной локализации, стараются выполнять двух этапные операции в виду рисков осложнений послеоперационных осложнений.

Данный анализ нами проведен для оценки переносимости МВО с ПДР по поводу ПМСО. С этой целью для группы сравнения была выбрана когорта больных, которым выполнена ПДР в стандартном объеме, без резекции смежных органов – 832 наблюдения.

Самыми частыми сочетаниями были ПДР с резекцией ободочной кишки в разных объемах (гемиколэктомия справа, гемиколэктомия слева) – 6 (33,3%) наблюдений. Далее вмешательства на желудке (СДРЖ и гастрэктомия) – 4 (22,2%) наблюдения, на почке (нефрэктомия и резекция почки) – 3 (16,7%) наблюдения. По два случая (по 11,1%) ПДР с резекцией хвоста ПЖ и экстирпацией матки с придатками, один случай – резекция печени с холецистэктомией у больного раком желчного пузыря и раком дистального отдела холедоха (Таблица 4.15).

**Таблица 4.15** – Структура операций МВО с ПДР у больных ПМСО

| <b>Объем операции</b>                                   | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>95% ДИ</b> |
|---------------------------------------------------------|----------|----------|---------------|
| ПДР + резекция ободочной кишки                          | 5        | 27,8     | 9,7 – 53,5    |
| ПДР + нефрэктомия                                       | 2        | 11,1     | 1,4 – 34,7    |
| ПДР + субтотальная дистальная резекция желудка          | 3        | 16,7     | 3,6 – 41,4    |
| ПДР + резекция печени с холецистэктомией                | 1        | 5,6      | 0,1 – 27,3    |
| ПДР + резекция хвоста поджелудочной железы              | 2        | 11,1     | 1,4 – 34,7    |
| ПДР + гастрэктомия                                      | 1        | 5,6      | 0,1 – 27,3    |
| ПДР + резекция почки                                    | 1        | 5,6      | 0,1 – 27,3    |
| ПДР + экстирпация матки с придатками                    | 2        | 11,1     | 1,4 – 34,7    |
| ПДР + резекция ободочной кишки +бисегментэктомия печени | 1        | 5,6      | 0,1 – 27,3    |

Далее был проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей (Таблица 4.16).

**Таблица 4.16** – Клинико-демографические показатели в сравниваемых группах.

| <b>Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3)</b> | <b>МВО с ПДР (N=18)</b> | <b>ПДР (N=832)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------|----------|
| Пол                                       |                         |                    | 0,812    |
| Мужской                                   | 9 (50,0)                | 376 (45,2)         |          |
| Женский                                   | 9 (50,0)                | 456 (54,8)         |          |
| Возраст, лет                              | 62 (55,5 – 67)          | 62 (55 – 67)       | 0,688    |
| PS ECOG                                   |                         |                    | <0,001   |
| 0-1                                       | 12 (66,7)               | 606 (90,6)         |          |
| 2-3                                       | 6 (33,3)                | 63 (9,4)           |          |
| ASA                                       |                         |                    | 0,607    |
| 1-2                                       | 16 (88,9)               | 565 (84,5)         |          |
| 3                                         | 2 (11,1)                | 104 (15,5)         |          |
| СД компенсированный                       | 1 (5,6)                 | 93 (14,1)          | 0,302    |
| СД субкомпенсированный                    | 2 (11,1)                | 42 (6,4)           | 0,419    |
| Ишемическая болезнь сердца                | 7 (38,9)                | 183 (27,7)         | 0,296    |
| Стенокардия напряжения                    | 6 (33,3)                | 122 (18,5)         | 0,111    |
| Постинфарктный кардиосклероз              | 0 (0,0)                 | 33 (5,0)           | 0,331    |

Продолжение таблицы 4.16

|                                  |                 |                 |        |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Нарушение ритма сердца           | 2 (11,1)        | 47 (7,1)        | 0,519  |
| Цереброваскулярная болезнь       | 0 (0,0)         | 22 (3,3)        | 0,431  |
| Гипертоническая болезнь          | 14 (77,8)       | 368 (55,8)      | 0,063  |
| Ожирение                         | 4 (22,2)        | 131 (15,7)      | 0,457  |
| Мягкая поджелудочная железа      | 7 (38,9)        | 399 (48,0)      | 0,484  |
| Плотная поджелудочная железа     | 11 (61,1)       | 433 (52,0)      |        |
| Диаметр Вирсунгова протока, см   | 0,4 (0,3 – 0,5) | 0,4 (0,2 – 0,5) | 0,368  |
| Резекция сосудов                 |                 |                 | <0,001 |
| Верхняя брыжеечная вена          | 0 (0,0)         | 45 (5,4)        |        |
| Верхняя брыжеечная/Воротная вены | 0 (0,0)         | 67 (8,1)        |        |
| Нижняя полая вена                | 1 (5,6)         | 1 (0,1)         |        |
| Неoadьюватная химиотерапия       | 2 (11,1)        | 200 (24,0)      | 0,202  |
| Адьюватная химиотерапия          | 9 (50,0)        | 482 (57,9)      | 0,500  |

СД – сахарный диабет

За исключением оценки физического состояния по шкале ECOG в 2-3 балла (33,3 % против 9,4 %,  $p<0,001$ ) и частоты венозных резекций (5,5 % против 13,6 %,  $p<0,001$ ) больные в группе МВО с ПДР по поводу ПМСО не имели статистически значимых различий (Таблица 4.15).

Далее проведен сравнительный анализ непосредственных исходов в обеих группах больных. У больных ПМСО после МВО с ПДР достоверно реже развивались осложнения класса 3 и выше (16,7% против 36,9%,  $p=0,004$ ), по видам осложнений и послеоперационной летальности статистически значимых различий установлено не было (Таблица 4.17).

**Таблица 4.17** – Сравнительный анализ послеоперационных осложнений у больных ПМСО после МВО с ПДР и после ПДР

| Показатели, абс. (%)  | МВО с ПДР (N=18) | ПДР (N=832) | p     |
|-----------------------|------------------|-------------|-------|
| Clavien-Dindo         |                  |             | 0,004 |
| Класс 1-2             | 3 (16,7)         | 274 (32,9)  |       |
| Класс 3 ≤             | 3 (16,7)         | 307 (36,9)  |       |
| Несостоятельность ПДА | 1 (5,6)          | 120 (14,5)  | 0,283 |
| Несостоятельность БДА | 2 (11,1)         | 63 (7,6)    | 0,582 |
| Панкреонекроз         | 0 (0,0)          | 24 (2,9)    | 0,463 |

Продолжение таблицы 4.17

|                               |          |            |       |
|-------------------------------|----------|------------|-------|
| Кишечный свищ                 | 0 (0,0)  | 21 (2,5)   | 0,494 |
| Внутрибрюшной абсцесс         | 0 (0,0)  | 34 (4,1)   | 0,380 |
| Кровотечение из зоны операции | 0 (0,0)  | 57 (6,9)   | 0,249 |
| Кровотечение из язв желудка   | 0 (0,0)  | 49 (5,9)   | 0,287 |
| Панкреатический свищ          |          |            | 0,196 |
| BL                            | 0 (0,0)  | 21 (2,5)   |       |
| Тип В                         | 1 (5,6)  | 189 (22,7) |       |
| Тип С                         | 0 (0,0)  | 28 (3,4)   |       |
| Диарея                        | 0 (0,0)  | 20 (2,4)   | 0,504 |
| Релапаротомия                 | 1 (5,6)  | 51 (6,1)   | 0,920 |
| Пневмония                     | 0 (0,0)  | 27 (3,2)   | 0,437 |
| Сахарный диабет               | 2 (11,1) | 58 (7,0)   | 0,497 |
| Послеоперационная летальность | 0 (0,0)  | 49 (5,9)   | 0,289 |

ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, BL – biochemical leak

Операции у больных в объеме стандартной ПДР, без резекции других органов сопровождались достоверно большей интраоперационной кровопотерей чем в группе ПМСО (500 мл (250 - 1000) против 200 (150 – 400),  $p=0,002$ ). Вероятно, это обусловлено достоверно высокой частотой сосудистых резекций, в группе больных со стандартным объемом ПДР, которая отразилась на уровне интраоперационной кровопотери. Продолжительность операции достоверно выше у больных ПМСО (372,5 минут (330 – 480) против 300 минут (150 – 400),  $p<0,001$ ). Длительность послеоперационного койко-дня в обеих группах была без достоверных различий (16 (14 – 20 против 19 (15 - 27),  $p=0,0067$ ).

#### 4.8. Заключение

В данной главе упор был сделан на анализе непосредственных результатов лечения больных в зависимости характера и объема операции. Таким образом, решались части третьей и четвертой задачи данной диссертационной работы. На основании проведенного исследования в рамках данной главы и полученных результатов, основанных на представленных статистических обработках, правомочно сделать следующие заключения:

1. **Характер и объем операции** определяет риски развития послеоперационных осложнений и летальности у больных, перенесших мультивисцеральную операцию с панкреатодуоденальной резекцией. В структуре всех МВО с ПДР доля ПДР с ГГЭ составила

2,7%, что говорит об исключительной редкости данных операций. МВО с ПДР, и гемигепатэктомией характеризуется высоким риском развития больших послеоперационных осложнений и летальности по сравнению со стандартными ПДР (85,7% против 36,9%,  $p=0,026$  и 14,3% против 5,9%,  $p=0,35$ , соответственно). Важным является статистически значимые высокие риски развития язвенного желудочного кровотечения (ОШ 6,4; 95% ДИ: 1,202 – 33,571) после ПДР с ГГЭ. Больные для выполнения данных операций должны проходить строгий отбор для снижения послеоперационных рисков, принимая во внимание ожидаемые онкологические результаты. МВО с ПДР и резекцией ободочной кишки сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo, но сопоставимым уровнем по сравнению с группой ПДР в стандартном объеме, без резекции смежных органов (41,1% против 36,9%,  $p=0,423$ ). Мультивисцеральные операции с резекцией ободочной кишки по поводу рака ободочной кишки сопровождаются сопоставимым уровнем послеоперационной летальности по сравнению с ПДР в стандартном объеме (5,9% против 7,1%,  $p=0,738$ ). Мультивисцеральные операции с резекцией ободочной кишки у больных опухолью внекишечной локализации характеризуется статистически значимо высоким уровнем послеоперационной летальности, по сравнению со стандартной ПДР (18,9% против 5,9%,  $p<0,001$ ). МВО с ПДР и СДРЖ (ГЭ) характеризуются более высокой частотой развития послеоперационной пневмонии по сравнению с ПДР в стандартном объеме (16,1% против 3,2%,  $p<0,001$ ). Вмешательства на почке, тонкой кишке в составе мультивисцеральных операций не ухудшают ближайшие результаты по сравнению с ПДР в стандартном объеме.

2. **Резекции ВВ и/или ВБВ** при мультивисцеральных операциях с панкреатодуоденальной резекцией характеризуются более высокой частотой тромбоза резецированного сосуда по сравнению резекциями воротной и/или верхней брыжеечной вены при стандартной ПДР (9,4% против 1,8%, соответственно,  $p=0,07$ ) [20].

3. Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, **по поводу ПМСО** не сопровождаются ухудшением непосредственных исходов в случае их выполнения в условиях специализированных центров. Их выполнение обоснованно и может рассматриваться как альтернатива двухэтапным операциям по поводу ПМСО.



## **ГЛАВА 5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ГИСТОГЕНЕЗА ОПУХОЛИ**

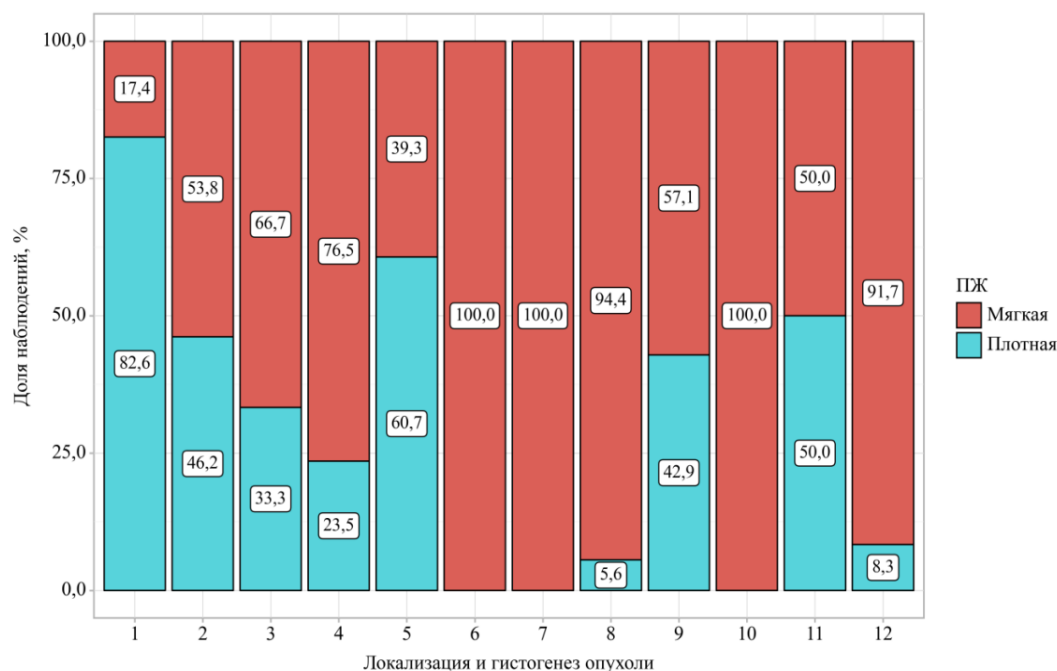
Изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения лежит в основе установления их переносимости и онкологической обоснованности операций в объеме МВО с ПДР. В данной главе будут проанализированы ближайшие результаты и показатели выживаемости в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли, изучено влияние МВО с ПДР на отдаленные результаты лечения, отдельно будет рассмотрена онкологическая обоснованность выполнения ПДР, в том числе в составе мультивисцеральных операций, у больных старческого возраста (75 лет и старше).

### **5.1. Локализация и гистогенез опухоли как фактор непосредственных исходов**

Целесообразность и обоснованность ПДР по поводу опухолей органов периампулярной зоны не вызывает сомнений, так как данная операция является основным методом лечения таких больных, обеспечивающим приемлемые онкологические результаты. Однако, выполнение ПДР по поводу опухолей органов непериампулярной зоны вызывает опасения, прежде всего ввиду высокого риска послеоперационных осложнений и летальности при сомнениях в онкологической обоснованности.

Ранее, в главе 3 было подтверждено, что осложнения со стороны культы ПЖ являются определяющими непосредственные исходы ПДР. Доказано, что плотность железы и диаметр ГПП являются основными факторами, которые обуславливают риски развития данных осложнений. В связи с этим, первым этапом проведен сравнительный анализ характеристик ПЖ в зависимости локализации и гистогенеза опухоли по поводу которых выполнялись МВО с ПДР.

На рисунке 5.1 приведено сравнение плотности культы ПЖ в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли (как было указано в главе 2, плотность железы определялся во время операции хирургом на основе пальпации). При протоковом раке ГПЖ чаще всего отмечалась плотная железа (82,6%), далее по частоте расположились нейроэндокринная опухоль (НЭО) ГПЖ (60,7%), цистаденокарцинома ГПЖ (50%). При всех остальных локализациях и гистотипах, в том числе опухолях органов периампулярной зоны, чаще встречалась мягкая поджелудочная железа. Мягкая поджелудочная железа у больных опухолью не периампулярной зоны встречалась с частотой 57,1 – 100%: рак почки – 100%, , рак желудка – 91,7%, рак ободочной кишки – 94,4%, рак желчных протоков 57,1%.



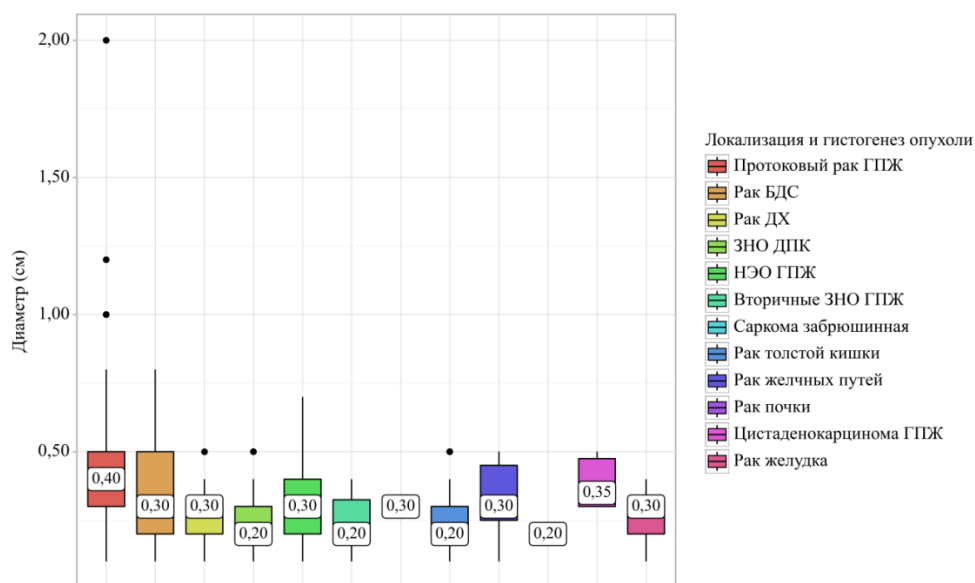
1 – протоковый рак ГПЖ, 2 – рак БДС, 3 – рак ДХ, 4 – ЗНО ДПК, 5 – НЭО ГПЖ, 6 – метастатические опухоли ГПЖ, 7 – забрюшинная саркома, 8 – рак ободочной кишки, 9 – рак желчных протоков (кроме холедоха), 10 – рак почки, 11 – цистаденокарцинома ГПЖ, 12 – рак желудка

**Рисунок 5.1** – Сравнение плотности поджелудочной железы в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли

Далее проведен сравнительный анализ плотности культи ПЖ в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли. Плотность поджелудочной железы достоверно отличалась при сравнении следующих опухолей: рак ГПЖ и рак БДС ( $p=0,012$ ), рак ГПЖ и рак ДХ ( $p=0,040$ ), рак ГПЖ и ЗНО ДПК ( $p<0,001$ ), рак ГПЖ и вторичные ЗНО ГПЖ ( $p<0,001$ ), рак ГПЖ и рак толстой кишки ( $p<0,001$ ), рак ГПЖ и рак почки ( $p=0,027$ ), рак ГПЖ и рак желудка ( $p<0,001$ ), рак БДС и рак ободочной кишки ( $p=0,01$ ), НЭО ГПЖ и рак толстой кишки ( $p<0,001$ ), НЭО ГПЖ и рак желудка ( $p=0,006$ ).

Как видно из сравнительного анализа, в частоте встречаемости мягкой поджелудочной железы при опухолях периаппулярной зоны (за исключением протокового рака ГПЖ и НЭО ГПЖ) и за пределами этой анатомической системы, статистически значимых различий получено не было.

Далее проведен сравнительный анализ диаметра ГПП в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли (Рисунок 5.2).



ГПЖ – головка поджелудочной железы, БДС – большой дуоденальный сосочек, ДХ – дистальный отдел холедоха, ДПК – двенадцатиперстная кишка, НЭО – нейроэндокринная опухоль

**Рисунок 5.2** – Сравнение диаметра панкреатического протока железы в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли

Как следует из рисунка 5.2, диаметр ГПП был больше у больных протоковым раком ГПЖ, цистаденокарциномой ГПЖ. При сравнительном анализе диаметра ГПП различия были достоверны между: опухоли ДПК – рак ГПЖ ( $p=0,016$ ), рак толстой кишки – рак ГПЖ ( $p<0,001$ ), рак желудка – рак ГПЖ, ( $p=0,016$ ). То есть, достоверные различия в диаметре ГПП были только при сравнении с протоковым раком ГПЖ, между другими локализациями и гистологическими типами опухоли по данному признаку достоверных различий не отмечено.

Далее нами проводился анализ непосредственных исходов в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли. Было установлено: наиболее частыми осложнениями класса 3 и выше по Clavien – Dindo сопровождалась операции по поводу рака ДХ (66,7%), метастатических опухолей ГПЖ (75%), рака почки (66,7%).

Панкреатические свищи чаще развивались после операций по поводу рака почки (100%), рака ДХ (55,6%) вторичных опухолей головки поджелудочной железы (50%), рака желудка (37,5%). Обращает на себя внимание высокая послеоперационная летальность при раке ДХ (11,1%) и метастатических опухолях ГПЖ (37,5%) (Таблица 5.1).

**Таблица 5.1 – Послеоперационные осложнения в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли**

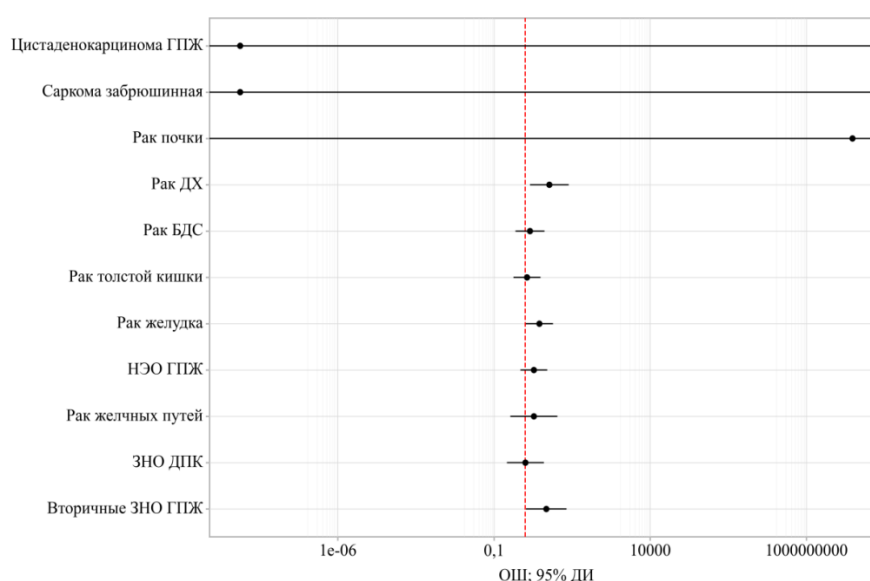
| Осложнения                                   | Частота послеоперационных осложнений в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли, абс.(%) |                       |                      |                      |                       |                         |                        |                      |                      |                         |                      | p                         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------|
|                                              | Рак ГПЖ (n=86)                                                                                   | Рак БДС (n=26)        | Рак ДХ (n=9)         | ЗНО ДПК (n=17)       | НЭО ГПЖ (n=28)        | Вторичные ЗНО ГПЖ (n=8) | РОК (n=36)             | Рак ЖП (n=7)         | Рак почки (n=3)      | Кистозный рак ГПЖ (n=6) | РЖ (n=24)            |                           |
| Clavien-Dindo<br>Класс 1-2<br>Класс $\geq 3$ | 23 (26,7)<br>29 (33,7)                                                                           | 8 (30,8)<br>10 (38,5) | 1 (11,1)<br>6 (66,7) | 4 (23,5)<br>6 (35,3) | 8 (28,6)<br>13 (46,4) | 1 (12,5)<br>6 (75,0)    | 11 (30,6)<br>12 (33,3) | 2 (28,6)<br>3 (42,9) | 1 (33,3)<br>2 (66,7) | 1 (16,7)<br>0           | 6 (25,0)<br>8 (33,3) | 0,423                     |
| Несостоятельность ПДА                        | 8 (9,3)                                                                                          | 4 (15,4)              | 4 (44,4)             | 3 (17,6)             | 5 (17,9)              | 2 (25,0)                | 4 (11,1)               | 1 (14,3)             | 1 (33,3)             | 0                       | 5 (20,8)             | 0,268                     |
| Несостоятельность БДА                        | 10 (11,6)                                                                                        | 2 (7,7)               | 0                    | 4 (23,5)             | 1 (3,6)               | 1 (12,5)                | 1 (2,8)                | 0                    | 0                    | 0                       | 2 (8,3)              | 0,355                     |
| Панкреонекроз                                | 2 (2,3)                                                                                          | 1 (3,8)               | 0                    | 1 (5,9)              | 1 (3,6)               | 0                       | 0                      | 0                    | 0                    | 0                       | 0 (0,0)              | 0,945                     |
| Свищ панкреатический                         | 15 (17,4)                                                                                        | 6 (23,1)              | 5 (55,6)             | 3 (17,6)             | 8 (28,6)              | 4 (50,0)                | 7 (19,4)               | 2 (28,6)             | 3 (100)              | 0                       | 9 (37,5)             | 0,031<br>(РГПЖ-Рак почки) |
| Абсцесс                                      | 12 (14,0)                                                                                        | 4 (15,4)              | 2 (22,2)             | 1 (5,9)              | 2 (7,1)               | 1 (12,5)                | 1 (2,8)                | 2 (28,6)             | 0                    | 0                       | 0                    | 0,230                     |
| Кровотечение в зоне операции                 | 4 (4,7)                                                                                          | 2 (7,7)               | 1 (11,1)             | 1 (5,9)              | 2 (7,1)               | 1 (12,5)                | 1 (2,8)                | 1 (14,3)             | 0                    | 0                       | 0                    | 0,854                     |
| Релапаротомия                                | 9 (10,5)                                                                                         | 3 (11,5)              | 1 (11,1)             | 2 (11,8)             | 1 (3,6)               | 2 (25,0)                | 1 (2,8)                | 0                    | 0                    | 0                       | 1 (4,2)              | 0,562                     |
| Пневмония                                    | 2 (2,3)                                                                                          | 1 (3,8)               | 1 (11,1)             | 4 (23,5)             | 0                     | 1 (12,5)                | 1 (2,8)                | 2 (28,6)             | 0                    | 0                       | 5 (20,8)             | 0,043<br>(РГПЖ-ЗНО ДПК)   |
| Сахарный диабет                              | 8 (9,3)                                                                                          | 1 (3,8)               | 0                    | 0                    | 2 (7,1)               | 0                       | 3 (8,3)                | 0                    | 0                    | 0                       | 2 (8,3)              | 0,869                     |
| Гастростаз                                   | 25 (29,1)                                                                                        | 7 (26,9)              | 2 (22,2)             | 5 (29,4)             | 7 (25,0)              | 3 (37,5)                | 10 (27,8)              | 1 (14,3)             | 0                    | 1 (16,7)                | 4 (16,7)             | 0,941                     |
| Летальность                                  | 5 (5,8)                                                                                          | 2 (7,7)               | 1 (11,1)             | 1 (5,9)              | 2 (7,1)               | 3 (37,5)                | 3 (8,3)                | 0                    | 0                    | 0                       | 1 (4,2)              | 0,216                     |

ГПЖ – головка поджелудочной железы, БДС – большой дуоденальный сосочек, ДХ – дистальный отдел холедоха, ЗНО – злокачественное новообразование, ДПК – двенадцатиперстная кишка, НЭО – нейроэндокринная опухоль, РОК – рак ободочной кишки, РЖ – рак желудка, ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз, РГПЖ – рак головки поджелудочной железы

Как следует из таблицы 5.1, панкреатический свищ (учтены все типы свищей) достоверно чаще развивался у больных раком почки по сравнению с пациентами с раком ГПЖ ( $p=0,031$ ), пневмония значимо чаще после операций по поводу ЗНО ДПК по сравнению с раком ГПЖ ( $p=0,043$ ).

Далее нами были анализированы отношения шансов с 95% ДИ локализации и гистогенеза опухоли на развитие определенных послеоперационных осложнений и летальности.

Первым этапом оценены риски панкреатического свища, как основного и самого частого осложнения, определяющего непосредственные исходы ПДР (Рисунок 5.3).

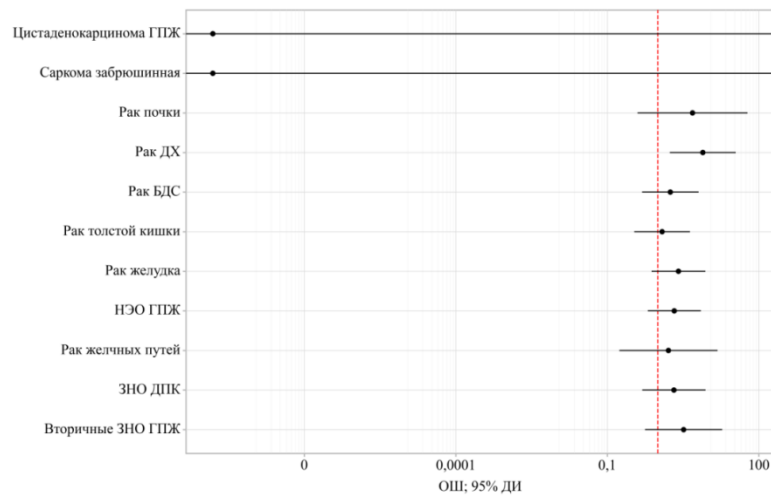


ГПЖ – головка поджелудочной железы, БДС – большой дуоденальный сосочек, ДХ – дистальный отдел холедоха, ДПК – двенадцатиперстная кишка, НЭО – нейроэндокринная опухоль

**Рисунок 5.3** – Оценка влияния локализации и гистогенеза опухоли на риск развития панкреатического свища

Как следует из рисунка 5.3, при оценке влияния локализации и гистогенеза опухоли, установлено, что шансы развития панкреатического свища достоверно увеличивались после операций по поводу рака ДХ в 5,9 раза (AOR 5,9; 95% ДИ (1,4 – 24,6),  $p=0,015$ ), вторичных опухолей ГПЖ в 4,7 раза (AOR 4,7; 95% ДИ (1,06 – 21,0),  $p=0,041$ ), рака желудка в 2,8 раза (AOR 2,8; 95% ДИ (1,048 – 7,691),  $p=0,040$ ).

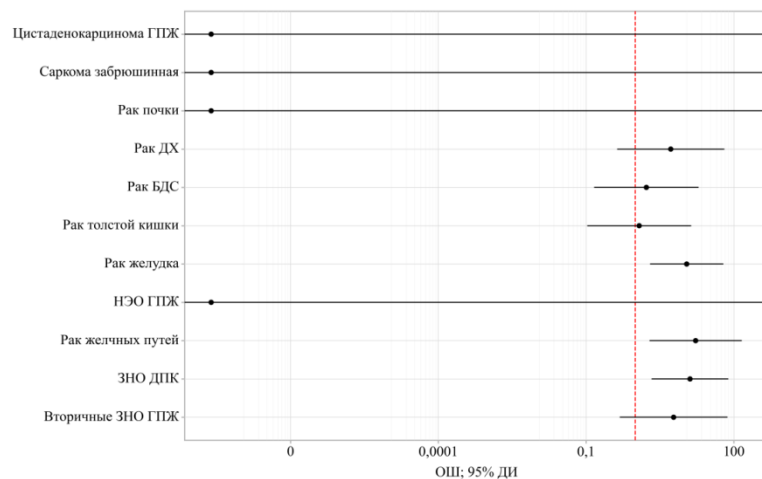
Далее анализирован риск развития несостоятельности ПДА. Установлено, что шансы развития несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза были выше после операций по поводу рака ДХ в 7,8 раз (AOR 7,8; 95% ДИ (1,7 – 35,05),  $p=0,007$ ) (Рисунок 5.4).



ГПЖ – головка поджелудочной железы, БДС – большой дуоденальный сосочек, ДХ – дистальный отдел холедоха, ДПК – двенадцатиперстная кишка, НЭО – нейроэндокринная опухоль

**Рисунок 5.4** – Оценка влияния локализации и гистогенеза опухоли на риск развития несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза

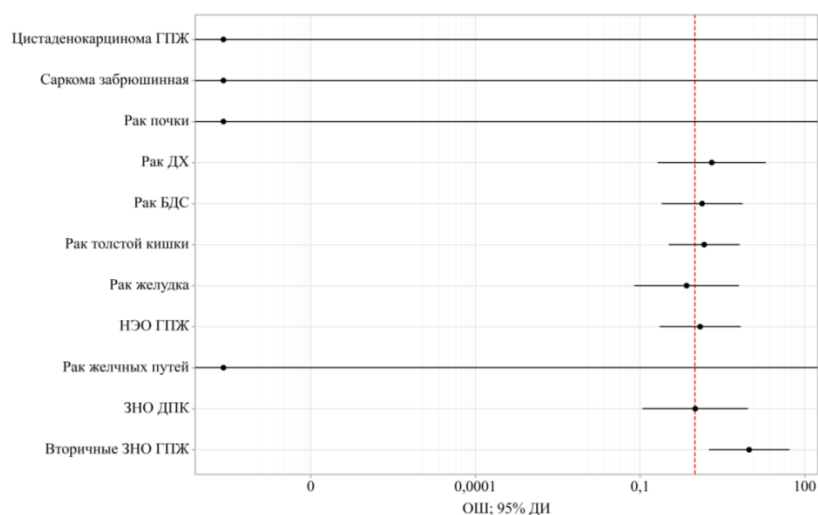
Выявлена зависимость риска развития послеоперационной пневмонии от локализации и гистогенеза опухоли (Рисунок 5.5).



ГПЖ – головка поджелудочной железы, БДС – большой дуоденальный сосочек, ДХ – дистальный отдел холедоха, ДПК – двенадцатиперстная кишка, НЭО – нейроэндокринная опухоль

**Рисунок 5.5** – Оценка отношения шансов развития послеоперационной пневмонии в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли

Из рисунка 5.5 следует, что вероятность развития послеоперационной пневмонии была выше после МВО с ПДР по поводу опухолей ДПК в 12,9 раз (AOR 12,9; 95% ДИ (2,14 – 77,78),  $p=0,005$ ), рака внепеченочных желчных протоков в 16,8 раз (AOR 16,8; 95% ДИ (1,94 – 145,32),  $p=0,010$ ), рака желудка в 11,05 раз (AOR 11,05; 95% ДИ (1,9 – 61,3),  $p=0,006$ ).



ГПЖ – головка поджелудочной железы, БДС – большой дуоденальный сосочек, ДХ – дистальный отдел холедоха, ДПК – двенадцатиперстная кишка, НЭО – нейроэндокринная опухоль

**Рисунок 5.6** – Оценка отношения шансов развития послеоперационной летальности в зависимости от локализации и гистогенеза опухоли

Как следует из рисунка 5.6, у больных метастатическими опухолями ГПЖ шансы летального исхода после операции увеличивались в 9,7 раза (AOR 9,7; 95% ДИ (1,79 – 52,8),  $p=0,008$ ).

При оценке рисков зависимости развития гастростаза, панкреонекроза, несостоятельности БДА, релапаротомии, внутрибрюшных абсцессов от локализации и гистогенеза опухоли достоверных различий выявлено было.

## 5.2. Результаты хирургического лечения больных раком желудка с распространением опухоли на двенадцатиперстную кишку и/или головку поджелудочной железы

### 5.2.1. Характеристика больных раком желудка

Всего в исследовании было 84 больных раком желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону. Из них 24 (28,6%) пациентам выполнена операция в объеме МВО

с ПДР, 60 (71,4%) – МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР.

На первом этапе выполнено сопоставление клинико-демографических показателей для оценки достоверности дальнейшего сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов (Таблица 5.2).

**Таблица 5.2 – Клинико-демографические показатели больных раком желудка**

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1–Q3) | МВО с ПДР (N=24) | МВО без ПДР (N=60) | p     |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|-------|
| Пол                               |                  |                    | 0,5   |
| Мужской                           | 14 (58,3)        | 39 (65,0)          |       |
| Женский                           | 10 (41,7)        | 21 (35,0)          |       |
| Возраст (ВОЗ)                     |                  |                    | 0,3   |
| Молодой                           | 3 (12,5)         | 3 (5,0)            |       |
| Средний                           | 5 (20,8)         | 7 (11,7)           |       |
| Пожилой                           | 12 (50,0)        | 42 (70,0)          |       |
| Старческий                        | 4 (16,7)         | 8 (13,3)           |       |
| ECOG                              |                  |                    | 0,14  |
| 0-1                               | 5 (20,8)         | 5 (8,3)            |       |
| 2-3                               | 19 (79,2)        | 55 (91,7)          |       |
| ASA                               |                  |                    | 0,041 |
| 1-2                               | 14 (58,3)        | 48 (80,0)          |       |
| 3                                 | 10 (41,7)        | 12 (20,0)          |       |
| T                                 |                  |                    | 0,6   |
| 2                                 | 0 (0,0)          | 2 (3,3)            |       |
| 3                                 | 1 (4,2)          | 3 (5,0)            |       |
| 4                                 | 23 (95,8)        | 55 (91,7)          |       |
| N                                 |                  |                    | 0,2   |
| 0                                 | 6 (25,0)         | 18 (30,0)          |       |
| 1                                 | 12 (50,0)        | 18 (30,0)          |       |
| 2                                 | 6 (25,0)         | 24 (40,0)          |       |
| M                                 |                  |                    | 1,0   |
| 0                                 | 24 (100,0)       | 59 (98,3)          |       |
| 1                                 | 0 (0,0)          | 1 (1,7)            |       |



Продолжение таблицы 5.2

|                                |           |           |       |
|--------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Дифференцировка                |           |           | 0,9   |
| G1                             | 2 (8,3)   | 5 (8,3)   |       |
| G2                             | 7 (29,2)  | 19 (31,7) |       |
| G3                             | 15 (62,5) | 36 (60,0) |       |
| Гистогенез опухоли             |           |           | 0,10  |
| Аденокарцинома                 | 21 (87,5) | 58 (96,7) |       |
| Недифференцированный рак       | 1 (4,2)   | 0 (0,0)   |       |
| Перстневидноклеточный рак      | 2 (8,3)   | 2 (3,3)   |       |
| Инвазия в поджелудочную железу | 18 (75,0) | 44 (73,3) | 0,8   |
| Инвазия в вену                 | 3 (12,5)  | 0 (0,0)   | 0,021 |
| СД компенсированный            | 2 (8,3)   | 5 (8,3)   | 1,0   |
| СД субкомпенсированный         | 1 (4,2)   | 1 (1,7)   | 0,4   |
| Ишемическая болезнь сердца     | 12 (50,0) | 19 (31,7) | 0,11  |
| Стенокардия напряжения         | 7 (29,2)  | 11 (18,3) | 0,2   |
| Постинфарктный кардиосклероз   | 0 (0,0)   | 6 (10,0)  | 0,17  |
| Нарушение ритма сердца         | 4 (16,7)  | 5 (8,3)   | 0,2   |
| Цереброваскулярная болезнь     | 1 (4,2)   | 5 (8,3)   | 0,6   |
| Гипертоническая болезнь        | 18 (75,0) | 42 (70,0) | 0,6   |
| Ожирение                       | 1 (4,2)   | 4 (6,7)   | 1,0   |
| Анемия                         | 22 (91,7) | 54 (90,0) | 1,0   |
| Опухолевый стеноз              | 19 (79,2) | 40 (66,7) | 0,2   |
| Интоксикация/абсцесс           | 7 (29,2)  | 8 (13,3)  | 0,08  |
| Желтуха                        | 2 (8,3)   | 0 (0,0)   | 0,07  |
| Радикальность операции         |           |           | 0,2   |
| R0                             | 23 (95,8) | 60 (100)  |       |
| R1                             | 1 (4,2)   | 0 (0,0)   |       |
| Неoadъювантная химиотерапия    | 1 (4,2)   | 1 (1,7)   | 0,4   |
| Адъювантная химиотерапия       | 10 (41,7) | 33 (55,0) | 0,2   |

Как следует из таблицы 5.2, группы были сопоставимы, за исключением того, что в группе МВО с ПДР больные чаще оценены в класс 3 по ASA (10/24 (41,7%) против 12/60 (20,0%),  $p=0,041$ ), и в группе МВО с ПДР достоверно чаще встречалась инвазия ВВ/ВБВ (12,5 %,  $p=0,021$ ). Адъювантная химиотерапия в группе МВО с ПДР проведена у 10 (42 %) оперированных. Схемы АХТ в группе МВО с ПДР: у пяти – капецтабин, у четверых – XELOX, у одного – FLOT. Адъювантная химиотерапия во второй группе проведена у 33 (55 %) оперированных. В группе МВО без ПДР: у 25 – капецтабин, у шести – XELOX, одного –

FOLFOX, у одного – FOLFIRI. Медианы количества курсов АХТ в обеих группах сопоставимы 4 (4 – 6) против 6 (4 – 6),  $p=0,54$ .

### 5.2.2. Непосредственные исходы операций у больных раком желудка

Непосредственные исходы операций у больных в обеих группах представлены в таблице 5.3.

**Таблица 5.3** – Непосредственных исходы операций у больных раком желудка

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 –Q3) | МВО с ПДР (N=24)     | МВО без ПДР (N=60) | p      |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|--------|
| Clavien-Dindo $\geq 3$             | 10 (41,7)            | 14 (23,3)          | 0,005  |
| Кишечный свищ                      | 1 (4,2)              | 3 (5,0)            | 1,0    |
| Внутрибрюшной абсцесс              | 0 (0,0)              | 3 (5,0)            | 0,5    |
| Кровотечение из зоны операции      | 0 (0,0)              | 1 (1,7)            | 1,0    |
| Панкреатический свищ               | 9 (37,5)             | 9 (15,0)           | 0,023  |
| Панкреатический свищ<br>VL         | 2 (8,3)              | 3 (5,0)            | 0,12   |
| Тип В                              | 6 (25,0)             | 7 (11,7)           |        |
| Тип С                              | 1 (4,2)              | 0 (0,0)            |        |
| Релапаротомия                      | 1 (4,2)              | 5 (8,3)            | 0,6    |
| Пневмония                          | 5 (20,8)             | 6 (10,0)           | 0,2    |
| Сахарный диабет                    | 2 (8,3)              | 0 (0,0)            | 0,07   |
| Гастростаз                         | 4 (16,7)             | 4 (6,7)            | 0,2    |
| Койко – день                       | 22 (16 – 28,5)       | 13 (11 – 16)       | <0,001 |
| Время операции, минут              | 335 (267,5 – 391,25) | 200 (170 – 255)    | <0,001 |
| Кровопотеря, мл                    | 300 (187,5 – 500)    | 150 (100 – 200)    | <0,001 |
| Летальность                        | 1 (4,2)              | 5 (8,3)            | 0,6    |

Как следует из таблицы 5.3, в группе МВО с ПДР значимо чаще развивались осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo (10/24 (41,7%) против 14/60 (23,3%),  $p=0,005$ ) и панкреатический свищ (9/24 (37,5%) против 9/60 (15,0%),  $p=0,023$ ). Необходимо отметить, что больные во второй группе чаще подвергались релапаротомии (8,5% против 4,2%) и у них оказалась выше послеоперационная летальность (8,3% против 4,2%), но различия не были статистически значимы. Все три случая кишечного свища во второй группе были обусловлены несостоятельностью швов культи ДПК вследствие ее низкой резекции.

Ожидается, что операции в группе МВО с ПДР были значимо более продолжительными 335мин (267,5 – 391,25) против 150 (100 – 200),  $p<0,001$ , сопровождались с большей интраоперационной кровопотерей 300 мл (187,5 – 500) против 150 (100 – 200),  $p<0,001$  и у больных первой группы был более длительный послеоперационный период нахождения в стационаре: 22 койко-дня (16 – 28,5) против 150 (100 – 200),  $p<0,001$ .

Таким образом, на основе полученных результатов правомочно сделать вывод, что МВО с ПДР по поводу рака желудка сопровождаются худшими показателями непосредственных исходов по сравнению с МВО без ПДР.

### 5.2.3. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка

Медиана наблюдения за всеми больными раком желудка составила 61 (95% ДИ: 38 – 72 месяцев). На первом этапе был проведен сравнительный анализ общей выживаемости (ОВ) в обеих группах (Рисунок 5.7).

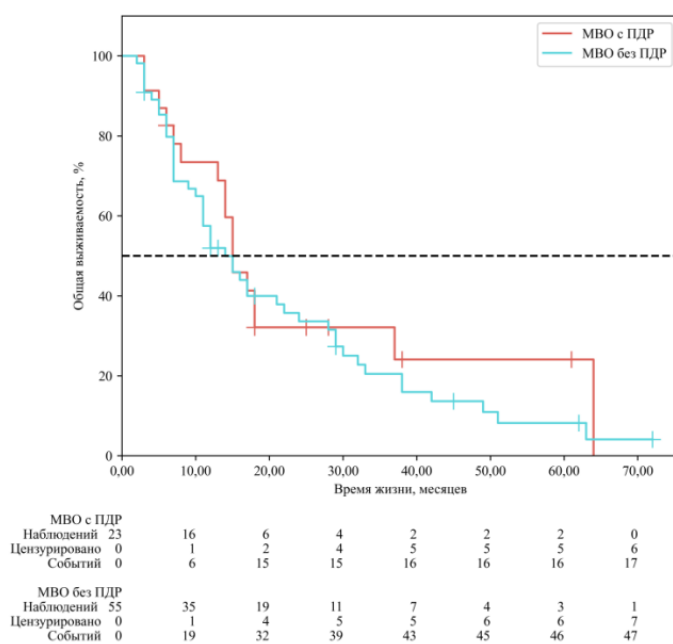


**Рисунок 5.7** – Общая выживаемость у больных раком желудка в обеих группах

Как следует из рисунка 5.7, медиана ОВ у больных в группе МВО с ПДР составила 15 месяцев (95% ДИ: 13 – 37), а в группе МВО без ПДР – 14 месяцев. Пятилетняя ОВ в группе МВО с ПДР составила 24,1% (7,8 – 45,2), в группе МВО без ПДР – 8,2% (2,3 – 18,9). ОВ в группе МВО с ПДР была выше, однако различия, не были статистически значимы ( $p=0,4$ ).

Далее нами анализированы факторы (однофакторный анализ), влияющие на показатели общей выживаемости с объединением обеих групп больных (Таблица 5.4).

**Таблица 5.4** – Факторы общей выживаемости у больных раком желудка в обеих группах

| Фактор риска                             | Однофакторный анализ |       |
|------------------------------------------|----------------------|-------|
|                                          | HR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол                              | 1,95; 1,09 – 3,48    | 0,02  |
| Старческий возраст                       | 1,20; 0,51 – 2,82    | 0,66  |
| ASA 3                                    | 1,26; 0,66 – 2,41    | 0,47  |
| ИБС                                      | 1,2; 0,68 – 2,11     | 0,52  |
| Ожирение                                 | 0,61; 0,18 – 2,01    | 0,42  |
| Анемия                                   | 1,70; 0,6 – 4,78     | 0,31  |
| Гипертоническая болезнь                  | 1,1; 0,61 – 1,99     | 0,72  |
| Сахарный диабет                          | 0,83; 0,3 – 2,31     | 0,73  |
| Стеноз выходного отдела желудка          | 1,18; 0,69 – 2,01    | 0,53  |
| Интоксикация/параканкротный абсцесс      | 1,19; 0,60 – 2,35    | 0,61  |
| pT4                                      | 4,76; 1,46 – 15,56   | 0,01  |
| N+                                       | 1,25; 0,69 – 2,25    | 0,44  |
| ПДР + гастрэктомия                       | 1,66; 0,73 – 3,78    | 0,22  |
| ПДР + субтотальная резекция желудка      | 0,85; 0,47 – 1,52    | 0,58  |
| Переход на ДПК                           | 0,80; 0,32 – 2,01    | 0,64  |
| Инвазия в ГПЖ                            | 1,25; 0,74 – 2,11    | 0,40  |
| Переход на ДПК и инвазия в ГПЖ           | 0,84; 0,31 – 2,24    | 0,73  |
| Переход на ДПК и инвазия в печень        | 0,81; 0,12 – 5,43    | 0,83  |
| Инвазия в ГПЖ и ободочную кишку          | 2,62; 0,61 – 11,28   | 0,19  |
| Инвазия в другие органы, кроме ГПЖ и ДПК | 1,5; 0,66 – 3,38     | 0,32  |
| Степень дифференцировки опухоли G2       | 0,57; 0,21 – 1,51    | 0,26  |
| Степень дифференцировки опухоли G3       | 1,21; 0,5 – 2,92     | 0,66  |
| Инвазия в ВБВ                            | 0,75; 0,1 – 5,5      | 0,78  |
| Степень радикализма операции R1          | 2,91; 0,39 – 21,64   | 0,295 |
| Панкреатический свищ типа В              | 1,63; 0,78 – 3,4     | 0,19  |
| Время операции                           | 1,00; 0,99 – 1,00    | 0,79  |

Продолжение таблицы 5.4

|                                         |                    |      |
|-----------------------------------------|--------------------|------|
| Релапаротомия                           | 1,40; 0,19 – 10,22 | 0,73 |
| МВО с ПДР                               | 0,68; 0,32 – 1,45  | 0,32 |
| Количество комбинаций операций $\geq 2$ | 1,65; 0,46 – 5,90  | 0,44 |
| Локорегионарный рецидив                 | 1,87; 1,08 – 3,24  | 0,02 |
| АХТ                                     | 0,53; 0,3 – 0,93   | 0,02 |
| СА 19-9                                 | 1,51; 0,80 – 2,84  | 0,20 |
| РЭА                                     | 1,03; 0,63 – 1,70  | 0,88 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, АХТ – адьювантная химиотерапия, BL – biochemical leak

Как следует из таблицы 5.4, выполнение МВО с ПДР при однофакторном анализе не оказывала значимое влияние на показатели выживаемости ( $p=0,32$ ). Положительным фактором было проведение АХТ ( $p=0,02$ ), а отрицательными наличие локорегионарного рецидива ( $p=0,02$ ) и женский пол ( $p=0,02$ ) и pT4 ( $p=0,01$ ).

Проведен многофакторный анализ для поиска предикторов показателей выживаемости и определения роли МВО с ПДР среди всех больных с объединением обеих групп. Негативными независимыми факторами оказались: женский пол (HR 2,47; 95% ДИ (1,25 – 4,87),  $p=0,009$ ), наличие локорегионарного рецидива (HR 2,49; 95% ДИ (1,13 – 5,50),  $p=0,024$ ) и панкреатический свищ типа В (HR 2,68; 95% ДИ (1,070 – 6,731),  $p=0,035$ ). Позитивными независимыми факторами оказались объем операции МВО с ПДР (HR 0,36; 95% ДИ (0,14 – 0,86),  $p=0,023$ ) и наличие АХТ (HR 0,27; 95% ДИ (0,13 – 0,57),  $p<0,001$ ) (Таблица 5.5).

**Таблица 5.5** – Факторы, влияющие на общую выживаемость больных раком желудка с распространением опухоли на ДПК и/или ГПЖ

| Фактор риска                | Многофакторный анализ |        |
|-----------------------------|-----------------------|--------|
|                             | HR; 95% ДИ            | p      |
| МВО с ПДР                   | 0,360; 0,149 – 0,868  | 0,023  |
| АХТ                         | 0,277; 0,135 – 0,571  | <0,001 |
| Женский пол                 | 2,470; 1,252 – 4,875  | 0,009  |
| Локорегионарный рецидив     | 2,495; 1,130 – 5,507  | 0,024  |
| Панкреатический свищ, тип В | 2,683; 1,070 – 6,731  | 0,035  |

МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, АХТ – адьювантная химиотерапия

Далее были отдельно анализированы факторы общей выживаемости в группе МВО с ПДР и было установлено, что только проведение АХТ статистически значимо улучшает показатели ОВ (HR 0,18; 95% ДИ (0,05 – 0,65),  $p=0,009$ ).

Возраст, пол, оценка по ASA и ECOG, метастазы в регионарных лимфоузлах, степень дифференцировки, инвазия в сосуды, сопутствующие заболевания, панкреатический свищ, уровень Ca 19-9, РЭА значимо на отдаленные результаты не влияли ( $p>0,05$ ).

Далее проведен многофакторный анализ у больных после МВО с ПДР, по результатам которого установлено, что класс 3 по шкале ASA является независимым фактором и достоверно оказывает негативное влияние на ОВ (HR 3,04; 95% ДИ (1,04 – 8,81),  $p=0,04$ ).

При дальнейшем анализе установлено, что локорегионарный рецидив чаще развивался в группе МВО без ПДР (23/55 (41,8%) против 3/23 (13,6%),  $p=0,018$ ).

Учитывая высокую частоту локорегионарного рецидива в группе больных МВО без ПДР, был проведен поиск факторов, влияющих на развитие локорегионарного рецидива в группе больных МВО без ПДР.

При однофакторном анализе установлено, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+) по сравнению с их отсутствием (20/37 (54,1%) против 3/18 (16,7%),  $p=0,008$ ) достоверно влияет на риск развития локорегионарного рецидива у больных раком желудка в группе МВО без ПДР.

Пол, возраст, ECOG, ASA, ИМТ, pT, сопутствующие заболевания, осложнения со стороны опухоли, объем вмешательства на желудке (гастрэктомия или субтотальная дистальная резекция желудка), инвазия ГПЖ или переход на ДПК, степень дифференцировки опухоли, осложнения после операции (панкреатический свищ), наличие АХТ достоверного влияния на развитие локорегионарного рецидива не оказывали ( $p>0,05$ ).

При многофакторном исследовании с пошаговым исключением других факторов, кроме N+, достоверно влияющих на риск развития рецидива факторов выявлено не было. Риски локорегионарного рецидива увеличивались при наличии N+ в 5,8 раза (AOR 5,8; 95% ДИ (1,4 – 23,8),  $p=0,013$ ).

Таким образом, N+ является независимым фактором локорегионарного рецидива у больных РЖ в группе МВО без ПДР.

У двух больных (66,7%) из трех в группе МВО с ПДР локорегионарный рецидив развивался за счет метастазов в лимфоузлах гепатодуоденальной связке. Правомочно предположить, что рецидивы были обусловлены за счет метастазов в лимфатических узлах 12p и 12b групп, так как 12a группа включалась в объем лимфодиссекции при операции.

Далее проанализированы отдаленные результаты лечения больных раком желудка в группе МВО без ПДР в зависимости от наличия локорегионарного рецидива.

Медиана ОВ в группе МВО без ПДР в отсутствии локорегионарного рецидива составила 21 месяц (95% ДИ: 12 – 33), а с локорегионарным рецидивом – 10 месяцев (95% ДИ: 7 – 12). Пятилетняя ОВ больных без рецидива составила 13,8% (3,8 – 30,2), среди пациентов с рецидивом пятилетняя ОВ не была достигнута ( $p=0,005$ ) (Рисунок 5.8).

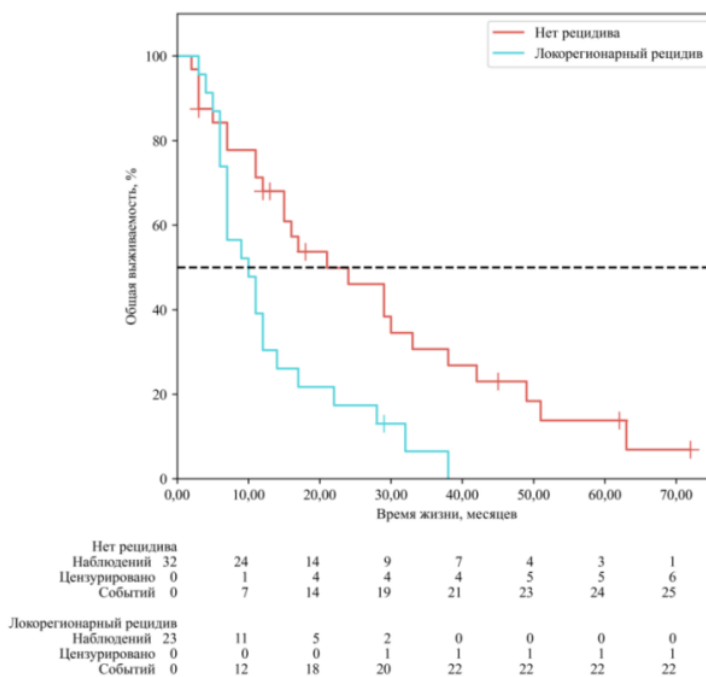


**Рисунок 5.8** – Общая выживаемость у больных раком желудка после МВО без ПДР в зависимости от наличия локорегионарного рецидива

Риск летальности в отдаленном периоде у больных в группе МВО без ПДР с локорегионарным рецидивом был в 2,4 раза выше, чем у пациентов без рецидива (HR 2,4; 95% ДИ (1,3 – 4,5),  $p=0,005$ )

Была проанализирована ОВ больных раком желудка без локорегионарного рецидива в зависимости от объема операции: медиана ОВ в группе МВО с ПДР составила 17 месяцев (95% ДИ: 7 – 37), в группе МВО без ПДР – 21 (95% ДИ: 12 – 33), пятилетняя ОВ – 22,6% (5,1 – 47,4) против 13,8% (3,8 – 30,2), соответственно, ( $p=0,639$ ).

Далее изучены показатели отдаленных результатов лечения больных в зависимости от выявленных ранее факторов, влияющих на показатели выживаемости.

Первым этапом проанализирована роль АХТ у больных в группе МВО с ПДР. Медиана ОВ больных в группе МВО с ПДР без АХТ составила 13 месяцев (95% ДИ: 5 – 17), в группе с АХТ – 37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64). Пятилетняя ОВ 7,7% (5 – 29,2) против 50,0% (13,7 – 78,5),

соответственно, ( $p=0,003$ ). Прогноз в отдаленном периоде у больных с АХТ был 5,5 раз лучше, чем у пациентов без АХТ (HR 0,18; 95% ДИ (0,051 – 0,65),  $p=0,009$ ) (Рисунок 5.9).

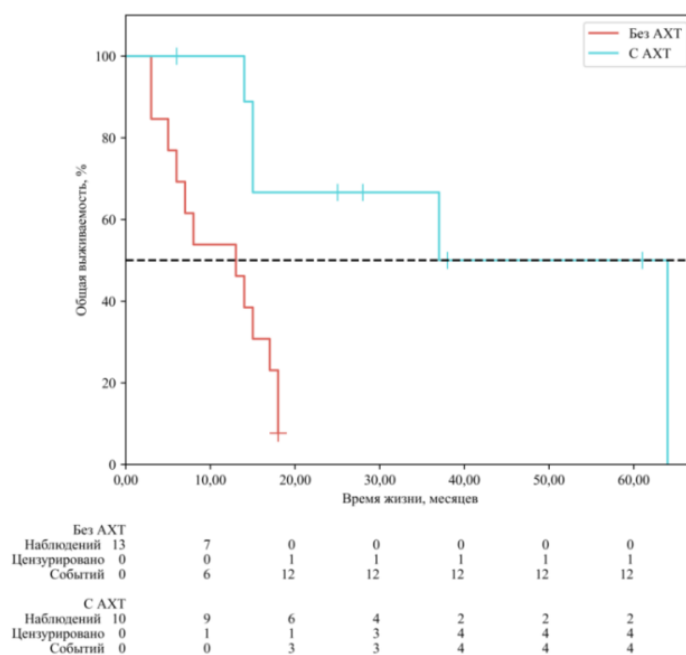


**Рисунок 5.9** – Общая выживаемость у больных в группе МВО с ПДР в зависимости от проведения АХТ

При анализе влияния АХТ в обеих группах было установлено, что медиана ОВ у больных после МВО с ПДР и АХТ составила 37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64), у пациентов после МВО без ПДР и АХТ – 17 (95% ДИ: 12 – 29). Пятилетняя ОВ 50% (13,7 – 78,5) против 6,7 % (1,2 – 19,1),  $p=0,014$ .

Риск летальности в отдаленном периоде у больных после МВО с ПДР с АХТ были меньше 3,1 раза по сравнению с пациентами группы МВО без ПДР с АХТ (HR 0,31; 95% ДИ (0,1 – 0,9),  $p=0,032$ ). Данные представлены на рисунке 5.10.



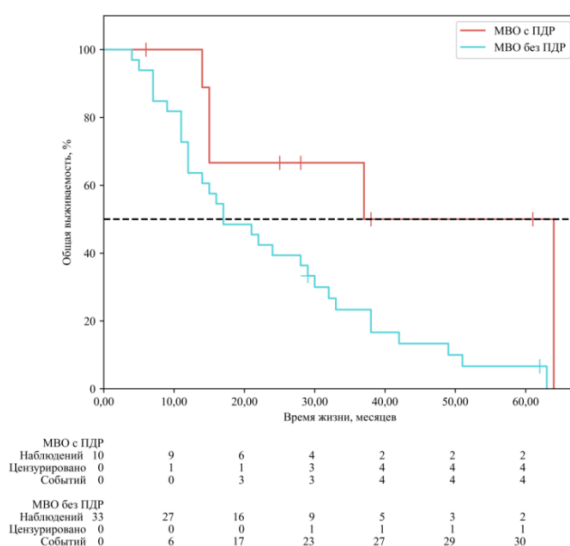


**Рисунок 5.10** – Сравнительный анализ выживаемости больных после МВО с ПДР и МВО без ПДР в зависимости от АХТ

Нами отдельно анализированы факторы, наличие которых могло ограничивать проведение АХТ в группе больных МВО с ПДР, так как частота проведения АХТ была 43,5% от числа выживших после операции (Таблица 5.6). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, обращает на себя внимание то, что больные, которым не проводилась АХТ чаще оценивались в класс 3 по шкале ASA (57,1% против 20,0%,  $p=0,104$ ), а в многофакторном анализе предикторов общей выживаемости ранее было установлено, что у больных, оцененных в класс 3 по шкале ASA 3,04 раза хуже отдаленный прогноз (HR 3,04; 95% ДИ (1,04 – 8,81),  $p=0,04$ ).

**Таблица 5.6** – Факторы, ограничивающее проведение АХТ у больных раком желудка в группе МВО с ПДР

| Показатели                     | АХТ «-»  | АХТ «+»  | p     |
|--------------------------------|----------|----------|-------|
| Класс осложнения Clavien-Dindo |          |          | 0,773 |
| Класс 1-2                      | 5 (35,7) | 3 (30,0) |       |
| Класс 3 и выше                 | 5 (35,7) | 5 (50,0) |       |
| Панкреатический свищ           | 4 (28,6) | 5 (50,0) | 0,403 |
| Старческий возраст             | 3 (21,4) | 1 (10,0) | 0,171 |
| ИБС: НРС                       | 4 (28,6) | 0 (0,0)  | 0,114 |
| ASA 3                          | 8 (57,1) | 2 (20,0) | 0,104 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НРС – нарушение ритма сердца

Таким образом, в данной группе больных мы не подтвердили, что послеоперационные осложнения после МВО с ПДР являются основными причинами отказа от проведения АХТ. Однако все же следует подчеркнуть, что панкреатический свищ типа В был независимым негативным фактором отдаленного прогноза среди всех больных РЖ ( $p=0,035$ ).

Далее изучена безрецидивная выживаемость (БРВ) в обеих группах (Рисунок 5.11).

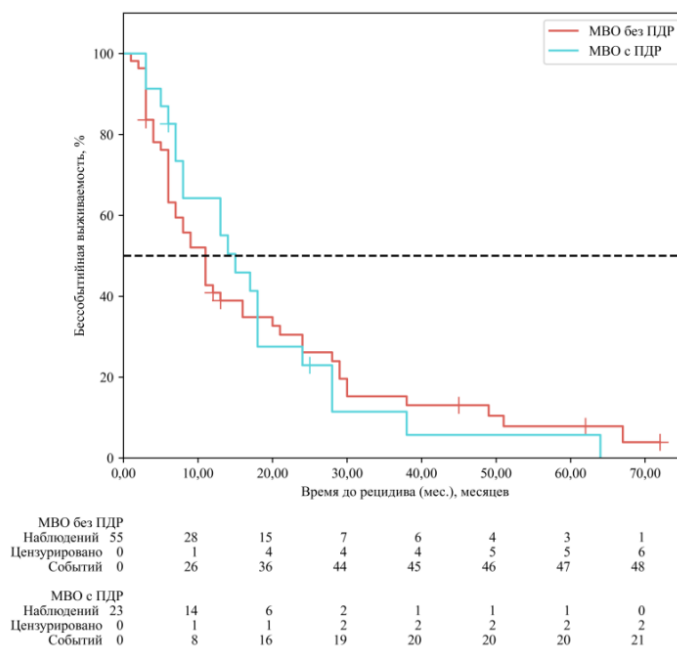


**Рисунок 5.11** – Безрецидивная выживаемость у больных желудка в обеих группах

Как следует из рисунка 5.11, медиана безрецидивной выживаемости составила 11 месяцев (95% ДИ: 6,00 – 16,00) в группе МВО без ПДР и 15 месяцев (95% ДИ: 8,00 – 18,00) в группе МВО с ПДР. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе МВО без ПДР – 7,8% (95% ДИ: 2,2 – 18,2) и 5,7% в группе МВО с ПДР (95% ДИ: 0,4 – 22,2). Статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Далее изучены факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость в объединенной группе больных РЖ. При однофакторном анализе роль выполнения МВО с ПДР не показала свою статистическую значимость ( $p=0,988$ ). Наличие инвазии головки поджелудочной железы и печени (HR 12,079; 95% ДИ (1,468 – 99,386),  $p=0,021$ ), дифференцировка опухоли G3 (HR 1,887; 95% ДИ (1,145 – 3,111),  $p=0,013$ ), pT4 ( $p=0,008$ ) достоверно ухудшали показатели безрецидивной выживаемости (Таблица 5.7).

**Таблица 5.7** – Факторы безрецидивной выживаемости больных раком желудка в обеих группах

| Фактор риска                             | Однофакторный анализ   |       |
|------------------------------------------|------------------------|-------|
|                                          | HR; 95% ДИ             | p     |
| Женский пол                              | 1,572; 0,948 – 2,609   | 0,080 |
| Возраст                                  | 1,000; 0,976 – 1,024   | 0,995 |
| ASA 3                                    | 1,486; 0,851 – 2,594   | 0,164 |
| ИБС                                      | 1,166; 0,707 – 1,921   | 0,548 |
| Ожирение                                 | 0,746; 0,264 – 2,111   | 0,581 |
| Анемия                                   | 0,778; 0,280 – 2,162   | 0,630 |
| Гипертоническая болезнь                  | 1,014; 0,596 – 1,727   | 0,958 |
| Сахарный диабет                          | 0,936; 0,375 – 2,333   | 0,887 |
| Стеноз выходного отдела желудка          | 1,161; 0,696 – 1,938   | 0,568 |
| Интоксикация/параанкрозный абсцесс       | 1,261; 0,656 – 2,425   | 0,487 |
| pT4                                      | 4,018; 1,432 – 11,273  | 0,008 |
| N+                                       | 1,517; 0,886 – 2,599   | 0,129 |
| ПДР + гастрэктомия                       | 1,751; 0,768 – 3,992   | 0,183 |
| ПДР + субтотальная резекция желудка      | 1,080; 0,636 – 1,834   | 0,776 |
| Переход на ДПК                           | 0,624; 0,231 – 1,680   | 0,350 |
| Инвазия ГПЖ                              | 1,100; 0,635 – 1,904   | 0,735 |
| Инвазия ГПЖ и ДПК                        | 0,794; 0,297 – 2,124   | 0,646 |
| Инвазия ГПЖ и печени                     | 12,079; 1,468 – 99,386 | 0,021 |
| Инвазия ГПЖ и ободочной кишки            | 2,374; 0,560 – 10,064  | 0,241 |
| Инвазия в другие органы, кроме ГПЖ и ДПК | 1,542; 0,698 – 3,407   | 0,284 |
| Степень дифференцировки G3               | 1,887; 1,145 – 3,111   | 0,013 |
| Инвазия в ВБВ                            | 0,962; 0,300 – 3,083   | 0,948 |
| Степень радикализма операции R1          | 2,916; 0,393 – 21,643  | 0,295 |
| Панкреатический свищ типа В              | 1,313; 0,695 – 2,482   | 0,401 |
| Время операции                           | 1,000; 0,998 – 1,002   | 0,946 |
| Релапаротомия                            | 1,404; 0,193 – 10,227  | 0,738 |
| МВО с ПДР                                | 0,996; 0,593 – 1,673   | 0,988 |
| Количество комбинаций операций $\geq 2$  | 1,512; 0,427 – 5,352   | 0,521 |
| АХТ                                      | 0,647; 0,397 – 1,056   | 0,081 |
| CA 19-9                                  | 1,367; 0,884 – 2,115   | 0,160 |

|     |                      |       |
|-----|----------------------|-------|
| РЭА | 1,122; 0,724 – 1,738 | 0,607 |
|-----|----------------------|-------|

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, АХТ – адъювантная химиотерапия, ВБВ – верхняя брыжеечная вена

Далее проведен многофакторный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость больных раком желудка в обеих группах (Таблица 5.8).

**Таблица 5.8** – Факторы безрецидивной выживаемости больных раком желудка в обеих группах (многофакторный анализ)

| Фактор риска               | Однофакторный фактор |       | Многофакторный фактор |       |
|----------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|                            | HR; 95% ДИ           | p     | HR; 95% ДИ            | p     |
| N+                         | 1,517; 0,886 – 2,599 | 0,129 | 1,796; 1,032 – 3,126  | 0,038 |
| Степень дифференцировки G3 | 1,887; 1,145 – 3,111 | 0,013 | 2,196; 1,308 – 3,687  | 0,003 |
| АХТ                        | 0,647; 0,397 – 1,056 | 0,081 | 0,562; 0,342 – 0,922  | 0,023 |

АХТ – адъювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.8, независимыми факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость были: метастазы в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,038$ ), дифференцировка G3 ( $p=0,003$ ), проведение АХТ ( $p=0,023$ ).

### 5.3. Результаты хирургического лечения больных раком ободочной кишки с распространением опухоли на двенадцатиперстную кишку и/или головку поджелудочной железы

#### 5.3.1. Характеристика больных раком ободочной кишки

Всего в исследование включено 88 пациентов РОК, из них 42 выполнена операция в объеме МВО с ПДР, 46 – МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, но без ПДР.

Проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей и характеристик опухоли, по результатам которой установлено, что сравниваемые группы по основным их параметрам были статистически сопоставимы. Таким образом, сравнение изучаемых групп больных раком ободочной кишки с целью оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения является правомочным.

Значимые различия получены при оценке физического статуса, который у больных группы МВО без ПДР чаще оценивался в 2-3 балла по шкале ECOG (95,7% против 78,6%,  $p=0,022$ ), объясняется это более высокой частотой у них явлений опухолевой стеноза в ободочной кишке или ДПК (67,4% против 38,1%,  $p=0,006$ ). Также в данной группе реже встречалась ИБС: СН (13,0% против 33,3%,  $p=0,023$ ), а адъювантную химиотерапию они получали гораздо чаще (73,9% против 50,0%,  $p=0,021$ ). В группе больных с панкреатодуоденальной резекцией в качестве АХТ применялись: капецитабин в монорежиме ( $n=10$ ), XELOX ( $n=10$ ), FOLFOX ( $n=1$ ). В группе без панкреатодуоденальной резекции: капецитабин ( $n=18$ ), XELOX ( $n=6$ ), схема Мейо ( $n=5$ ), FOLFOX ( $n=3$ ), FOLFIRI ( $n=2$ ). Медианы количества курсов адъювантной химиотерапии оказались статистически сопоставимы (6 (5-6) против 6 (4-6),  $p=0,6$ ) (Таблица 5.9). Из представленных в таблице данных следует, что характеристики опухоли (гистотип, степень G, pT, pN, M, стадия) сравниваемых групп были статистически сопоставимы.

**Таблица 5.9** – Клинико-морфологические и демографические показатели больных раком ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) / М ± SD 95% ДИ | МВО с ПДР (N=42)        | МВО без ПДР (N=46)        | p     |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|
| Пол                                                 |                         |                           |       |
| Мужской                                             | 23 (54,8)               | 24 (52,2)                 | 0,8   |
| Женский                                             | 19 (45,2)               | 22 (47,8)                 |       |
| Возраст по ВОЗ                                      |                         |                           |       |
| Молодой                                             | 7 (16,7)                | 4 (8,7)                   | 0,5   |
| Средний                                             | 13 (31,0)               | 14 (30,4)                 |       |
| Пожилой                                             | 16 (38,1)               | 23 (50,0)                 |       |
| Старческий                                          | 6 (14,3)                | 5 (10,9)                  |       |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                            | 24 ± 4,04 (22,7 – 25,2) | 24,1 ± 4,5 (22,71 – 25,4) | 0,9   |
| PS ECOG                                             |                         |                           |       |
| 0-1                                                 | 9 (21,4)                | 2 (4,3)                   | 0,022 |
| 2-3                                                 | 33 (78,6)               | 44 (95,7)                 |       |
| ASA                                                 |                         |                           |       |
| 1-2                                                 | 30 (71,4)               | 39 (84,8)                 | 0,19  |
| 3                                                   | 12 (28,6)               | 7 (15,2)                  |       |
| СД компенсированный                                 | 5 (11,9)                | 4 (8,7)                   | 0,7   |
| СД субкомпенсированный                              | 2 (4,8)                 | 4 (8,7)                   | 0,6   |

Продолжение таблицы 5.9

|                                               |                                            |                                   |        |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Ишемическая болезнь сердца                    | 17 (40,5)                                  | 16 (34,8)                         | 0,5    |
| Стенокардия напряжения                        | 14 (33,3)                                  | 6 (13,0)                          | 0,023  |
| Постинфарктный кардиосклероз                  | 1 (2,4)                                    | 1 (2,2)                           | 1,0    |
| Нарушение ритма сердца                        | 5 (11,9)                                   | 10 (21,7)                         | 0,2    |
| Цереброваскулярная болезнь                    | 0                                          | 1 (2,2)                           | 1,0    |
| Гипертоническая болезнь                       | 19 (45,2)                                  | 29 (63,0)                         | 0,09   |
| Ожирение                                      | 6 (14,3)                                   | 6 (13,0)                          | 1,0    |
| Анемия                                        | 33 (78,6)                                  | 43 (93,5)                         | 0,06   |
| Опухолевый стеноз                             | 16 (38,1)                                  | 31 (67,4)                         | 0,006  |
| Интоксикация/абсцесс                          | 15 (35,7)                                  | 17 (37,0)                         | 0,9    |
| pT<br>3<br>4                                  | 2 (5,6)<br>34 (94,4)                       | 0<br>46 (100,0)                   | 0,19   |
| N<br>0<br>1<br>2                              | 21 (50,0)<br>18 (42,9)<br>3 (7,1)          | 22 (47,8)<br>20 (43,5)<br>4 (8,7) | 0,9    |
| M<br>0<br>1                                   | 33/36 (91,7)<br>3/36 (8,3)                 | 44 (95,7)<br>2 (4,3)              | 0,6    |
| Стадия<br>2<br>3<br>4                         | 15/36 (41,7)<br>18/36 (50,0)<br>3/36 (8,3) | 21 (45,7)<br>23 (50,0)<br>2 (4,3) | 0,7    |
| Гистогенез<br>Аденокарцинома<br>Смешанный рак | 42 (100)<br>0                              | 42 (91,3)<br>4 (8,7)              | 0,09   |
| Дифференцировка<br>G1<br>G2<br>G3             | 4 (9,5)<br>21 (50,0)<br>17 (40,5)          | 3 (6,5)<br>19 (41,3)<br>24 (52,2) | 0,5    |
| Инвазия в вену                                | 2 (4,9)                                    | 0                                 | 0,2    |
| Са 19-9, Ед/мл                                | 111,8 (56,2 – 479,4)                       | 14,3 (10,5 – 28,2)                | <0,001 |

Продолжение таблицы 5.9

|            |                  |                     |       |
|------------|------------------|---------------------|-------|
| РЭА, Ед/мл | 3,8 (3,4 – 4,04) | 16,01 (5,5 – 137,1) | 0,06  |
| АХТ        | 21 (50,0)        | 34 (73,9)           | 0,021 |

ИМТ – индекс массы тела, PS ECOG – Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group, ASA - физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, СД – сахарный диабет, РЭА – раковый эмбриональный антиген, АХТ – адьювантная химиотерапия

### 5.3.2. Непосредственные исходы операций у больных раком ободочной кишки

Далее были анализированы непосредственные исходы операций в обеих группах (Таблица 5.10).

**Таблица 5.10 – Непосредственные исходы операций больных раком ободочной кишки**

| Показатель, абс. (%) / Ме (Q1 - Q3) | МВО с ПДР (N=42)  | МВО без ПДР (N=46)  | p      |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------|--------|
| Clavien-Dindo                       |                   |                     | 0,2    |
| Класс 1-2                           | 11 (26,2)         | 7 (15,2)            |        |
| Класс 3 и выше                      | 13 (31,0)         | 11 (23,9)           |        |
| Панкреонекроз                       | 0 (0,0)           | 3 (6,5)             | 0,2    |
| Панкреатический свищ                | 7 (16,7)          | 9 (19,6)            | 0,7    |
| Кишечный свищ                       | 3 (7,1)           | 1 (2,2)             | 0,3    |
| Внутрибрюшной абсцесс               | 1 (2,4)           | 1 (2,2)             | 1,0    |
| Кровотечение из зоны операции       | 1 (2,4)           | 0 (0,0)             | 0,4    |
| Кровотечение из язв желудка         | 1 (2,4)           | 1 (2,2)             | 1,0    |
| Диарея                              | 2 (4,8)           | 2 (4,3)             | 1,0    |
| Релапаротомия                       | 2 (4,8)           | 3 (6,5)             | 1,0    |
| Пневмония                           | 1 (2,4)           | 2 (4,3)             | 1,0    |
| Сахарный диабет                     | 3 (7,1)           | 0 (0,0)             | 0,1    |
| Гастростаз                          | 10 (23,8)         | 5 (10,9)            | 0,15   |
| Послеоперационная летальность       | 3 (7,1)           | 3 (6,5)             | 1,0    |
| Время операции (минут)              | 285 (242,5 – 380) | 190 (142,5 – 243,7) | <0,001 |
| Кровопотеря (мл)                    | 550 (250 – 1475)  | 125 (100 – 200)     | <0,001 |
| Койко-день после операции           | 15 (13 – 17,5)    | 14,0 (11,2 – 17,7)  | 0,6    |

Как следует из таблицы 5.10, ближайшие результаты операций в сравниваемых группах были статистически сопоставимы. Вполне ожидаемо то, что мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией были более продолжительными чем без

панкреатодуоденальной резекцией ((285 минут (242,5 – 380) против 190 (142,5 – 243,7),  $p < 0,001$ ), и сопровождаются более высоким объемом кровопотери (550 мл (250 – 1475) против 125 (100 – 200),  $p < 0,001$ ) [19].

### 5.3.3. Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки

Перед изучением показателей выживаемости из дальнейшего анализа исключены умершие от осложнений после операции больные. Из группы МВО с ПДР также исключены шесть больных первично-множественными опухолями. Причиной исключения данных пациентов является то, что у них синхронным новообразованием был рак органов периапулярной зоны, который исходно относится к прогностически более неблагоприятным опухолям. В итоге в анализ отдаленных результатов лечения включены 33 больных из группы МВО с ПДР и 43 – МВО без ПДР.

Следует отметить, что у всех больных в группе МВО без ПДР рак ободочной кишки был рТ4, а в группе МВО с ПДР у двух (6%) был рТ3, у остальных (94%) – рТ4.

Медиана наблюдения за больными РОК составила 46 месяцев (95% ДИ: 36 – 56).

Сначала проведен сравнительный анализ общей выживаемости в исследуемых группах (Рисунок 5.12).

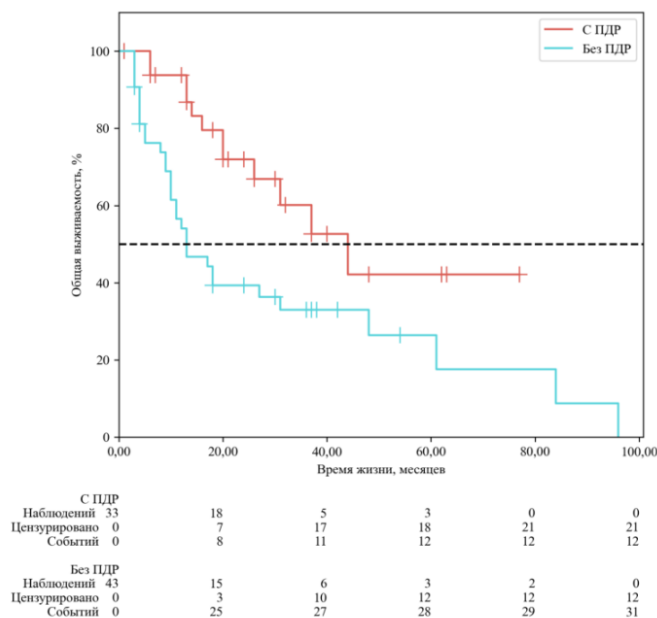


**Рисунок 5.12** –Общая выживаемость больных раком ободочной кишки в обеих группах. Пятилетняя ОВ у больных в группе МВО с ПДР составила 42,1%, (95% ДИ (17,2 –



65,4)), а в группе МВО без ПДР – 26,4% (95% ДИ (11,8 – 43,6)). Медиана ОВ в группе МВО с ПДР составила 44 месяца (95% ДИ: 26 – ∞), в группе МВО без ПДР – 13 месяцев (95% ДИ: 10 – 31), ( $p=0,005$ ). Показатели выживаемости в группе МВО без ПДР были хуже в 2,49 раза по сравнению с группой МВО с ПДР (2,49 HR; 95% ДИ (1,27 – 4,91),  $p=0,008$ ).

Далее проведен анализ факторов, влияющих на показатели выживаемости среди всех больных, включенных анализ отдаленных результатов (Таблица 5.11).

**Таблица 5.11** – Факторы риска общей выживаемости больных раком ободочной кишки в обеих группах больных

| Фактор риска                    | Однофакторный анализ  |        |
|---------------------------------|-----------------------|--------|
|                                 | HR; 95% ДИ            | p      |
| Женский пол                     | 1,038; 0,561 – 1,920  | 0,905  |
| Старческий возраст              | 0,768; 0,273 – 2,163  | 0,617  |
| ASA 3                           | 0,705; 0,311 – 1,596  | 0,402  |
| Ишемическая болезнь сердца      | 1,149; 0,604 – 2,187  | 0,673  |
| Сахарный диабет                 | 0,508; 0,122 – 2,110  | 0,351  |
| Гипертоническая болезнь         | 1,590; 0,834 – 3,033  | 0,159  |
| Ожирение                        | 0,657; 0,233 – 1,852  | 0,427  |
| Анемия                          | 0,638; 0,249 – 1,635  | 0,349  |
| Опухолевый стеноз               | 1,380; 0,735 – 2,590  | 0,316  |
| Интоксикация/абсцесс            | 0,821; 0,434 – 1,555  | 0,545  |
| N+                              | 1,414; 0,761 – 2,625  | 0,273  |
| Полнослойная резекция ДПК       | 1,890; 0,637 – 5,608  | 0,251  |
| Инвазия ДПК                     | 2,034; 0,947 – 4,370  | 0,069  |
| Инвазия в ГПЖ                   | 2,243; 0,721 – 6,976  | 0,163  |
| Инвазия в ДПК и ГПЖ             | 1,369; 0,465 – 4,032  | 0,568  |
| Инвазия в ДПК и почку           | 1,683; 0,344 – 8,225  | 0,520  |
| Инвазия в ДПК и печень          | 8,056; 2,708 – 23,961 | <0,001 |
| Степень дифференцировки: G3     | 2,518; 0,594 – 10,683 | 0,210  |
| Инвазия в ВБВ                   | 5,94 (0,76 – 46,1)    | 0,078  |
| Степень радикализма операции R1 | 1,174; 0,363 – 3,794  | 0,789  |
| Панкреатический свищ типа В     | 2,280; 0,979 – 5,310  | 0,056  |
| Время операции                  | 1,000; 0,997 – 1,004  | 0,807  |
| Релапаротомия                   | 2,537; 0,774 – 8,310  | 0,124  |

Продолжение таблицы 5.11

|                         |                      |        |
|-------------------------|----------------------|--------|
| Локорегионарный рецидив | 3,82 (1,92 – 7,6)    | <0,001 |
| АХТ                     | 1,088; 0,543 – 2,180 | 0,812  |
| МВО с ПДР               | 0,35 (0,16 – 0,75)   | 0,007  |
| РЭА                     | 1,002; 0,986 – 1,018 | 0,789  |
| СА 19-9                 | 0,996; 0,983 – 1,008 | 0,496  |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, АХТ – адъювантная химиотерапия, BL – biochemical leak, ВБВ – верхняя брыжеечная вена

Как следует из таблицы 5.11, при однофакторном анализе единственным положительным предиктором был факт выполнения МВО с ПДР (HR 0,35; 95% ДИ (0,16 – 0,75),  $p=0,007$ ), а негативными – локорегионарный рецидив (HR 3,82; 95% ДИ (1,92 – 7,6),  $p<0,001$ ), одновременная инвазия в ДПК и печень ( $p<0,001$ )

Далее проведен многофакторный анализ (Рисунок 5.13).

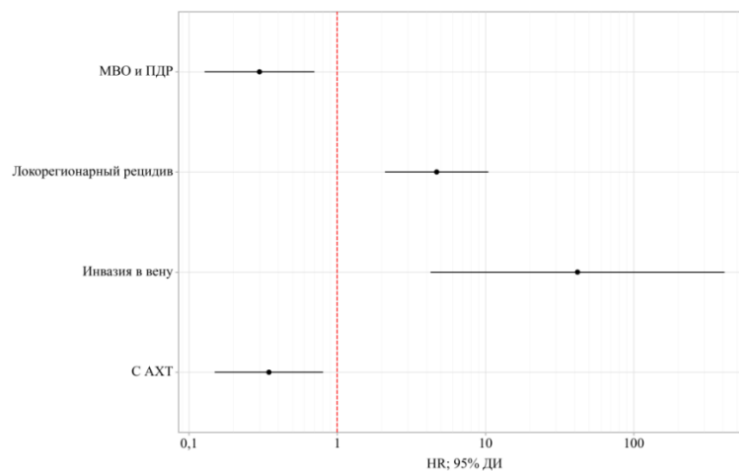


**Рисунок 5.13** – Факторы общей выживаемости больных в обеих группах (многофакторный анализ)

Как следует из рисунка 5.13, локорегионарный рецидив (HR 4,65; 95% ДИ (2,1 – 10,44),  $p<0,001$ ) и инвазия верхней брыжеечной вены (HR 41,77; 95% ДИ 4,25 – 409,73,  $p=0,001$ ) были независимыми негативными предикторами общей выживаемости. Факт выполнения МВО с ПДР (HR 0,29; 95% ДИ (0,12 – 0,7),  $p=0,005$ ) и проведение АХТ (HR 0,34; 95% ДИ 0,14 – 0,8,  $p=0,013$ ) были независимыми позитивными предикторами ОВ.

Далее анализированы факторы общей выживаемости в группе МВО с ПДР. При

однофакторном анализе фактором, достоверно влияющим на общую выживаемость, была инвазия верхней брыжеечной вены (21,84 HR; ДИ (1,52 – 313,78),  $p=0,023$ ), остальные параметры (пол, возраст, состояние по шкале ECOG, ASA, сопутствующие заболевания, стадия опухоли, степень дифференцировки, наличие АХТ) не оказывали достоверного влияния на выживаемость ( $p>0,05$ ) (Таблица 5.12).

**Таблица 5.12** – Однофакторный анализ общей выживаемости у больных раком ободочной кишки в группе МВО с ПДР

| Фактор риска                            | Однофакторный анализ |       |
|-----------------------------------------|----------------------|-------|
|                                         | HR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол                             | 1,1; 0,33 – 3,63     | 0,8   |
| Старческий возраст                      | 0,39; 0,05 – 3,1     | 0,3   |
| ASA 3                                   | 1,2; 0,35 – 4,13     | 0,7   |
| Сахарный диабет                         | 0,748; 0,093 – 5,984 | 0,784 |
| Ишемическая болезнь сердца              | 0,854; 0,267 – 2,734 | 0,790 |
| Гипертоническая болезнь                 | 1,9; 0,5 – 6,9       | 0,3   |
| Ожирение                                | 0,8; 0,09 – 6,45     | 0,8   |
| Анемия                                  | 0,848; 0,175 – 4,093 | 0,837 |
| Опухолевый стеноз                       | 1,234; 0,397 – 3,838 | 0,717 |
| Интоксикация/абсцесс                    | 0,880; 0,278 – 2,780 | 0,827 |
| N+                                      | 2,54; 0,74 – 8,72    | 0,13  |
| Инвазия в ГПЖ                           | 2,276; 0,681 – 7,606 | 0,182 |
| Инвазия в ДПК и почку                   | 0,731; 0,092 – 5,799 | 0,767 |
| Инвазия в другие органы кроме ГПЖ и ДПК | 0,868; 0,190 – 3,973 | 0,855 |
| Инвазия в ДПК и печень                  | 0,837; 0,106 – 6,611 | 0,866 |
| Степень дифференцировки G3              | 2,5; 0,7 – 8,37      | 0,13  |
| Инвазия в ВБВ                           | 21,84; 1,52 – 313,78 | 0,023 |
| Радикализм операции R1                  | 0,94; 0,15 – 5,68    | 0,9   |
| Панкреатический свищ типа В             | 2,21; 0,44 – 11,13   | 0,3   |
| Время операции                          | 1,0; 0,99 – 1        | 0,61  |
| Релапаротомия                           | 2,61; 0,32 – 21,09   | 0,3   |
| Локарегионарный рецидив                 | 1,038; 0,226 – 4,773 | 0,962 |
| АХТ                                     | 1,02; 0,31 – 3,38    | 0,9   |

Продолжение таблицы 5.12

|         |                |      |
|---------|----------------|------|
| РЭА     | 1; 0,99 – 1,01 | 0,35 |
| СА 19-9 | 0,99; 0,99 – 1 | 0,38 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, АХТ – адъювантная химиотерапия, ВБВ – верхняя брыжеечная вена

При многофакторном анализе (принудительное включение), установлено, что метастазы в 4 и более регионарных лимфоузлах (N2) в группе МВО с ПДР (6,5 HR; ДИ (1,1 – 38,3),  $p=0,036$ ) оказывают достоверное негативное действие на прогноз общей выживаемости (Таблица 5.13).

**Таблица 5.13** – Факторы риска, влияющие на общую выживаемость больных раком ободочной кишки в группе МВО с ПДР

| Фактор риска | Однофакторный анализ |       | Многофакторный анализ |       |
|--------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|              | HR; 95% ДИ           | p     | HR; 95% ДИ            | p     |
| N1           | 1,7; 0,5 – 6,04      | 0,38  | 1,2; 0,3 – 4,7        | 0,7   |
| N2           | 5,2; 0,9 – 29,3      | 0,057 | 6,5; 1,1 – 38,3       | 0,036 |
| G3           | 2,2; 0,7 – 6,9       | 0,17  | 2,6; 0,7 – 9,3        | 0,14  |

При анализе факторов риска у больных после МВО без ПДР, но с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки, установлено, что N+ был независимым фактором прогноза общей выживаемости (HR 3,96; 95% ДИ (1,66 – 9,44),  $p=0,002$ ).

Учитывая значимую роль влияния локорегионарного рецидива на показатели общей выживаемости, проанализирована его частота в обеих группах. Установлено, что локорегионарный рецидив значимо чаще развивался в группе МВО без ПДР по сравнению с группой МВО с ПДР (18/43 (41,9%) против 4/33 (12,1%),  $p=0,005$ ).

Локорегионарный рецидив (частота – 41,9%) был независимым и негативным фактором, влияющим на выживаемость больных в группе МВО без ПДР. Прогноз в отдаленном периоде у больных с рецидивом был хуже в 3,9 раз, чем у пациентов без рецидива (3,96 HR; 95% ДИ (1,66 – 9,44),  $p=0,002$ ).

Анализ показал, что медиана ОВ без локорегионарного рецидива у больных после МВО без ПДР составила 48 месяцев (95% ДИ: 11 – 84), у больных с рецидивом составила 10 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 8 – 13). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью

теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p=0,001$ ). Пятилетняя общая выживаемость в группе без рецидива составила 44,8%, в группе с рецидивом 5,6%. Кривые выживаемости больных в зависимости от локорегионарного рецидива приведены на рисунке 5.14.

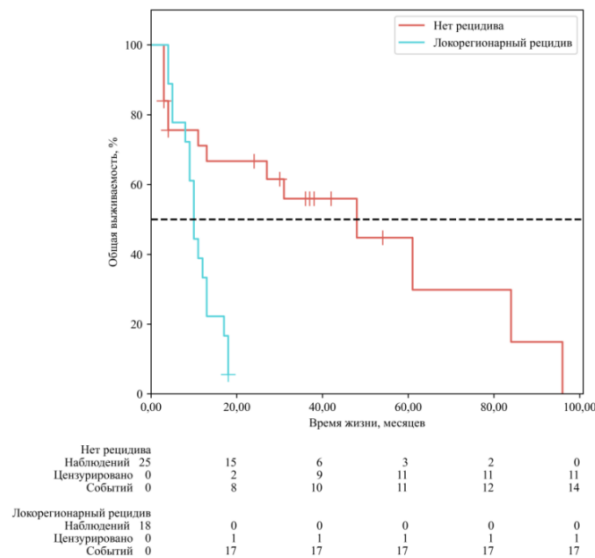


**Рисунок 5.14** – Общая выживаемость больных раком ободочной кишки в группе МВО без ПДР в зависимости от наличия локорегионарного рецидива

Далее нами анализированы причины развития локорегионарного рецидива в обеих группах. Оказалось, что локорегионарные рецидивы у больных в группе МВО с ПДР в 75% (3/4) случаях были обусловлены метастазами в гепатодуоденальной связке. Вероятно, за счет метастатического поражения лимфатических узлов 12-р и 12-б групп, так как 12-а группа изначально включалась в объем лимфодиссекции при операции.

Далее анализированы факторы локорегионарного рецидива в группе МВО без ПДР, но с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки (Таблица 5.14).

**Таблица 5.14** – Факторы риска локорегионарного рецидива в группе МВО без ПДР

| Предикторы         | Однофакторный анализ  |       |
|--------------------|-----------------------|-------|
|                    | COR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол        | 0,738; 0,219 – 2,492  | 0,625 |
| Старческий возраст | 1,437; 0,183 – 11,291 | 0,730 |
| ASA 3              | 0,309; 0,031 – 3,028  | 0,313 |
| Сахарный диабет    | 0,676; 0,057 – 8,085  | 0,757 |

Продолжение таблицы 5.14

|                                         |                       |       |
|-----------------------------------------|-----------------------|-------|
| ИБС                                     | 1,286; 0,346 – 4,778  | 0,707 |
| Гипертоническая болезнь                 | 1,571; 0,446 – 5,534  | 0,482 |
| Ожирение                                | 0,656; 0,107 – 4,043  | 0,650 |
| Анемия                                  | 0,333; 0,028 – 3,991  | 0,386 |
| Опухолевый стеноз                       | 1,125; 0,314 – 4,027  | 0,856 |
| Интоксикация/абсцесс                    | 1,131; 0,324 – 3,951  | 0,847 |
| N+                                      | 1,354; 0,401 – 4,572  | 0,625 |
| Полнослойная резекция ДПК               | 0,875; 0,217 – 3,525  | 0,851 |
| Инвазия в поджелудочную железу          | 3,341; 0,801 – 13,943 | 0,098 |
| Инвазия в ДПК и ГПЖ                     | 5,143; 0,763 – 34,674 | 0,093 |
| Инвазия в ДПК и почку                   | 2,572; 0,141 – 47,040 | 0,524 |
| Инвазия в ДПК и печень                  | 3,857; 0,527 – 28,247 | 0,184 |
| Инвазия в другие органы кроме ГПЖ и ДПК | 2,095; 0,407 – 10,805 | 0,377 |
| Степень дифференцировки: G3             | 1,833; 0,145 – 23,150 | 0,639 |
| Панкреатический свищ, тип В             | 2,154; 0,414 – 11,201 | 0,362 |
| Релапаротомия                           | 1,412; 0,082 – 24,167 | 0,812 |
| Время операции                          | 1,001; 0,994 – 1,008  | 0,755 |
| АХТ                                     | 8,000; 0,900 – 71,094 | 0,062 |
| РЭА                                     | 1,008; 0,985 – 1,033  | 0,498 |
| CA 19-9                                 | 0,996; 0,981 – 1,012  | 0,639 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.14, значимых факторов развития локорегионарного рецидива у больных после МВО без ПДР по результатам однофакторного анализа не выявлено.

Исследуемые факторы были включены в многофакторный анализ, по результатам которого установлено, что у больных после операции, которая сопровождалась резекцией головки поджелудочной железы 7,6 раза выше был риск развития локорегионарного рецидива (7,654 AOR; 95% ДИ (1,040 – 56,374),  $p=0,046$ ).

Изучены результаты безрецидивной выживаемости больных РОК. Медиана БРВ в группе МВО с ПДР составила 31 месяцев (95% ДИ: 16,00 –  $\infty$ ), в группе МВО без ПДР – 10,00 (95% ДИ: 6 – 18). Пятилетняя БРВ в группе МВО с ПДР составила 29,2% (9,4 – 52,7) против

19,2% (7,9 – 34,1) в группе МВО без ПДР. Различия БРВ, были статистически значимы ( $p=0,009$ ) (Рисунок 5.15)

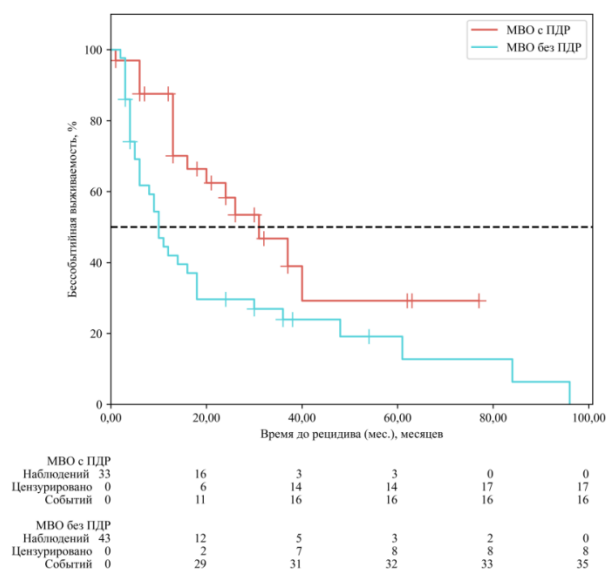


**Рисунок 5.15** – Безрецидивная выживаемость больных раком ободочной кишки в обеих группах

Далее анализированы факторы, влияющие на БРВ у больных РОК с распространением на панкреатодуоденальную зону (Таблица 5.15).

**Таблица 5.15** – Факторы, влияющие на БРВ у больных раком ободочной кишки в обеих группах (однофакторный анализ)

| Фактор риска            | Однофакторный анализ |       |
|-------------------------|----------------------|-------|
|                         | HR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол             | 1,035; 0,590 – 1,815 | 0,906 |
| Возраст                 | 1,008; 0,984 – 1,032 | 0,521 |
| ASA 3                   | 1,052; 0,524 – 2,116 | 0,886 |
| ИБС                     | 1,122; 0,623 – 2,021 | 0,700 |
| Сахарный диабет         | 0,487; 0,066 – 3,597 | 0,480 |
| Ожирение                | 0,648; 0,256 – 1,639 | 0,359 |
| Гипертоническая болезнь | 1,035; 0,507 – 2,115 | 0,924 |
| Анемия                  | 0,636; 0,251 – 1,612 | 0,340 |
| Опухолевый стеноз       | 1,505; 0,841 – 2,693 | 0,168 |

Продолжение таблицы 5.15

|                             |                       |        |
|-----------------------------|-----------------------|--------|
| Интоксикация/абсцесс        | 0,958; 0,535 – 1,713  | 0,884  |
| N+                          | 2,147; 1,197 – 3,851  | 0,010  |
| Полнослойная резекция ДПК   | 2,213; 1,222 – 4,008  | 0,009  |
| Инвазия ДПК                 | 1,752; 0,870 – 3,529  | 0,116  |
| Инвазия в ГПЖ               | 1,946; 0,643 – 5,888  | 0,239  |
| Инвазия в ГПЖ и ДПК         | 4,174; 1,606 – 10,850 | 0,003  |
| Инвазия в ДПК и почку       | 1,291; 0,273 – 6,108  | 0,747  |
| Инвазия в ДПК и печень      | 7,775; 2,673 – 22,616 | <0,001 |
| Степень дифференцировки G3  | 1,672; 0,949 – 2,944  | 0,075  |
| Инвазия в ВБВ               | 3,821; 0,510 – 28,638 | 0,192  |
| Степень радикализма R1      | 9,249; 0,979 – 87,355 | 0,052  |
| Панкреатический свищ: Тип В | 1,886; 0,827 – 4,301  | 0,131  |
| Время операции              | 1,001; 0,994 – 1,008  | 0,755  |
| Релапаротомия               | 1,947; 0,459 – 8,260  | 0,366  |
| АХТ                         | 1,565; 0,797 – 3,072  | 0,193  |
| МВО без ПДР                 | 2,227; 1,206 – 4,111  | 0,011  |
| РЭА                         | 1,006; 0,994 – 1,018  | 0,337  |
| СА 19-9                     | 1,001; 0,998 – 1,004  | 0,712  |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВО без ПДР – мультивисцеральная операция без панкреатодуоденальной резекцией, ГПЖ – головка поджелудочной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, АХТ – адъювантная химиотерапия, BL – biochemical leak, ВБВ – верхняя брыжеечная вена

Как следует из таблицы 5.15, факторами, значимо влияющими на БРВ у больных РОК с распространением опухоли на панкреатодуоденальную зону, были: наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (N+) ( $p=0,010$ ), одновременная инвазия опухолью ГПЖ и ДПК ( $p=0,003$ ), инвазия опухолью ДПК и печени ( $p<0,001$ ), выполнение МВО без ПДР ( $p=0,011$ ).

Далее исследуемые факторы были добавлены в многофакторный анализ (Рисунок 5.16). Позитивным независимым фактором БРВ был факт выполнения МВО с ПДР (HR 0,478; 95% ДИ (0,258 – 0,885),  $p = 0,019$ ), негативным фактором – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (HR 2,000; 95% ДИ (1,118 – 3,578),  $p=0,02$ ).



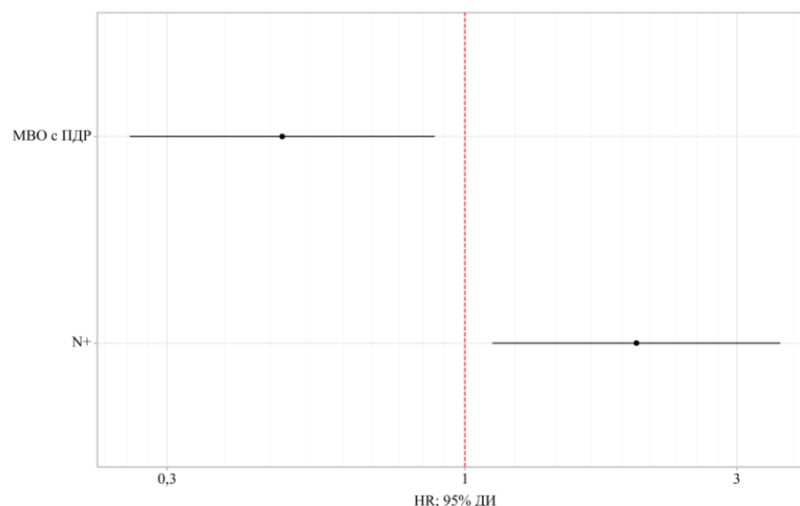


**Рисунок 5.16** – Факторы, влияющие на БРВ у больных раком ободочной кишки в обеих группах (многофакторный анализ)

#### 5.4. Результаты хирургического лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы

##### 5.4.1. Характеристика больных протоковым раком головки поджелудочной железы

Всего в исследовании было 555 больных протоковым раком ГПЖ. Из них 469 из группы ПДР и 86 – МВО с ПДР. Исключены пациенты с 4 стадией опухоли. Во-первых, это связано с тем, что непосредственные и отдаленные результаты лечения больных протоковым раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени будут изучены отдельно. Во-вторых, это могло бы влиять на отдаленные результаты лечения, так как в группе МВО с ПДР в основном выполнялись условно-радикальные операции при 4 стадии, а в группе ПДР – паллиативные, то есть без удаления отдаленных метастазов. Для достижения равномерности сопоставления клинико-нозологических показателей с целью проведения дальнейшего сравнительного анализа показателей выживаемости больные с 4 стадией были исключены. Таким образом, анализированы результаты лечения 63 больных протоковым раком ГПЖ, которым выполнена операция в объеме МВО с ПДР и 442 пациента после ПДР без резекции смежных органов. Всего – 505 больных протоковым раком ГПЖ. Из 63 больных в группе МВО с ПДР у 10 (15,9%) операция выполнялась по поводу ПМСО.

Первым этапом проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей больных (Таблица 5.16).

**Таблица 5.16** – Клинико-демографические показатели больных протоковым раком ГПЖ

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3)   | МВО с ПДР (N=63) | ПДР (N=442)  | p     |
|--------------------------------------|------------------|--------------|-------|
| Пол                                  |                  |              |       |
| Мужской                              | 28 (44,4)        | 189 (42,8)   | 0,8   |
| Женский                              | 35 (55,6)        | 253 (57,2)   |       |
| Возраст (полных лет)                 | 60 (52,5 – 72)   | 62 (57 – 67) | 0,8   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 24 (21 – 26)     | 25 (22 – 28) | 0,08  |
| ECOG                                 |                  |              |       |
| 0-1                                  | 54 (85,7)        | 314 (90,2)   | 0,2   |
| 2-3                                  | 9 (14,3)         | 34 (9,8)     |       |
| ASA                                  |                  |              |       |
| 1-2                                  | 58 (92,1)        | 283 (81,3)   | 0,037 |
| 3                                    | 5 (7,9)          | 65 (18,7)    |       |
| СД компенсированный                  | 9 (14,3)         | 60 (17,2)    | 0,5   |
| СД субкомпенсированный               | 7 (11,1)         | 28 (8,0)     | 0,4   |
| Стенокардия напряжения               | 12 (19,0)        | 70 (20,1)    | 0,8   |
| Постинфарктный кардиосклероз         | 2 (3,2)          | 19 (5,5)     | 0,4   |
| Нарушения ритма сердца               | 4 (6,3)          | 29 (8,4)     | 0,5   |
| Цереброваскулярная болезнь           | 1 (1,6)          | 14 (4,0)     | 0,3   |
| Гипертоническая болезнь              | 36 (57,1)        | 199 (57,2)   | 0,9   |
| Ожирение                             | 5 (7,9)          | 57 (12,9)    | 0,2   |
| Анемия                               | 13 (20,6)        | 35 (7,9)     | 0,001 |
| Опухолевый стеноз                    | 4 (6,3)          | 7 (1,6)      | 0,037 |
| Интоксикация/абсцесс                 | 0                | 2 (0,5)      | 1,0   |
| Желтуха                              | 51 (81)          | 336 (76)     | 0,3   |
| T                                    |                  |              | 0,030 |
| 1                                    | 1 (1,6)          | 17 (3,8)     |       |
| 2                                    | 9 (14,3)         | 118 (26,7)   |       |
| 3                                    | 53 (84,1)        | 292 (66,1)   |       |
| 4                                    | 0                | 15 (3,4)     |       |
| N                                    |                  |              | 0,12  |
| 0                                    | 23 (36,5)        | 220 (49,8)   |       |
| 1                                    | 36 (57,1)        | 194 (43,9)   |       |
| 2                                    | 4 (6,3)          | 28 (6,3)     |       |

Продолжение таблицы 5.16

|                                    |                    |                   |        |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|--------|
| Стадия                             |                    |                   | 0,08   |
| 1                                  | 4 (6,3)            | 67 (15,2)         |        |
| 2                                  | 4 (63,5)           | 281(63,6)         |        |
| 3                                  | 19 (30,2)          | 94 (21,3)         |        |
| Гистогенез опухоли                 |                    |                   | 0,5    |
| Аденокарцинома                     | 61 (96,8)          | 429 (97,1)        |        |
| Муцинозная аденокарцинома          | 0                  | 4 (0,9)           |        |
| Смешанный рак                      | 2 (3,2)            | 4 (0,9)           |        |
| Недифференцированный рак           | 0                  | 2 (0,5)           |        |
| Ацинарноклочный рак                | 0                  | 2 (0,5)           |        |
| Перстневидноклеточный рак          | 0                  | 1 (0,2)           |        |
| Дифференцировка                    |                    |                   |        |
| G1                                 | 6 (9,5)            | 47 (11,3)         | 0,006  |
| G2                                 | 40 (63,5)          | 318 (76,6)        |        |
| G3                                 | 17 (27,0)          | 50 (12,0)         |        |
| Инвазия опухоли в                  |                    |                   | 0,09   |
| Двенадцатиперстная кишка           | 13 (20,6)          | 64 (14,5)         |        |
| Холедох и двенадцатиперстная кишка | 31 (49,2)          | 171 (38,7)        |        |
| Холедох                            | 6 (9,5)            | 55 (12,4)         |        |
| Перинеуральная инвазия             | 42 (79,2)          | 294 (68,4)        | 0,10   |
| Резекция вен (ВБВ, ВВ)             | 15 (23,8)          | 90 (20,4)         | 0,5    |
| Инвазия в вены (ВБВ, ВВ)           | 11(17,7)           | 69 (15,6)         | 0,6    |
| Радикальность операции             |                    |                   | 0,4    |
| R0                                 | 45 (71,4)          | 333 (75,3)        |        |
| R1                                 | 14 (22,2)          | 95 (21,5)         |        |
| R2                                 | 4 (6,3)            | 14 (3,2)          |        |
| Поджелудочная железа               |                    |                   | 0,08   |
| «Мягкая»                           | 12 (19,0)          | 130 (29,4)        |        |
| «Плотная»                          | 51 (81,0)          | 312 (70,6)        |        |
| Диаметр Вирсунгова протока, см     | 0,4 (0,3–0,5)      | 0,5 (0,3–0,6)     | 0,041  |
| НАХТ                               | 9 (14,3)           | 180 (40,7)        | <0,001 |
| АХТ                                | 40 (63,5)          | 310 (70,1)        | 0,2    |
| РЭА, Ед/мл                         | 4 (2,77–8,05)      | 3 (1,80–4,59)     | 0,024  |
| СА 19-9, Ед/мл                     | 130,6 (51,5–366,5) | 76,2 (27,2–235,6) | 0,18   |

СД – сахарный диабет, ДПК – двенадцатиперстной кишки, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ВВ – воротная вена, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 4.2, больные в группе МВО с ПДР реже оценивались в класс 3 по шкале ASA (7,9% против 18,7%,  $p=0,037$ ), опухоль у них чаще была pT3 (84,1% против 66,1%,  $p=0,030$ ), чаще имела низкую дифференцировку (27% против 12%,  $p=0,006$ ), чаще наблюдалось осложненное течение опухоли (стеноз, анемия), меньше диаметр панкреатического протока (0,4 мм (0,3–0,5) против 0,5 (0,3–0,6),  $p=0,041$ ), больше уровень РЭА (4 Ед/мл (2,77–8,05) против 3 (1,80–4,59),  $p=0,024$ ).

Больные второй группы значимо чаще получали НАХТ 180 (40,7%) против 9 (14,3%)  $p<0,001$ ). Схемы НАХТ отражены в таблице 5.17.

**Таблица 5.17** – Схемы проведенной лекарственной терапии у больных протоковым раком ГПЖ в сравниваемых группах

| Схема лечения        | МВО с ПДР |      |           |      | ПДР         |      |            |      |
|----------------------|-----------|------|-----------|------|-------------|------|------------|------|
|                      | НАХТ, n=9 |      | АХТ, n=40 |      | НАХТ, n=180 |      | АХТ, n=310 |      |
|                      | N         | %    | N         | %    | N           | %    | N          | %    |
| Гемцитабин           |           |      | 22        | 55   | 11          | 6,1  | 85         | 27,4 |
| FOLFIRINOX           | 6         | 66,7 | 1         | 2,5  | 140         | 77,8 | 44         | 14,2 |
| Капецтабин           |           |      | 4         | 10   |             |      | 26         | 8,4  |
| Gemox                | 1         | 11,1 |           |      | 6           | 3,3  | 3          | 1    |
| XELOX                |           |      |           |      | 2           | 1,1  | 5          | 1,6  |
| FOLFOX               |           |      |           |      |             |      | 2          | 0,6  |
| GemCap               |           |      | 13        | 32,5 | 4           | 2,2  | 135        | 43,6 |
| Мейо                 |           |      |           |      |             |      | 5          | 1,6  |
| GemNab               |           |      |           |      |             |      | 5          | 1,6  |
| Гемцитабин+цисплатин |           |      |           |      | 3           | 1,7  |            |      |
| Гемцитабин+Абраксан  | 1         | 11,1 |           |      | 14          | 7,8  |            |      |
| DeGramont            | 1         | 11,1 |           |      |             |      |            |      |

Как следует из таблицы 5.17, самой частой схемой НАХТ в первой и второй группе была FOLFIRINOX – 66,7% и 77,8%, соответственно. Самыми частыми схемами АХТ в первой и второй группе были гемцитабин – 55% и 27,4%, GemCap – 32,5% и 43,6%, соответственно. Медиана количества курсов НАХТ в первой группе была достоверно меньше (4,5 курса (3,25 – 5) против 6 (6 – 8),  $p=0,016$ ), в то время как медианы количества курсов АХТ в обеих группах были сопоставимы и составили (4 курса (3 – 5) против 4 (3 – 6),  $p=0,446$ ), соответственно.

Было изучено влияние НАХТ на возможность проведение АХТ в послеоперационном периоде. Оказалось, что шансы проведения АХТ в группе больных были ниже в 1,796 раза, по сравнению с группой без НАХТ, различия шансов были статистически значимыми (ОШ =

0,557; 95% ДИ: 0,379 – 0,819). АХТ проводилась у 61,4% больных с НАХТ против 74,1% без НАХТ ( $p = 0,003$ ). Схемы НАХТ статистического влияния на проведение АХТ не оказывали ( $p=0,376$ ) [18].

#### 5.4.2. Непосредственные исходы операций у больных протоковым раком головки поджелудочной железы

Далее проведен сравнительный анализ непосредственных исходов операций у больных протоковым раком поджелудочной железы в обеих группах (Таблица 5.18).

**Таблица 5.18** – Непосредственные исходы операций у больных протоковым раком поджелудочной железы в обеих группах

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3) | МВО с ПДР (N=63) | ПДР (N=442) | p      |
|------------------------------------|------------------|-------------|--------|
| Clavien-Dindo                      |                  |             | 0,4    |
| 1                                  | 11 (17,5)        | 59 (13,3)   |        |
| 2                                  | 9 (14,3)         | 107 (24,2)  |        |
| 3А                                 | 12 (19,0)        | 95 (21,5)   |        |
| 3Б                                 | 3 (4,8)          | 10 (2,3)    |        |
| 4                                  | 0                | 2 (0,5)     |        |
| 5                                  | 4 (6,3)          | 19 (4,3)    |        |
| Несостоятельность ПДА              | 4 (6,3)          | 30 (6,9)    | 0,8    |
| Несостоятельность БДА              | 8 (12,7)         | 27 (6,2)    | 0,058  |
| Панкреонекроз                      | 2 (3,2)          | 3 (0,7)     | 0,12   |
| Кишечный свищ                      | 3 (4,8)          | 7 (1,6)     | 0,12   |
| Внутрибрюшной абсцесс              | 8 (12,7)         | 9 (2,1)     | <0,001 |
| Кровотечение из зоны операции      | 3 (4,8)          | 30 (6,9)    | 0,5    |
| Кровотечение из язв желудка        | 3 (4,8)          | 31 (7,1)    | 0,4    |
| Панкреатический свищ               | 8 (12,7)         | 70 (15,8)   | 0,5    |
| Панкреатический свищ               |                  |             | 0,11   |
| VL                                 | 0                | 8 (1,8)     |        |
| Тип В                              | 5 (7,9)          | 64 (14,5)   |        |
| Тип С                              | 3 (4,8)          | 7 (1,6)     |        |
| Диарея                             | 1 (1,6)          | 9 (2,1)     | 1,0    |
| Релапаротомия                      | 6(9,5)           | 19 (4,3)    | 0,07   |
| Пневмония                          | 1 (1,6)          | 16 (3,6)    | 0,4    |

Продолжение таблицы 5.18

|                           |                |                |      |
|---------------------------|----------------|----------------|------|
| Сахарный диабет           | 7 (11,1)       | 34 (7,7)       | 0,3  |
| Гастростаз                | 18 (28,6)      | 162(36,7)      | 0,21 |
| Летальность               | 4 (6,3)        | 19 (4,3)       | 0,4  |
| Койко-день после операции | 17 (13–21,5)   | 18 (14–25)     | 0,14 |
| Время операции (минут)    | 330 (245–375)  | 300 (250–360)  | 0,24 |
| Кровопотеря (мл)          | 600 (300–1500) | 500 (250–1100) | 0,18 |

Как следует из таблицы 5.18, непосредственные исходы в обеих группах не имели статистически значимых различий, за исключением внутрибрюшного абсцесса, который чаще развивался в первой группе (12,7) против 2,1%,  $p<0,001$ ).

Продолжительность операции, уровень интраоперационной кровопотери и длительность послеоперационного койко-дня была сопоставима в обеих группах.

#### 5.4.3. Отдаленные результаты лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы

При анализе отдаленных результатов лечения исключены больные ПМСО и умершие после операции. Таким образом, анализированы показатели выживаемости 49 больных в группе МВО с ПДР и 423 после ПДР без резекции смежных органов. Всего – 472 больных протоковым раком ГПЖ. В виду немалого изменения количества больных при изучении отдаленных результатов первым этапом повторно проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей (Таблица 5.19).

**Таблица 5.19** – Клинико-демографические показатели больных протоковым раком ГПЖ, у которых изучались отдаленные результаты лечения

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3)   | МВО с ПДР (N=49) | ПДР (N=423)  | p     |
|--------------------------------------|------------------|--------------|-------|
| Пол                                  |                  |              |       |
| Мужской                              | 21 (42,9)        | 183 (43,3)   | 0,957 |
| Женский                              | 28 (57,1)        | 240 (56,7)   |       |
| Возраст (полных лет)                 | 59 (52 – 71)     | 62 (57 – 67) | 0,594 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 24 (22 – 25)     | 24 (22 – 27) | 0,093 |
| ECOG                                 |                  |              |       |
| 0-1                                  | 42 (85,7)        | 305 (90,8)   | 0,302 |
| 2-3                                  | 7 (14,3)         | 31 (9,2)     |       |

Продолжение таблицы 5.19

|                              |           |            |       |
|------------------------------|-----------|------------|-------|
| ASA                          |           |            |       |
| 1                            | 1 (2,0)   | 2 (0,6)    | 0,06  |
| 2                            | 45 (91,8) | 272 (81,0) |       |
| 3                            | 3 (6,1)   | 62 (18,5)  |       |
| СД компенсированный          | 6 (12,2)  | 57 (17,0)  | 0,536 |
| СД субкомпенсированный       | 7 (14,3)  | 27 (8,0)   | 0,174 |
| Стенокардия напряжения       | 7 (14,3)  | 66 (19,6)  | 0,440 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 2 (4,1)   | 19 (5,7)   | 1,0   |
| Нарушения ритма сердца       | 2 (4,1)   | 28 (8,4)   | 0,401 |
| Цереброваскулярная болезнь   | 0 (0,0)   | 14 (4,2)   | 0,232 |
| Гипертоническая болезнь      | 24 (49,0) | 190 (56,5) | 0,319 |
| Ожирение                     | 2 (4,1)   | 51 (12,1)  | 0,147 |
| Анемия                       | 9 (18,4)  | 33 (7,8)   | 0,028 |
| Опухолевый стеноз            | 4 (8,2)   | 6 (1,4)    | 0,014 |
| Интоксикация/абсцесс         | 0 (0,0)   | 1 (0,2)    | 1,0   |
| Желтуха                      | 40 (81,6) | 320 (75,7) | 0,351 |
| T                            |           |            | 0,002 |
| 1                            | 0 (0,0)   | 17 (4,0)   |       |
| 2                            | 4 (8,2)   | 117 (27,7) |       |
| 3                            | 45 (91,8) | 274 (64,8) |       |
| 4                            | 0 (0,0)   | 15 (3,5)   |       |
| N                            |           |            | 0,066 |
| 0                            | 17 (34,7) | 210 (49,6) |       |
| 1                            | 30 (61,2) | 185 (43,7) |       |
| 2                            | 2 (4,1)   | 28 (6,6)   |       |
| Стадия                       |           |            | 0,085 |
| 1                            | 2 (4,1)   | 65 (15,4)  |       |
| 2                            | 33 (67,3) | 265 (62,6) |       |
| 3                            | 14 (28,6) | 93 (22,0)  |       |
| Гистогенез опухоли           |           |            | 0,487 |
| Аденокарцинома               | 47 (95,9) | 410 (96,9) |       |
| Муцинозная аденокарцинома    | 0 (0,0)   | 4 (0,9)    |       |
| Смешанный рак                | 2 (4,1)   | 4 (0,9)    |       |
| Недифференцированный рак     | 0 (0,0)   | 2 (0,5)    |       |
| Ацинарноклочный рак          | 0 (0,0)   | 2 (0,5)    |       |
| Перстневидноклеточный рак    | 0 (0,0)   | 1 (0,2)    |       |

Продолжение таблицы 5.19

|                                    |                |                 |         |
|------------------------------------|----------------|-----------------|---------|
| Дифференцировка                    |                |                 |         |
| G1                                 | 4 (8,2)        | 43 (10,8)       | 0,107   |
| G2                                 | 34 (69,4)      | 308 (77,4)      |         |
| G3                                 | 11 (22,4)      | 47 (11,8)       |         |
| Инвазия опухоли в                  |                |                 | 0,053   |
| Двенадцатиперстная кишка           | 12 (24,5)      | 64 (15,1)       |         |
| Холедох и двенадцатиперстная кишка | 24 (49,0)      | 162 (38,3)      |         |
| Холедох                            | 4 (8,2)        | 53 (12,5)       |         |
| Перинеуральная инвазия             | 33 (80,5)      | 280 (67,8)      | 0,094   |
| Резекция вен (ВБВ, ВВ)             | 15 (30,6)      | 82 (19,4)       | 0,066   |
| Инвазия в вены (ВБВ, ВВ)           | Есть инвазия   | 11 (22,9)       | 0,212   |
| Радикальность операции             |                |                 | 0,069   |
| R0                                 | 31 (63,3)      | 322 (76,1)      |         |
| R1                                 | 14 (28,6)      | 88 (20,8)       |         |
| R2                                 | 4 (8,2)        | 13 (3,1)        |         |
| Поджелудочная железа               |                |                 | 0,073   |
| «Мягкая»                           | 8 (16,3)       | 120 (28,4)      |         |
| «Плотная»                          | 41 (83,7)      | 303 (71,6)      |         |
| Диаметр Вирсунгова протока, см     | 0,4 (0,3–0,5)  | 0,5 (0,3–0,6)   | 0,018   |
| НАХТ                               | 5 (10,2)       | 175 (41,4)      | < 0,001 |
| АХТ                                | 32 (65,3)      | 310 (73,3)      | 0,237   |
| РЭА, Ед/мл                         | 3 (2,7–7,7)    | 3 (1,9–5,5)     | 0,09    |
| СА 19-9, Ед/мл                     | 144 (50–392,5) | 77,1 (27,6–237) | 0,166   |

СД – сахарный диабет, ДПК – двенадцатиперстной кишки, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ВВ – воротная вена, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.19, у больных в группе МВО с ПДР чаще встречалась опухоль Т3 ( $p=0,002$ ), что, прежде всего, объясняется распространенностью опухоли, по причине которой приходилось выполнять комбинированные операции. У больных в группе ПДР чаще проводилась НАХТ ( $p<0,001$ ), данный факт можно объяснить тем, в группе МВО с ПДР сыграло осложненное течение опухоли, так как у пациентов данной группы значимо чаще встречалась анемия ( $p=0,028$ ) и явления опухолевого стеноза ( $p=0,014$ ). Также следует упомянуть, что с 2021 года НАХТ назначалась не только при погранично-резектабельной аденокарциноме ГПЖ, но и при резектабельной форме, что также сыграло роль на разнице частоты проведения НАХТ. Важным является то, что на сегодняшний день, наличие признаков инвазии в смежные органы не является признаком пограничной резектабельности. В целом



можно обе группы для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов лечения были статистически сопоставимы [18].

Медиана наблюдения за больными протоковым РПЖ составила 42 месяца (95% ДИ: 37 – 42). Первым этапом проведен сравнительный анализ общей выживаемости (ОВ) больных протоковым раком поджелудочной железы в обеих группах.

Медиана ОВ в группе МВО с ПДР составила 22 месяца (95% ДИ:13–30), в группе ПДР – 33 (95% ДИ:31–39), пятилетняя ОВ 9,1% (0,9-29,1) против 20,4% (11,3-31,2),  $p=0,001$  соответственно. При оценке рисков, прогноз во второй группе был лучше в 2 раза (HR 0,5; 95% ДИ (0,3–0,7),  $p<0,001$ ) (Рисунок 5.17).

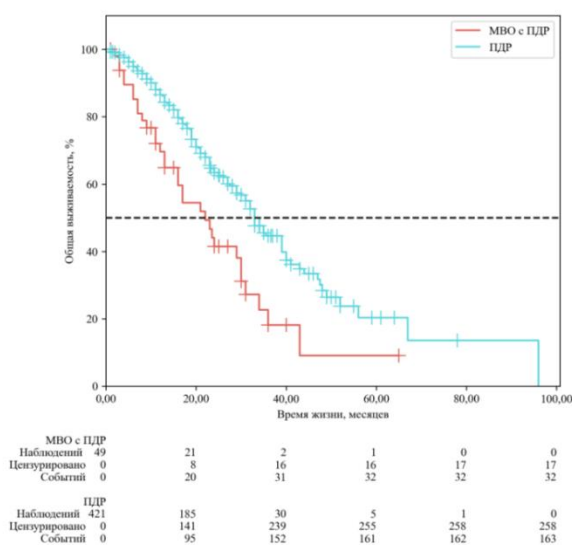


**Рисунок 5.17** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы в обеих группах

Далее проведен анализ факторов, влияющих на показатели выживаемости в объединенной группе больных.

При однофакторном анализе факторами, влияющими на отдаленную выживаемость, оказались: наличие АХТ (HR 0,62; 95% ДИ (0,43–0,9),  $p=0,013$ ), наличие периневральной инвазии (HR 1,97; 95% ДИ (1,22–3,18),  $p=0,005$ ), наличие N+ (HR 1,49; 95% ДИ (1,05–2,11),  $p=0,023$ ), статус больных ECOG 2 и 3 (HR 1,7; 95% ДИ (1,02–2,8),  $p=0,04$ ), факт выполнения МВО с ПДР (HR 1,63; 95% ДИ (1,05–2,55),  $p=0,028$ ), инвазия вены (HR 1,62; 95% ДИ (1,07–2,46),  $p=0,022$ ), наличие анемии до операции (HR 1,94; 95% ДИ (1,19–3,15),  $p=0,008$ ). Остальные изучаемые факторы достоверного влияния на ОВ в однофакторном анализе не оказали.

Был проведен многофакторный анализ изучаемых факторов (Рисунок 5.18).

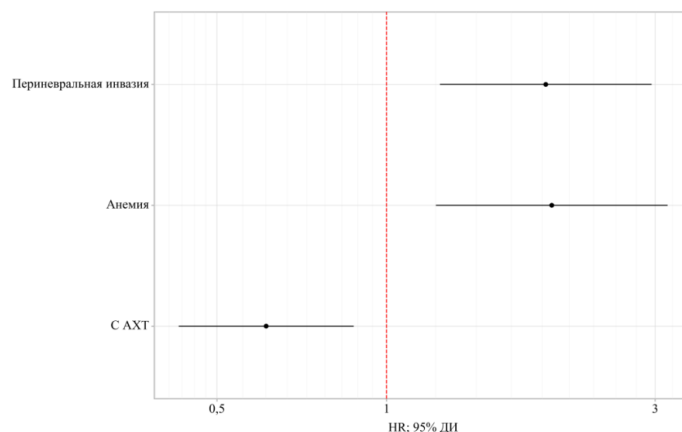


**Рисунок 5.18** – Многофакторный анализ предикторов общей выживаемости у больных протоковым раком головки поджелудочной железы в обеих группах

Как следует из рисунка 5.18, независимым позитивным фактором оказалось только наличие АХТ (HR 0,61; 95% ДИ (0,42 – 0,87),  $p=0,007$ ), а негативным – наличие периневральной инвазии (HR 1,98; 95% ДИ (1,2 – 2,95),  $p=0,003$ ) и наличие анемии (HR 1,96; 95% ДИ (1,2 – 3,15),  $p=0,005$ ). Факт выполнения МВО с ПДР в многофакторном анализе не показал свое достоверное влияние на ОВ.

Далее изучена БРВ больных протоковым раком ГПЖ в обеих группах (Рисунок 5.19).

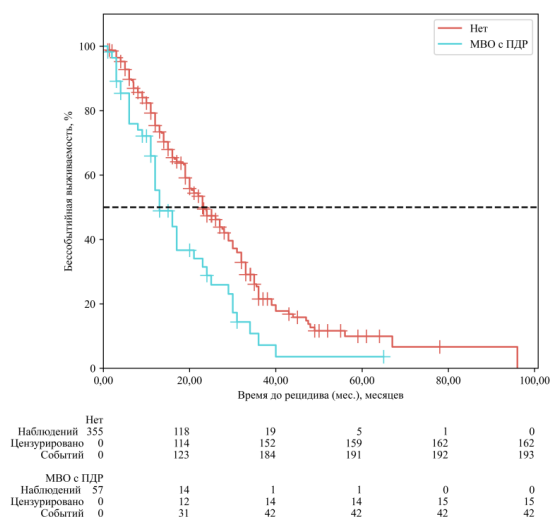


**Рисунок 5.19** – Безрецидивная выживаемость больных протоковым раком поджелудочной железы в обеих группах

Пятилетняя БРВ у больных после МВО с ПДР составила 3,6% (0,3 – 15) против 10%, (5,2 – 16,6) в группе ПДР. Медиана БРВ в группе ПДР составила 23 месяца (95% ДИ: 20 – 27,57), в группе МВО с ПДР 13 месяцев (95% ДИ: 12 – 21). Различия были статистически значимы ( $p=0,001$ ) (Рисунок 5.18).

Прогноз по безрецидивной выживаемости у больных, перенесших МВО с ПДР был хуже в 1,786 раза (HR1,786; 95% ДИ (1,278 – 2,497,  $p<0,001$ ).

Далее анализированы факторы, влияющие на БРВ больных протоковым РПЖ (Таблица 5.20).

**Таблица 5.20** – Факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость больных протоковым раком поджелудочной железы в обеих группах

| Фактор риска                | Однофакторный анализ  |       | Многофакторный анализ |       |
|-----------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
|                             | HR; 95% ДИ            | p     | HR; 95% ДИ            | p     |
| Женский пол                 | 0,690; 0,434 – 1,098  | 0,118 | 0,669; 0,343 – 1,302  | 0,236 |
| Старческий возраст          | 1,250; 0,452 – 3,461  | 0,667 | 0,576; 0,119 – 2,797  | 0,494 |
| ASA 3                       | 1,037; 0,568 – 1,894  | 0,905 | 1,310; 0,273 – 6,277  | 0,736 |
| Сахарный диабет             | 1,860; 0,951 – 3,637  | 0,070 | 1,309; 0,448 – 3,830  | 0,623 |
| Нарушение ритма сердца      | 1,225; 0,560 – 2,681  | 0,611 | 1,002; 0,177 – 5,680  | 0,998 |
| Постинфаркный кардиосклероз | 1,403; 0,193 – 10,180 | 0,738 | 3,929; 0,357 – 43,242 | 0,263 |
| ИБС                         | 0,898; 0,544 – 1,482  | 0,673 | 0,706; 0,310 – 1,608  | 0,407 |
| Анемия                      | 1,413; 0,700 – 2,854  | 0,335 | 0,990; 0,369 – 2,656  | 0,984 |
| Ожирение                    | 1,076; 0,551 – 2,104  | 0,830 | 1,384; 0,610 – 3,139  | 0,437 |
| Желтуха                     | 1,000; 0,495 – 2,019  | 1,000 | 0,416; 0,148 – 1,172  | 0,097 |
| pT2                         | 0,313; 0,069 – 1,420  | 0,132 | 0,135; 0,027 – 0,672  | 0,014 |
| pT3                         | 0,354; 0,084 – 1,489  | 0,157 | 0,152; 0,020 – 1,151  | 0,068 |
| N+                          | 1,670; 0,993 – 2,807  | 0,053 | 1,897; 1,070 – 3,362  | 0,028 |
| Степень дифференцировки G2  | 0,956; 0,410 – 2,231  | 0,917 | 0,715; 0,201 – 2,541  | 0,604 |
| Степень дифференцировки G3  | 1,213; 0,464 – 3,170  | 0,694 | 1,553; 0,380 – 6,349  | 0,540 |
| Перинеуральная инвазия      | 1,653; 0,821 – 3,329  | 0,159 | 2,068; 0,813 – 5,261  | 0,127 |
| Инвазия в вены              | 1,762; 0,943 – 3,291  | 0,076 | 1,950; 0,778 – 4,884  | 0,154 |
| МВО с ПДР                   | 2,423; 1,381 – 4,251  | 0,002 | 1,952; 1,073 – 3,548  | 0,028 |
| Радикализм операции: R1     | 0,947; 0,583 – 1,537  | 0,824 | 0,600; 0,306 – 1,176  | 0,137 |
| Радикализм операции: R2     | 1,066; 0,326 – 3,480  | 0,916 | 0,444; 0,050 – 3,963  | 0,467 |
| Резекция ободочной кишки    | 1,520; 0,552 – 4,191  | 0,418 | 0,506; 0,125 – 2,057  | 0,341 |

Продолжение таблицы 5.20

|                      |                      |         |                      |        |
|----------------------|----------------------|---------|----------------------|--------|
| Панкреатический свищ | 1,077; 0,565 – 2,054 | 0,822   | 0,646; 0,246 – 1,697 | 0,375  |
| НАХТ                 | 0,836; 0,508 – 1,376 | 0,481   | 0,598; 0,297 – 1,205 | 0,150  |
| АХТ                  | 1,005; 0,581 – 1,738 | 0,985   | 0,869; 0,414 – 1,826 | 0,712  |
| РЭА                  | 1,060; 1,029 – 1,091 | < 0,001 | 1,064; 1,028 – 1,101 | <0,001 |
| СА 19-9              | 1,000; 1,000 – 1,001 | 0,514   | 1,000; 0,999 – 1,001 | 0,721  |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.20, по результатам однофакторного анализа установлено, что объем операции МВО с ПДР ( $p=0,002$ ), уровень онкомаркера РЭА статистически значимо влияли на показатели БРВ больных протоковым РПЖ. Многофакторный анализ установил, что выполнение МВО с ПДР был независимым фактором безрецидивной выживаемости ( $p=0,028$ ). У больных после МВО с ПДР прогноз по безрецидивной выживаемости был хуже 1,952 раза, чем у больных после ПДР ( $p=0,028$ ). При опухоли pT2 прогноз был достоверно лучше ( $p=0,014$ ), а уровень онкомаркера РЭА был независимым прогностическим фактором ( $p<0,001$ ).

Локорегионарный рецидив чаще развивался в группе МВО с ПДР (16,3% против 11,1%), различия не были статистически значимыми ( $p=0,343$ ). Локорегионарный рецидив не оказывал статистически значимого влияния на общую выживаемость (1,111 HR; 95% ДИ (0,760 – 1,625),  $p=0,587$ ).

Учитывая достоверную разницу в выживаемости, далее были анализированы факторы, влияющие на ОВ в группе МВО с ПДР (Таблица 5.21).

**Таблица 5.21** – Факторы, влияющие на общую выживаемость в группе МВО с ПДР

| Фактор                     | Однофакторный анализ |       |
|----------------------------|----------------------|-------|
|                            | HR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол                | 0,591; 0,291 – 1,199 | 0,145 |
| Старческий возраст         | 1,368; 0,513 – 3,648 | 0,532 |
| ASA 3                      | 1,969; 0,461 – 8,417 | 0,361 |
| Сахарный диабет            | 0,673; 0,204 – 2,219 | 0,516 |
| Ишемическая болезнь сердца | 1,643; 0,747 – 3,614 | 0,217 |
| Гипертоническая болезнь    | 0,832; 0,413 – 1,676 | 0,606 |
| Ожирение                   | 0,981; 0,882 – 1,090 | 0,719 |
| Анемия                     | 1,162; 0,515 – 2,621 | 0,717 |

Продолжение таблицы 5.21

|                             |                         |        |
|-----------------------------|-------------------------|--------|
| Опухолевый стеноз           | 1,213; 0,365 – 4,028    | 0,752  |
| Резекция ободочной кишки    | 1,872; 0,917 – 3,821    | 0,085  |
| pT3                         | 4,275; 0,581 – 31,425   | 0,153  |
| N+                          | 0,949; 0,434 – 2,074    | 0,895  |
| Степень дифференцировки: G2 | 4,168; 0,558 – 31,165   | 0,164  |
| Степень дифференцировки: G3 | 6,946; 0,874 – 55,212   | 0,067  |
| Перинеуральная инвазия      | 1,660; 0,494 – 5,578    | 0,413  |
| Инвазия в вену              | 4,345; 1,893 – 9,974    | <0,001 |
| Степень радикализма: R1     | 1,238; 0,577 – 2,656    | 0,583  |
| Степень радикализма: R2     | 1,940; 0,645 – 5,831    | 0,238  |
| Панкреатический свищ        | 1,734; 0,600 – 5,012    | 0,309  |
| НАХТ                        | 0,735; 0,222 – 2,427    | 0,613  |
| АХТ                         | 0,266; 0,118 – 0,597    | 0,001  |
| РЭА более 10 Ед/мл          | 5,498; 1,049 – 28,802   | 0,044  |
| СА 19-9 более 600 Ед/мл     | 14,617; 1,912 – 111,731 | 0,01   |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Изучаемые факторы были включены в многофакторный анализ (Таблица 5.22).

**Таблица 5.22** – Факторы, влияющие на общую выживаемость в группе МВО с ПДР

| Фактор                      | Многофакторный анализ |        |
|-----------------------------|-----------------------|--------|
|                             | HR; 95% ДИ            | p      |
| Женский пол                 | 0,406; 0,186 – 0,885  | 0,023  |
| Степень дифференцировки: G3 | 9,572; 1,111 – 82,488 | 0,040  |
| Инвазия в вену              | 4,943; 1,968 – 12,416 | <0,001 |
| АХТ                         | 0,186; 0,076 – 0,456  | <0,001 |

АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.22, независимыми факторами, влияющими позитивно на общую выживаемость у больных протоковым раком ГПЖ в группе МВО с ПДР были женский пол ( $p=0,023$ ), проведение АХТ ( $p<0,001$ ), а отрицательно – степень дифференцировки G3 ( $p=0,04$ ), инвазия вены ( $p<0,001$ ).

Изучена ОВ больных в группе МВО с ПДР в зависимости от проведения АХТ (Рисунок 5.20).

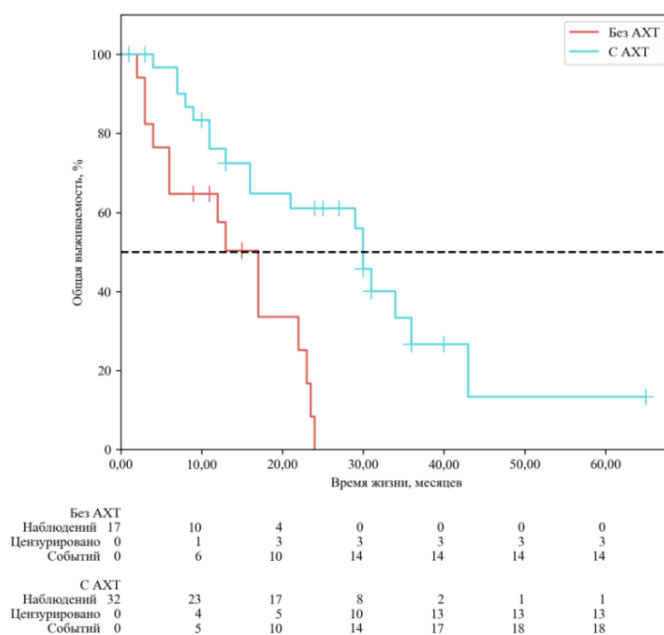


**Рисунок 5.20** — Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы в группе МВО с ПДР в зависимости от проведения АХТ

Как следует из рисунка 5.20, пятилетняя ОВ в группе МВО с ПДР у больных с АХТ составила 13,3% (1,2–39,9), тогда как у пациентов без АХТ не была достигнута. Медиана ОВ у больных без АХТ составила всего 17 месяцев (95% ДИ: 4–22 месяцев), с АХТ – 30 (95% ДИ: 16–36), ( $p = 0,001$ ). Наличие АХТ достоверно уменьшало риски летальности в 3,7 раза в отдаленном периоде (HR 0,26; 95% ДИ (0,11–0,59),  $p=0,001$ ).

Проведен сравнительный анализ ОВ в обеих группах при наличии АХТ. Пятилетняя ОВ у больных с АХТ в группе МВО с ПДР была 13,3% (95% ДИ: 1,2–39,9) и 19,4% (95% ДИ: 8,8–33,1) у пациентов с АХТ в группе ПДР, медиана ОВ составила 30 месяцев (95% ДИ: 16–36) и 35 (95% ДИ: 32–39), соответственно, ( $p=0,108$ ). Риски летальности больных в группе ПДР в отдаленном периоде – HR 0,65; 95% ДИ (0,39–1,07),  $p=0,09$ . Таким образом, при наличии АХТ показатели ОВ в обеих группах не имели статистической значимости (Рисунок 5.21).

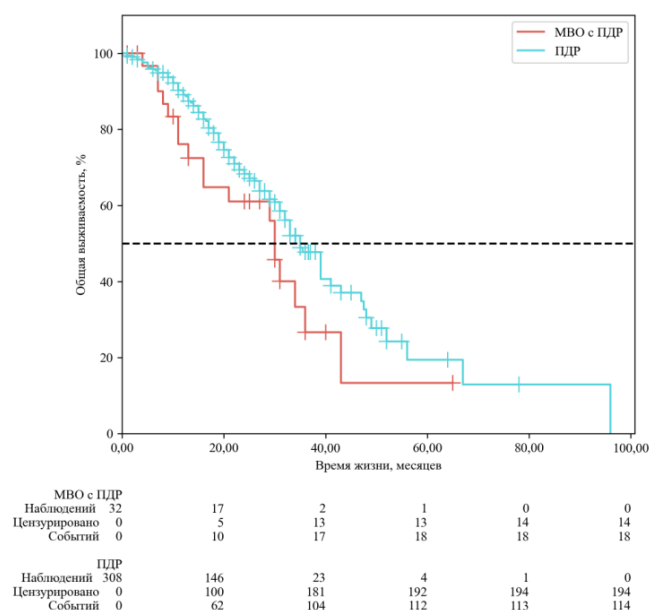


**Рисунок 5.21** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы обеих группах при проведении АХТ

При дальнейшем однофакторном анализе было установлено, что наличие истинной инвазии ВВ/ВБВ (Рисунок 5.22), АХТ ( $p = 0,001$ ) уровень СА-19-9 более 600 Ед/мл ( $p=0,01$ ) и РЭА более 10 Ед/мл ( $p=0,044$ ) значимо влияют на показатели выживаемости в группе больных после МВО с ПДР (Таблица 5.23).

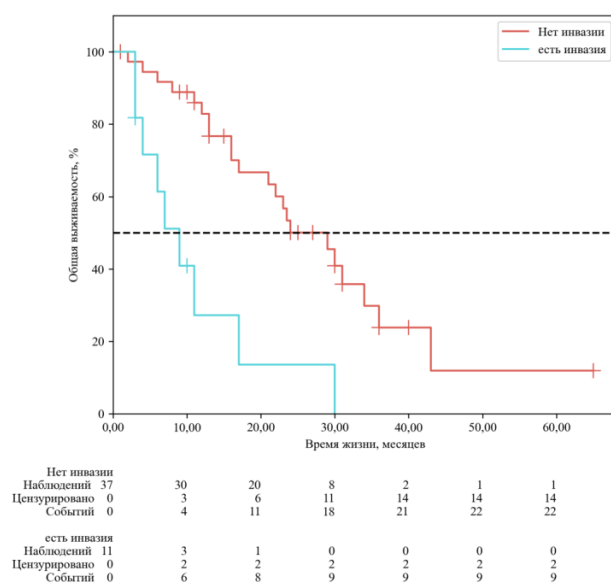


**Рисунок 5.22** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы в группе МВО с ПДР при наличии истинной инвазии вены

Медиана ОВ у больных без инвазии вены составила 29 месяцев (95% ДИ: 17–34), у пациентов с инвазией – 9 (95% ДИ: 3–17),  $p=0,002$ . Риски летальности в отдаленном периоде у больных с наличием инвазии вены были значимо выше – (HR 4,3; 95% ДИ (1,8–9,9),  $p<0,001$ ). Подробный анализ показателей выживаемости у больных протоковым раком ГПЖ, у которых операции сопровождались сосудистой резекцией, будет приведен в соответствующем разделе данной главы.

Уровень СА 19-9 был независимым фактором, влияющим на ОВ ( $p=0,03$ ). Оценка рисков – (HR 1,001; 95% ДИ (1,0–1,002),  $p=0,02$ ). Уровень РЭА также значимо влиял на ОВ ( $p=0,044$ ). Оценка рисков – (HR 1,12; 95% ДИ (1,01–1,24),  $p=0,028$ ).

В связи с тем, что НАХТ значимо чаще проводилась в группе ПДР, определена ее роль в общей выживаемости пациентов данной группы.

Пятилетняя ОВ у больных в группе ПДР с НАХТ составила – 29,3% (95% ДИ: 6,1–30,9), без НАХТ – 16,3% (95% ДИ: 6,1–30,9). Медиана ОВ без НАХТ – 35 месяцев (95% ДИ: 32–40), с НАХТ – 31 (95% ДИ: 24–39), ( $p=0,411$ ). Оценка отношения рисков в отдаленном периоде при наличии НАХТ – HR 1,141; (95% ДИ: 0,83–1,55), ( $p=0,4$ ). Таким образом, НАХТ статистически значимо не увеличивало показатели выживаемости у больных протоковым раком в группе ПДР (Рисунок 5.23).

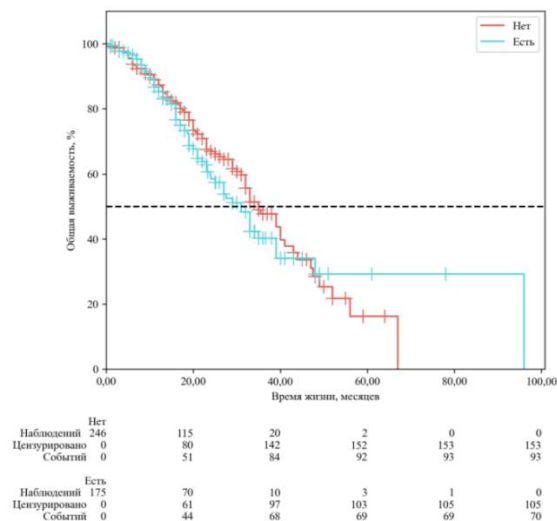


**Рисунок 5.23** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы в группе ПДР в зависимости от проведения НАХТ

Был проведен отдельный анализ среди больных протоковым раком головки поджелудочной железы, у которых операция сопровождалась с сосудистой резекцией



(погранично-резектабельные) – проведение НАХТ также не оказывало статистически значимого влияния на общую выживаемость (HR 1,677; 95% ДИ (0,797 – 3,525), 0,173).

#### 5.4.4. Отдаленные результаты лечения больных старческого возраста протоковым раком головки поджелудочной железы

Ранее было установлено, что ПДР, в том числе составе мультивисцеральных операций у больных старческого возраста сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности. В данном разделе нам необходимо было установить онкологическую целесообразность ПДР у пациентов старческого возраста протоковым раком ГПЖ и обосновать риски раннего послеоперационного периода. Всего было 37 больных старческого возраста протоковым раком ГПЖ, которым выполнялась ПДР, в том числе в составе МВО.

Обоснованность с онкологических позиций ПДР при протоковом раке ГПЖ у больных старческого возраста решено установить путем сравнительного анализа показателей выживаемости с больными 74 года и младше, в связи, с чем на первом этапе проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей (Таблица 5.23).

**Таблица 5.23** – Клинико-демографические показатели больных старческого возраста протоковым раком головки поджелудочной железы в сравнении с пациентами 74 года и младше

| Показатели, абс %, Me (Q1-Q3) | До 74 лет (N=524) | 75 лет и старше (N=37) | p     |
|-------------------------------|-------------------|------------------------|-------|
| Пол                           |                   |                        |       |
| Мужской                       | 234 (44,7)        | 15 (40,5)              | 0,626 |
| Женский                       | 290 (55,3)        | 22 (59,5)              |       |
| PS ECOG                       |                   |                        |       |
| 0-1                           | 389 (89,6)        | 24 (82,8)              | 0,225 |
| 2-3                           | 45 (10,4)         | 5 (17,2)               |       |
| ASA                           |                   |                        |       |
| 1-2                           | 372 (85,7)        | 18 (62,1)              | 0,002 |
| 3                             | 62 (14,3)         | 11 (37,9)              |       |
| T                             |                   |                        |       |
| 1                             | 19 (3,6)          | 2 (5,4)                | 0,687 |
| 2                             | 125 (23,9)        | 8 (21,6)               |       |
| 3                             | 365 (69,7)        | 27 (73,0)              |       |
| 4                             | 15 (2,9)          | 0 (0,0)                |       |

Продолжение таблицы 5.23

|                              |            |           |        |
|------------------------------|------------|-----------|--------|
| N                            |            |           |        |
| 0                            | 248 (47,3) | 19 (51,4) | 0,884  |
| 1                            | 242 (46,2) | 16 (43,2) |        |
| 2                            | 34 (6,5)   | 2 (5,4)   |        |
| M                            |            |           |        |
| 0                            | 483 (92,2) | 36 (97,3) | 0,347  |
| 1                            | 41 (7,8)   | 1 (2,7)   |        |
| Стадия                       |            |           |        |
| 1                            | 69 (13,2)  | 5 (13,5)  | 0,680  |
| 2                            | 306 (58,4) | 24 (64,9) |        |
| 3                            | 108 (20,6) | 7 (18,9)  |        |
| 4                            | 41 (7,8)   | 1 (2,7)   |        |
| МВО с ПДР                    | 82 (15,6)  | 10 (27,0) | 0,103  |
| Резекция вен                 | 111 (21,2) | 7 (18,9)  | 0,838  |
| СД компенсированный          | 71 (16,4)  | 2 (6,9)   | 0,289  |
| СД субкомпенсированный       | 34 (7,8)   | 2 (6,9)   | 1,000  |
| Ишемическая болезнь сердца   | 115 (26,5) | 20 (69,0) | <0,001 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 20 (4,6)   | 3 (10,3)  | 0,168  |
| Нарушение ритма сердца       | 23 (5,3)   | 10 (34,5) | <0,001 |
| Цереброваскулярная болезнь   | 14 (3,2)   | 3 (10,3)  | 0,083  |
| Гипертоническая болезнь      | 229 (52,8) | 24 (82,8) | 0,002  |
| Ожирение                     | 70 (13,4)  | 3 (8,1)   | 0,456  |
| Анемия                       | 51 (9,7)   | 4 (10,8)  | 0,775  |
| Желтуха                      | 403 (76,9) | 26 (70,3) | 0,422  |
| Степень дифференцировки      |            |           |        |
| 1                            | 58 (11,6)  | 5 (14,3)  | 0,959  |
| 2                            | 361 (72,5) | 25 (71,4) |        |
| 3                            | 78 (15,7)  | 5 (14,3)  |        |
| Ретроперитонеальная инвазия  | 272 (51,9) | 24 (64,9) | 0,221  |
| Перинеуральная инвазия       | 344 (69,6) | 23 (65,7) | 0,627  |
| Инвазия в вены               | 87 (16,7)  | 4 (11,1)  | 0,489  |

Продолжение таблицы 5.23

|                              |                       |                     |       |
|------------------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| Степень радикализма операции |                       |                     |       |
| R0                           | 390 (74,4)            | 30 (81,1)           | 0,656 |
| R1                           | 111 (21,2)            | 6 (16,2)            |       |
| R2                           | 23 (4,4)              | 1 (2,7)             |       |
| НАХТ                         | 185 (35,3)            | 11 (29,7)           | 0,492 |
| АХТ                          | 367 (70,0)            | 18 (48,6)           | 0,007 |
| Поджелудочная железа         |                       |                     | 0,913 |
| Мягкая                       | 146 (27,9)            | 10 (27,0)           |       |
| Плотная                      | 378 (72,1)            | 27 (73,0)           |       |
| Са 19-9, Ед/мл               | 100,13 (32,9 – 317,3) | 99,49 (31 – 320,75) | 0,892 |
| РЭА, Ед/мл                   | 3,06 (1,9 – 5,33)     | 4,43 (2,66 – 10,1)  | 0,341 |

PS ECOG – физический статус по шкале ECOG, ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, СД – сахарный диабет, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.23, ожидаемо, что больные старческого возраста чаще оценивались в класс 3 по шкале ASA ( $p=0,002$ ), что обусловлено сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), более характерными для данной возрастной категории. По всем остальным показателям обе группы были сопоставимы для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов лечения.

Медиана наблюдения за больным старческого возраста составила 38 месяцев (95% ДИ: 29 – 46). Медиана ОВ составила 23 месяца (95% ДИ: 11 – 47). Пятилетняя ОВ – 17,8% (95% ДИ 1,7 – 48,3). Далее анализированы факторы общей выживаемости у больных старческого возраста (Таблица 5.24).

**Таблица 5.24** – Факторы общей выживаемости у больных старческого возраста раком поджелудочной железы после ПДР, включая МВО с ПДР

| Фактор риска    | Однофакторный анализ |       |
|-----------------|----------------------|-------|
|                 | HR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол     | 1,22; 0,44 – 3,37    | 0,701 |
| Возраст         | 0,95; 0,72 – 1,25    | 0,720 |
| ASA 3           | 0,27; 0,06 – 1,21    | 0,087 |
| PS ECOG 2-3     | 0,21; 0,02 – 1,60    | 0,133 |
| Сахарный диабет | 2,42; 0,29 – 19,66   | 0,407 |

Продолжение таблицы 5.24

|                                             |                    |       |
|---------------------------------------------|--------------------|-------|
| ИБС                                         | 0,67; 0,23 – 1,91  | 0,460 |
| Гипертоническая болезнь                     | 0,74; 0,20 – 2,74  | 0,653 |
| Желтуха                                     | 1,69; 0,63 – 4,48  | 0,290 |
| Анемия                                      | 2,81; 0,78 – 10,02 | 0,111 |
| МВО с ПДР                                   | 1,69; 0,66 – 4,30  | 0,268 |
| pT2                                         | 0,45; 0,04 – 5,12  | 0,527 |
| pT3                                         | 0,81; 0,10 – 6,40  | 0,845 |
| N+                                          | 1,34; 0,49 – 3,61  | 0,562 |
| Степень дифференцировки G 1                 | 0,66; 0,06 – 7,37  | 0,740 |
| Степень дифференцировки G 2-3               | 1,18; 0,15 – 9,16  | 0,868 |
| Ретроперитонеальная инвазия                 | 0,40; 0,13 – 1,21  | 0,106 |
| Периневральная инвазия                      | 1,07; 0,38 – 2,95  | 0,893 |
| Инвазия в вены                              | 2,13; 0,44 – 10,36 | 0,345 |
| Степень радикализма: R1                     | 0,63; 0,17 – 2,21  | 0,473 |
| Степень радикализма: R2                     | 3,51; 0,44 – 28,03 | 0,235 |
| Ранние осложнения после операции            | 0,94; 0,31 – 2,83  | 0,923 |
| РЭА                                         | 1,02; 0,97 – 1,08  | 0,316 |
| СА 19-9                                     | 1,001; 1,00 – 1,00 | 0,183 |
| Продолжительность операции более 301 минуты | 1,39; 1,05 – 1,85  | 0,022 |
| Интраоперационная кровопотеря               | 0,99; 0,99 – 1,00  | 0,070 |
| Несостоятельность ПДА                       | 2,33; 0,53 – 10,25 | 0,261 |
| Несостоятельность БДА                       | 1,05; 0,34 – 3,23  | 0,920 |
| Панкреатический свищ                        | 1,86; 0,54 – 6,46  | 0,324 |
| АХТ                                         | 0,3; 0,11 – 0,84   | 0,022 |
| НАХТ                                        | 0,91; 0,34 – 2,42  | 0,850 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия, ПДА – панкреатодигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз

Как следует из таблицы 5.24, при однофакторном анализе фактором, влияющим на показатели общей выживаемости при протоковом раке головки поджелудочной железы у лиц старческого возраста, оказался факт проведения адьювантной химиотерапии (HR 0,3; 95% ДИ 0,11 – 0,84,  $p=0,022$ ) и продолжительность операции более 301 минуты ( $p=0,022$ ). Факт выполнения МВО с ПДР достоверно не влиял на показатели выживаемости.

Исследуемые факторы были добавлены в многофакторный анализ, по результатам которого, единственным независимым предиктором, влияющим на общую выживаемость, было проведение АХТ (0,415 HR; 95% ДИ (0,188 – 0,917),  $p=0,03$ ). У больных с АХТ риски летальности в отдаленном периоде были ниже в 2,04 раза, по сравнению с больными без АХТ.

Изучено влияние АХТ на показатели выживаемости (Рисунок 5.24).

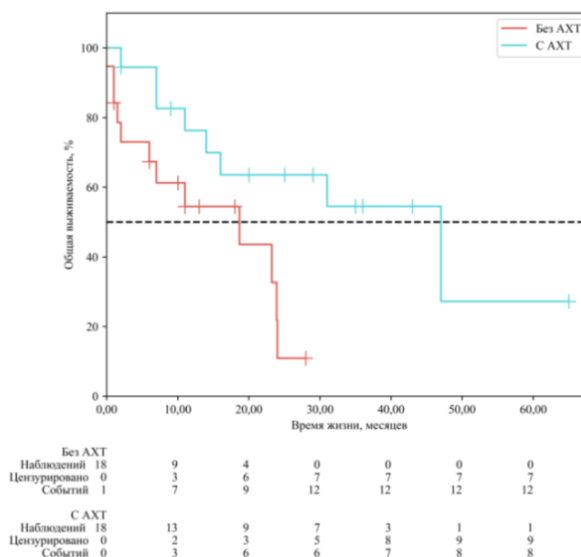


**Рисунок 5.24** – Общая выживаемость при раке поджелудочной железы в зависимости от адъювантной химиотерапии

У больных без АХТ медиана ОВ составила 18,6 месяца (95% ДИ: 2 – 23,9), а с АХТ – 47 (95% ДИ: 11,00 –  $\infty$ ) месяцев. Пятилетняя ОВ составила 10,9%, и 27,2%, соответственно ( $p=0,017$ ).

При анализе влияния периоперационной лекарственной терапии, было выявлено, что НАХТ коррелирует с достоверным снижением частоты проведения АХТ у больных старческого возраста (0,2 COR; 95% ДИ (0,04 – 0,9),  $p=0,046$ ).

При изучении показателей выживаемости оказалось, что у больных старческого возраста раком ГПЖ при проведении периоперационной химиотерапии медиана ОВ составила 23 месяца (95% ДИ: 11 – 31), тогда как без нее была 16 месяцев (95% ДИ: 7 –  $\infty$  месяцев). Однако при расчете пятилетней ОВ у больных без периоперационной химиотерапии она составила 21,7%, в то время как при проведении НАХТ не была достигнута, ( $p=0,8$ ). Таким образом, НАХТ не увеличивала показатели общей выживаемости (Рисунок 5.25).

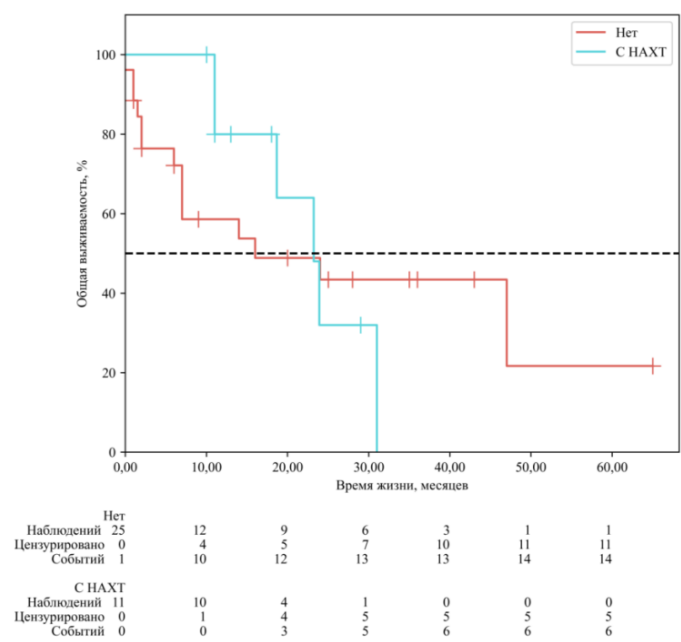


**Рисунок 5.25**– Общая выживаемость больных после ПДР при раке ГПЖ в зависимости от наличия НАХТ

Далее нами проведен анализ показателей выживаемости в зависимости от факта выполнения МВО с ПДР у больных старческого возраста (Рисунок 5.26).

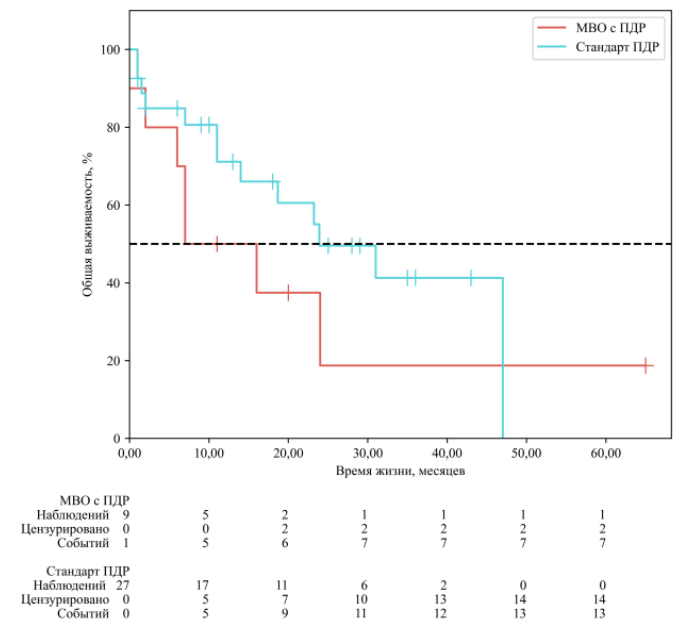


**Рисунок 5.26** – Показатели общей выживаемости больных протоковым раком ГПЖ старческого возраста после МВО с ПДР и ПДР

Медиана общей выживаемости у больных после ПДР была выше, чем у пациентов после МВО с ПДР (23,9 месяца против 7 месяцев). Однако, общая пятилетняя выживаемость в группе МВО с ПДР была выше и составила 18,8 % (95% ДИ: 1,2 – 52,9), в то время как у больных после ПДР не была достигнута. Несмотря на кажущиеся худшие показатели выживаемости в группе МВО с ПДР, различия не достигли статистически значимых различий ( $p>0,5$ ).

Далее нами проведен сравнительный анализ показателей выживаемости между когортами больных протоковым раком ГПЖ старческого возраста и моложе 74 лет (Рисунок 5.27).

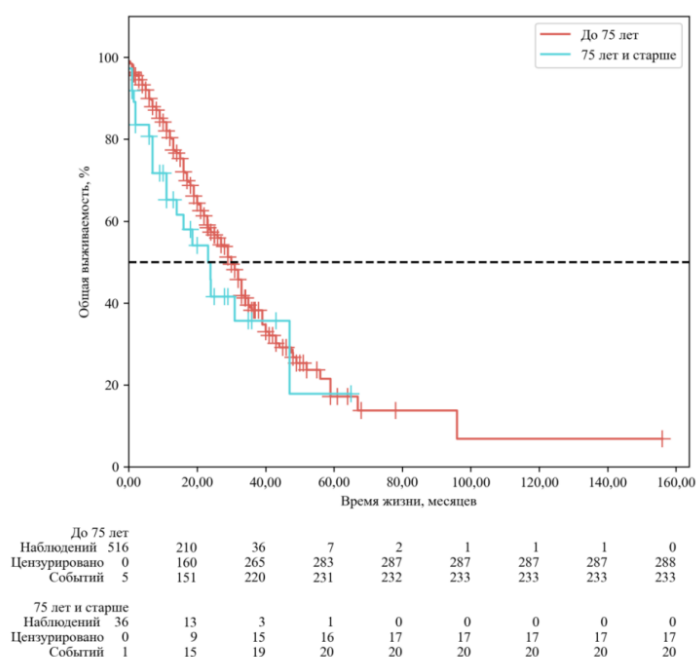


**Рисунок 5.27** – Показатели общей выживаемости больных протоковым раком головки поджелудочной железы старческого возраста и моложе 74 лет после ПДР

Анализ показал, что медиана ОВ в когорте больных в группе до 74 лет составила 30 месяцев (95% ДИ: 27 – 33), медиана ОВ в группе 75 лет и старше составила 23,21 месяцев (95% ДИ: 11 – 47). Общая пятилетняя выживаемость в группе до 74 лет составила 17,2% (95% ДИ: 9,9 – 26,1), а у больных старше 75 лет – 17,8%. Показатели выживаемости не имели статистически значимых различий ( $p>0,5$ ).

Анализ результатов лечения после ПДР + АХТ в зависимости от возраста показал, что медиана ОВ в группе больных до 74 лет составила 33 месяца (95% ДИ: 30 – 36), медиана ОВ в группе 75 лет и старше составила 47 месяцев (95% ДИ: 11 – ∞ месяцев) [29].

Общая пятилетняя выживаемость в группе больных до 74 лет (ПДР + АХТ) составила 13,7% (95% ДИ: 5,4 – 25,7), в группе 75 лет и старше – 27,2% (95% ДИ: 1,8 – 65,6). Различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 5.28).

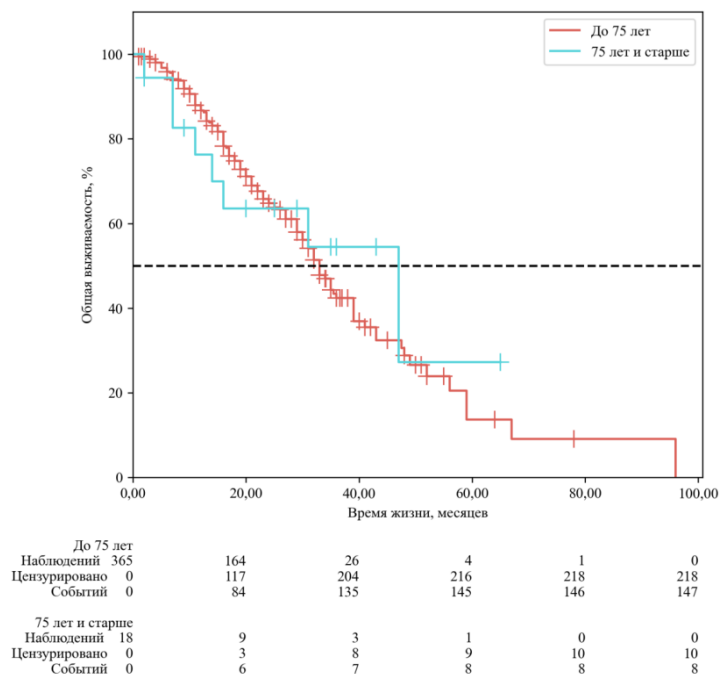


**Рисунок 5.28** – Показатели общей выживаемости больных протоковым раком головки поджелудочной железы после ПДР + АХТ в зависимости от возраста

Медиана БРВ у больных старческого возраста составила 18,66 месяцев (95% ДИ: 11 – 31), пятилетняя БРВ была 9,3% (0,6 – 32,7).

#### 5.4.5. Отдаленные результаты лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы с резекцией сосудов

Всего было выполнено 117 операций с сосудистыми вмешательствами по поводу протокового рака поджелудочной железы. При анализе отдаленных результатов лечения исключены больные с 4 стадией опухоли. Таким образом, в итоговый анализ включен 107, перенесших ПДР с резекцией сосудов и 407 – ПДР без резекции сосуда. В обеих сравниваемых группах были больные, перенесшие МВО с ПДР (15 (14%) против 48 (11,8%),  $p=0,532$ ).

Медиана наблюдения за больными с сосудистыми резекциями составила 37 месяца (95% ДИ: 25 – 41). На первом этапе рассчитана общая выживаемость больных протоковым раком



ГПЖ после ПДР с резекцией сосудов, в сравнении с пациентами, перенесших ПДР без резекции сосудов (Рисунок 5.29).

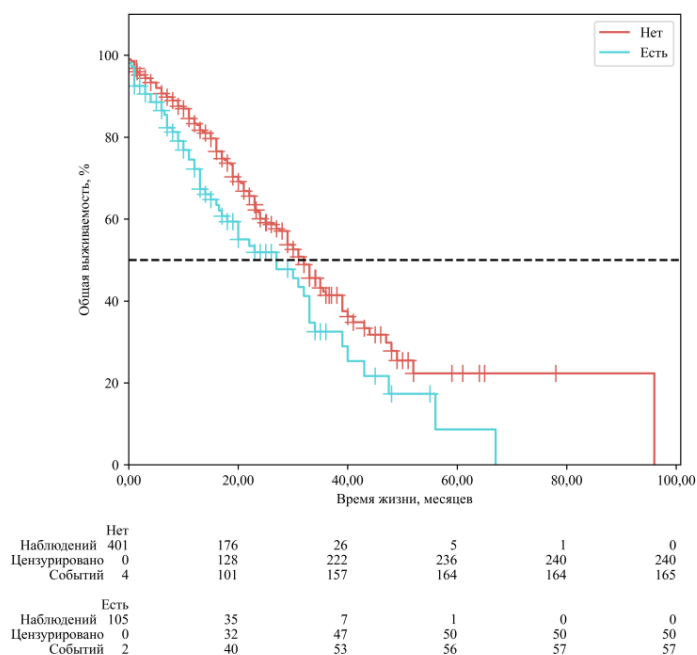


**Рисунок 5.29** – Общая выживаемость больных протоковым раком ГПЖ в зависимости от наличия сосудистой резекции

Как следует из рисунка 5.29, пятилетняя ОВ у больных протоковым раком ГПЖ с резекцией сосудов составила 8,7% (1,0 – 27,6) и 22,3% (13,3 – 32,8) у пациентов без резекции сосудов. Медиана срока ОВ составила 27 месяцев (95% ДИ: 17 – 33) и 32 месяца (95% ДИ: 29 – 35), соответственно. Различия общей выживаемости оказались статистически значимыми ( $p=0,018$ ). У больных с резекцией сосудов прогноз по ОВ был хуже в 1,456 раз (HR 1,456; 95% ДИ (1,077 – 1,969),  $p=0,015$ ).

Далее проанализированы показатели общей выживаемости у больных протоковым раком головки поджелудочной железы с сосудистыми вмешательствами ( $n=107$ ), перенесшими МВО с ПДР ( $n=15$ ) и ПДР без резекции других органов ( $n=92$ ). (Рисунок 5.30).

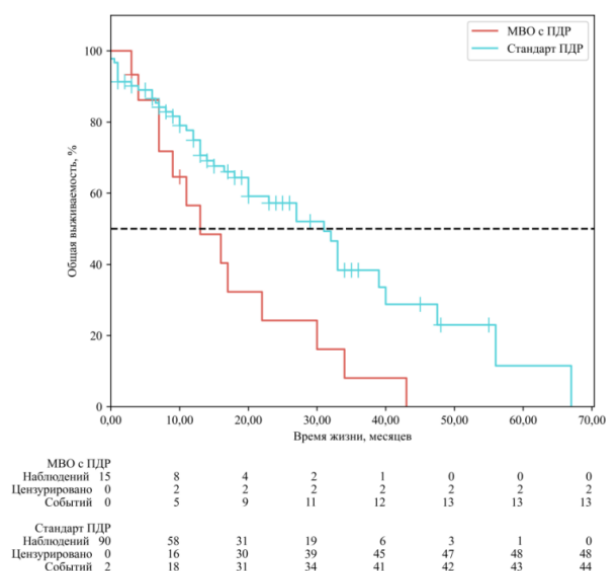


**Рисунок 5.30** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы с резекцией сосудов в зависимости от объема операции

Как следует из рисунка 5.30, пятилетняя ОВ в группе МВО с ПДР не была достигнута, у больных в группе ПДР без резекции других органов составила 11,5% (1,2 – 34,8). Медиана ОВ составила 13 месяцев (95% ДИ: 7 – 22) и 31 месяц (95% ДИ: 20 – 39), соответственно. Различия общей выживаемости были статистически значимы ( $p = 0,02$ ).

У больных протоковым раком ГПЖ с резекцией сосудов после ПДР без резекции смежных органов прогноз по ОВ был 2,231 раза лучше, чем у больных после МВО с ПДР (HR 0,448; 95% ДИ (0,240 – 0,838),  $p=0,012$ ).

Далее изучены факторы общей выживаемости у больных после ПДР, в том числе в составе МВО с ПДР с сосудистыми резекциями (Таблица 5.25).

**Таблица 5.25** – факторы, влияющие на показатели общей выживаемости у больных протоковым раком ГПЖ после операции с резекцией сосудов обеих групп

| Фактор риска       | Однофакторный анализ |       |
|--------------------|----------------------|-------|
|                    | HR; 95% ДИ           | p     |
| Женский пол        | 1,285; 0,693 – 2,382 | 0,426 |
| Старческий возраст | 1,319; 0,405 – 4,299 | 0,645 |
| ASA 3              | 0,989; 0,472 – 2,072 | 0,977 |
| Сахарный диабет    | 1,111; 0,529 – 2,334 | 0,780 |
| ИБС                | 1,119; 0,585 – 2,141 | 0,734 |

Продолжение таблицы 5.25

|                                           |                      |       |
|-------------------------------------------|----------------------|-------|
| Ожирение                                  | 1,104; 0,456 – 2,670 | 0,827 |
| Анемия                                    | 1,599; 0,674 – 3,795 | 0,287 |
| МВО с ПДР                                 | 2,301; 1,198 – 4,419 | 0,012 |
| Резекция ободочной кишки                  | 3,175; 1,375 – 7,333 | 0,007 |
| Резекция ВБВ с ВВ                         | 1,212; 0,659 – 2,231 | 0,536 |
| Резекция НПВ                              | 1,070; 0,247 – 4,645 | 0,928 |
| Сосудистый анастомоз конец в конец        | 1,049; 0,511 – 2,155 | 0,896 |
| Венозный протез                           | 0,231; 0,030 – 1,796 | 0,161 |
| Синтетический протез                      | 0,750; 0,309 – 1,818 | 0,524 |
| Кровопотеря                               | 1,000; 1,000 – 1,000 | 0,457 |
| N+                                        | 1,946; 0,956 – 3,962 | 0,066 |
| Степень радикализма R1                    | 0,884; 0,508 – 1,537 | 0,662 |
| Степень радикализма R2                    | 0,861; 0,117 – 6,355 | 0,883 |
| Инвазия в вены при ПГИ                    | 1,415; 0,782 – 2,559 | 0,251 |
| Периневральная инвазия                    | 0,698; 0,347 – 1,403 | 0,313 |
| Глубина инвазии в вену – адвентиция       | 1,215; 0,505 – 2,924 | 0,664 |
| Глубина инвазии в вену - средний слой     | 0,802; 0,305 – 2,106 | 0,654 |
| Глубина инвазии в вену – эндотелий        | 2,136; 0,971 – 4,697 | 0,059 |
| Протяженность инвазии в вене до 2 см      | 1,438; 0,727 – 2,846 | 0,297 |
| Протяженность инвазии в вене более 2,1 см | 1,598; 0,791 – 3,225 | 0,191 |
| Панкреатический свищ                      | 3,608; 1,594 – 8,167 | 0,002 |
| НАХТ                                      | 1,286; 0,713 – 2,320 | 0,403 |
| АХТ                                       | 0,481; 0,275 – 0,839 | 0,010 |
| РЭА                                       | 0,992; 0,977 – 1,008 | 0,317 |
| СА 19-9                                   | 1,000; 0,999 – 1,000 | 0,499 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, ВВ – воротная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, НПВ – нижняя полая вена, ПГИ – патогистологическое исследование, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.25, негативными факторами, влияющими на ОВ больных, были: факт выполнения операции в объеме МВО с ПДР ( $p=0,012$ ), комбинация операции с резекцией толстой кишки ( $p=0,007$ ) и панкреатический свищ ( $p=0,002$ ), а позитивным – проведение АХТ ( $p=0,010$ ), в то время как НАХТ не оказывала значимое влияние ( $p=0,403$ ).

Далее исследуемые факторы включены в многофакторный анализ с пошаговым исключением. Независимыми негативными факторами были: наличие сахарного диабета до операции ( $p=0,007$ ), ожирение ( $p=0,007$ ), факт выполнения МВО с ПДР ( $p=0,019$ ), и истинная инвазия ВВ/ВБВ по результатам ПГИ ( $p=0,001$ ), позитивным – женский пол ( $p=0,011$ ) (Таблица 5.26).

**Таблица 5.26** – факторы, влияющие на показатели общей выживаемости у больных протоковым раком ГПЖ после операции с резекцией сосудов обеих групп

| Фактор риска            | Многофакторный анализ   |       |
|-------------------------|-------------------------|-------|
|                         | HR; 95% ДИ              | p     |
| Женский пол             | 0,132; 0,028 – 0,629    | 0,011 |
| Сахарный диабет         | 8,063; 1,771 – 36,714   | 0,007 |
| Ожирение                | 11,782; 1,963 – 70,713  | 0,007 |
| МВО с ПДР               | 5,464; 1,317 – 22,666   | 0,019 |
| Истинная инвазия в вену | 34,589; 4,069 – 293,997 | 0,001 |

МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией

Далее изучена выживаемость больных в зависимости от выявленных значимых факторов (Рисунок 5.31).

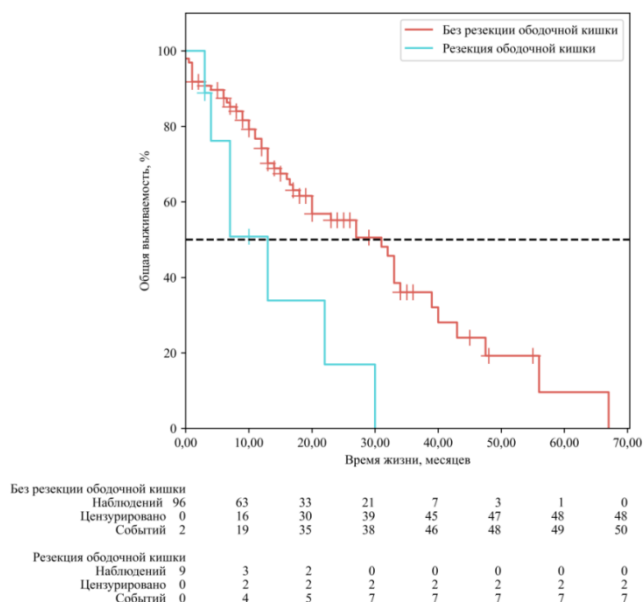


**Рисунок 5.31** – Общая выживаемость больных протоковым раком ГПЖ с резекцией сосудов в зависимости от наличия резекции ободочной кишки

Как следует из рисунка 5.31, пятилетняя ОВ у больных без резекции ободочной кишки составила 9,6% (1,0 – 30,2), у больных с резекцией ободочной кишки не достигнута, медиана ОВ составила 31 месяцев (95% ДИ: 18 – 34) против 13 месяцев (95% ДИ: 3 – 30), соответственно. Различия общей выживаемости были статистически значимы ( $p=0,022$ ).

Влияние панкреатического свища на выживаемость отображено на рисунке 5.32

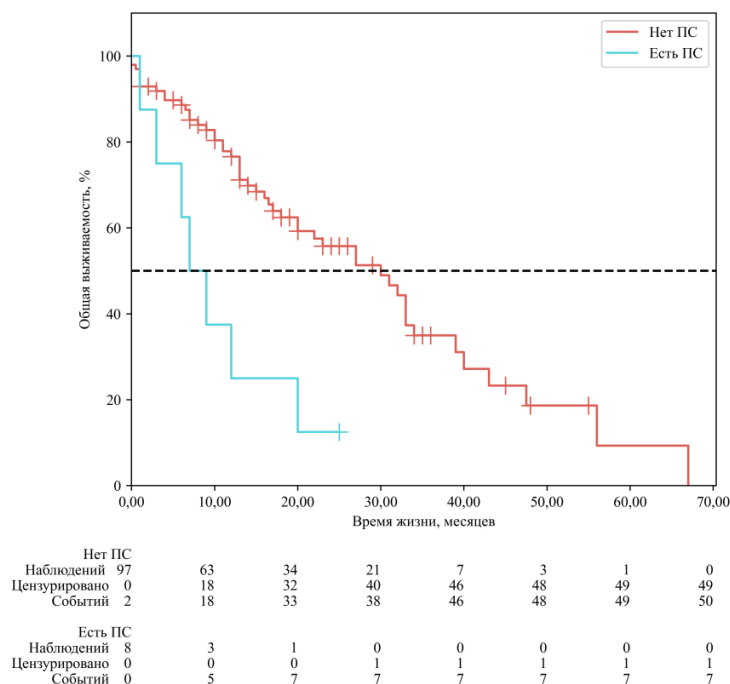


**Рисунок 5.32** – Общая выживаемость больных протоковым раком ГПЖ с резекцией сосудов в зависимости от наличия панкреатического свища

Как следует из таблицы 5.32, пятилетняя ОВ у больных с панкреатическим свищем в послеоперационном периоде составила 12,5% (0,7-42), у больных без ПС – 9,3% (1-29,4). Медиана ОВ у больных без ПС составила 30 (95% ДИ: 20 – 34), у больных с ПС – 9 месяцев (95% ДИ: 1 – 20). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p=0,008$ ).

Далее изучено влияние АХТ на показатели выживаемости (Рисунок 5.33). Пятилетняя общая выживаемость у больных с АХТ составила 10,8% (1,1 – 33,3), у больных без АХТ – не достигнута. Медиана ОВ у больных без АХТ составила 17 месяцев (95% ДИ: 8 – 33), с АХТ – 31 (95% ДИ: 20 – 39) Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p=0,013$ ).

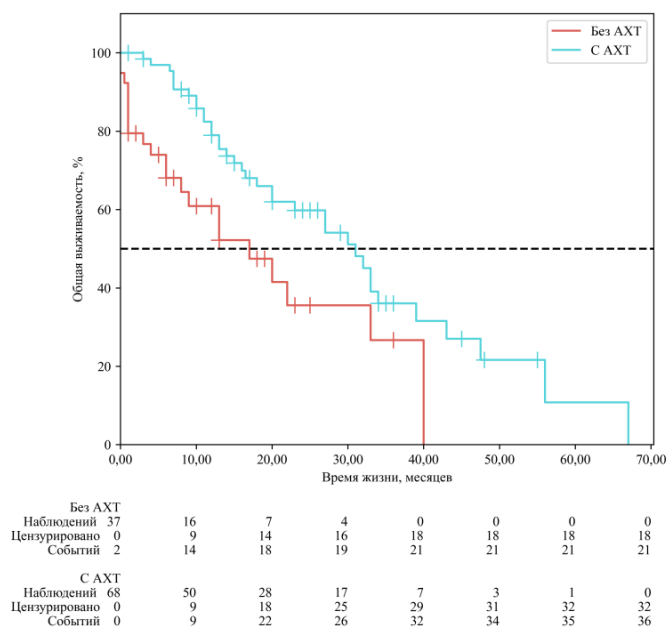


**Рисунок 5.33** – Общая выживаемость больных протоковым раком ГПЖ с резекцией сосудов в зависимости от наличия АХТ

Далее рассчитаны показатели безрецидивной выживаемости у больных после сосудистых вмешательств, в сравнении с пациентами, перенесшими ПДР без резекции сосудов (Рисунок 5.34).

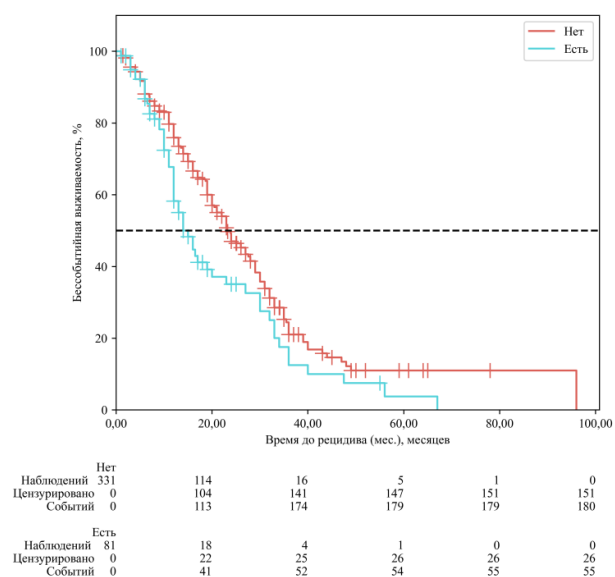


**Рисунок 5.34** – Безрецидивная выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы в зависимости от наличия сосудистой резекции

БРВ у больных с сосудистой резекцией составила 3,8% (0,4 – 14,5) против 11% (6,0 – 17,7) без резекции сосуда. Медиана БРВ составила 15 месяцев (95% ДИ: 12 – 20) против 23,21 месяцев (95% ДИ: 21 – 27), соответственно. Различия были статистически значимы ( $p=0,015$ ). У больных с резекцией сосудов прогноз по БРВ был хуже в 1,479 раз (HR 1,479; 95% ДИ (1,093 – 2,003),  $p=0,011$ ).

Далее рассчитаны показатели безрецидивной выживаемости у больных с сосудистыми вмешательствами, перенесшими МВО с ПДР и ПДР без резекции других органов (Рисунок 5.35).

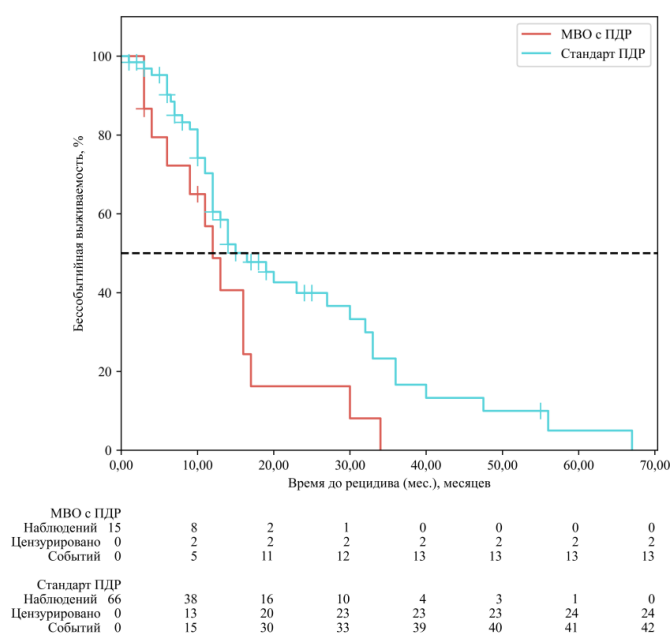


**Рисунок 5.35** – Безрецидивная выживаемость больных протоковым раком ГПЖ с резекцией сосудов в зависимости от объема операции

Анализ показал, что в группе больных МВО с ПДР с резекцией сосудов пятилетняя БРВ не достигнута, тогда после ПДР с резекцией сосудов она составила 5% (0,5 – 18,6). Медиана составила 12 месяцев (95% ДИ: 4 – 16) и 16,5 месяцев (95% ДИ: 12 – 30), соответственно. Различия оказались статистически значимы ( $p=0,049$ ).

Прогноз по БРВ в группе больных ПДР с резекцией сосудов был в 1,967 раза лучше, чем у больных после МВО с ПДР с резекцией сосудов (HR 0,508; 95%ДИ (0,269 – 0,961),  $p=0,037$ ).

Далее анализированы факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость у больных с сосудистыми резекциями (Таблицы 5.27 и 5.28).

**Таблица 5.27** – факторы, влияющие на показатели безрецидивной у больных протоковым раком ГПЖ после операции с резекцией сосудов обеих групп

| Фактор риска                               | Однофакторный анализ  |       |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------|
|                                            | HR; 95% ДИ            | p     |
| Женский пол                                | 1,692; 0,942 – 3,038  | 0,078 |
| Старческий возраст                         | 3,623; 1,260 – 10,424 | 0,017 |
| ECOG 2-3                                   | 0,981; 0,385 – 2,499  | 0,969 |
| ASA 3                                      | 0,902; 0,418 – 1,947  | 0,793 |
| Ишемическая болезнь сердца                 | 1,691; 0,881 – 3,245  | 0,114 |
| Ожирение                                   | 0,557; 0,169 – 1,842  | 0,338 |
| Сахарный диабет                            | 1,158; 0,571 – 2,346  | 0,684 |
| Анемия                                     | 1,430; 0,557 – 3,672  | 0,458 |
| МВО с ПДР                                  | 1,967; 1,041 – 3,717  | 0,037 |
| Резекция ободочной кишки                   | 2,405; 1,071 – 5,402  | 0,034 |
| Кровопотеря                                | 1,000; 1,000 – 1,000  | 0,155 |
| Резекция ВБВ + ВВ                          | 0,989; 0,570 – 1,717  | 0,970 |
| Сосудистый анастомоз конец в конец         | 1,048; 0,502 – 2,187  | 0,900 |
| Венозный протез                            | 0,709; 0,219 – 2,299  | 0,567 |
| Синтетический протез                       | 1,057; 0,461 – 2,428  | 0,895 |
| Инвазия в вены                             | 1,391; 0,726 – 2,667  | 0,320 |
| Протяженность инвазии в вене до 2 см       | 1,889; 0,901 – 3,958  | 0,092 |
| Протяженность инвазии в вене: более 2,1 см | 1,536; 0,691 – 3,416  | 0,292 |
| Глубина инвазии вены: Адвентиция           | 1,144; 0,448 – 2,920  | 0,778 |
| Глубина инвазии вены: Средний слой         | 1,183; 0,489 – 2,860  | 0,710 |
| Глубина инвазии вены: Эндотелий            | 1,907; 0,796 – 4,568  | 0,148 |
| N+                                         | 1,625; 0,868 – 3,041  | 0,129 |
| Периневральная инвазия                     | 0,587; 0,282 – 1,225  | 0,156 |
| Степень радикализма: R1                    | 0,781; 0,436 – 1,399  | 0,406 |
| Степень радикализма: R2                    | 0,528; 0,071 – 3,917  | 0,532 |
| Панкреатический свищ                       | 2,180; 0,917 – 5,184  | 0,078 |
| АХТ                                        | 0,860; 0,477 – 1,553  | 0,618 |
| НАХТ                                       | 1,207; 0,672 – 2,167  | 0,530 |



Продолжение таблицы 5.27

|         |                      |       |
|---------|----------------------|-------|
| РЭА     | 1,021; 0,995 – 1,048 | 0,113 |
| СА 19-9 | 1,001; 1,000 – 1,001 | 0,009 |

ASA – физический статус по шкале American Society of Anesthesiologists, МВО с ПДР – мультивисцеральная операция с панкреатодуоденальной резекцией, ВВ – воротная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 5.27, значимо негативно влияющими факторами на показатели БРВ были: старческий возраст ( $p=0,017$ ), объем операции МВО с ПДР ( $p=0,037$ ), сочетание операции с резекцией ободочной кишки ( $p=0,034$ ), уровень Са 19-9 ( $p=0,009$ ). Многофакторный анализ отображен в таблице 5.28.

**Таблица 5.28** – факторы, влияющие на показатели безрецидивной у больных протоковым раком ГПЖ после операции с резекцией сосудов обеих групп

| Факторы риска              | Многофакторный анализ |        |
|----------------------------|-----------------------|--------|
|                            | HR; 95% ДИ            | p      |
| Резекция ободочной кишки   | 4,408; 1,329 – 14,623 | 0,015  |
| Ишемическая болезнь сердца | 2,577; 1,035 – 6,418  | 0,042  |
| СА 19-9 более 501 ЕД/мл    | 6,140; 2,150 – 17,537 | <0,001 |

Как следует из таблицы 5.28, резекция ободочной кишки ( $p=0,015$ ), ишемическая болезнь ( $p = 0,042$ ), СА 19-9 более 501 ЕД/мл ( $p<0,001$ ) были независимыми негативными факторами БРВ. При оценке рисков установлено, что у больных с резекцией ободочной кишки прогноз по БРВ был хуже в 4,408 раза; у больных с ИБС хуже в 2,577 раза, при уровне более 501 ЕД/мл хуже в 6,140 раза.

## 5.5. Результаты хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени

### 5.5.1. Характеристика больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени

Актуальные на сегодняшний день клинические рекомендации полностью исключают возможность хирургического лечения при протоковом раке ГПЖ с изолированными метастазами в печени. Однако в когорте исследуемых больных в группе МВО с ПДР были пациенты, которым выполнялась ПДР с резекцией печени по поводу солитарных или

единичных метастазов протокового рака ГПЖ. Нами было решено проанализировать результаты лечения данной категории больных.

**Критерии включения:**

1. Морфологическое подтверждение протокового рака ГПЖ и метастаза(ов) в печени;
2. Выполнение ПДР и удаления всех метастазов в печени;
3. Макроскопическое удаление всех очагов подтверждены по результатам интраоперационного УЗИ печени;
4. Уровень антигена СА 19-9 < 2000 Ед/мл;

**Критерии исключения:**

1. Данные о наличии синхронных отдаленных метастазов в других органах, кроме печени;
2. Уровень антигена СА 19-9 > 2000 Ед/мл;
3. Удаление не всех очагов в печени;
4. Иной гистогенез опухоли ГПЖ;
5. Пробные лапаротомии или формирование только обходных анастомозов.

Таким образом, всего в дальнейший анализ включен 21 пациент, перенесший ПДР с резекцией печени по поводу протокового РПЖ с метастазами в печени.

У всех больных метастазы в печени не были диагностированы на дооперационном этапе и выявлены во время операции.

Всем выполняли интраоперационное УЗИ печени для оценки распространенности метастазов. Оценивали возможность удаления всех очагов, учитывая их солитарный или единичный характер, после чего бригадой хирургов принималось решение о выполнении условно радикальной операции.

Для сравнения непосредственных результатов хирургического лечения была отобрана когорта больных, которым в тот же временной период выполняли ПДР без резекции смежных органов при протоковом РПЖ – 469 наблюдений.

Далее проведен сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов. Были выявлены следующие статистически значимые межгрупповые различия: в группе ПДР с резекцией печени по сравнению с группой ПДР без резекции печени не было больных со статусом 3 по шкале ASA ( $p=0,033$ ), чаще регистрировали ретроперитонеальную инвазию ( $p=0,024$ ) и низкую степень дифференцировки опухоли ( $p=0,021$ ), был выше уровень СА 19-9 ( $p<0,001$ ); в группе ПДР без резекции печени чаще встречалась гипертоническая болезнь ( $p=0,006$ ), больные чаще получали неоадьювантную химиотерапию ( $p=0,005$ ). Других статистически значимых различий при анализе не установлено (Таблица 5.29) [9].

**Таблица 5.29** – Клинико-демографические характеристики оперированных больных протоковым раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени и без метастазов в печени

| Показатель, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3)   | МВО с ПДР (N = 21) | ПДР (N = 469)  | p      |
|--------------------------------------|--------------------|----------------|--------|
| Пол:                                 |                    |                |        |
| мужской                              | 11 (52,4)          | 204 (43,5)     | 0,422  |
| женский                              | 10 (47,6)          | 265 (56,5)     |        |
| Возраст, полных лет                  | 59 (53 - 65)       | 62 (57 - 67)   | 0,154  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 25 (23 - 27)       | 25 (22 - 28)   | 0,999  |
| Размер опухоли:                      |                    |                |        |
| T1                                   | 0 (0,0)            | 19 (4,1)       | 0,492  |
| T2                                   | 3 (14,3)           | 121 (25,8)     |        |
| T3                                   | 18 (85,7)          | 314 (67,0)     |        |
| T4                                   | 0 (0,0)            | 15 (3,2)       |        |
| Регионарные метастазы:               |                    |                |        |
| N0                                   | 9 (42,9)           | 232 (49,5)     | 0,821  |
| N1                                   | 11 (52,4)          | 206 (43,9)     |        |
| N2                                   | 1 (4,8)            | 31 (6,6)       |        |
| Статус пациента по шкале ECOG:       |                    |                |        |
| 0–1                                  | 18 (85,7)          | 335/371*(90,3) | 0,453  |
| 2–3                                  | 3 (14,3)           | 36/371*(9,7)   |        |
| Статус пациента по шкале ASA:        |                    |                |        |
| 1–2                                  | 21 (100,0)         | 303/371*(81,7) | 0,033  |
| 3                                    | 0                  | 68/371*(18,3)  |        |
| СД компенсированный                  | 2 (9,5)            | 61/371*(16,4)  | 0,550  |
| СД субкомпенсированный               | 1 (4,8)            | 28/371*(7,5)   | >0,999 |
| Ишемическая болезнь сердца           | 5 (23,8)           | 110/371*(29,6) | 0,806  |
| Стенокардия напряжения               | 4 (19,0)           | 73/371*(19,7)  | >0,999 |
| Постинфарктный кардиосклероз         | 1 (4,8)            | 20/371*(5,4)   | >0,999 |
| Нарушение ритма сердца               | 0 (0,0)            | 29/370(7,8)    | 0,387  |
| Цереброваскулярная болезнь           | 1 (4,8)            | 15/371*(4,0)   | 0,593  |
| Гипертоническая болезнь              | 5 (23,8)           | 210/371*(56,6) | 0,006  |
| Ожирение                             | 3 (14,3)           | 65 (13,9)      | >0,999 |
| Анемия                               | 2 (9,5)            | 37 (7,9)       | 0,680  |

Продолжение таблицы 5.29

|                                 |                |                   |        |
|---------------------------------|----------------|-------------------|--------|
| Желтуха                         | 15 (71,4)      | 358 (76,3)        | 0,604  |
| Гистогенез опухоли:             |                |                   |        |
| аденокарцинома                  | 20 (95,2)      | 450 (95,9)        | 0,4    |
| Муцинозная аденокарцинома       | 0 (0,0)        | 10 (2,1)          |        |
| смешанный рак                   | 1 (4,8)        | 4 (0,9)           |        |
| недифференцированный рак        | 0              | 4 (0,9)           |        |
| перстневидноклеточный рак       | 0              | 1 (0,2)           |        |
| Дифференцировка опухоли:        |                |                   |        |
| G1                              | 3 (14,3)       | 51 (11,6)         | 0,021  |
| G2                              | 11 (52,4)      | 334 (75,7)        |        |
| G3                              | 7 (33,3)       | 56 (12,7)         |        |
| Ретроперитонеальная инвазия     | 16 (76,2)      | 235 (50,1)        | 0,024  |
| Периневральная инвазия          | 9/15*(60,0)    | 315/456*(69,1)    | 0,571  |
| Инвазия в вены                  | 5/19*(26,3)    | 74/468*(15,8)     | 0,212  |
| Резекция вен                    | 5 (23,8)       | 97 (20,7)         | 0,783  |
| Степень радикальности операции: |                |                   |        |
| R0                              | 16 (76,2)      | 353 (75,3)        | 0,263  |
| R1                              | 3 (14,3)       | 99 (21,1)         |        |
| R2                              | 2 (9,5)        | 17 (3,6)          |        |
| Плотность железы:               |                |                   |        |
| «мягкая»                        | 3 (14,3)       | 138 (29,4)        | 0,216  |
| «плотная»                       | 18 (85,7)      | 331 (70,6)        |        |
| Диаметр Вирсунгова протока, см  | 0,4 (0,3-0,5)  | 0,5 (0,3-0,6)     | 0,221  |
| Неoadьювантная химиотерапия     | 2 (9,5)        | 185 (39,4)        | 0,005  |
| Адьювантная химиотерапия        | 15 (71,4)      | 326 (69,5)        | >0,999 |
| СА 19-9, Ед/мл                  | 803 (349-1600) | 77,1 (28,2-241,4) | <0,001 |

\*Данные были доступны не для всех пациентов

Необходимо отметить, что выполнение операций R1 и R2 в группе ПДР с резекцией печени было связано с первичной опухолью в поджелудочной железе, а не с метастазами в печени.

Операция в объеме ПДР по поводу протокового РПЖ с удалением всех метастатических очагов в печени выполнена у 21 пациента. В большинстве случаев метастазы в печени были солитарными (57,1%) и располагались в левой доле печени (61,9%) (Таблица 5.30).

**Таблица 5.30** – Характеристика метастатических узлов в печени у больных раком головки поджелудочной железы после МВО с ПДР.

| Показатель              | N (%)     |
|-------------------------|-----------|
| Количество метастазов:  |           |
| 1                       | 12 (57,1) |
| 2                       | 7 (33,3)  |
| 3                       | 1 (4,8)   |
| 4                       | 1 (4,8)   |
| Локализация метастазов: |           |
| правая доля             | 7 (33,3)  |
| левая доля              | 13 (61,9) |
| обе доли                | 1 (4,8)   |
| Максимальные размеры:   |           |
| до 1 см                 | 15 (71,4) |
| более 1,1 см            | 6 (28,6)  |

Медиана размеров очагов в печени составила 1 (1,00 - 1,50) см. Очаги в печени обычно располагались поверхностно, за исключением 4 случаев, когда были выявлены интрапаренхиматозные метастазы. Вмешательства на печени у 11 больных были в объеме атипичной резекции, у 6 – сегментэктомии, у 4 – бисегментэктомии.

#### **5.5.2. Непосредственные исходы операций у больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени**

Далее были проанализированы непосредственные исходы операций, для определения их переносимости у больных с метастазами в печени. Операции в объеме ПДР с резекцией печени по поводу рака ГПЖ с метастазами в печени сопровождалась более высокой частотой внутрибрюшных абсцессом ( $p=0,002$ ). И хотя по показателю релапаротомии межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,077$ ), расчет 95% двустороннего ДИ для разности частот по методу Миеттинена – Нурминена показывает, что в группе ПДР с РП релапаротомия осуществлялась на 9,8% (95% ДИ 0,21–30,3) чаще, чем в группе ПДР без РП. Причинами повторных операций у больных после ПДР с резекцией печени были: первая – несостоятельность БДА, вторая – аррозивное кровотечение на фоне ПС, третья – тромбоз резецированной верхней брыжеечной вены, по поводу чего выполнена ререзекция вены с

протезированием. Тем не менее, отсутствие достоверного различия между группами по частоте релапаротомии – дополнительный аргумент в пользу МВО с ПДР (Таблица 5.31) [9].

**Таблица 5.31** – Непосредственные исходы операций у больных в сравниваемых группах

|                                 | <b>МВО с ПДР (N=21)</b> | <b>ПДР (N=469)</b> | <b>р</b> |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------|----------|
| Clavien – Dindo:                | 12 (57,1)               | 310 (66,1)         | 0,481    |
| 1                               | 2 (9,5)                 | 65 (13,9)          | –        |
| 2                               | 0                       | 112 (23,9)         |          |
| 3А                              | 7 (33,3)                | 100 (21,3)         |          |
| 3Б                              | 2 (9,5)                 | 12 (2,6)           |          |
| 4                               | 0                       | 2 (0,4)            |          |
| 5                               | 1 (4,8)                 | 19 (4,1)           |          |
| Несостоятельность БДА           | 2 (9,5)                 | 28 (6,0)           | 0,373    |
| Панкреонекроз                   | 0                       | 3 (0,6)            | >0,999   |
| Кишечный свищ                   | 1 (4,8)                 | 8 (1,7)            | 0,331    |
| Внутрибрюшной абсцесс           | 4 (19,0)                | 10 (2,2)           | 0,002    |
| Кровотечение в области операции | 1 (4,8)                 | 31 (6,7)           | >0,999   |
| Кровотечение из язв желудка     | 1 (4,8)                 | 32 (6,9)           | >0,999   |
| Панкреатический свищ:           | 7 (33,3)                | 82 (17,5)          | 0,08     |
| ВL                              | 1 (4,8)                 | 8 (1,7)            |          |
| В                               | 5 (23,8)                | 67 (14,3)          |          |
| С                               | 1 (4,8)                 | 7 (1,5)            |          |
| Релапаротомия                   | 3 (14,3)                | 21 (4,5)           | 0,077    |
| Пневмония                       | 1 (4,8)                 | 16 (3,4)           | 0,531    |
| Сахарный диабет                 | 1 (4,8)                 | 34 (7,2)           | >0,999   |
| Гастростаз                      | 6 (28,6)                | 172 (36,7)         | 0,498    |
| Кровопотеря, мл                 | 700 (300-1200)          | 500 (250-1120)     | 0,354    |
| Летальность                     | 1 (4,8)                 | 19 (4,1)           | 0,591    |

### 5.5.3. Отдаленные результаты лечения больных раком головки поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени

Медиана наблюдения за больными составила – 42 месяцев (95% ДИ: 20 – 42).

У больных раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени, которым проводилось хирургическое лечение, медиана ОВ составила 11 (95% ДИ 6–16) месяцев; показатели общей 1-, 2- и 3-летней выживаемости – 39,2, 16,8 и 7,2% соответственно (Рисунок 5.36).

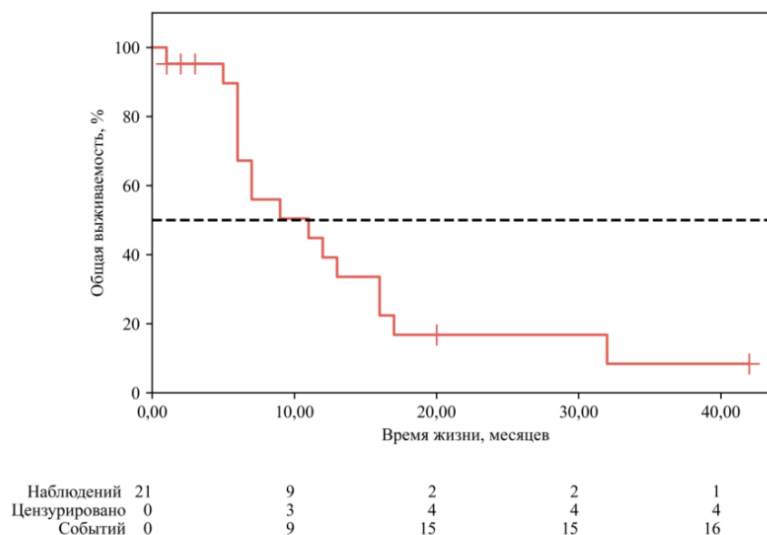


**Рисунок 5.36** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы с метастазом (ми) в печени после панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени

Адьювантную химиотерапию после операции получили 75% (15/20) больных. Из них у семи (46,6%) пациентов лечение проводилось гемцитабином в монорежиме, у 4 (26,7%) – GemCar, у 2 (13,3%) – капецитабином в мнорежиме, у 1 (6,7%) – по схеме гемцитабин + оксалиплатин, у 1 (6,7%) – FOLFIRINOX. Медиана количества циклов АХТ составила 6. Полихимиотерапия проводилась всего 6 (30%) пациентов, перенесшим операцию (1 больной умер в послеоперационном периоде). Три (20%) пациента из 15 получили 2-ю линию химиотерапию по поводу прогрессирования болезни, из них один в дальнейшем получил 3-ю линию лекарственной терапии. Далее изучено влияние АХТ на показатели выживаемости у больных после раком ГПЖ с метастазами в печени после хирургического лечения.

У больных с АХТ медиана ОВ была выше, чем у больных без адьювантной химиотерапии составила 13 (95% ДИ 6 – 16) месяцев против 6 (95% ДИ 5 – 7) месяцев, ( $p=0,006$ ). Трехлетняя ОВ у больных с АХТ достигла 11,5% (Рисунок 5.37). При оценке рисков вероятность смерти на фоне прогрессирования заболевания в отдаленном периоде у больных с АХТ были меньше в 9,3 раза по сравнению больными без АХТ (HR 0,107 (95% ДИ 0,023–0,509),  $p=0,005$ ).

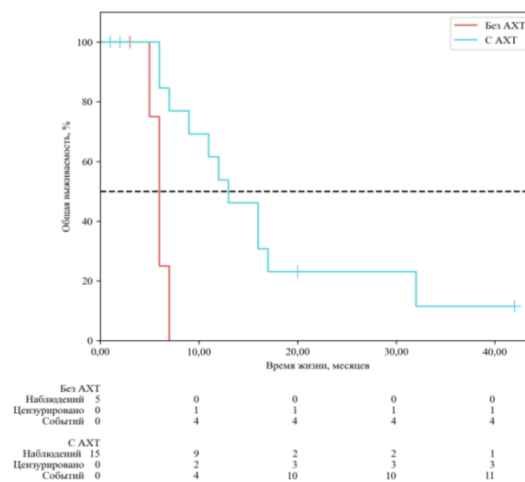


**Рисунок 5.37** – Общая выживаемость больных протоковым раком головки поджелудочной железы с метастазом (ми) в печени после панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени в зависимости от проведения АХТ

Изучено влияния на ОВ степени радикальности операции (Рисунок 5.38)

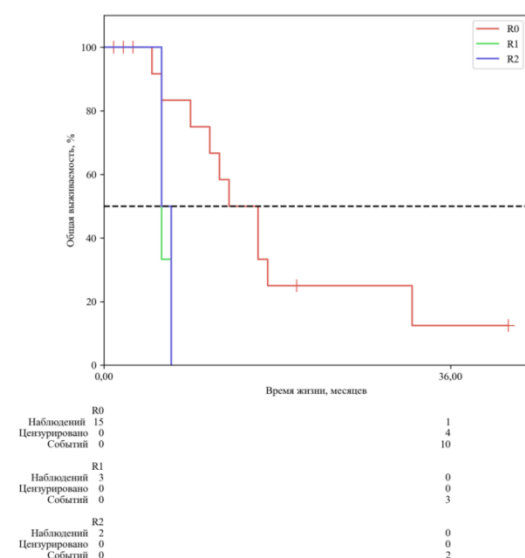


**Рисунок 5.38** – Общая выживаемость в группе МВО с ПДР в зависимости от радикальности операции

По результатам анализа установлено влияние степени радикальности операции на общую выживаемость (Рисунок 5.38). Так показано, что медиана общей выживаемости в подгруппе R0 составила 13 (95% ДИ 6–32) месяцев, в подгруппе R1 – 6 (95% ДИ 6–7) месяцев, в подгруппе R2 – 6 (95% ДИ 6–7) месяцев ( $p=0,021$ ).



При оценке зависимости рисков от степени радикальности операции отмечено, что вероятность летальности в отдаленном периоде увеличивалась при R1 в 9,9 раза (ОР 9,9 (95% ДИ 1,58–63,09),  $p=0,014$ ), при R2 – в 8,5 раза (ОР 8,5 (95% ДИ 1,17–62,83),  $p=0,034$ ).

Проведен анализ общей выживаемости больных раком ГПЖ с метастазами в печени после хирургического лечения в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Была отмечена тенденция к влиянию данного показателя на ОВ, однако до статистической значимости результаты не достигли. Медиана общей выживаемости при степени дифференцировки G1 составила 17 (95% ДИ 6–32) месяцев, G2 – 11 (95% ДИ 6–16) месяцев, а G3 – 6 (95% ДИ 5–12) месяцев ( $p=0,18$ ) [9].

## **5.6. Результаты хирургического лечения больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железе**

### **5.6.1. Характеристика больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железы**

Всего было выполнено 24 операции по поводу рака почки и его метастазов в головке поджелудочной железы. Из них у 18 (75%) – по поводу метастазов рака почки в головке ПЖ, у трех (12,5%) по поводу РП с распространением на панкреатодуоденальную зону и еще у трех (12,5%) по поводу ПМСО (сочетание опухоли периампулярной зоны и рака почки). МВО с ПДР выполнена 9 (37,5%) больным, а 15 (62,5%) – ПДР без резекции других органов (все 15 больных оперированы по поводу метакронных метастазов в головке поджелудочной железы).

Во время операции проводилось интраоперационное УЗИ поджелудочной железы и печени для исключения возможных метастазов, не выявленных на дооперационном этапе.

Выживаемость больных рассчитывалась с момента операции по поводу первичной опухоли, а у пациентов с метакронными метастазами в печени с момента ПДР по поводу метастазов в головке ПЖ. Общая характеристика всех больных представлена в таблице 5.32.

**Таблица 5.32 – Клинико-морфологические и демографические показатели больных раком почки**

| Показатели             | N            | %    | 95% ДИ        |
|------------------------|--------------|------|---------------|
| <b>Пол</b>             |              |      |               |
| Мужской                | 16           | 66,7 | 44,7 – 84,4   |
| Женский                | 8            | 33,3 | 15,6 – 55,3   |
| <b>Возраст, М ± SD</b> | 58,12 ± 5,74 |      | 55,70 – 60,55 |

|                                    |    |      |             |
|------------------------------------|----|------|-------------|
| <b>T</b>                           |    |      |             |
| 1                                  | 6  | 25,0 | 9,8 – 46,7  |
| 2                                  | 8  | 33,3 | 15,6 – 55,3 |
| 3                                  | 7  | 29,2 | 12,6 – 51,1 |
| 4                                  | 3  | 12,5 | 2,7 – 32,4  |
| <b>N</b>                           |    |      |             |
| 0                                  | 20 | 83,3 | 62,6 – 95,3 |
| 1                                  | 4  | 16,7 | 4,7 – 37,4  |
| <b>M</b>                           |    |      |             |
| 0                                  | 22 | 91,7 | 73,0 – 99,0 |
| 1                                  | 2  | 8,3  | 1,0 – 27,0  |
| <b>Стадия опухоли</b>              |    |      |             |
| 1                                  | 5  | 20,8 | 7,1 – 42,2  |
| 2                                  | 8  | 33,3 | 15,6 – 55,3 |
| 3                                  | 7  | 29,2 | 12,6 – 51,1 |
| 4                                  | 4  | 16,7 | 4,7 – 37,4  |
| <b>Первичная опухоль</b>           |    |      |             |
| Рак левой почки                    | 12 | 50   |             |
| Рак правой почки                   | 10 | 41,7 |             |
| Метастатический рак обеих почек    | 2  | 8,3  |             |
| <b>Гистогенез опухоли</b>          |    |      |             |
| Светлоклеточный рак                | 24 | 100  |             |
| <b>Размеры метастаза в ГПЖ, см</b> |    |      |             |
| до 2                               | 3  | 16,7 | 3,6 – 41,4  |
| 2,1- 4                             | 11 | 61,1 | 35,7 – 82,7 |
| 4,1- 6                             | 3  | 16,7 | 3,6 – 41,4  |
| более 6                            | 1  | 5,6  | 0,1 – 27,3  |
| <b>Показания к операции</b>        |    |      |             |
| Первичный рак почки                | 3  | 12,5 | 2,7 – 32,4  |
| ПМСО                               | 3  | 12,5 | 2,7 – 32,4  |
| Метастаз рака почки в ПЖ           | 18 | 75,0 | 53,3 – 90,2 |
| Механическая желтуха               | 1  | 4,2  | 0,1 – 21,1  |

Продолжение таблицы 5.32

|                                |                 |      |             |
|--------------------------------|-----------------|------|-------------|
| <b>ECOG</b>                    |                 |      |             |
| 0                              | 2               | 10,0 | 1,2 – 31,7  |
| 1                              | 12              | 60,0 | 36,1 – 80,9 |
| 2                              | 6               | 30,0 | 11,9 – 54,3 |
| <b>ASA</b>                     |                 |      |             |
| 1                              | 1               | 5,0  | 0,1 – 24,9  |
| 2                              | 17              | 85,0 | 62,1 – 96,8 |
| 3                              | 2               | 10,0 | 1,2 – 31,7  |
| СД компенсированный            | 3               | 16,7 | 3,6 – 41,4  |
| СД субкомпенсированный         | 3               | 16,7 | 3,6 – 41,4  |
| Ишемическая болезнь сердца     | 8               | 44,4 | 21,5 – 69,2 |
| Цереброваскулярная болезнь     | 1               | 5,6  | 0,1 – 27,3  |
| Гипертоническая болезнь        | 10              | 55,6 | 30,8 – 78,5 |
| МВО с ПДР                      | 9               | 37,5 | 18,8 – 59,4 |
| Резекция сосудов               | 2               | 8,3  | 1,0 – 27,0  |
| <b>Поджелудочная железа</b>    |                 |      |             |
| «Мягкая»                       | 22              | 91,7 | 73,0 – 99,0 |
| «Плотная»                      | 2               | 8,3  | 1,0 – 27,0  |
| Диаметр Вирсунгова протока, см | 0,2 (0,2 – 0,3) |      |             |

Как следует из таблицы 5.32, мужчин было два раза больше женщин (66,7% против 33,3%). Гистогенез опухоли у всех представлен светлоклеточным почечноклеточным раком. У девяти (37,5%) больных ПДР носила мультивисцеральный характер, то есть сопровождалась резекцией/удалением органа/органов, не входящих в стандартный объем ПДР. У четырех из девяти больных (МВО с ПДР) операция выполнена в объеме ПДР с нефрэктомией, у двух – ПДР + гемигепатэктомия + резекция ободочной кишки, у одного – ПДР + резекция ободочной кишки, у одного – ПДР + нефрэктомия + гемиколэктомия, у одного – ПДР + резекция почки.

Чаще всего, у 18 (75%) из 24 больных показанием к ПДР были метастазы в головке ПЖ.

Из них у двух больных проводилась лекарственная противоопухолевая терапия.

У больных с метастатическими метастазами медиана выявления очагов в головке ПЖ составила 60 месяцев (21 – 93).

Осложненное течение опухоли отмечено только у одного (5,6%) пациента в виде механической желтухи.

У всех больных (n=18) был солитарный метастаз в головке поджелудочной железы. У одного (5,5%) из них был синхронный метастаз в печени. Метастазов в парапанкреатических лимфатических узлах ни у одного больного выявлено не было.

#### 5.6.2. Непосредственные исходы операций у больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железы

Далее анализированы непосредственные исходы оперативных вмешательств (Таблица 5.33).

**Таблица 5.33** – Непосредственные исходы оперативных вмешательств у больных после ПДР по поводу рака почки

| Показатели                   | N  | %    | 95% ДИ      |
|------------------------------|----|------|-------------|
| <b>Clavien-Dindo</b>         |    |      |             |
| 1-2                          | 6  | 25,0 | 9,8 – 46,7  |
| 3-5                          | 12 | 50,0 | 29,1 – 70,9 |
| Несостоятельность ПДА        | 4  | 16,7 | 4,7 – 37,4  |
| Несостоятельность БДА        | 3  | 12,5 | 2,7 – 32,4  |
| Панкреонекроз                | 1  | 4,2  | 0,1 – 21,1  |
| Кровотечение в зоне операции | 1  | 4,2  | 0,1 – 21,1  |
| Кровотечение из язвы желудка | 2  | 8,3  | 1,0 – 27,0  |
| <b>Панкреатический свищ</b>  |    |      |             |
| VL                           | 1  | 4,2  | 0,1 – 21,1  |
| B                            | 7  | 29,2 | 12,6 – 51,1 |
| C                            | 1  | 4,2  | 0,1 – 21,1  |
| Послеоперационная пневмония  | 1  | 4,2  | 0,1 – 21,1  |
| Сахарный диабет              | 5  | 20,8 | 7,1 – 42,2  |
| Гастростаз                   | 3  | 12,5 | 2,7 – 32,4  |
| Летальность                  | 3  | 12,5 | 2,7 – 32,4  |

Как следует из таблицы 5.33, осложнения после операции развились у 18 (75%) больных, из них у 12 (50%) класса 3 и более по Clavien – Dindo. Самым частым осложнением был панкреатический свищ – 9 (37,5%). Обращает на себя внимание частота развившегося после операции сахарного диабета, которая требовала медикаментозной коррекции – 5 (20,8%) больных. У четырех (16,7%) подтверждена несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза. Трое (12,5%) больных после операции умерли. Причиной летальности у двух больных были

гнойно-септические осложнения со стороны культы ПЖ, еще у одного – острый инфаркт миокарда.

Медиана интраоперационной кровопотери составила 600 мл (300 – 1525), продолжительности операции – 265 минут (230 – 341), послеоперационного койко-дня – 25 дней (16 – 32).

Таким образом, ПДР, в том числе в составе МВО, сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений и летальностью, что, прежде всего, связано с тем, что у 91,7% больных была «мягкая» поджелудочная железа, а медиана диаметра ГПП была меньше (0,2 см), чем ранее выявленный его статистически значимый порог (0,3 см).

### **5.6.3. Отдаленные результаты лечения больных раком почки и метастазами в головке поджелудочной железы**

Всего было выполнено 24 операции в объеме ПДР по поводу рака почки и метакронных метастазов рака почки в головке поджелудочной железы. Из них у 18 (75%) – по поводу метакронных метастазов в головке ПЖ, у 3 (12,5%) – по поводу РП с распространением на панкреатодуоденальную зону и еще у 3 (12,5%) – по поводу ПМСО (сочетание опухоли периампулярной зоны и рака почки).

Во время операции проводилось интраоперационное УЗИ поджелудочной железы и печени для исключения возможных метастазов, не выявленных на дооперационном этапе.

Выживаемость больных рассчитывалась с момента операции по поводу первичной опухоли, а у пациентов с метакронными метастазами – с момента ПДР по поводу метастазов в головке ПЖ.

Далее нами изучены отдаленные результаты лечения больных. С этой целью исключены умершие после операции пациенты. На первом этапе рассчитана общая выживаемость оперированных больных, вне зависимости от показаний к операции.

Анализ показал, что медиана общей выживаемости составила 72 месяца (95% ДИ: 43,00 – ∞). Пятилетняя общая выживаемости – 61,2% (24,2 – 84,4), десятилетняя – 40,8% (7,4 – 73,4) (Рисунок 5.39).

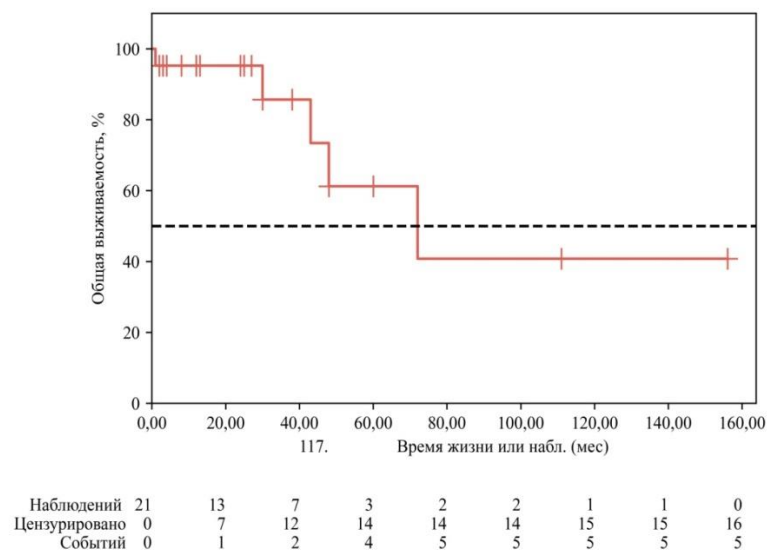


**Рисунок 5.39** – Общая выживаемость больных по поводу рака почки

Далее отдельно изучены отдаленные результаты лечения больных, оперированных по поводу метастазов рака почки в ГПЖ (Рисунок 5.40).

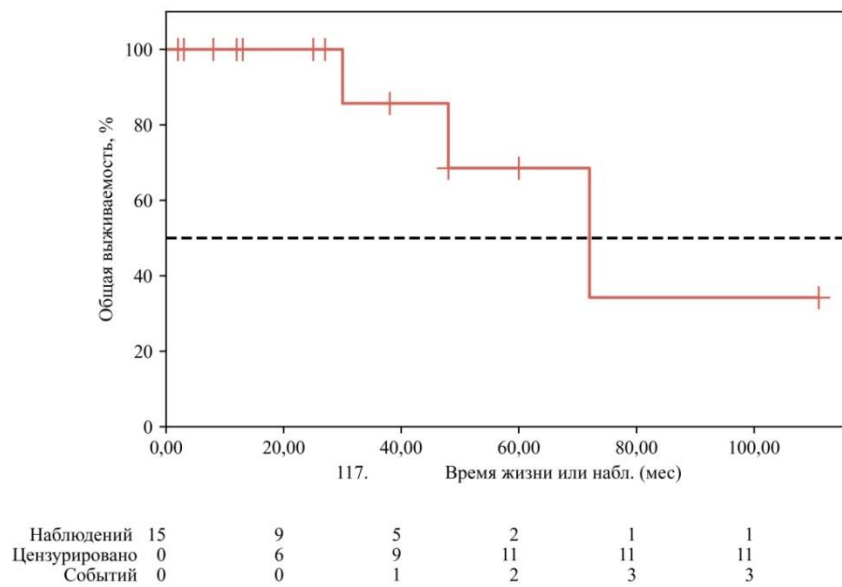


**Рисунок 5.40** – Общая выживаемость больных по поводу метастазов рака почки в головке поджелудочной железы

Анализ показал, что медиана общей выживаемости составила 72 месяца (95% ДИ: 30,00 – ∞), общая пятилетняя выживаемость 68,6% (21,3 – 91,2), общая восьмилетняя выживаемость 34,3% (1,4 – 76,5)

В группе больных с метакхронными метастазами в головке поджелудочной железы у одного через 4 года диагностирован метастаз в хвосте железы, у одной в мягких тканях плеча и молочной железе, еще у одного через два года – метастазы в легких.

## 5.7. Заключение

Таким образом, на основе проведенного анализа в данной главе решены части 3 и 4 задачи и задача 5 диссертационной работы. Полученные результаты, позволяют сделать следующие заключения:

1. **Локализация и гистогенез опухоли** являются независимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений и летальности у больных, перенесших мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию. Панкреатический свищ развивался чаще после мультивисцеральных операций по поводу рака ДХ в 5,9 раза (AOR 5,9; 95% ДИ (1,4 – 24,6),  $p=0,015$ ), вторичных опухолей ГПЖ в 4,7 раза (AOR 4,7; 95% ДИ (1,06 – 21,0),  $p=0,041$ ), рака желудка в 2,8 раза (AOR 2,8; 95% ДИ (1,048 – 7,691),  $p=0,040$ ). Частота несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза были выше у больных раком ДХ в 7,8 раза (AOR 7,8; 95% ДИ (1,7 – 35,05),  $p=0,007$ ). Риск послеоперационной летальности у больных метастатическими опухолями головки поджелудочной железы были выше в 9,7 раза (AOR 9,7; 95% ДИ (1,79 – 52,8),  $p=0,008$ ).

2. Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, **по поводу рака желудка** с распространением на двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы, сопровождаются высокой частотой осложнений класса 3 и выше (41,7% против 23,3%,  $p = 0,005$ ), панкреатических свищей (37,5% против 15,0%,  $p = 0,023$ ), по сравнению МВО с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки без ПДР, при исходно сопоставимых клинико-демографических показателях групп. Уровень послеоперационной летальности достоверно не различался, однако был выше у больных в группе МВО без ПДР (4,2% против 8,3%,  $p=0,6$ ). Операции в объеме МВО с ПДР по поводу рака желудка с инвазией ГПЖ и/или переходом на ДПК позволяют значимо снизить риск локорегионарного рецидива (13,6% против 41,8%,  $p = 0,018$ ). Локорегионарный рецидив после МВО с ПДР по поводу рака желудка с инвазией ГПЖ и/или переходом на ДПК чаще (66,7%) обусловлен метастазами в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки (12b и 12p группы). Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+) является независимым фактором

локорегинарного рецидива при МВО без ПДР (AOR 5,833; 95% ДИ (1,454 – 23,807),  $p=0,013$ ). Локорегинарный рецидив является зависимым негативным фактором, влияющим на показатели выживаемости у всех больных раком желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону (HR 2,49; 95% ДИ (1,13 – 5,50),  $p=0,024$ ). С учетом полученных результатов, правомочно говорить, что МВО с ПДР позволяют предупреждать локорегинарный рецидив за счет расширенной лимфодиссекции, с удалением лимфатических узлов панкреатодуоденальной зоны. Класс 3 по шкале ASA (HR 3,04; 95% ДИ (1,04 – 8,81),  $p=0,04$ ) и проведение АХТ (HR 0,18; 95% ДИ (0,05 – 0,65),  $p=0,009$ ) являются независимыми факторами отдаленного прогноза у больных после МВО с ПДР. Операция в объеме МВО с ПДР по поводу рака желудка с инвазией ГПЖ и/или ДПК у больных класса 1-2 по шкале ASA и проведение АХТ позволяет достоверно повышать показатели выживаемости (медиана ОВ – 37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64), пятилетняя ОВ – 50% (13,7 – 78,5)). МВО с ПДР по поводу рака желудка с инвазией ГПЖ и/или ДПК в иных случаях не увеличивает показатели общей выживаемости и безрецидивной выживаемости по сравнению МВО с резекцией ГПЖ или ДПК, но не ПДР ( $p=0,4$ ). Таким образом, онкологическая обоснованность операций в объеме МВО с ПДР по поводу рака желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону выглядит убедительной только при условии проведения АХТ и у больных класса 1-2 по шкале ASA.

3. Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, **по поводу рака ободочной кишки** с распространением на двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы имеют схожие результаты непосредственных исходов операций (осложнения класса 3 и выше 31% против 23,9%,  $p=0,2$  и послеоперационной летальности 7,1% против 6,5%,  $p=1,0$ ) по сравнению МВО без ПДР, при исходно сопоставимых клинико-демографических показателях групп больных. МВО с ПДР по поводу РОК с инвазией ДПК и/или ГПЖ позволяет существенно снижать риск развития локорегинарного рецидива (4/33 (12,1%) против 18/43 (41,9%),  $p=0,005$ ) и значимо увеличивать общую пятилетнюю выживаемость (42,1%, (95% ДИ (17,2 – 65,4)) против 26,4% (95% ДИ (11,8 – 43,6)), медиану ОВ (44 месяца (95% ДИ: 26 –  $\infty$ ) против 13 месяцев (95% ДИ: 10 – 31)), ( $p=0,005$ ), пятилетнюю БРВ (29,2% (9,4 – 52,7) против 19,2% (7,9 – 34,1), медиану БРВ (31 месяцев (95% ДИ: 16 –  $\infty$ ) против 10 (95% ДИ: 6 – 18)), ( $p=0,009$ ) больных по сравнению с МВО с резекцией ДПК и/или ГПЖ, но не ПДР. Локорегинарный рецидив у больных в группе МВО с ПДР по поводу РОК с инвазией ДПК и/или ГПЖ в 75 % случаев развивается за счет метастазов в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки (12-р, 12-б). Интерпретация клинических признаков инвазии ДПК и/или ГПЖ, как следствие параканкрозных воспалительно-спаечных процессов при местнораспространенном РОК, чаще является ошибочным, так как в 94% данных случаев имеется истинное прорастание опухоли серозной оболочки. Таким образом, онкологическая



обоснованность операций в объеме МВО с ПДР по поводу рака ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону выглядит убедительной. МВО с ПДР является независимым позитивным фактором общей выживаемости (HR 0,36; 95% ДИ (0,14 – 0,86),  $p=0,023$ ) и безрецидивной выживаемости (HR 0,478; 95% ДИ (0,258 – 0,885),  $p=0,019$ ) [19].

4. Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, по поводу **протокового рака ГПЖ** показывают сопоставимые результаты непосредственных исходов по сравнению с ПДР без резекции смежных органов, за исключением внутрибрюшного абсцесса, который чаще развивался после мультивисцеральных операций: 12,7% против 2,1%, соответственно ( $p<0,001$ ). Различия в послеоперационной летальности также не были статистически значимыми: 6,3% против 4,3%, соответственно ( $p=0,4$ ). У больных протоковым раком ГПЖ, перенесших операцию в объеме МВО с ПДР, достоверно хуже пятилетняя ОВ (9,1% (0,9-29,1) против 20,4% (11,3-31,2)), медиана ОВ (22 месяца (95% ДИ: 13–30) против 33 (95% ДИ: 31–39), ( $p=0,001$ )), пятилетняя БРВ (3,6% (0,3 – 15) против 10% (5,2 – 16,6)), медиана БРВ (23 месяца (95% ДИ: 20 – 27,57) против 13 (95% ДИ: 12 – 21), ( $p=0,001$ )). Факт выполнения МВО с ПДР по результатам однофакторного анализа был значимым негативным фактором отдаленного прогноза (HR 1,63; 95% ДИ (1,05 – 2,55), ( $p=0,028$ )). АХТ является независимым позитивным фактором прогноза у больных, перенесших МВО с ПДР (HR 0,26; 95% ДИ (0,11 – 0,59),  $p=0,001$ ). Проведение АХТ у больных протоковым раком ГПЖ после МВО с ПДР и ПДР позволяет достичь пятилетней выживаемости (13,3% (95% ДИ: 1,2 – 39,9) против 19,4% (95% ДИ: 8,8 – 33,1)), медианы ОВ (30 месяцев (95% ДИ: 16 – 36) и 35 (95% ДИ: 32 – 39)) ( $p=0,108$ ), соответственно. Наличие инвазии опухолью вены – (HR 4,3; 95% ДИ (1,8–9,9),  $p<0,001$ ), уровень СА 19-9 более 600 Ед/мл (HR 14,617; 95% ДИ (1,912 – 111,731),  $p=0,01$ ), уровень РЭА более 10 Ед/мл (HR 5,49; 95% ДИ (1,04 – 28,8),  $p=0,044$ ) – независимые негативные фактора отдаленного прогноза у больных протоковым раком ГПЖ, перенесших МВО с ПДР. Факт выполнения МВО с ПДР является независимым негативным фактором безрецидивной выживаемости у больных протоковым раком ГПЖ (HR 1,952; 95% ДИ (1,073–3,548),  $p=0,028$ ) [18].

5. Панкреатодуоденальные резекции, в том числе составе мультивисцеральных операций, у **лиц старческого возраста** сопровождаются высокой частотой послеоперационной летальности (12,3%) даже при их выполнении в условиях специализированных центров. При этом онкологическая обоснованность выглядит убедительной, так как ПДР позволяет добиться сопоставимых показателей пятилетней выживаемости (17,8 % против 17,2% ((95% ДИ: 9,9 – 26,1)) и медианы ОВ (23,21 месяцев (95% ДИ: 11 – 47) против 30 месяцев (95% ДИ: 27 – 33)) по сравнению с больными 74 лет и младше. АХТ единственный независимый благоприятный

фактор отдаленного прогноза (HR 0,3; 95% ДИ 0,11 – 0,84,  $p=0,022$ ). Факт выполнения МВО с ПДР достоверно не влиял на показатели выживаемости. У больных старческого возраста после НАХТ достоверно реже проводилась АХТ (0,2 COR; 95% ДИ (0,04 – 0,9),  $p=0,046$ ). Если исходить из того, что у больных протоковым раком ГПЖ старческого возраста после НАХТ реже проводится АХТ после операции, вероятно необходим более строгий отбор пациентов данной возрастной категории для назначения периоперационной химиотерапии, так как роль АХТ выглядит более значимой [29].

6. Наличие **сосудистых вмешательств у больных протоковым раком головки поджелудочной железы** по поводу клинических признаков инвазии опухоли в вены при МВО с ПДР является независимым негативным фактором отдаленного прогноза (HR 0,448; 95% ДИ (0,240 – 0,838),  $p=0,012$ ). Пятилетняя ОВ в группе МВО с ПДР с резекцией сосудов не была достигнута, у больных в группе ПДР без резекции других органов составила 11,5% (1,2 – 34,8), медиана ОВ составила 13 месяцев (95% ДИ: 7 – 22) и 31 месяц (95% ДИ: 20 – 39), соответственно ( $p=0,020$ ). У больных после МВО с ПДР с резекцией сосудов пятилетняя БРВ не достигнута, тогда как после ПДР с резекцией сосудов она составила 5% (0,5 – 18,6), медиана БРВ 12 месяцев (95% ДИ: 4 – 16) и 16,5 месяцев (95% ДИ: 12 – 30), соответственно ( $p=0,049$ ). Прогноз по БРВ у больных после ПДР с резекцией сосудов был достоверно лучше, по сравнению с пациентами после МВО с ПДР с резекцией сосудов (HR 0,508; 95% ДИ (0,269 – 0,961),  $p=0,037$ ). Наличие истинной инвазии ВВ/ВБВ является независимым негативным фактором общей выживаемости ( $p = 0,001$ ), причем глубина и протяженность инвазии вены статистически значимо не влияли на показатели ОВ и БРВ ( $p>0,05$ ). Резекция ободочной кишки ( $p=0,015$ ), СА 19-9 более 501 ЕД/мл ( $p<0,001$ ) – независимые негативные факторы БРВ.

7. Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, **по поводу протокового рака ГПЖ с изолированными метастазами в печени** не сопровождаются ухудшением ближайших результатов хирургических вмешательств по сравнению с ПДР в стандартном объеме, за исключением частоты развития внутрибрюшных абсцессов ( $p = 0,002$ ). Полученные нами непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком ГПЖ, с изолированными солитарными и единичными метастазами в печени, в целом, с осторожностью позволяют говорить о ПДР как о допустимом компоненте комбинированного лечения при высокодифференцированной аденокарциноме поджелудочной железы с обязательной предварительной оценкой возможности выполнения R0-резекции и проведением системной адъювантной химиотерапии. Медиана ОВ у данных больных составила 11 (95% ДИ 6–16) месяцев; показатели общей 1-, 2- и 3-летней выживаемости – 39,2, 16,8 и 7,2%, соответственно. АХТ независимый позитивный фактор отдаленного прогноза (HR 0,107 (95% ДИ 0,023–0,509),  $p=0,005$ ). Общая 3-летняя

выживаемость больных с АХТ составила 11,5%. Радикальность операции (R1 и R2) – независимый фактор отдаленного прогноза (ОР 9,9 (95% ДИ 1,58–63,09),  $p=0,014$ ) и (ОР 8,5 (95% ДИ 1,17–62,83),  $p=0,034$ ), соответственно. При R0 медиана ОВ составила 13 (95% ДИ 6 – 32) месяцев, R1 – 6 (95% ДИ 6 – 7) месяцев, R2 – 6 (95% ДИ 6 – 7) месяцев ( $p=0,021$ ). Отмечена тенденция влияния степени дифференцировки на показатели выживаемости ( $p = 0,08$ ). Медиана общей выживаемости при G1 составила 17 (95% ДИ 6–32) месяцев, в подгруппе G2 – 11 (95% ДИ 6–16) месяцев, в подгруппе G3 – 6 (95% ДИ 5–12) месяцев ( $p=0,18$ ) [9].

8. **Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, по поводу рака почки и метастазов в головке поджелудочной железы рака почки** сопровождаются высоким уровнем послеоперационных осложнений класса 3 и более по Clavien – Dindo (50%). Самым частым осложнением был панкреатический свищ – 9 (37,5%), а частота несостоятельности ПДА – 16,7%. Уровень послеоперационной летальности составил 12,5%. Панкреатодуоденальные резекции, в том числе составе мультивисцеральных операций по поводу первичного рака почки и его метакронных метастазов в головке поджелудочной железы с онкологической точки зрения обоснованы и позволяют достичь медианы общей выживаемости 72 месяца (95% ДИ: 43,00 –  $\infty$ ) и пятилетней ОВ – 61,2% (24,2 – 84,4), десятилетней – 40,8% (7,4 – 73,4). Медиана общей выживаемости у больных только с метакронными метастазами в головке поджелудочной железы составила 72 месяца (95% ДИ: 30,00 –  $\infty$ ), общая пятилетняя выживаемость – 68,6% (21,3 – 91,2), общая восьмилетняя выживаемость – 34,3% (1,4 – 76,5).

## ГЛАВА 6. ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ В СОСТАВЕ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Как ранее было освещено в главе 1, из доступных источников нам не удалось найти исследований по изучению поздних осложнений и качества жизни больных, перенесших МВО с ПДР. В связи с чем, изучение данных вопросов видится весьма актуальным, прежде всего в виде сравнительного анализа с результатами лечения больных, которым выполнялась ПДР без резекции или экстирпации иных органов. Дизайн исследования (анализ поздних осложнений и качества жизни) данной главы приведен на рисунке 6.1.

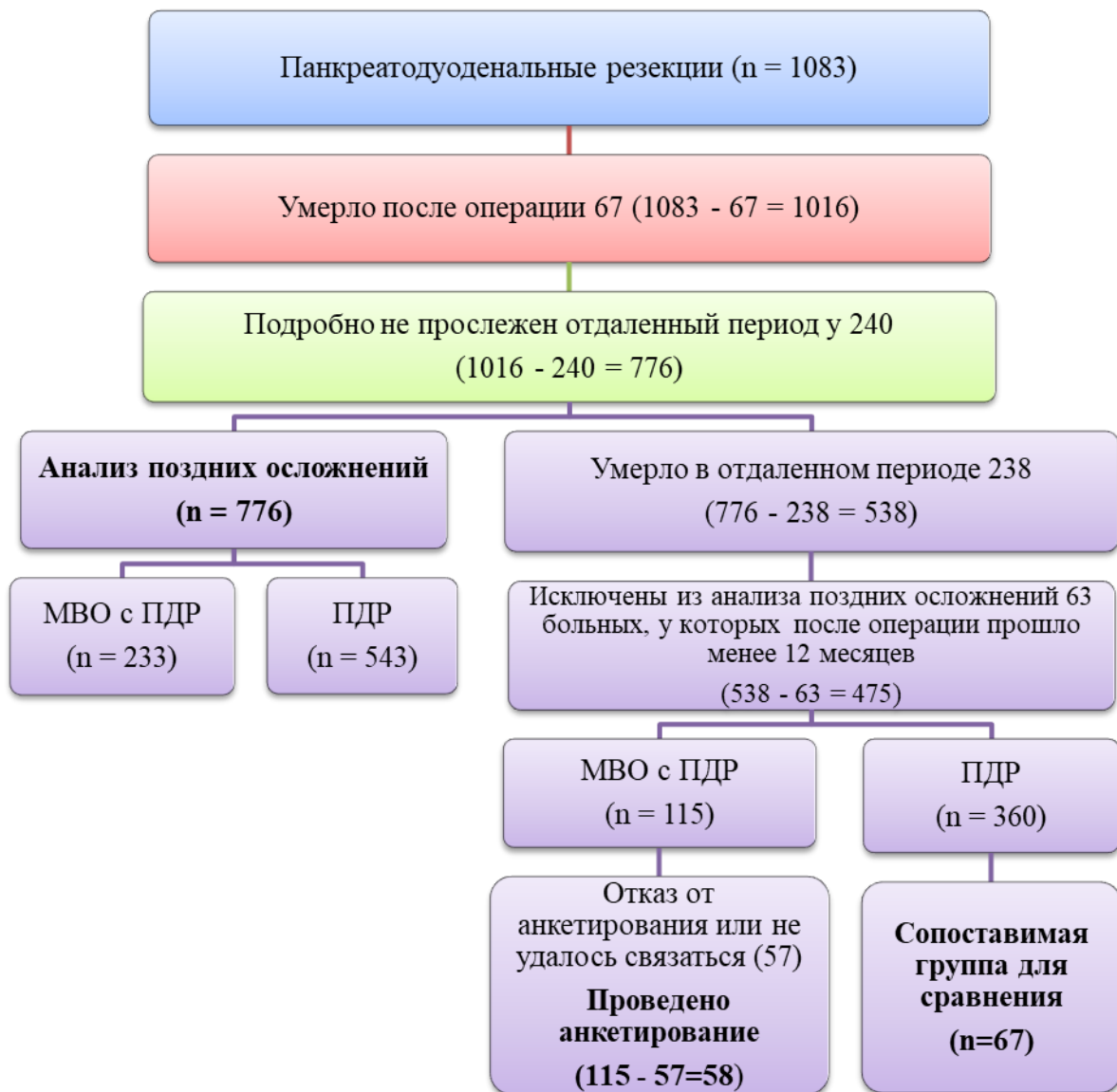


**Рисунок 6.1** –Дизайн исследования отдаленного послеоперационного периода и качества жизни больных после МВО с ПДР и ПДР

Как следует из рисунка 6.1, всего было 1083 больных, которым выполнена операция ПДР по поводу ЗНО различных локализаций. Из них 251 наблюдение МВО с ПДР и 832 – ПДР без резекции или экстирпации смежных органов. Для изучения поздних осложнений из общего количества больных исключены 67 пациентов, которые умерли после операции в течение 90 дней, и 240 больных, у которых в силу разных причин не удалось достаточно подробно проследить поздний послеоперационный период. Таким образом, в итоговый анализ поздних осложнений включено 776 пациентов, из них 233 случая выполнения МВО с ПДР и 543 стандартных ПДР без резекции смежных органов. В группе МВО с ПДР для изучения качества жизни удалось проанкетировать 58 больных. Для сравнительного анализа подобрана сопоставимая группа по основным клинико-патологическим и демографическим показателям, частоте адъювантной химиотерапии и медиане наблюдения из 67 пациентов, перенесших ПДР без резекции или экстирпации органов, не входящих в объем стандартной операции [32].

### 6.1. Анализ поздних осложнений

Структура локализаций и гистогенеза опухолей больных в группе ПДР в МВО, в которой прослежен поздний послеоперационный период, представлена в таблице 6.1.

**Таблица 6.1** – Структура локализаций и гистогенеза опухолей больных, перенесших ПДР в составе МВО и прослеженных в отдаленном периоде

| Заболевание                          |                              | N          | %           |
|--------------------------------------|------------------------------|------------|-------------|
| Опухоли головки поджелудочной железы | Рак протоковый               | 81         | 34,76       |
|                                      | Нейроэндокринная опухоль     | 26         | 11,15       |
|                                      | Вторичные опухоли            | 5          | 2,15        |
|                                      | Кистозный рак                | 6          | 2,58        |
| Рак ободочной кишки                  |                              | 33         | 14,16       |
| Рак Фатерова сосочка                 |                              | 24         | 10,30       |
| Рак желудка                          |                              | 23         | 9,87        |
| Опухоли двенадцатиперстной кишки     | Рак                          | 12         | 5,15        |
|                                      | Нейроэндокринная опухоль     | 2          | 0,86        |
|                                      | Гастроинтестинальная опухоль | 2          | 0,86        |
| Рак холедоха                         |                              | 8          | 3,43        |
| Рак желчного пузыря                  |                              | 5          | 2,15        |
| Рак почки                            |                              | 3          | 1,29        |
| Рак желчных протоков, кроме холедоха |                              | 2          | 0,86        |
| Забрюшинная саркома                  |                              | 1          | 0,43        |
| <b>Всего</b>                         |                              | <b>233</b> | <b>100%</b> |

Как представлено в таблице 6.1, основной локализацией, при которой чаще выполнялась МВО с ПДР, была опухоль головки ПЖ – 50,6 %. Удельный вес опухолей всех органов периапулярной зоны (двенадцатиперстная кишка, большой сосочек 12-перстной кишки, общий желчный проток, головка поджелудочной железы) составил 71,2%.

Вторичными (метастатическими) опухолями были: метастазы в головке ПЖ рака почки (РП) (1 наблюдение), рака толстой кишки (3 наблюдения), НЭО тощей кишки (1 наблюдение).

Характер операций у больных, включенных в анализ поздних осложнений в группе МВО с ПДР, представлен в таблице 6.2.

**Таблица 6.2 – Структура объема операций в группе ПДР в МВО**

| <b>Объем операции</b>                                                     | <b>N</b>   | <b>%</b>   |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| ПДР + резекция печени                                                     | 91         | 39,1       |
| ПДР + гемиколэктомия справа                                               | 43         | 18,5       |
| ПДР + резекция тонкой кишки                                               | 24         | 10,3       |
| ПДР + резекция иных объемов ободочной кишки                               | 21         | 9,0        |
| ПДР + субтотальная дистальная резекция желудка                            | 21         | 9,0        |
| ПДР + гемиколэктомия справа + резекция печени                             | 7          | 3,0        |
| ПДР + субтотальная дистальная резекция желудка + резекция ободочной кишки | 5          | 2,1        |
| ПДР + нефрэктомия                                                         | 5          | 2,1        |
| ПДР + гастрэктомия                                                        | 4          | 1,7        |
| ПДР + гемиколэктомия справа + нефрэктомия                                 | 3          | 1,3        |
| ПДР + резекция хвоста ПЖ                                                  | 2          | 0,9        |
| ПДР + ЭМ с придатками                                                     | 2          | 0,9        |
| ПДР + резекция почки                                                      | 1          | 0,4        |
| ПДР + гемигепатэктомия + гемиколэктомия справа + нефрэктомия              | 1          | 0,4        |
| ПДР + гемигепатэктомия слева + сегментэктомия                             | 1          | 0,4        |
| ПДР + гемиколэктомия справа + нефрэктомия + резекция печени               | 1          | 0,4        |
| ПДР + резекция ободочной кишки + бисегментэктомия                         | 1          | 0,4        |
| <b>Всего</b>                                                              | <b>233</b> | <b>100</b> |

Как следует из таблицы 6.2, самым частым объемом операции была ПДР с резекцией печени – 91 (39,1%). Из них: 55 – атипичные резекции, 19 – сегментэктомии, 13 – бисегментэктомии, 4 – гемигепатэктомии. Далее по частоте были: ПДР с гемиколэктомией

справа – 43 (18,5%), ПДР с резекцией тонкой кишки – 24 (10,3%), ПДР с резекцией ободочной кишки иных объемов – 21 (9%), субтотальная дистальная резекция желудка – 21 (9%).

Далее представлены клинико-патологические и демографические показатели больных (Таблица 6.3).

**Таблица 6.3** – Клинико-демографические показатели больных, у которых изучались поздние осложнения после МВО с ПДР и ПДР

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3) | МВО с ПДР (n=233) | ПДР (n=543)    | P                     |
|------------------------------------|-------------------|----------------|-----------------------|
| Пол                                |                   |                |                       |
| Мужской                            | 115 (49,4)        | 231 (42,5)     | 0,08                  |
| Женский                            | 118 (50,6)        | 312 (57,5)     |                       |
| Возраст, полных лет                | 64 (55,25 – 71)   | 63 (55 – 69,5) | 0,6                   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>             | 24 (22 – 27)      | 24 (20 – 27)   | 0,4                   |
| Стадия опухоли                     |                   |                | < 0,001<br>(стадия 4) |
| 1                                  | 15 (6,4)          | 143 (26,3)     |                       |
| 2                                  | 76 (32,6)         | 251 (46,2)     |                       |
| 3                                  | 76 (32,6)         | 131 (24,1)     |                       |
| 4                                  | 66 (28,3)         | 18 (3,3)       |                       |
| ASA                                |                   |                | 0,4                   |
| 1-2                                | 196 (84,1)        | 397 (86,1)     |                       |
| 3                                  | 37 (15,9)         | 64 (13,9)      |                       |
| СД компенсированный                | 22 (9,4)          | 65 (14,2)      | 0,07                  |
| СД сукомпенсированный              | 12 (5,2)          | 28 (6,1)       | 0,6                   |
| Ишемическая болезнь сердца         | 72 (30,9)         | 104 (22,8)     | 0,02                  |
| ЦВБ                                | 7 (3,0)           | 14 (3,1)       | 0,9                   |
| Гипертоническая болезнь            | 113 (48,5)        | 258 (56,5)     | 0,047                 |
| Механическая желтуха               | 112 (48,1)        | 365 (67,2)     | < 0,001               |
| Степень радикализма                |                   |                | >0,05                 |
| R0                                 | 185 (79,4)        | 484 (89,1)     |                       |
| R1                                 | 35 (15,0)         | 52 (9,6)       |                       |
| R2                                 | 13 (5,6)          | 7 (1,3)        |                       |
| НАХТ                               | 22 (9,4)          | 180 (33,1)     | < 0,001               |
| Медиана курсов НАХТ                | 5 (4 – 6)         | 6 (6 – 8)      | 0,03                  |
| АХТ                                | 120 (51,5)        | 326 (60)       | 0,02                  |
| Медиана курсов АХТ                 | 5 (4 – 6)         | 4 (3 – 6)      | 0,3                   |

ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АХТ – адьювантная химиотерапия

Для анализа поздних осложнений в исследование всего включено 776 пациентов, у которых удалось отследить течение отдаленного послеоперационного периода. Поздними рассматривались осложнения, наступившие после 90 дней с даты операции. В анализ включались все зафиксированные осложнения, которые не были связаны с прогрессированием основного опухолевого заболевания. Алиментарная недостаточность рассматривалась как снижение массы тела более чем на 10% в течение последних 6 месяцев [32].

Из данных таблицы 6.3 следует, что у больных после МВО с ПДР достоверно чаще встречались опухоли четвертой стадии (28,3% против 3,3%,  $p<0,001$ ). Высокая частота четвертой стадии в группе МВО с ПДР объясняется тем, что одним из показаний для выполнения мультивисцеральных вмешательств были ЗНО периапулярной зоны с изолированными метастазами в печени (нейроэндокринные опухоли, олигометастатические проявления рака) и вторичные опухоли головки поджелудочной железы.

У больных в группе ПДР достоверно чаще наблюдалась механическая желтуха (67,2% против 48,1%,  $p<0,001$ ). В группе МВО с ПДР достоверно чаще встречалась ишемическая болезнь сердца (30,9% против 22,8%,  $p=0,02$ ) и реже гипертоническая болезнь (48,5% против 56,5%,  $p=0,047$ ). В группе ПДР значимо чаще проводилась НАХТ (33,1% против 9,4%,  $p<0,001$ ) и АХТ (60% против 51,5%,  $p=0,028$ ).

**Таблица 6.4 – Непосредственные исходы операций у больных после МВО с ПДР и ПДР**

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3) | ПДР (n=543) | МВО и ПДР (n=233) | p     |
|------------------------------------|-------------|-------------------|-------|
| Clavien-Dindo                      |             |                   |       |
| Класс 1-2                          | 162 (29,8)  | 68 (29,2)         | 0,7   |
| Класс 3 и выше                     | 171 (31,5)  | 79 (33,9)         |       |
| Панкреатический свищ               |             |                   |       |
| VL                                 | 15 (2,8)    | 6 (2,6)           | 0,2   |
| Тип В                              | 127 (23,4)  | 43 (18,5)         |       |
| Тип С                              | 3 (0,6)     | 4 (1,7)           |       |
| Несостоятельность ПДА              | 45 (8,4)    | 30 (12,9)         | 0,052 |
| Несостоятельность БДА              | 29 (5,4)    | 19 (8,2)          | 0,14  |
| Панкреонекроз                      | 4 (0,7)     | 1 (0,4)           | 1     |
| Кровотечение из язв желудка        | 22 (4,1)    | 6 (2,6)           | 0,3   |
| Гастростаз                         | 145 (26,7)  | 60 (25,8)         | 0,7   |
| Релапаротомия                      | 15 (2,8)    | 12 (5,2)          | 0,09  |

VL – biochemical leak, ПДА – панкреадигестивный анастомоз, БДА – билиодигестивный анастомоз



Как следует из таблицы 6.4, непосредственные исходы не имели статистически значимых различий в обеих группах.

Далее анализированы осложнения отдаленного послеоперационного периода. Структура осложнений представлена в таблице 6.5.

**Таблица 6.5 – Поздние осложнения у больных после МВО с ПДР и ПДР**

| Осложнение                              | МВО и ПДР (n=233) | ПДР (n=543)   | p       |
|-----------------------------------------|-------------------|---------------|---------|
| Все осложнения                          | 61 (26,2)         | 109 (20,1)    | 0,059   |
| Сахарный диабет                         | 26/164 (15,9)     | 57/529 (10,8) | 0,08    |
| Алиментарная недостаточность            | 17/165 (10,3)     | 16/508 (3,0)  | < 0,001 |
| Отечно-асцитный синдром                 | 12/164 (7,3)      | 4/531 (0,8)   | < 0,001 |
| Холангит                                | 12/164 (7,3)      | 13/530 (2,5)  | 0,003   |
| Диарея                                  | 7/233 (3,0)       | 15/532 (2,8)  | 0,8     |
| Другие поздние осложнения               |                   |               |         |
| Кишечная непроходимость                 | 3/231 (1,3)       | 9/531 (1,7)   | 0,2     |
| Абсцесс печени                          | 0                 | 9/531 (1,7)   |         |
| ОНМК                                    | 1/231 (0,4)       | 1/531 (0,2)   |         |
| Язвенные кровотечения                   | 1/231 (0,4)       | 0             |         |
| Абсцесс брюшной полости                 | 1/231 (0,4)       | 2/531 (0,4)   |         |
| Летальность на фоне позднего осложнения | 7/220 (3,2)       | 11/501 (2,2)  | 0,4     |

Как следует из таблицы 6.5, частота осложнений в отдаленном послеоперационном периоде была выше в группе МВО с ПДР (26,2% против 20,1%,  $p=0,059$ ), различия не были статистически значимыми. Самым частым осложнением, был сахарный диабет, который отмечен у 26 (15,9%) пациентов в группе МВО с ПДР и 57 (10,8%) в группе ПДР. Разница не была статистически значимой.

Вторым по частоте осложнением в группе МВО с ПДР были явления недостаточности питания (снижение массы тела более 10% за последние 6 месяцев), которая встречалась у 10,3% против 3% в группе ПДР,  $p<0,001$ . Явления холангита и отечно-асцитного синдрома достоверно чаще встречались в группе МВО с ПДР (7,3 % против 2,5%,  $p=0,003$  и 7,3 % против 0,8%,  $p<0,001$  соответственно).

Обращает на себя внимание, что у 3,2% в первой группе и 2,2% во второй группе осложнения отдаленного послеоперационного периода явились причиной смерти ( $p=0,43$ ) [32].

## 6.2. Анализ качества жизни

Анкетирование по вышеописанным формам проводилось дистанционно по телефону. Учитывая ретроспективный характер исследования, анкетирование проводилось у больных на сроках более 1 года после операции.

Изучение качества жизни проводилось по результатам анкетирования общепринятыми русскоязычными версиями опросных форм, разработанными EORTC (Европейской организации лечения и исследования рака) EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-PAN26.

Интерпретация анкетирования проводилась согласно прилагаемой официальной инструкции подсчета результатов (EORTC QLQ-30 Scoring Manual и EORTC QLQ-PAN 26 Scoring Manual).

**Форма EORTC QLQ-C30** включает функциональную шкалу, шкалу симптомов и шкалу глобального состояния здоровья/QoL. Каждая из шкал включает в себя разный набор элементов — ни один элемент не встречается более чем в одной шкале. Все шкалы и одноэлементные измерения имеют диапазон баллов от 0 до 100. Высокий балл шкалы представляет более высокий уровень ответа. Таким образом, высокий балл для функциональной шкалы представляет высокий/здоровый уровень функционирования, высокий балл для глобального состояния здоровья/QoL представляет высокую оценку состояния здоровья, а высокий балл для шкалы симптомов/элемента представляет высокий уровень симптоматики/проблемы.

Принцип оценки этих шкал одинаков во всех случаях:

1 этап — оценка среднего значения баллов элементов, которые вносят вклад в шкалу.

2 этап — линейное преобразование для стандартизации исходного полученного балла, чтобы баллы варьировались от 0 до 100 (Рисунок 6.2).

Для **функциональных шкал** и **общего состояния** здоровья наибольшее значение числового ряда означало высокий уровень функций и здоровья, для **симптоматических шкал** — более яркое проявление симптомов.

Клинически значимым уровнем считали разницу  $\geq 5$  баллов (от 5 до 10 — слабая разница, от 11 до 20 — умеренная, более 21 — сильная).

**Форма QLQ-PAN26** — модуль рака поджелудочной железы — это дополнительный модуль опросника, который используется совместно с QLQ-C30. Форма QLQ-PAN26 состоит из элементов симптоматической шкалы и функциональной шкалы. Подход к оценке для QLQ-PAN26 идентичен подходу для оценки шкалы QLQ-C30, который описан выше.

**Technical Summary**

In practical terms, if items  $I_1, I_2, \dots, I_n$  are included in a scale, the procedure is as follows:

**Raw score**

Calculate the raw score

$$RawScore = RS = [I_1 + I_2 + \dots + I_n] / n$$

**Linear transformation**

Apply the linear transformation to 0-100 to obtain the score  $S$ ,

$$\text{Functional scales: } S = \left\{ 1 - \frac{[RS - 1]}{range} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales / items: } S = \{ [RS - 1] / range \} \times 100$$

$$\text{Global health status / QoL: } S = \{ [RS - 1] / range \} \times 100$$

*Range* is the difference between the maximum possible value of  $RS$  and the minimum possible value. The QLQ-C30 has been designed so that all items in any scale take the same range of values. Therefore, the range of  $RS$  equals the range of the item values. Most items are scored 1 to 4, giving  $range = 3$ . The exceptions are the items contributing to the global health status / QoL, which are 7-point questions with  $range = 6$ , and the initial yes/no items on the earlier versions of the QLQ-C30 which have  $range = 1$ .

**Рисунок 6.2** – Формулы расчета и преобразования в числовой ряд для интерпретации опросных форм EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-PAN26

Медиана наблюдения среди проанкетированных больных в группе МВО с ПДР составила 19,5 месяца (min 13 месяцев, max – 56), в группе ПДР – 18 месяцев (min 13 месяцев, max – 36), ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что среди данных больных не было тех, у кого было диагностировано прогрессирование опухолевого процесса и кому проводилось противоопухолевое лечение на момент анкетирования. В таблице 6.6 приведены основные клинико-демографические показатели проанкетированных больных.

**Таблица 6.6** – Клинико-демографические и нозологические показатели больных в сравниваемых группах (на момент операции)

| Показатели, абс. (%) / Ме (Q1 -Q3) | МВО с ПДР (n=58) | ПДР (n=67)     | P     |
|------------------------------------|------------------|----------------|-------|
| Пол                                |                  |                |       |
| Мужской                            | 25 (43,1)        | 28 (41,8)      | 0,882 |
| Женский                            | 33 (56,9)        | 39 (58,2)      |       |
| Возраст, лет                       | 64 (55,25 – 71)  | 63 (55 – 69,5) | 0,677 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>             | 24 (22 – 27)     | 24 (20 – 27)   | 0,396 |
| Сахарный диабет                    | 9 (15,5)         | 11 (16,4)      | 1,000 |
| Стенокардия напряжения             | 13 (22,4)        | 5 (7,5)        | 0,022 |
| Постинфарктный кардиосклероз       | 3 (5,2)          | 4 (6,0)        | 1,000 |

Продолжение таблицы 6.6

|                                   |           |           |       |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Нарушения ритма сердца            | 6 (10,3)  | 3 (4,5)   | 0,301 |
| Цереброваскулярная болезнь        | 3 (5,2)   | 4 (6,0)   | 1,000 |
| Гипертоническая болезнь           | 41 (70,7) | 33 (49,3) | 0,015 |
| Ожирение                          | 9 (15,5)  | 7 (10,4)  | 0,432 |
| Степень радикализма               |           |           |       |
| R0                                | 53 (91,4) | 66 (98,5) | 0,095 |
| R1                                | 5 (8,6)   | 1 (1,5)   |       |
| Ранние осложнения (Clavien-Dindo) |           |           |       |
| 1                                 | 6 (10,3)  | 11 (16,4) | 0,410 |
| 2                                 | 9 (15,5)  | 13 (19,4) |       |
| 3A                                | 11 (19,0) | 9 (13,4)  |       |
| 4                                 | 0 (0,0)   | 3 (4,5)   |       |
| Релапаротомия                     | 2 (3,4)   | 3 (4,5)   | 1,000 |
| Осложнения в позднем периоде      | 15 (25,9) | 15 (22,4) | 0,650 |
| АХТ                               | 35 (60,3) | 45 (67,2) | 0,428 |
| Медиана курсов АХТ                | 5 (4 – 6) | 4 (3 – 6) | 0,179 |

ИМТ – индекс массы тела, АХТ – адъювантная химиотерапия

Как следует из таблицы 6.6, по большинству показателей в группах не было статистически значимых отличий, за исключением ИБС и ГБ, которые чаще встречались у больных в группе МВО с ПДР ( $p=0,22$  и  $p=0,015$  соответственно).

Далее нами проведено анкетирование больных для изучения качества жизни в обеих группах по двум вышеописанным опросным формам. Результаты сравнительного анализа представлены в таблицах 6.7 и 6.8.

**Таблица 6.7** – Качество жизни больных на сроках более 12 месяцев после операции (форма EORTC QLQ-C30)

| <b>EORTC QLQ-C30, Ме (Q1 –Q3)</b>       | <b>МВО с ПДР (n=58)</b> | <b>ПДР (n=67)</b> | <b>P</b> |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Общее состояние здоровья ( <b>QL2</b> ) | 58 (58 – 58)            | 66 (58 – 66)      | < 0,001  |
| <b>Функциональная шкала</b>             |                         |                   |          |
| Физические функции ( <b>PF</b> )        | 79,5 (73 – 89)          | 86 (73 – 93)      | 0,04     |
| Рольевые функции ( <b>RF</b> )          | 100 (83 – 100)          | 100               | 0,3      |
| Эмоциональное состояние ( <b>EF</b> )   | 92 (83 – 92)            | 92 (92 – 92)      | 0,19     |
| Когнитивные функции ( <b>CF</b> )       | 100 (83 – 100)          | 100 (83 – 100)    | 0,8      |
| Социальные функции ( <b>SF</b> )        | 100 (83 – 100)          | 96 (83 – 100)     | 0,4      |

|                                    |              |              |         |
|------------------------------------|--------------|--------------|---------|
| <b>Симптоматическая шкала</b>      |              |              |         |
| Слабость ( <b>FA</b> )             | 22 (22 – 33) | 11 (11 – 22) | < 0,001 |
| Тошнота и рвота ( <b>NV</b> )      | 0            | 0            | 0,8     |
| Боль ( <b>PA</b> )                 | 16 (0 – 16)  | 16 (0 – 16)  | 0,6     |
| Одышка ( <b>DY</b> )               | 0 (0 – 33)   | 0 (0 – 33)   | 0,8     |
| Бессонница ( <b>SL</b> )           | 0 (0 – 33)   | 0 (0 – 33)   | 0,8     |
| Потеря аппетита ( <b>AP</b> )      | 0            | 0            | 0,2     |
| Запор ( <b>CO</b> )                | 0            | 0            | 0,2     |
| Диарея ( <b>DI</b> )               | 0            | 0            | 0,06    |
| Финансовые трудности ( <b>FI</b> ) | 33 (33 – 67) | 33 (33 – 67) | 0,3     |

Как следует из таблицы 6.7, в группе МВО с ПДР достоверно ниже была оценка общего состояния здоровья (58 (58 – 58) против 66 (58 – 66), клиническая значимость слабая,  $p < 0,001$ ), физических функций (79,5 (73 – 89) против 86 (73 – 93), клиническая значимость слабая),  $p = 0,04$ , и более выражен уровень слабости (22 (22 – 33) против 11 (11 – 22),  $p < 0,001$ , клиническая значимость умеренная) [32].

Больные в группе МВО с ПДР чаще отмечали потерю веса (24,5 (16 – 33) против 16 (0 – 16),  $p < 0,001$ , клиническая значимость слабая), слабость в руках и ногах (16 (16 – 16) против 0 (0 – 16),  $p < 0,001$ , клиническая значимость умеренная), сухость во рту (8 (0 – 16) против 0 (0 – 16),  $p = 0,004$ , клиническая значимость слабая) (Таблица 6.8).

**Таблица 6.8** – Качество жизни больных в сроки более 12 месяцев после операции (форма EORTC QLQ- PAN26)

| <b>EORTC QLQ-PAN26, Me (Q1 - Q3)</b>   | <b>МВО с ПДР (n=58)</b> | <b>ПДР (n=67)</b> | <b>P</b> |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| <b>Симптоматическая шкала</b>          |                         |                   |          |
| Панкреатические боли ( <b>PP</b> )     | 4 (0 – 4)               | 4 (4 – 4)         | 0,5      |
| Вздутие ( <b>BF</b> )                  | 0 (0 – 33)              | 0 (0 – 33)        | 0,5      |
| Симптомы пищеварения ( <b>DS</b> )     | 16 (4 – 16)             | 16 (0 – 16)       | 0,06     |
| Нарушение вкуса ( <b>TA</b> )          | 0                       | 0                 | 0,4      |
| Расстройство желудка ( <b>ID</b> )     | 0 (0 – 16)              | 0 (0 – 16)        | 0,4      |
| Метеоризм ( <b>FL</b> )                | 0 (0 – 16)              | 0                 | 0,052    |
| Потеря веса ( <b>WL</b> )              | 24,5 (16 – 33)          | 16 (0 – 16)       | < 0,001  |
| Слабость в руках и ногах ( <b>WE</b> ) | 16 (16 – 16)            | 0 (0 – 16)        | < 0,001  |
| Сухость во рту ( <b>DM</b> )           | 8 (0 – 16)              | 0 (0 – 16)        | 0,004    |

Продолжение таблицы 6.8

|                                        |                 |                |      |
|----------------------------------------|-----------------|----------------|------|
| Печеночные симптомы <b>(LI)</b>        | 0               | 0              | 0,6  |
| Расстройства кишечника <b>(BO)</b>     | 16 (0 – 16)     | 16 (0 – 16)    | 0,3  |
| Не удовлетворенность телом <b>(BI)</b> | 33 (16 – 45,75) | 33 (16 – 41,5) | 0,2  |
| Побочные эффекты <b>(SE)</b>           | 16 (0 – 33)     | 16 (0 – 16)    | 0,2  |
| Беспокойство о будущем <b>(FU)</b>     | 33 (16 – 67)    | 33 (16 – 33)   | 0,12 |
| Планирование дел <b>(PL)</b>           | 16 (4 – 33)     | 16 (0 – 33)    | 0,3  |
| <b>Функциональная шкала</b>            |                 |                |      |
| Оценка медпомощи <b>(SA)</b>           | 83 (67 – 83)    | 83 (83 – 91,5) | 0,3  |
| Личная жизнь <b>(SX)</b>               | 0               | 0              | 0,2  |

### 6.3. Заключение

Мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией сопровождаются достоверно более высокой частотой рецидивирующего хронического холангита (7,3 % против 2,5%,  $p=0,003$ ) и алиментарной недостаточности (7,3 % против 0,8%,  $p<0,001$ ) в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению со панкреатодуоденальной резекцией в стандартном объеме, что, вероятно, и определяет более худшие показатели качества жизни больных, перенесших данные оперативные вмешательства [32].

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Обсуждение данных главы 2.* В данной главе была продемонстрирована подробная характеристика больных и проанализирована структура МВО с ПДР. По результатам второй главы решена первая задача диссертационного исследования.

При изучении литературы обращает на себя внимание крайне малое количество исследований, где изучались результаты мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией при различных опухолях [284]. Обращает на себя внимание, что большинство из них проведены на малой выборке больных, или даже представляют собой описание серии наблюдений [30, 194, 226, 283]. Редкость и сложность МВО с ПДР, а также весьма противоречивое к ним отношение как с точки зрения непосредственных, так и отдаленных результатов в настоящее время оставляют неопределенным вопрос целесообразности выполнения панкреатодуоденальных резекций в составе мультивисцеральных операций по поводу опухолей различных локализаций.

Безусловно, в рамках одного центра, даже крупного, затруднительно набрать репрезентативную выборку для изучения данного вопроса. Мы объединили многолетний опыт двух крупных отечественных онкологических клиник, благодаря чему удалось собрать репрезентативный для изучения и анализа клинический материал.

По результатам исследования было показано, что при выполнении ПДР по поводу опухолей органов гепатопанкреатобилиарной зоны может возникнуть необходимость в резекции или удалении органа/органов, не входящих в состав стандартной ПДР. Или наоборот, когда во время операции по поводу опухолей за пределами гепатопанкреатобилиарной зоны в виду распространенности опухоли может возникнуть необходимость выполнения комбинированной операции с ПДР.

Травматичность операции вследствие необходимости резекции большого количества органов может стать поводом необоснованного отказа больному в операции или же стать причиной ее нерадикальности при попытке уменьшить необходимый объем хирургического вмешательства [284, 285].

Крайне важным является уровень предоперационной диагностики с целью высоковероятного выявления инвазии опухоли в соседние органы [231, 285]. Определяющим уровнем диагностики является не только для выработки тактики лечения, но и для формирования операционной бригады. Так как было показано, что выполнение мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекции исключительно должны выполняться с включением опытного гепатопанкреатобилиарного хирурга. Это способствует снижению риска как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений, и достижения

абластичности вмешательства. Особо важным считаем формирование операционной бригады при опухолях за пределами периампулярной зоны, для своевременного включения гепатопанкреатохирурга, так как из всех операций в нашем исследовании, у 28,3 % больных МВО с ПДР выполнялись по поводу опухолей за пределами гепатопанкреатобилиарной зоны.

Когда идет речь о выполнении МВО с ПДР, необходимо понимать, что должны быть строгие показания к ним. Прежде всего, данные показания должны быть основаны на их онкологической целесообразности, что должно быть соновано на соотношении возможных послеоперационных осложнений, прогноза и ожидаемой продолжительности жизни. Отношение к МВО с ПДР на сегодняшний день весьма противоречивые и показания к ним не разработаны [144, 224, 329]. Не изученным также остается вопрос поздних осложнений и качества жизни больных после МВО с ПДР. Результаты данного диссертационного исследования, освещенные в последующих главах должны дать ответ на вышепоставленные вопросы.

Местно распространенные опухоли зачастую имеют осложненное течение опухоли, порой носящие жизнеугрожающий характер, из-за чего возникает необходимость в экстренной госпитализации пациента. Среди всей когорты наших больных в группе МВО с ПДР у 76,5% имелись осложнения. Осложненное течение опухоли значительно ухудшает функциональный и физический статус больных, что затрудняет проведение НАХТ или вовсе делает ее невозможным. В данных обстоятельствах, проведение операции рассматривается как единственно возможный способ первого этапа противоопухолевого лечения. Худшее физическое и функциональное состояние больного вследствие осложнений опухоли повышает риски послеоперационных осложнений и летальности, из-за чего необходима соответствующая подготовка для их минимизации [75].

Важным видится вопрос результаты лечения больных раком ГПЖ с изолированным солитарными или единичными метастазами в печени, которым выполнялась ПДР с резекцией печени, как компонент комбинированного лечения. Вопрос о возможности хирургического лечения данной категории больных активно обсуждается. Однако следует признать, что противников такого подхода большинство, чем сторонников. Согласно действующим клиническим рекомендациям, больные раком ГПЖ и метастазами в печени считаются неоперабельными. Однако, среди клинических онкологов и гепатопанкреатобилиарных хирургов этот вопрос все еще остается открытым. Считаем, что данный вопрос требует дальнейшего исследования, прежде всего в виде проспективных исследований. Весь мировой опыт по хирургическому лечению больных олигометастатическим раком ГПЖ представлен в виде ретроспективных исследований. Тем не менее, было убедительно показаны приемлемые результаты хирургического лечения в комбинации с лекарственной противоопухолевой



терапией по сравнению с пациентами только с химиотерапией [84, 204]. Важным является вопрос определения термина «олигометастатический РПЖ» и его единых критериев [344, 364].

По результатам диссертационного исследования в главе 5 были получены данные, которые позволяют с осторожностью говорить о том, что хирургического лечения может быть компонентом комбинированного лечения больных протоковым раком ГПЖ с изолированными олигометастазами в печени.

Влияние панкреатодуоденальной резекции на функциональные результаты и качество жизни больных в настоящее время изучено достаточно и продолжает изучаться [61, 131]. Не смотря на достаточное количество исследований влияния ПДР на качество жизни пациентов, на сегодняшний день нам не удалось найти освещение данного вопроса после мультивисцеральных операций, включающих ПДР. Данное обстоятельство побудило нас попытаться изучить данный вопрос. Результаты исследования представлены в главе 6.

**Обсуждение данных главы 3.** В данной главе был сделан упор на клинко-функциональные особенности больных и общие непосредственные исходы оперативных вмешательств во всех исследуемых группах. Таким образом, по результатам главы 3 решены вторая и частично третья задачи данного диссертационного исследования.

Оценка физического статуса по шкале ECOG в настоящее время имеет важное значение для определения тактики онкологического больного. Данная оценка и осложнения со стороны опухоли определяют возможность назначения периоперационной химиотерапии [127, 243]. Как было показано в нашем исследовании, у больных в группе МВО с ПДР физический статус был значимо хуже, чем у пациентов в группе ПДР.

Местная распространенность опухоли, которая была характерна для групп МВО с ПДР и МВО без ПДР, обуславливала высокую частоту осложненного течения заболевания, которая в свою очередь определяла физическое состояние больных. Хотя общая частота осложнений была сопоставима между группами МВО с ПДР и ПДР (76,5 % против 73 %), но в структуре осложнений были достоверные различия. Так, например, кровотечения из опухоли, постгеморрагическая анемия различной степени тяжести, опухолевые стенозы выходного отдела желудка, ДПК, ободочной кишки, параканкротические абсцессы, в том числе свищи значимо чаще встречались у больных в группе МВО с ПДР. Худшее физическое состояние и высокая оценка по шкале ECOG, прежде всего, была обусловлена данными осложнениями.

Большинство из вышеупомянутых осложнений являются жизнеугрожающими и требуют их экстренного купирования [75]. Если часть осложнений, таких как стеноз выходного отдела желудка, можно разрешить малоинвазивным способом, то остальные возможно только с удалением самой опухоли. Осложненное течение опухоли ухудшает функциональное состояние

больных, что значительно затрудняет возможность проведения неоадьювантной лекарственной терапии [13, 126].

Такие осложнения как кровотечение из опухоли, стенозы, параканкротические абсцессы более характерны для рака желудка и ободочной кишки, доля которых в когорте МВО с ПДР составила 27,5%.

Кроме развившихся осложнений, большая распространенность опухоли сама по себе может негативно влиять на общий функциональный статус пациента.

Высокий класс по шкале ASA ассоциируется увеличением риском послеоперационных осложнений и летальности [246]. Больные в группах МВО с ПДР и ПДР были сопоставимы по данному показателю (16,3 % против 15,5 %,  $p>0,05$ ).

Как известно, основные предикторы развития осложнений со стороны культи ПЖ после ПДР являются диаметр Вирсунгова протока и плотность поджелудочной железы [260]. У больных в группе МВО с ПДР. По результатам исследования было показано, что пациенты в группе МВО с ПДР имели достоверно меньший диаметр ГПП, тогда как плотность железы значимо не различалась. У больных медиана диаметра Вирсунгова протока была значимо меньше по сравнению с группой ПДР (0,3 см против 0,4 см), а по плотности паренхимы ПЖ группы были сопоставимы. Анализ показал, что при диаметре Вирсунгова протока менее 0,3 см значимо высокий риск развития ПС [47].

Основной целью данной главы было определение переносимости операций в объеме МВО с ПДР при условии их выполнения специализированных центрах. Для решения данного вопроса было решено сравнить непосредственные исходы операций в группах МВО с ПДР и ПДР, так как осложнения и летальность в обеих группах, прежде всего, были обусловлены култей поджелудочной железы. Не смотря на различия по нозологии, считаем данное сравнение правомочным, так как таким образом мы можем определить насколько непосредственные исходы МВО с ПДР приемлемы, беря результаты ПДР за эталон. Уровень послеоперационных осложнений и летальности (36,9% и 5,9%, соответственно) после ПДР коррелируют с мировыми данными литературы, что делает правомочным использование данной группы в качестве группы сравнения [327].

Результаты проведенного сравнительного анализа ближайших результатов выявили статистически сопоставимые показатели осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo и летальности в группах ПДР и МВО с ПДР (36,9% против 38,6% и 5,9% против 7,2%, соответственно). Репрезентативная выборка материала и полученные результаты делают правомочным говорить о приемлемой переносимости МВО с ПДР.

Из всей группы МВО с ПДР выделяются больные, которым выполнена гепатопанкреатодуоденальная резекция, то есть когда ПДР комбинировалась с

гемигепатэктомией. Даже по отдельности эти два вмешательства представляют высокий риск для больного, в их одномоментное выполнение ожидаемо сопровождалось высокой частотой больших осложнений по Clavien-Dindo (85,7%). Известно, что ПДР с ГГЭ сопровождаются крайне высокой частотой осложнений и летальности, достигающих 97,4% и 26 %, соответственно [135]. Из семи наших больных оперированных в объеме ПДР с ГГЭ умер один, таким образом, послеоперационная летальность составила 14,3%.

Оказалось, что резекция ободочной кишки, которая сопровождала панкреатодуоденальную резекцию, значимо увеличивала риск послеоперационной летальности, по сравнению с операциями ПДР без резекции смежных органов ( $p=0,002$ ). Ранее сообщалось, резекция ободочной кишки при ПДР существенно увеличивает риски осложнений, в том числе летальности (73 % и 25%, соответственно) [235, 285]. Послеоперационная летальность среди наших больных, оперированных в объеме ПДР с резекцией ободочной кишки, составила 13,7% (13/95). Общий уровень осложнений был 67,4%, причем у 41,1% больных они были класса 3 и выше по Clavien-Dindo.

Обращает наа себя внимание частота гастростраза после МВО с ПДР, которая составила 25,9% (65/251). Однако следует отметить, что у 46,2% (30/65) пациентов он развивался на фоне других осложнений, что вероятно говорит о том, что у части больных гастростаз является не отдельным осложнением, а вторичным, то есть следствием другого осложнения. В литературе есть подтверждения данному явлению [286].

Как в большинстве исследованиях нами было показано, что плотность культи и диаметра ГПП являются статистически значимыми факторами, определяющими непосредственные исходы ПДР. на непосредственные исходы после ПДР было подтверждено во многих исследованиях [290].

Роль сопутствующих заболеваний и их влияние на развитие послеоперационных осложнений продолжает активно изучаться, было показано негативное влияние ожирения, ишемической болезни сердца, сахарного диабета на исходы операций на ПЖ [89, 262, 336].

Ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и ишемическая болезнь сердца в нашем исследовании были достоверными факторами развития осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo, а наличие сахарного диабета существенно увеличивало риски летального исхода.

В отдельном обсуждении нуждаются непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций у больных старческого возраста. Актуальность изучения данного вопроса, в том числе обусловлена общей тенденцией к старению населения. Хирургические вмешательства у пациентов старческого возраста ожидаемо сопровождаются более высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности, а в случае панкреатодуоденальных резекций их частота может достигать 72,4% и 11,1 – 24,1%, соответственно [8, 153]. В нашем исследовании

послеоперационные осложнения развились у 63% больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, в то числе в составе мультивисцеральных операций в старческом возрасте, а 12,3% пациентов умерло. Учитывая литературные данные, такие результаты можно считать приемлимым на данном этапе. Следует отметить, что здесь учтены результаты ПДР и МВО с ПДР.

Основными риски хирургического лечения больных старческого возраста обусловлены их функциональным состоянием, сопутствующими заболеваниями и сниженными резервными возможностями организма. Функциональный статус у наших больных старческого возраста в 40% случаев оценивался в класс 3 по шкале ASA, что является свидетельством высокой коморбидности пациентов, которая вместе функциональным статусом является негативным фактором развития послеоперационных осложнений и летальности [228].

Пациенты старческого возраста крайне тяжело переносят осложнения после операции, так как их резервные возможности организма ограничены, что значительно снижает шансы на выздоровление, по сравнению с больными более молодой возрастной категории [146]. Данное явление было обозначено как *“Failure to rescue”* (неспособность спасти) [228, 302, 340]. Результаты, полученные нами в данном исследовании подтверждают данный тезис. Так в структуре причин смертности наших больных старческого возраста 77,8% составили хирургические осложнения.

Хирургические осложнения в виде несостоятельности ПДА и БДА, аррозивные послеоперационные кровотечения непременно приводили к летальному исходу.

Релапаротомия в виду развившихся послеоперационных осложнений существенно ухудшает непосредственные исходы ПДР и увеличивает риски летального исхода. Частота повторных операций у пациентов старческого возраста после ПДР может достигать 37,9% [8]. Вследствие слабых резервов организма у больных данной возрастной категории релапаротомия представляет серьезную угрозу для жизни пациента, в виду сниженного потенциала выживания в критическом состоянии [153]. У семи (9,6%) наших больных пришлось выполнять повторную операцию, которая была независимым фактором риска летальности. Из всех умерших больных, у 77,8% выполнялась релапаротомия.

Интересным видится возрастной рубеж, выше которого необходимо задуматься о выполнении ПДР. Было показано, у пациентов старше 80 лет после операций по поводу опухолей ПЖ отмечается наибольшая летальность [153]. Данные результаты коррелируют с теми, которые в результате анализа получили мы. Оказалось, что возраст 79 лет и старше – значимый фактор наступления летального исхода ( $p=0,038$ ). При сравнительном анализе было получено, что среди пациентов 75-78 лет умерло 7,3% больных, тогда как в возрасте 79 лет и старше – 27,8% ( $p=0,036$ ). Такой уровень послеоперационной летальности не может быть

приемлимым, и вероятно данный возрастной рубеж можно рассматривать как противопоказание к данным вмешательствам.

Обращает на себя внимание более высокий уровень летальности у больных старческого возраста после МВО с ПДР по сравнению с ПДР (8,3% против 14,3%,  $p=0,7$ ). Уровень больших послеоперационных осложнений была сопоставима (33,3% против 34,7%,  $p=0,9$ ). Казалось бы, что у больных, перенесших должен уровень осложнений и летальности должен быть выше [235, 285].

При детальном анализе структуры осложнений и причин летальности было установлено, что после МВО с ПДР реже встречались осложнения со стороны поджелудочной железы. И это не смотря на то, что по таким по основным параметрам как плотность железы и диаметр ГПП группы были статистически сопоставимы ( $p=0,9$  и  $p=0,2$ ). Факт недостоверно меньшей летальности в группе МВО с ПДР ещё требует своего осмысления и вероятно объясняется малыми сравниваемыми выборками больных.

Обращает на себя внимание уровень интраоперационной кровопотери, который был выше у больных после ПДР, чем после МВО с ПДР (500 мл против 225 мл,  $p=0,038$ ). Учитывая характер операций, вполне обоснованно было бы ожидать, что объем кровопотери должен был быть выше у пациентов, оперированных в объеме МВО с ПДР. Это важно, так как большая кровопотеря во время операции может быть причиной разных послеоперационных осложнений, в том числе летальности [97]. Объем кровопотери во время операции превышающий 800 мл в нашем исследовании был значимым фактором наступления летального исхода. Данный факт является очередным подтверждением того, что резервные возможности организма в старческом возрасте значительно снижены.

Как сообщалось ранее, нами для оценки физиологического статуса была использована шкала ASA, и 40% больных были оценены в класс 3. Следует отметить, что реальную картину функционального состояния организма не всегда отражают шкала ASA и паспортный возраст, для более полноценной картины необходима оценка так называемой старческой астении [153]. Однако ретроспективность работы не позволило нам провести такую оценку.

**Обсуждение данных главы 4.** Данная глава посвящена непосредственным исходам операций в группе больных после МВО с ПДР и их анализу в зависимости характера самих операций. По результат данной главы решены частично 3 и 4 задачи диссертации.

В данной главе нами были представлены результаты семи одномоментных ПДР с ГГЭ по поводу различных локализаций опухолей, что является наиболее крупным отечественным *представленным* опытом. Данные операции редки и сложны, в связи, с чем для анализа их результатов во всем мире принято объединять свой опыт с целью возможности проведения такого анализа [134, 135, 136]. Объединный 15-летний опыт всех крупных центров Европы

составил 27 наблюдений ПДР с ГГЭ [135]. Также был представлен опыт 23 данных операций стран Северной Америки по поводу различных опухолей и опыт 24 операций в США [134, 136]. Наиболее крупные данные представлены в исследованиях Восточных стран [297, 313].

Послеоперационная печеночная недостаточность является важным предиктором смертности после гемигепатэктомии [253]. В нашем исследовании частота печеночной недостаточности составила 42,9%, но во всех наблюдениях она была класса А.

У пяти из семи больных объем операции ПДР с ГГЭ был определен заранее. Вероятно – данным фактом можно объяснить то, что ни у одного больного после операции не развилась острая пострезекционная печеночная недостаточность классов В и С благодаря правильно отобранному к данному вмешательству пациентам.

Известно, что ПДР с ГГЭ сопровождается крайне высокой частотой послеоперационных осложнений до 100% [135]. В нашем исследовании у шести из семи больных (85,7%) развились осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo и у каждого из них, как правило, было сочетание нескольких осложнений, а сама частота осложнений ожидаемо оказалась значимо выше, чем после ПДР без резекции смежных органов (85,7% против 36,9%,  $p=0,026$ ).

ПДР с ГГЭ сопровождаются высокой кровопотерей по сравнению со стандартными объемами ПДР или ГГЭ [134, 135, 136]. В нашем исследовании было показано, что ПДР с ГГЭ сопровождается большим объемом интраоперационной кровопотери, медиана которой составила 5500 мл. Возможно – данным фактом можно объяснить достоверно повышенный шанс развития желудочного язвенного кровотечения у больных после ПДР с ГГЭ, так как большая интраоперационная кровопотеря сама является предиктором многих послеоперационных осложнений [97, 212].

Ранее Fancellu A. et al. (2021) было показано, что послеоперационная летальность была значимо ниже у пациентов, у которых решение о ПДР с ГГЭ принималось на этапе планирования объема операции, по сравнению с больными, у которых объем вмешательства определялся интраоперационно [85]. В нашем исследовании решение о ПДР с ГГЭ принято до операции у пяти из семи больных (71,4%), а общий уровень летальности составил 14,3%, что соответствует средним литературным данным.

Анализ непосредственных исходов в целом показал, что ПДР с ГГЭ травматичное оперативное вмешательство с высокой частотой осложнений и летальности. Оправданы ли данные риски с учетом онкологических результатов? Безусловно, чтобы ответить на данный вопрос, необходим анализ большего количества подобных операций, так как делать вывод на семи наблюдениях, нам видится не совсем корректным.

Показаниями для выполнения данных операций у наших больных были разные. Чаще всего ПДР с ГГЭ выполняются по поводу рака внепеченочных желчных протоков [135]. В

нашем исследовании у двух (28,6%) пациентов (№1 и №7) ПДР с ГГЭ выполнялась по поводу рака внепеченочных желчных протоков вследствие проксимальной и дистальной распространенности опухоли по желчным протокам и с целью достижения R0 резекции. У трех больных (№2, №4, №6) данный объем хирургического вмешательства выполнялся по поводу опухолей, которые являются более благоприятными (НЭО поджелудочной железы и метастазы рака почки в поджелудочной железе) в прогностическом плане, один из них имеет продолжительность жизни 29 месяцев без признаков прогрессирования. Еще у двух (№3 и №5) пациентов ПДР с ГГЭ выполнены по жизненным показаниям и без этих операций они бы умерли в ближайшее время. У пациента №3 была забрюшинная нейрогенная саркома с распространением на ДПК и правую долю печени с некрозом, распадом опухоли и интоксикацией. У пациента №5 был рак печеночного угла ободочной кишки местным распространением опухоли на ДПК и правую почку, метастазами в левой доле печени. Опухоль была осложнена формированием параканкрозного абсцесса, ободочно-дуоденального свища и токсико-анемическим синдромом. Операция помогла продлить их жизнь на 6 и 14 месяцев, соответственно.

При изучении исследований, посвященных результатам ПДР с резекцией ободочной кишки, поражает их редкость. В основном это описание результатов небольшого количества операций, максимально чуть более двух десятков и говорить о полноценном анализе не приходится [30, 101, 102, 231, 237, 283, 284, 285]. Панкреатодуоденальная резекция с резекцией ободочной кишки может сопровождаться высоким риском осложнений и летальности, который может достигать 25% [285]. Вероятно, этим обусловлены весьма осторожные высказывания о целесообразности данных хирургических вмешательств [285].

Уровень летальности после ПДР с резекцией ободочной кишки в нашем исследовании составил 13,7%. Учитывая высокую частоту послеоперационной смертности, мы разделили данную группу на подгруппы больных раком ободочной кишки и опухолями внекишечной локализации. Оказалось, что летальность в группе больных РОК была статистически сопоставима с группой ПДР без резекции смежных органов (7,1% против 5,9%,  $p=0,738$ ). Очевидно, что данные результаты делают обоснованными рекомендации о проведении данных операций как при лечении рака ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону, так и при ПМСО, когда РОК сочетается с опухолью органов периапулярной зоны.

Как ранее было освещено, определение функционального класса по шкале ASA является важным для оценки прогнозирования осложнений и летальности [246]. Сравниваемые между собой подгруппы больных с резекцией ободочной кишки были сопоставимы по данному

показателю. При сравнении с пациентами группы ПДР, последние достоверно реже оценивались в класс 3 по шкале ASA (15,5% против 26,3%,  $p=0,009$ ).

Известно, что периоперационная химиотерапия при местнораспространенных опухолях позволяет у части больных избежать траматичных комбинированных операций за счет уменьшения первичной опухоли [265]. Однако, периоперационную химиотерапию при местнораспространенных опухолях не всегда удастся провести, чаще по причине осложненного течения заболевания. Зачастую данные осложнения являются показанием для срочной госпитализации, а купирование осложнений в большинстве случаев возможно только хирургическим путем с удалением самой опухоли, что делает невозможным проведение периоперационной лекарственной терапии [13, 75]. В группе больных ПДР с резекцией ободочной кишки в нашем исследовании были характерны такие осложнения, как кровотечение из опухоли с исходом в постгеморрагическую анемию, параканкротный абсцесс, инсикационный синдром, кишечная непроходимость, что ухудшало функциональное и физическое состояние больных. Этим можно объяснить низкую частоту НАХТ, которая была проведена только у 5,5% (5/95) больных.

Частота высокой оценки по шкалам ASA и ECOG является подтверждением того, что данная группа пациентов является более тяжелой с клинической точки зрения.

Ощеизвестно, что ПС является основным осложнением панкреатодуоденальных резекций, а его частота может превышать 30% [81, 291]. По частоте ПС группы больных ПДР с резекцией ободочной кишки и ПДР без резекции смежных органов были сопоставимы. При дополнительном анализе в подгруппах установлено, что у больных опухолью внекишечной локализацией ПС типа С развивался чаще, чем у больных в группе ПДР (13,2% против 3,4%,  $p=0,004$ ), разница статистически значимая. ПС типа С и остальные осложнения со стороны культи поджелудочной железы были значимыми факторами послеоперационной летальности.

В нашем исследовании в подгруппе больных опухолью внекишечной локализации после ПДР с резекцией ободочной кишки послеоперационная летальность составила 18,9%. Осложнения со стороны культи поджелудочной железы развились у 60% умерших больных и они были основными предикторами летального исхода. Выполнение повторной операции также была фактором послеоперационной летальности. Следует отметить, что в подгруппе больных раком ободочной кишки летальных случаев, связанных с осложнениями со стороны культи поджелудочной железы не было. Данный факт располагает думать, что больные РОК операции в объеме ПДР с резекцией ободочной кишки переносят лучше, чем пациенты опухолями внекишечной локализации. Хотя при сравнительном анализе в группе больных ЗНО толстой кишки диаметр панкреатического протока был меньше (0,2 см (0,2 – 0,3) против 0,3 (0,2 – 0,4),  $p=0,011$ ), а сама железа чаще была «мягкой» (85,7% против 49,1 %,  $p<0,001$ ).



Мультивисцеральные операции, включающие панкреатодуоденальную резекцию, и сопровождающиеся сосудистыми резекциями являются исключительно крайне редкими хирургическими вмешательствами в общей структуре ПДР [235, 329]. На сегодняшний день мы не нашли исследований, которые бы отдельно изучали результаты данных операций. Это явилось основной причиной освещения данного вопроса.

Ранее было показано, что 11% – 30,3% случаев панкреатодуоденальная резекция выполняется с сосудистой резекцией [37, 293].

В группе наших больных после ПДР без резекции смежных органов у 13,4% выполнялись сосудистые резекции, тогда как в группе МВО с ПДР – у 12,7%. Из всех сосудистых резекций, у 21,9% больных они выполнялись по поводу опухолей за пределами периапулярной области.

ПДР с сосудистой резекцией сложное траматичное хирургическое вмешательство, сопровождается она высокой частотой осложнений (до 86%) и послеоперационной летальности (до 11,5%) [355]. Тромбоз резецированных сосудов (2,7% - 9%) и ранние (первые 24 часа) послеоперационные кровотечения (0,5% - 1,4%) являются основными причинами, связанными непосредственно сосудистой резекцией, летального исхода [37, 293, 357].

Осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo в группе ПДР с резекцией ВВ/ВБВ составила 32,7%, а летальность составила 8,8 %. Осложнениями, связанными с сосудистым вмешательством были тромбоз резецированных вен (1,8%) и ранние послеоперационные кровотечения (0,9%). Как ранее нами сообщалось, непосредственные исходы ПДР в нашем исследовании соответствуют данным литературы, что делает правомочным для использования их в качестве группы сравнения.

МВО с ПДР и без сосудистой резекцией характеризуются высокой частотой осложнений (72%) и послеоперационной летальности (до 25%) [172, 235, 329]. А необходимость выполнения сосудистого вмешательства еще больше повышает их риск. Резекция сосудов в группе МВО с ПДР в 78,1% выполнялись по поводу опухолей периапулярной зоны, а в 21,9% – опухолей за пределами данной анатомической системы.

Вызывает интрес то, что в группе ПДР уровень интраоперационной кровопотери был выше чем в группе МВО с ПДР (1200 мл против 500,  $p=0,007$ ). Логично было бы ожидать противоположного результата. Дополнительно проанализированы предикторы интраоперационной кровопотери. Механическая желтуха в анамнезе (1500 мл против 700,  $p<0,001$ ), состояние регионарных лимфатических узлов N+ (1500 мл против 750,  $p=0,027$ ), а также периневральная инвазия (1400 мл против 750,  $p=0,041$ ) были значимыми факторами интраоперационной кровопотери. Группы были сопоставимы по частоте N+ (68,8% против 59,3%,  $p=0,3$ ) и периневральной инвазии (62,5% против 74,8%,  $p=0,2$ ). Однако, по частоте

механической желтухи были выявлены различия, в группе ПДР она встречалась статистически значимо (77% против 59,4%,  $p=0,047$ ). Предполагаем, что это объясняет более высокий уровень кровопотери в группе ПДР по сравнению с группой МВО с ПДР.

Периоперационная химиотерапия чаще проводилась в группе ПДР. Причиной этому был худший физический статус больных в группе МВО с ПДР. Неoadьювантная химиотерапия может влиять на развитие осложнений после ПДР, в частности было показано, что она снижает частоту ПС [196]. Объясняется это тем, что НАХТ способствует фиброзированию ткани поджелудочной железы, снижая количество ФАС [142].

Выявленные значимые различия в группах по диаметру ГПП и частоте проведения периоперационной химиотерапии объясняют более высокую частоту ПС в группе МВО с ПДР по сравнению с группой ПДР (25% против 11,5%,  $p=0,055$ ).

Обобщая можно сказать, что непосредственные исходы операций в группах МВО с ПДР и ПДР выглядят сопоставимыми. Данный факт позволяет констатировать о приемлемой переносимости МВО с ПДР и резекцией вен.

Оценивая результаты непосредственно связанные с сосудистым вмешательством необходимо упомянуть, что по видам резекций сосудов и их пластики, а также по протяженности циркулярных и краевых резекций группы были сопоставимы. Однако, после МВО с ПДР чаще наблюдался тромбоз резецированной вены (9,4% против 1,8%,  $p=0,07$ ). Хотя различия не достигли статистической значимости, считаем, что это весьма важным явлением с практической точки зрения. Вероятно, малая выборка в группе МВО с ПДР не позволила получить статистически значимые различия, в связи, с чем необходимо дальнейшее накопление клинического опыта.

Основным осложнением, связанным с сосудистым вмешательством во время ПДР является тромбоз резецированной вены. Это грозное осложнение, которое до 70% случаев может приводить к летальному исходу [37]. Тромбоз резецированной вены у 66,7% наших больных после МВО с ПДР стал причиной летального исхода.

Патогистологическое подтверждение инвазии опухоли в вену в нашем исследовании составила 64,5% в группе МВО с ПДР и 71,7% в группе ПДР. Эти результаты сопоставимы с данными крупного систематического анализа ( $n=2216$ ), по результатам которого истинная инвазия опухоли в вену была на уровне 64,6% [356].

Считаем, что особо ценным результатом является выявленная особенность послеоперационного течения МВО с ПДР, сопровождающихся сосудистыми резекциями. Не менее важным является установленная переносимость данных вмешательств, которая оказалась сопоставимой по сравнению с ПДР без резекции смежных органов, но также с сосудистым вмешательством.

**Обсуждение результатов главы 5.** В данной главе отражены ближайшие и отдаленные результаты лечения больных в зависимости от локализации, гистогенеза, распространенности опухоли, объема операции, функционального статуса больного, адъювантной химиотерапии и других факторов). Также отдельно изучена онкологическая обоснованность ПДР у лиц старческого возраста. Таким образом, решены частично 3 и 4, полностью 5 задача диссертации.

Непосредственные исходы после ПДР, прежде всего, определяются осложнениями со стороны культи поджелудочной железы (панкреонекроз, несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза, панкреатический свищ, забрюшинная флегмона и аррозивное кровотечение). В настоящее время данные осложнения остаются нерешенной проблемой и «Ахиллесовой пятой» ПДР [254].

Известно, что основными независимыми факторами развития осложнений со стороны культи поджелудочной железы являются «мягкая» поджелудочная железа и узкий панкреатический проток [45]. В нашей работе показано, что при протоковом раке ГПЖ достоверно реже встречается «мягкая» поджелудочная железа, а диаметр панкреатического протока существенно больше, чем при других локализациях и гистотипах опухоли.

В то же время при других гистотипах опухолей головки поджелудочной железы (НЭО, цистаденокарцинома, вторичные ЗНО) чаще встречалась мягкая поджелудочная железа и меньший диаметр панкреатического протока по сравнению с протоковым раком ГПЖ, что говорит о важности не только локализации опухоли, но и ее гистогенеза.

Таким образом, можно вполне обоснованно говорить о том, что МВО с ПДР по поводу протокового рака ГПЖ сопровождается меньшим риском послеоперационных осложнений со стороны культи поджелудочной железы.

Также нами было показано, что все остальные локализации и гистотипы рассматриваемых ЗНО, как периампулярной зоны, так и за пределами этой системы, чаще сопровождалась «мягкой» консистенцией поджелудочной железы и меньшим диаметром панкреатического протока. А результаты непосредственных исходов показали, что в этой группе чаще развивались осложнения со стороны культи поджелудочной железы. При сравнительном анализе плотности поджелудочной железы и диаметра панкреатического протока между опухолями периампулярной зоны (за исключением протокового рака ГПЖ и НЭО ГПЖ) и не периампулярной зоны статистически значимых различий не было выявлено.

Операции при раке общего желчного протока, раке желудка, вторичных ЗНО ГПЖ достоверно чаще сопровождалась развитием панкреатического свища. А операции по поводу вторичных опухолей ГПЖ достоверно чаще сопровождалась риском послеоперационной летальности.

В целом, по результатам данной главы нам необходимо было определить, насколько выше риски развития послеоперационных осложнений и летальности после МВО с ПДР по поводу опухолей не периампулярной зоны (рак ободочной кишки, желудка, почки, желчного пузыря и др.). Считается, что данные операции сопровождаются беспрецедентно высокой частотой послеоперационных осложнений в виду не только объема операции, но и исходных характеристик поджелудочной железы, что может стать причиной отказа от проведения хирургического лечения [225, 226, 229].

В нашем исследовании МВО с ПДР, выполненные по поводу опухолей не периампулярной зоны, не имели статистически значимых различий непосредственных исходов с учетом осложнений со стороны культи поджелудочной железы, по сравнению с опухолями периампулярной зоны, за исключением протокового рака ГПЖ.

Полученные нами результаты вполне обоснованно позволяют говорить о том, что ПДР, выполненные по поводу опухолей не периампулярной зоны имеют сопоставимые риски развития послеоперационных осложнений по сравнению с ПДР, которые выполнялась по поводу опухолей органов периампулярной зоны (за исключением протокового рака ГПЖ) при условии их проведения в условиях специализированных центров. Возможный отказ в МВО с ПДР по поводу опухолей не периампулярной зоны только из-за риска послеоперационных осложнений при наличии соответствующих условий для их выполнения считаем необоснованным.

Далее обсудим результаты послеоперационного периода больных раком желудка и раком ободочной кишки.

Роль панкреатодуоденальной резекции в лечении больных раком желудка с инвазией ГПЖ и/или ДПК в настоящее время носит противоречивый характер. Несмотря на наличие некоторых данных о положительном влиянии на отдаленные результаты МВО с ПДР, все же большинство авторов не без оснований ставят под сомнение целесообразность данного рода операций [144, 226, 329]. Противоречивые результаты исследований связаны с тем, что, как правило, они основаны на результатах лечения небольшого количества больных или же группы сравнения не совсем сопоставимы между собой для сравнения ближайших и отдаленных результатов (R1 и R2 резекции, обходные анастомозы, исходно тяжелые пациенты, которые, не перенесли бы МВО с ПДР) [144, 227]. В нашем исследовании на основе объединенного клинического опыта этот вопрос удалось прояснить. Для группы контроля были выбраны пациенты, которые исходно были сопоставимы с основной группой по ключевым параметрам. Более того, в группе МВО с ПДР больные оказались значимо клинически более тяжелыми, так как достоверно чаще были оценены в класс 3 по шкале ASA. Частота послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo (41,7% против 23,3%,  $p=0,005$ ) и

панкреатических свищей (37,5% против 15%,  $p=0,023$ ) оказалась значимо выше в группе МВО с ПДР по сравнению с группой МВО без ПДР. Частота релапаротомии после МВО с ПДР достоверно не отличалась от такового показателя в группе МВО с резекцией ДПК и/или головки ПЖ (4,2% против 8,3%,  $p=0,6$ ). Основной причиной релапаротомий в группе больных МВО без ПДР была несостоятельность культи ДПК вследствие ее крайне низкой резекции при переходе опухоли на ДПК. Таким образом, при раке желудка с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны переносимость МВО с ПДР хуже, чем МВО без ПДР. Несмотря на более высокий уровень тяжелых осложнений, и панкреатического свища в группе МВО с ПДР по сравнению с группой МВО без ПДР, переносимость мультивисцеральных операций с ПДР при раке желудка можно считать приемлимой, так как по частоте летальности (4,2% против 8,3%,  $p=0,6$ ) и повторных операций (4,2% против 8,3%,  $p=0,6$ ) статистически значимых различий не было.

О приемлимой переносимости МВО с ПДР по поводу рака желудка в нашем исследовании свидетельствует и то, что непосредственные исходы данных операций соответствуют литературным данным ближайших результатов ПДР в стандартном объеме [254].

Установление онкологической целесообразности МВО с ПДР по поводу РЖ с распространением на панкреатодуоденальную зону было следующей задачей. Для решения данной задачи нами решено сравнить два возможных варианта операций у больных раком желудка, с распространением на панкреатодуоденальную зону: МВО с ПДР и МВО без ПДР, когда операция ограничивалась резекцией ДПК и/или ГПЖ. На наш взгляд, важным является тот факт, что больные в обеих группах были сопоставимы как по клинико-демографическим показателям, так и по показателям опухолевого процесса.

Роль МВО с ПДР по поводу рака желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону в настоящее время дискутируется, а ее необходимость по разным исследованиям носит противоречивый характер [144, 227, 283]. Безусловно, в эру развития противоопухолевого лекарственного лечения [201, 294] целесообразно было бы оценить роль НАХТ, однако в нашем исследовании она была проведена только двум (2,4%) из 84 больных раком желудка. Столь низкую частоту НАХТ у больных можно объяснить тем, что у всех пациентов было осложненное течение опухолевого процесса – опухолевый стеноз, постгеморрагическая анемия, выраженный интоксикационный синдром, что делало невозможным проведение НАХТ и более того – служило поводом для срочной госпитализации в онкохирургический стационар.

При анализе пятилетней ОВ в обеих группах МВО с ПДР (ПДР + резекция желудка или гастрэктомия) и МВО без ПДР (Резекция желудка или гастрэктомия + резекция ДПК и/или

ГПЖ) достоверной разницы не было получено. Медиана ОВ у больных в группе МВО с ПДР составила 15 месяцев (95% ДИ: 13 – 37), а в группе МВО без ПДР – 14 месяцев. Пятилетняя ОВ в группе МВО с ПДР составила 24,1% (7,8 – 45,2), в группе МВО без ПДР – 8,2% (2,3 – 18,9). ОВ в группе МВО с ПДР была выше, однако различия, не были статистически значимы ( $p=0,4$ ), что в целом соответствует литературным данным [283, 329]. Однако, было установлено, что у больных в группе МВО без ПДР значимо чаще развивался локорегионарный рецидив по сравнению с группой МВО с ПДР (41,8% против 13,6%,  $p=0,018$ ), который был независимым негативным фактором ОВ. В свою очередь, единственным независимым фактором развития локорегионарного рецидива в группе МВО без ПДР оказалось наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+). Данный факт позволяет обоснованно предполагать, что локорегионарный рецидив у пациентов после МВО без ПДР развивается за счет метастазов в лимфатических узлах панкреатодуоденальной зоны, которые не удаляются при данном объеме операции.

Таким образом, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов можно считать относительным противопоказанием к частичным резекциям поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, так как сохраняется крайне высокий риск локорегионарного рецидива, что существенно ухудшает показатели общей выживаемости.

В группе больных МВО с ПДР локорегионарный рецидив развивался значимо реже, вероятно за счет того, что выполнялась адекватная лимфодиссекция, в том числе в панкреатодуоденальной зоне. У двух из трех больных локорегионарный рецидив развивался за счет метастазов в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки (12p и 12b групп, так как 12a – удалялась при операции). Объем лимфодиссекции при раке желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону четко не обозначен. Есть рекомендации по удалению 13 группы лимфатических узлов. Полученные нами результаты вполне обоснованно говорят о том, что МВО с ПДР при раке желудка с распространением на панкреатодуоденальную зону должна сопровождаться удалением всех лимфатических узлов 12 группы.

Оценка в класс 3 по шкале ASA была негативными фактором ОВ в группе больных раком желудка, перенесших МВО с ПДР, при многофакторном анализе. Также было установлено, что АХТ существенно и положительно влияет на ОВ. При анализе больных, которым не проводилась АХТ, нам не удалось выявить достоверной взаимосвязи послеоперационных осложнений с отсутствием АХТ. Оказалось, что среди больных, которым проводилась АХТ, только двое (20%) были оценены в класс 3 по шкале ASA, в то время как без АХТ было семь (53,8%) таких пациентов, хотя различия не были достоверными ( $p=0,197$ ). Недостигнутая статистическая достоверность различий, по-видимому, обусловлена немногочисленностью сравниваемых подгрупп. С высокой вероятностью данные результаты

позволяют говорить о том, что пациенты класса 3 по шкале ASA реже получают АХТ (вероятно виду противопоказаний по сопутствующим заболеваниям), что, в свою очередь, существенно снижает показатели ОВ. Таким образом, класс 3 по шкале ASA пациента в сочетании с противопоказанием к системной химиотерапии можно считать относительным противопоказанием к мультивисцеральным операциям с панкреатодуоденальной резекцией при раке желудка с инвазией ГПЖ и/или ДПК.

Более того, нами было установлено, что больные в группе МВО с ПДР без АХТ имели достоверно худшую пятилетнюю ОВ и медиану ОВ по сравнению с пациентами в группе МВО без ПДР, но с АХТ. Так, медиана ОВ больных в группе МВО с ПДР без АХТ составила 13 месяцев (95% ДИ: 5 – 17), в группе с АХТ – 37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64). Пятилетняя ОВ – 7,7% (5 – 29,2) против 50,0% (13,7 – 78,5), соответственно, ( $p=0,003$ ). Прогноз в отдаленном периоде у больных с АХТ был 5,5 раз лучше, чем у пациентов без АХТ (HR 0,18; 95% ДИ (0,051 – 0,65),  $p=0,009$ ). Также было показано, что при проведении АХТ в обеих группах, больные в группе МВО с ПДР имели достоверно лучшие показатели ОВ. Так, медиана ОВ у больных после МВО с ПДР и АХТ составила 37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64), у пациентов после МВО без ПДР и АХТ – 17 (95% ДИ: 12 – 29). Пятилетняя ОВ – 50% (13,7 – 78,5) против 6,7 % (1,2 – 19,1),  $p=0,014$ . Риск летальности в отдаленном периоде у больных после МВО без ПДР с АХТ были выше 3,1 раза по сравнению с пациентами группы МВО с ПДР с АХТ (HR 3,14; 95% ДИ (1,1 – 8,9),  $p=0,032$ ). Полученные результаты позволяют вполне обоснованно говорить о том, что онкологическая целесообразность МВО с ПДР при раке желудка наблюдается только в случае возможности АХТ. Подтверждением этому являются результаты многофакторного анализа, который показал, что МВО с ПДР и проведение АХТ являются независимыми позитивными факторами общей выживаемости.

Обращает на себя внимание отсутствие различий по БРВ среди больных раком желудка, перенесшим МВО с ПДР и МВО без ПДР, на фоне достоверно более высокой частоты локорегионарного рецидива в последней группе. Данный факт объясняется тем, что помимо локорегионарного рецидива рак желудка прогрессировал системно в виде отдаленных метастазов, в том числе канцероматоза. Тогда как, например, при раке ободочной кишки, местный контроль над опухолью после МВО с ПДР играл более значимую роль как в ОВ так и БРВ. Таким образом, данный факт подтверждает еще раз, что онкологическая обоснованность МВО с ПДР при раке желудка имеет быть только при возможности проведения системной противоопухолевой терапии.

В главе 5 также было представлен сравнительный анализ непосредственных исходов двух возможных вариантов хирургического лечения (МВО с ПДР и МВО без ПДР) больных раком ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону. Важным

является то, что по основным клинико-демографическим показателям и характеристикам опухоли обе группы были сопоставимы. То есть, ограничение объема операции резекцией ДПК или ГПЖ, вместо ПДР выполнялась не по причине тяжелого состояния пациента и исходных рисков осложнений. В ранних исследованиях данным аспектам не уделялось должного внимания, что могло сказаться на результатах сравнительного анализа [12, 13, 254].

При сравнительном анализе непосредственных исходов больных раком ободочной кишки в группе МВО с ПДР и МВО без ПДР было установлено, что частота осложнений класса 3 по Clavien-Dindo (31% против 23,9%,  $p=0,2$ ) уровень послеоперационной летальности (7,1% против 6,5%,  $p = 1,0$ ) не имели статистически значимых различий. Полученные нами результаты раннего послеоперационного периода больных раком ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону позволяют констатировать, что МВО с ПДР значимо не повышает риски осложнений и летальности, по сравнению МВО, когда операция ограничивалась резекцией ДПК/ГПЖ. Это достаточно важно и не может быть аргументом в пользу последнего объема операции.

Ранее нами сообщалось, что значительные трудности во время операции представляет дифференциальная диагностика оценки сращения между опухолью и соседними органами как следствие истинной инвазии или же спаечного процесса на фоне параканкрозного воспаления [285]. И одним из обоснований, но не единственным, выполнения МВО без ПДР, то есть когда выполнялась резекция ДПК/ГПЖ вместо ПДР, было то, что сращение было расценено не как истинная инвазия, а как следствие параканкрозного воспалительного спаечного процесса. Однако по результатам морфологического исследования уровень инвазии pT4 была подтверждена у всех больных в группе МВО без ПДР, а в группе МВО с ПДР у 94,4% пациентов. Известно, что осложнения со стороны опухоли, в том числе параканкрозные воспалительные изменения, ухудшат показатели выживаемости [23].

В нашем исследовании у больных раком ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону самой частой степенью дифференцировки была G3, которая встречалась у 46,6% больных. Данный факт позволяет говорить, что рак ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону исходно является прогностически менее благоприятной опухолью.

Локорегионарный рецидив в нашем исследовании значимо выше развивался в группе больных с МВО без ПДР и был независимым негативным фактором отдаленного прогноза. Локорегионарный рецидив в основном развивался за счет метастазов в лимфатических узлах панкреатодуоденальной зоны. Таким образом, выполнения МВО с ПДР обеспечивало как удаление опухоли en bloc, так и возможность проведения лимфодиссекции в панкреатодуоденальной зоне, которая находится за пределами зоны регионарного лимфооттока



правой половины ободочной кишки. Выполнение лимфодиссекции в данной зоне позволило у трех больных из 36 выявить метастазы в лимфатических узлах этой группы, что позволило правильно стадировать опухоль, так как они расцениваются как отдаленные метастазы.

Местная онкологическая радикальность и предупреждение локорегионарного рецидива являются неоспоримыми преимуществами мультивисцеральных операций с ПДР. Выполнение МВО с ПДР было позитивным предиктором, существенно улучшающим показатели общей выживаемости (HR 0,29; 95% ДИ (0,12 – 0,7),  $p=0,005$ ). МВО с ПДР по поводу РОК с инвазией ДПК и/или ГПЖ по сравнению с МВО с резекцией ДПК и/или ГПЖ позволяет значимо улучшить медиану ОВ (44 месяца против 13 месяцев,  $p=0,005$ ), медиану БРВ (31 месяцев против 10,  $p=0,009$ ).

Больные в обеих группах в нашем исследовании имели сопоставимый уровень показателей выживаемости по сравнению с литературными данными [284, 285]. Не смотря, на более высокую частоту проведения АХТ у больных в группе МВО без ПДР показатели выживаемости у них были хуже. Данный факт говорит о том, что операция в объеме МВО с ПДР при раке ободочной кишки с распространением на панкреатодуоденальную зону, обеспечивает лучшие отдаленные онкологические результаты лечения, за счет достижения местного контроля над опухолью позволяет. Медиана ОВ у больных в группе МВО с ПДР без АХТ составила 37 месяцев, в группе МВО с ПДР с АХТ составила 17 месяцев. Пятилетняя ОВ составила 32,9% против 26,1%, соответственно. Различия не достигли статистической значимости ( $p=0,06$ ).

Достижения современной периоперационной химиотерапии позволяют у части больных избежать проведения травматичных комбинированных операций за счет уменьшения первичной опухоли [342]. Как не раз было отмечено, у более 90% больных раком ободочной кишки в нашем исследовании было осложненное течение опухоли, и у большинства из них PS ECOG был 2-3 балла. Данное обстоятельство делало невозможным проведения НАХТ, так как из всей когорты больных РОК только у одного пациента удалось провести периоперационное лекарственное лечение. Вероятно, что при раке ободочной с распространением на панкреатодуоденальную зону в большинстве случаев проведение неоадьювантной химиотерапии не представляется возможным в виду физического и функционального состояния больного.

Известно, что при раке ободочной кишки наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и низкая дифференцировка опухоли негативно влияют на показатели выживаемости [52]. Степень дифференцировки G3 рака ободочной кишки была самой частой в нашем исследовании, а метастазы в 4 и более лимфатических узлах (N2) стали независимым негативным предиктором общей выживаемости у больных в группе МВО с ПДР. Большинство локорегионарных рецидивов (75%) в данной группе носили лимфогенный характер, в виде

метастазов в 12-р и 12-b группы. Правомочно говорить, что при выполнении операции по поводу РОК с распространением на панкреатодуодальную зону необходимо удалять всю 12 группу лимфатических узлов. В настоящий момент объем лимфодиссекции при данных операциях не был определен.

Проведение ретроспективного анализа многолетнего объединённого клинического опыта двух крупных онкологических отечественных клиник позволило, как нам видится, представить на сегодняшний день наиболее репрезентативный материал по изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Далее обсудим результаты лечения больных протоковым раком ГПЖ.

В главе 5 был проведен анализ непосредственных исходов МВО с ПДР по поводу протокового рака головки поджелудочной железы, в том числе с изолированными метастазами в печени, рака желудка, рака ободочной кишки.

При анализе литературы, отражающей исследования МВО с ПДР при протоковом раке ГПЖ, поражает её редкость. Причина этого кроется в редкости МВО с ПДР при опухолях периампулярной зоны. Доступные исследования основаны, как правило, на изучении небольшой выборки больных или же систематических обзорах [2, 235, 237]. В нашем исследовании, благодаря объединению опыта двух отечественных учреждений, удалось получить наиболее крупную выборку больных протоковым раком ГПЖ, которым проводилась операция в объеме МВО с ПДР. Как нам известно, на настоящий момент это наиболее крупный опыт, представленный в литературе. Причем, из исследования исключены все больные с четвертой стадией опухоли, при так называемом олигометастатическом протоковом раке ГПЖ.

Первый вопрос, который был поставлен, определить переносимость данных операций. Ранее было отмечено, что МВО значительно ухудшают ближайшие показатели хирургического лечения больных протоковым раком ГПЖ. Послеоперационные осложнения развиваются в 75% случаев, летальность достигает 10% [235, 237]. Также было показано, что ПДР с резекцией толстой кишки чаще сопровождается несостоятельностью швов кишечных анастомозов, достигающих 5% [235]. Несостоятельность швов кишечных анастомозов в нашем исследовании развилась у одного больного (3,8%). Общая частота послеоперационных осложнений и летальности составила 61,9% и 6,3%, соответственно.

В целом, по результатам удалось показать, что ближайшие результаты МВО с ПДР при раке ГПЖ сопоставимы с ПДР в стандартном объеме. Мы считаем, что вполне обоснованно говорить о приемлемой переносимости без достоверного ухудшения послеоперационных показателей при выполнении в специализированных центрах.

Одним из вопросов диссертации было изучение влияния МВО при ПДР на отдаленные результаты больных протоковым раком головки поджелудочной железы. В представленных

систематических обзорах было показано, что резекция смежных органов не влияет на ОВ [235, 237]. В нашем исследовании показатели выживаемости больных после МВО с ПДР были достоверно ниже, чем в группе ПДР. Учитывая то, что пациенты в группе ПДР значимо чаще получали НАХТ, на первом этапе нами было исключено её влияние на выживаемость. Тогда как при погранично-резектабельном раке рака ГПЖ эффективность НАХТ считается доказанной, то ее проведение при резектабельной форме опухоли продолжает быть предметом дискуссии [309,323]. По результатам нашего исследования было установлено, что медиана ОВ больных раком ГПЖ были значимо хуже в группе МВО с ПДР по сравнению с группой ПДР (22 месяца (95% ДИ:13–30) против 33 (95% ДИ:31–39),  $p=0,001$ ). При изучении роли НАХТ было выявлено, что она не улучшает показатели выживаемости (HR 1,141; (95% ДИ: 0,83–1,55),  $p=0,4$ ). Очевидно, что лучшая выживаемость у больных в группе ПДР не была обусловлена более частым проведением в этой группе периоперационной химиотерапии.

АХТ является одним из основных факторов, определяющих отдаленные результаты при протоковом раке ГПЖ [51]. В нашем исследовании также было подтверждено, что АХТ достоверно увеличивала выживаемость больных в обеих группах, а ее отсутствие было негативным фактором прогноза. При проведении АХТ показатели пятилетней ОВ, медианы ОВ в обеих группах были сопоставимы. Пятилетняя ОВ у больных с АХТ в группе МВО с ПДР была 13,3% (95% ДИ:1,2–39,9) и 19,4% (95% ДИ:8,8–33,1) у пациентов с АХТ в группе ПДР, медиана ОВ составила 30 месяцев (95% ДИ:16–36) и 35 (95% ДИ:32–39), соответственно, ( $p=0,108$ ). Риски летальности больных в группе ПДР в отдаленном периоде – HR 0,65; 95% ДИ (0,39–1,07),  $p=0,09$ . С учетом полученных данных обоснованно предположить, что МВО с ПДР при протоковом раке ГПЖ при проведении АХТ достоверно не ухудшает отдаленные результаты по сравнению с больными, которые перенесли ПДР в стандартном объеме. Также многофакторный анализ определил факт проведения АХТ как единственный независимый предиктор, существенно улучшающий показатели ОВ ( $p<0,001$ ).

Инвазия ВВ/ВБВ является неблагоприятным фактором ОВ при протоковом раке ГПЖ [353]. В нашем исследовании при инвазии опухоли ВВ/ВБВ существенно снижались показатели выживаемости, хотя в многофакторном анализе ее достоверная роль в прогнозе на ОВ не подтвердилась.

Клиническая значимость уровней маркеров Са 19-9 (HR 1,001; 95% ДИ (1,0–1,002),  $p=0,02$ ) и РЭА (HR 1,12; 95% ДИ (1,01–1,24),  $p=0,028$ ) подтверждена во многих исследованиях, особенно при оценке распространенности опухоли и прогнозе выживаемости [279]. В нашем исследовании повышение уровня обоих маркеров имело достоверное негативное влияние на показатели общей выживаемости у больных в группе МВО с ПДР.

Хирургическое лечение больных раком ГПЖ с изолированными в печени солитарными или единичными метастазами в печени как компонента комбинированного лечения остается предметом дискуссий, противников которого заметно больше, чем сторонников. Однако, показано, что у части больных после ПДР с удалением метастазов можно значительно улучшить показатели выживаемости при комбинации с лекарственной противоопухолевой терапией [206, 319, 351].

В крупном ретроспективном исследовании лечения больных ( $n=137$ ) раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени было показано, что проведение хирургического лечения существенно улучшает медиану ОВ по сравнению с пациентами, получившим только химиотерапию (15,6 месяцев против 8,1 месяцев,  $p<0,001$ ) [319].

S. Satoi et al. провел подробный анализ и разработал критерии отбора больных олигометастическим раком ГПЖ для проведения хирургического лечения. Автору удалось добиться впечатляющих показателей медианы ОВ в 36,7 (95% ДИ: 19,0–84,8) месяцев в группе пациентов с конверсионной операцией (повторная операция после ранее проведенной пробной лапаротомии и системной химиотерапии), тогда в группе больных только с химиотерапией она составила 9,9 (95% ДИ: 8,3–10,9) месяцев ( $p<0,001$ ) [206].

В подгруппе наших больных раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени, которым проводилась АХТ, мы выявили значимое улучшение медианы ОВ по сравнению с пациентами без АХТ (13 против 6 месяцев,  $p=0,006$ ). У больных после проведения адъювантной химиотерапии достигнута общая трехлетняя общая выживаемость – 11,5%. АХТ в 9,3 раза уменьшала риски летальности от прогрессирования болезни по сравнению с больными, не получавшими АХТ (HR 0,107 (95% ДИ 0,023–0,509),  $p=0,005$ ). В свое исследование нам не удалось подобрать сопоставимую группу больных с олигометастическим РПЖ, которые получали бы только лекарственную химиотерапию, так как они заведомо были более прогностически худшими. Однако известно, что медиана ОВ у таких больных составляет от 3,4 до 9,9 месяца [206, 319].

Важной видится роль периоперационной лекарственной противоопухолевой терапии. Так как ряд исследователей обоснованно считают, что положительная динамика на фоне ее проведения со стороны первичной опухоли и ее метастатических проявлений должна быть одним из решающих критериев отбора на хирургическое лечение [249].

Среди наших оперированных больных частота проведения периоперационной химиотерапии была низкой – 9,5%. Одному из двух больных проводилась 6 курсов ПХТ по схеме FOLFIRINOX, а второму 2 курса GemCap. Такая низкая частота, прежде всего, объясняется тем, что больных были рентгеноотрицательные метастазы, а первичная опухоль была резектабельной. Выявленные метастазы во время операции имели солитарный или единичный

характер, учитывая это и малые размеры очагов, было решено выполнить ПДР с резекцией печени.

Весь представленный мировой опыт хирургического лечения больных олигометастатическим раком ГПЖ представляет собой совокупность ретроспективных исследований, что вполне объясняется отношением онкологов к данной опухоли, имея в виду ее агрессивный характер и химиорезистентность. На сегодняшний день нет проспективных исследований по данному вопросу. Обобщая итог можно утверждать, что основополагающим для проведения проспективного исследования является разработка критериев для проведения хирургического лечения. В основе данных критериев вероятно должна быть оценка течения болезни на фоне проводимой периоперационной химиотерапии [351]. Возвращаясь к нашим больным, хочется отметить то, что схемы АХТ у них были не самыми эффективными на сегодняшний день, в ином случае можно было рассчитывать на лучшие показатели выживаемости [149, 154]. Таким образом, можно рассчитывать на улучшение отдаленных результатов комбинированного лечения больных раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени при использовании современных схем периоперационной и адъювантной химиотерапии.

Анализируя ретроспективно наш опыт хирургического лечения больных раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени, прежде всего хотелось установить то, что ПДР с резекцией печени у данных пациентов не ухудшает непосредственные исходы по сравнению с ПДР в стандартном объеме по поводу протокового рака ГПЖ. А возможность достижения трехлетней ОВ и медианы ОВ в 17 месяцев у больных столь агрессивной опухолью, как протоковый рак может говорить о том, что у некоторых пациентов проведение ПДР с резекцией печени по поводу рака ГПЖ с изолированными метастазами имеет право быть. По нашему мнению это может быть аргументом, для проведения спланированных проспективных исследований.

Данное обстоятельство является чрезвычайно важным на фоне действующих клинических рекомендаций, так как они на сегодняшний день полностью исключают такую возможность [34]. Дополнительными аргументами для проведения исследования о эффективности комбинированного лечения, включающего ПДР с резекцией печени являются:

- 1) гистотип – рак протокового типа ГПЖ, при котором отмечается наименьшая частота осложнений после операции, чем после ПДР по поводу других опухолей периапулярной зоны;
- 2) качество жизни и осложнения со стороны первичной опухоли, так как проведение ПДР предупреждает такие три основные грозные проявления опухоли, как рецидивирующая желтуха, высокая кишечная непроходимость и кровотечение из ДПК.

Сложным видится вопрос разработки критериев олигометастатического рака ГПЖ, так как на сегодняшний день в профессиональном сообществе нет единого понимания данного

термина. Есть мнение, что таковым можно назвать рак ГПЖ, когда количество метастазов в печени не превышает четырех, а исходное значение СА 19-9 не превышает 1000 Ед/мл в крови. [314]. Другими авторами было предложено считать олигометастатическим раком ГПЖ опухоль, когда исходное значение СА 19-9 не превышает 2000 Ед/мл, а количество узлов в печени до четырех с максимальным размером 5 см [249].

Было установлено, что позитивными факторами, влияющими на показатели выживаемости у больных раком ГПЖ с изолированными метастазами в печени, являются: нормализация уровня СА 19-9 в крови, ноль баллов по шкале Глазго, уменьшение диаметра первичной опухоли на фоне проводимой не менее восьми месяцев химиотерапии и выполнение конверсионной операции [351].

Все перечисленные исследования носят ретроспективный характер, в них изучался широкий спектр показателей, на основании которых предложены весьма разные критерии олигометастатического РПЖ.

Высокая дифференцировка опухоли, операция R0 на поджелудочной железе и печени, проведение адъювантной системной химиотерапии были позитивными факторами общей выживаемости у больных раком ГПЖ в нашем исследовании. Дополнительно хочется отметить, что прослеживалась тенденция влияния степени дифференцировки и при G1 медиана ОВ достигла 17 месяцев.

Безусловно, изучение молекулярно-генетических особенностей РПЖ является одним из перспективных направлений. Объединение клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик позволит более точно подойти к вопросу определения олигометастатического РПЖ [72, 120, 166, 330]. Необходимо проведение проспективных многоцентровых исследований, в том числе для определения роли Са 19-9 и физического статуса пациента.

Далее обсудим результаты лечения больных старческого возраста.

С учетом старения населения России актуальность изучения результатов таких травматичных вмешательств как ПДР, в том числе составе МВО видится крайне актуальной. В данном исследовании отмечается высокая частота послеоперационной летальности у пациентов данной возрастной категории, что соответствует мировым литературным данным. Хочется отметить, в данной диссертации представлен наиболее большой опыт ближайших и отдаленных результатов ПДР, в том числе в составе ПДР у больных старческого возраста.

Безусловно, что онкологическая целесообразность и обоснованность ПДР в старческом возрасте должны быть «краеугольным камнем», которые должны оправдать высокие риски осложнений и летальности. С этой целью был проведен анализ отдаленных результатов лечения больных протоковым раком ГПЖ, по результатам которого было установлено, что медиана ОВ

и пятилетняя ОВ у больных протоковым раком поджелудочной железы старческого возраста составили 23 месяца и 17,8%, соответственно. Данные показатели полностью соответствуют мировым литературным данным выживаемости всех леченных больных раком ГПЖ [188].

Как ранее сообщалось, эффективность, и необходимость периоперационной химиотерапии при протоковом раке ГПЖ у больных остается предметом дискуссий. Если при погранично-резектабельной форме опухоли проведение НАХТ целесообразно, то при резектабельном раке ее назначение воспринимается противоречиво и чаще трактуется отрицательно [309, 323]. У 29,7% больных в нашем исследовании, не смотря на старческий возраст, была проведена периоперационная химиотерапия. По результатам анализа нам удалось показать, что НАХТ не увеличила показатели выживаемости. Скорее даже было отмечено ее отрицательное влияние, которое заключалось в том, что у больных после периоперационной химиотерапии показатели выживаемости были хуже, и общая 5-летняя выживаемость после ее проведения не была достигнута. Можно предположить, что причиной этому явлению была низкая частота проведения АХТ после ранее проведенной периоперационной химиотерапии. Из всех больных, получивших НАХТ, только у 27,2% удалось провести АХТ. В итоге было установлено, что периоперационная химиотерапия у больных старческого возраста статистически значимо снижает вероятность проведения АХТ (0,2 COR; 95% ДИ (0,04 – 0,9),  $p=0,046$ ).

АХТ играет ключевую роль после хирургического лечения для достижения лучших показателей общей выживаемости. Эффективность АХТ в настоящее время не вызывает сомнений [104]. В нашем исследовании по результатам исследования было установлено, что адъювантная химиотерапия является независимым позитивным предиктором общей выживаемости больных протоковым раком ГПЖ старческого возраста. Полученные результаты правомочно позволяют говорить о том, что роль АХТ в старческом возрасте является более значимым, чем периоперационная химиотерапия. Таким образом, назначение НАХТ у больных протоковым раком ГПЖ в старческом возрасте должно быть строго у определенных пациентов. Это может быть «почвой» для проведения дальнейших исследований.

При сравнительном анализе показателей выживаемости в зависимости от объема операции (МВО с ПДР против ПДР) у больных старческого возраста статистически значимых различий получено не было ( $p=0,282$ ).

Обсуждение результатов лечения рака почки и его метастазов в головке поджелудочной железы.

В изучении роли ПДР по поводу рака почки первым вопросом, на который необходимо было дать ответ – это переносимость данных оперативных вмешательств. В диссертации рассматривались операции, выполняемые по поводу первичного рака почки ( $n=6$ ), а также ее

метахронных метастазов в головке поджелудочной железы (n=18), в том числе был случай метахронно-синхронных метастазов в ГПЖ и печени. У 15 из 18 больных с метахронными метастазами в ГПЖ операции выполнялись в объеме ПДР, а у трех МВО с ПДР. У трех из 6 больных первичным раком почки выполнялась МВО с ПДР по поводу местнораспространенной опухоли почки (ПДР + нефрэктомия), у остальных 3 – по поводу ПМСО (ПДР + нефрэктомия у двоих, ПДР + резекция почки у одного). ПДР является операцией выбора при лечении больных опухолями периапулярной зоны. Данные операции, даже в стандартном объеме, сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений (до 60%) при этом уровень летальности в специализированных центрах составляет 3 – 6% [251]. Осложнения со стороны культи поджелудочной железы (панкреонекроз, панкреатический свищ, несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза) являются определяющими непосредственные исходы ПДР. Данные осложнения в значительной степени обусловлены характеристиками поджелудочной железы. Было показано, что диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм и «мягкая» паренхима органа являются главными независимыми факторами развития данных осложнений [143].

В нашем исследовании обращает на себя внимание высокая частота послеоперационных осложнений и летальности: 75% и 12,5%, соответственно у больных (n=24), оперированных по поводу, как первичной опухоли почки, так и ее метахронных метастазов в головке поджелудочной железы. При этом, у 12 (50%) больных развились осложнения класса 3 и выше по Clavien-Dindo. Данные результаты объясняются тем, что у 22 (91,7%) больных была «мягкая» железа, а медиана диаметра панкреатического протока составила 0,2 см (0,2 – 0,3). Все это обусловило высокую частоту осложнений со стороны культи поджелудочной железы. Так, в послеоперационном периоде, среди всех оперированных, несостоятельность ПДА установлена у четырех (16,7%) и панкреатический свищ развился у девяти (37,5%) пациентов. Осложнения со стороны культи поджелудочной железы у двух (66,7%) из трех умерших больных стали причиной послеоперационной летальности.

По нашему мнению, полученные непосредственные исходы ПДР по поводу рака почки, прежде всего, должны иметь весомый аргумент в плане их онкологической обоснованности.

Ранее было показано, что прогноз при РП с метастазами в ПЖ благоприятный по сравнению с метастазами в других органах [91]. Данный факт был объяснен различными биологическими свойствами РП, которые обуславливают тропность опухолевых клеток к паренхиме ПЖ и их изолированный характер, то есть относительно редкое сочетание с экстрапанкреатическими метастазами [311]. В нашем исследовании ни у одного больного с метастазами в ПЖ не было экстрапанкреатических очагов на момент лечения.



Отдаленные результаты лечения наших больных с метакронными метастазами рака почки в головке ПЖ выглядят убедительными: медиана общей выживаемости – 72 месяца (95% ДИ: 30,00 –  $\infty$ ), общая пятилетняя выживаемость 68,6% (21,3 – 91,2), общая восьмилетняя выживаемость 34,3% (1,4 – 76,5). Полученные показатели выживаемости в целом говорят об онкологической обоснованности данных операций.

Полученные нами отдаленные результаты соответствуют литературным данным. Sellner F. et al. (2023) в одном из последних и крупных метаанализов привел следующие результаты выживаемости после хирургического лечения по поводу изолированных метастазов РП в ПЖ: общая пятилетняя выживаемость – 75,7%, 10-летняя – 48,4%. [301]. Jaen-Torrejımeno I. et al. (2020), был проведен наиболее крупный систематический обзор результатов лечения 354 пациентов с метастазами рака почки в ПЖ [221]. За время наблюдения у 11,8% больных диагностированы рецидивы в поджелудочной железе, у 44,8 % диагностированы экстрапанкреатические метастазы, а пятилетняя общая выживаемость составила – 53,9% [221]. Повторные метастазы в поджелудочной железе среди наших больных были в одном (5,5%) случае, а в других органах диагностированы у двух (11,1%).

Blanco-Fernandez et al. (2022), показал, что у 60,9% оперированных по поводу метастазов в ПЖ развились осложнения. Послеоперационная летальность составила 3,5%. Однако следует отметить, что этот показатель летальности с учетом всех видов операций на ПЖ. Показатели 1, 3 и 5-летней общей выживаемости составили 96 %, 88 %, и 83 %, соответственно [219].

Котельников А.Г. с соавт. представили отечественные данные результатов хирургического лечения больных резектабельными метастазами светлоклеточного РП в разные отделы ПЖ. Медиана общей выживаемости составила 82 месяца [14].

Swartz L. et al. (2014) обнаружил, что поражение парапанкреатических лимфатических узлов раком почки отмечено у 27 % больных с метастазами РП в ПЖ, что сильно расходится с данными других исследований [168]. В нашем исследовании поражений лимфатических узлов панкреатодуоденальной зоны выявлено не было.

В эру развития лекарственной противоопухолевой терапии, в том числе при раке почки, необходимо остановиться на ее роли в лечении метастазов в ПЖ. В нашем исследовании только у двоих проводилась лекарственная терапия (у одного – химиотерапия, у одного – иммунотаргентная терапия), что не дает подробно анализировать их эффективность.

Однако, следует отметить, что РП с метастазами в ПЖ обладает высокой чувствительностью к антиангиогенной терапии и резистентен к лечению ингибиторами контрольных точек иммунитета [222]. Объяснить это можно тем, что РП с метастазами в ПЖ характеризуется низким содержанием воспалительного компонента и обильным кровоснабжением, высоким содержанием ангиогенных факторов [36, 57, 222].

Данное обстоятельство вносит значительные ограничения прогностической модели IMDC (D.Heng 2010) для РП с метастазами в ПЖ и эта модель не может быть применена у данных больных. Причина в том, что некоторые переменные этой модели отражают воспаление (тромбоцитоз, анемия, нейтрофилез и низкая работоспособность), которое более характерно для опухолей почек с воспалительным подтипом [270]. По данной причине результаты применения данной модели не были представлены в нашем исследовании.

Роль лекарственной терапии в лечении больных РП с метастазами в ПЖ изучена недостаточно, в отличие от хирургических методов лечения. Вероятно, это обусловлено тем, что данные больные относительно редки и большинство публикаций посвящено исследованию опыта лечения на протяжении длительного периода, когда фармакотерапия рака почки была значительно ограничена, а новые лекарства из группы таргетных и иммунных препаратов появились относительно недавно [222].

Shaya J.A. et al. (2021), установил, что достоверное улучшение общей выживаемости у больных с метастазами РП в ПЖ было в группе анти-VEGF терапии, по сравнению с цитокиновой терапией. Наилучший эффект от антиангиогенной терапии наблюдается в случае ее назначения в качестве первой линии [272]. Также не изучена роль и эффективность лекарственной терапии, как самостоятельного метода лечения при изолированных резектабельных метастазах в ПЖ [181, 318].

Учитывая высокую частоту осложнений, казалось бы, следует рассмотреть вопрос возможности атипичных экономных резекций в лечении метастазов РП в ПЖ. Однако такой подход подвергается сомнению, так как есть обоснованное мнение о более высоком риске рецидива и ухудшения показателей выживаемости [138, 168].

**Обсуждение результатов главы 6.** По результатам данной главы решена 6 задача диссертационного исследования. Достижение хорошего качества жизни онкологических больных в настоящее время занимает важное место в противоопухолевой терапии, особенно после хирургических вмешательств. Последние два десятилетия значительно увеличилось количество исследований по изучению качества жизни после ПДР [78]. Однако, из доступных источников нами не было найдено исследований по изучению осложнений позднего послеоперационного периода и качества жизни после МВО с ПДР. Это побудило нас провести данное исследование.

Качество жизни, как правило, определяется с помощью специальных опросных форм, которые заполняют сами пациенты, на основании своих субъективных ощущений [131]. Наиболее распространенными формами являются EORTC QLQ-C30 и QLQ-PAN26, которые используются в комбинации [131]. Мы в своем исследовании остановились на данных анкетах.

Рекомендуется проводить опрос по влиянию операции на качество жизни до выполнения оперативного вмешательства с последующим регулярным опросом через 1, 2, 3, 6, 12 месяцев и далее 1 раз в год [275]. Известно, что наиболее негативные последствия в течение первого года от оперативного лечения являются преходящими, тогда как по прошествии 1-го года изменения носят устойчивый характер и сохраняются на протяжении всего периода наблюдения. Естественно – при отсутствии прогрессирования заболевания. [131]. Принимая данный факт и учитывая ретроспективный характер нашего исследования, мы решили изучить качество жизни у больных после одного года от даты операции.

Brown J.et al. (2020) при анализе поздних осложнений в отдаленном периоде после ПДР установил, что у 31,5% больных развивались те или иные осложнения. Из 776 больных в нашем исследовании осложнения в отдаленном периоде зафиксированы у 170 пациентов (21,9%). При этом в группе МВО с ПДР осложнения встречались чаще (26,2% против 20,1%,  $p=0,059$ ), но различия не были достоверными [167].

Самым частым осложнением ПДР в позднем периоде является сахарный диабет как проявление эндокринной недостаточности поджелудочной железы и требует лекарственной коррекции уровня сахара в крови. По данным систематического обзора Vock E. et al, частота впервые выявленного сахарного диабета после ПДР составляет 12-20% [163]. В нашем исследовании общая частота сахарного диабета составила 83/693 (11,9%), при этом он чаще встречался в группе МВО с ПДР (15,9% против 10,8%), однако различия не были статистически значимыми.

Алиментарная недостаточность (снижение массы тела более 10% за последние 6 месяцев) после ПДР является одним из клинических признаков экзокринной недостаточности поджелудочной железы, при исключении прогрессирования опухоли. Pathanki A.M.et al. (2020), в метаанализе показал, что при лабораторном исследовании с помощью различных тест-систем признаки экзокринной недостаточности после ПДР выявляются до 93% случаев [217]. Алиментарная недостаточность клинический признак экзокринной недостаточности поджелудочной железы (если нет прогрессирования опухоли) [202].

Было показано, что снижение веса тела является неблагоприятным фактором, влияющим на показатели выживаемости при злокачественных опухолях, в то время как заместительная терапия ферментами – благоприятным [211]. Снижение веса и алиментарная недостаточность могут вызвать значительные трудности проведения адъювантной химиотерапии, что неблагоприятно сказывается на показателях выживаемости [273, 292].

В нашем исследовании алиментарная недостаточность через год после операции наблюдалась у 10,3% больных в группе МВО с ПДР и 3% в группе ПДР, разница оказалась статистически достоверной ( $p<0,001$ ). Значимая разница, вероятно, обусловлена тем, что в

группе МВО с ПДР операция комбинировалась, в том числе с резекцией тонкой кишки, толстой кишки, гастрэктомией, что считается дополнительным фактором нарушения пищеварения и всасывания и возможной алиментарной недостаточности [247]. Алиментарная недостаточность, по нашему мнению, объясняет высокую частоту отеочно-асцитного синдрома в группе МВО с ПДР (7,3 % против 0,8%,  $p<0,001$ ).

Билиарные осложнения после ПДР по данным Ito T. et al. (2020) встречаются до 3,8% случаев и связаны со стриктурой билиодигестивного анастомоза или камнеобразованием в желчевыводительной системе [155]. В нашем исследовании у больных в группе МВО с ПДР чаще развивался холангит (7,3 % против 2,5%,  $p=0,003$ ), разница оказалась статистически достоверной. Было показано, что узкий общий печеночный проток (менее 4 мм) является независимым фактором развития билиарных осложнений в позднем послеоперационном периоде [155]. В нашем исследовании в группе МВО с ПДР достоверно реже встречалась исходная механическая желтуха (48,1% против 67,2%,  $p<0,001$ ), что коррелирует с меньшим расширением желчевыводящих протоков и объясняет относительно высокую частоту билиарных осложнений в данной группе больных.

В своем исследовании мы сравнили качество жизни больных после МВО с ПДР и ПДР без резекции смежных органов. Ранее подобного сравнительного анализа не проводилось. Больные после МВО с ПДР значимо хуже оценивали свое общее состояние здоровья (58 (58 – 58) против 66 (58 – 66),  $p<0,001$ ), что вероятно, прежде всего, обусловлено тем, что у пациентов данной группы достоверно более были выражены явления нарушений физических функций (79,5 (73 – 89) против 86 (73 – 93),  $p=0,04$ ), более выражен уровень общей слабости (22 (22 – 33) против 11 (11 – 22),  $p<0,001$ ) и слабости в руках и ногах (16 (16 – 16) против 0 (0 – 16),  $p<0,001$ ). Значимые различия в физических функциях и уровне слабости связаны с тем, что в группе МВО с ПДР достоверно чаще наблюдались явления алиментарной недостаточности (10,3% против 3%,  $p<0,001$ ). Данный факт, по нашему мнению, требует назначения не только ферментной заместительной терапии, но проведения дополнительных мер нутритивной поддержки для больных после мультивисцеральных панкреатодуоденальных резекций.

**Решение 7 задачи** исследования является обобщающим итогом всех полученных результатов в каждой главе данной диссертации и подробно сформулировано в виде практических рекомендаций.

Таким образом, резюмируя полученные результаты, **показаниями** к выполнению панкреатодуоденальных резекций в составе мультивисцеральных операций следует считать:

1. Резектабельный рак ободочной кишки с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны.

2. Резектабельный рак желудка с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны у больных, которым возможно проведение противоопухолевой системной терапии, без которой выполнение мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией нецелесообразно с онкологических позиций. Оценка в класс 1-2 по шкале ASA является критерием отбора на данную операцию.

3. Резектабельный рак головки поджелудочной железы с распространением на смежные органы, в том числе у больных старческого возраста.

4. Метакронные метастазы рака почки в головке поджелудочной железы.

5. Первично-множественные синхронные новообразования, сочетающие злокачественные опухоли органов периампулярной зоны и других локализаций.

6. Нейроэндокринные опухоли головки поджелудочной железы с метастазами в печени, включая изолированные метастазы в печени, которые – по особым показаниям – даже не могут быть удалены полностью синхронно с первичной опухолью.

7. Первичный резектабельный билиарный рак любой локализации (внутрипеченочные желчные протоки, проксимальный отдел внепеченочных желчных протоков, желчный пузырь) с вовлечением органов панкреатодуоденальной зоны, требующий выполнения панкреатодуоденальной резекции, наряду с удалением первичной опухоли в виде резекции печени любого объема.

8. Резектабельный рак правой почки или забрюшинная внеорганный опухоль с инвазией органов панкреатодуоденальной зоны

**Сомнительной с онкологических позиций** следует считать панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций в следующих случаях.

1. Протоковый рак головки поджелудочной железы с распространением на ободочную кишку или ее брыжейку при убедительных признаках опухолевой инвазии воротной и/или верхней брыжеечной вены.

2. Протоковый рак головки поджелудочной железы с изолированными резектабельными метастазами в печени, где среди показаний к хирургическому лечению должны быть: высокая степень дифференцировки первичной опухоли, возможность выполнения R0 резекции на поджелудочной железе и печени, проведение неоадьювантной химиотерапии, обеспечивающей стойкий контроль опухолевого процесса. В том и другом случае необходимы дополнительные проспективные исследования.

**Противопоказанием** к выполнению радикальной панкреатодуоденальной резекции, в том числе в составе мультивисцеральных операций, следует считать возраст больного 79 лет и старше в виду непереносимых непосредственных исходов операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ многолетнего клинического опыта панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций по поводу рака различных локализаций двух крупных отечественных онкологических центров, включающий 251 больного, позволил получить целый пласт новых знаний о переносимости больными этих операций и определить показания к их выполнению.

Было показано, что панкреатодуоденальная резекция в 23 % случаев может носить комбинированный мультивисцеральный характер. Пациенты, которым выполняется панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций, достоверно чаще оцениваются в 2-3 балла по шкале ECOG ( $p < 0,001$ ), что, прежде всего, обусловлено осложненным течением опухоли. Это, в свою очередь, в основном объясняет низкую частоту неоадьювантной химиотерапии в указанной группе онкологических больных.

По результатам исследования удалось показать, что панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций сопровождается сопоставимым уровнем послеоперационных осложнений ( $\text{Clavien-Dindo} \geq 3$ ) и летальности, по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией без резекции смежных органов (38,6% против 36,9%,  $p = 0,19$  и 7,2% против 5,9%,  $p = 0,46$ , соответственно) при их выполнении в условиях специализированных центров.

Установлено, что такие клиничко-функциональные характеристики, как ожирение ( $p = 0,026$ ), постинфарктный кардиосклероз ( $p = 0,008$ ) достоверно повышают риск послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo, а старческий возраст ( $p = 0,026$ ) и наличие сахарного диабета ( $p = 0,002$ ) значимо повышают вероятность летального исхода. «Мягкая» консистенция поджелудочной железы ( $p < 0,001$ ) и диаметр панкреатического протока менее 0,3 см ( $p = 0,01$ ) являются основными негативными факторами, определяющими непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций.

По результатам проведенного исследования удалось доказать, что локализация и гистогенез опухоли являются факторами риска послеоперационных осложнений и летальности среди перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций. Операции по поводу протокового рака головки поджелудочной железы характеризуются достоверно меньшим уровнем осложнений со стороны культи поджелудочной железы, тогда как по поводу рака общего желчного протока (AOR 5,9; 95% ДИ (1,4–24,6),  $p = 0,015$ ), метастатических опухолей головки поджелудочной железы (AOR 4,7; 95% ДИ (1,06–21,0),  $p = 0,041$ ), рака желудка (AOR 2,8; 95% ДИ (1,048–7,691),  $p = 0,04$ ) они сопровождаются значимо

высоким риском панкреатического свища, по поводу рака общего желчного протока – риском несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза (AOR 7,8; 95% ДИ (1,7–35,05),  $p=0,007$ ), по поводу метастатических опухолей головки поджелудочной железы – риском послеоперационной летальности (AOR 9,7; 95% ДИ (1,79–52,8)  $p=0,008$ ).

Было показано, что непосредственные исходы мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией значимо зависели от характера и объема вмешательства. Так, панкреатодуоденальная резекция с гемигепатэктомией сопровождалась высокой частотой послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo – 85,7%, повышенным риском желудочного язвенного кровотечения (ОШ 6,4; 95% ДИ: 1,2–33,5) и летальности – 14,3%. Панкреатодуоденальная резекция с резекцией печени меньшего объема сопровождается высоким риском внутрибрюшных абсцессов – 10% ( $p=0,009$ ). Панкреатодуоденальная резекция с субтотальной дистальной резекцией желудка (гастрэктомией) сопровождается высоким риском послеоперационной пневмонии – 16,1% ( $p<0,001$ ).

Было установлено, что панкреатодуоденальная резекция с резекцией ободочной кишки по поводу рака ободочной кишки сопровождается сопоставимым уровнем послеоперационной летальности по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией без резекции смежных органов (5,9% против 7,1%,  $p=0,738$ , 95% ДИ: 0,367–4,119), а по поводу опухолей внекишечной локализации (опухоли головки поджелудочной железы и органов периампулярной зоны, желудка) характеризуется достоверно более высоким уровнем послеоперационной летальности – выше в 3,7 раза, по сравнению с перенесшими панкреатодуоденальную резекцию в стандартном объеме – 18,9% против 5,9% ( $p<0,001$ ).

Одним из главных вопросов исследования было показать онкологическую обоснованность данных операций у больных раком желудка с инвазией органов периампулярной зоны, так как в настоящее время звучат противоречивые мнения о их целесообразности, прежде всего с точки зрения отдаленных результатов. По результатам исследования удалось доказать, что класс 3 по шкале ASA (HR 3,04; 95% ДИ (1,04 – 8,81),  $p=0,04$ ) и проведение адъювантной химиотерапии (HR 0,18; 95% ДИ (0,05 – 0,65),  $p=0,009$ ) являются независимыми факторами отдаленного прогноза у больных раком желудка после мультивисцеральной операции с панкреатодуоденальной резекцией. У пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, медиана общей выживаемости и общая пятилетняя выживаемость были выше после мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией, чем после мультивисцеральных операций без панкреатодуоденальной резекции – с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки (37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64) против 17 (95% ДИ: 12 – 29) и 50% (13,7 – 78,5) против 6,7 % (1,2 – 19,1), соответственно,  $p=0,014$ ). Выполнение мультивисцеральных операции без панкреатодуоденальной резекции у

больных, даже получивших адъювантную химиотерапию, было негативным прогностическим фактором (HR 3,14; 95% ДИ (1,1 – 8,9),  $p=0,032$ ). Таким образом, у больных раком желудка класса 1 по шкале ASA и при проведении противоопухолевой лекарственной терапии данные операции выглядят обоснованными с онкологической позиции.

Оказалось, что мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией по поводу рака ободочной кишки с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны являются независимым позитивным прогностическим фактором общей выживаемости (HR 0,36; 95% ДИ (0,14 – 0,86),  $p=0,023$ ). По сравнению с мультивисцеральными операциями с резекцией двенадцатиперстной кишки и/или головки поджелудочной железы, позволяют снижать риск локорегионарного рецидива, (12,1% против 41,9%,  $p=0,005$ ), значимо увеличивать общую пятилетнюю выживаемость (42,1%, (95% ДИ:17,2–65,4) против 26,4% (95% ДИ:11,8–43,6), медиану общей выживаемости (44 месяца (95% ДИ: 26– $\infty$ ) против 13 месяцев (95% ДИ:10–31),  $p=0,005$ ), соответственно.

Было установлено, что факт выполнения панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций у больных протоковым раком головки поджелудочной железы является негативным фактором общей (HR 1,63; 95% ДИ (1,05–2,55),  $p=0,028$ ) и безрецидивной выживаемости (HR 1,952; 95% ДИ (1,073–3,548),  $p=0,028$ ). Проведение адъювантной химиотерапии является независимым позитивным фактором выживаемости (HR 0,26; 95% ДИ (0,11 – 0,59),  $p=0,001$ ), позволяющим достичь сопоставимой общей пятилетней выживаемости и медианы общей выживаемости, по сравнению с больными протоковым раком головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов (13,3% (95% ДИ:1,2 – 39,9) против 19,4% (95% ДИ:8,8 – 33,1) и 30 месяцев (95% ДИ:16 – 36) против 35 (95% ДИ:32 – 39),  $p=0,108$ , соответственно).

Важным видятся результаты мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией и сосудистыми вмешательствами, так как ранее данный вопрос в доступных источниках не освещался. Было показано, что инвазия воротной и/или верхней брыжеечной вены при протоковом раке головки поджелудочной железы среди перенесших панкреатодуоденальную резекцию с резекцией вовлеченных сосудов в составе мультивисцеральных операций является независимым негативным фактором отдаленного прогноза (HR 0,448; 95% ДИ (0,240–0,838),  $p=0,012$ ). Медиана общей выживаемости у данных больных, по сравнению с группой панкреатодуоденальной резекции с резекцией венозных сосудов, но без резекции смежных органов, была ниже (13 месяцев (95% ДИ: 7–22) против 31 месяц (95% ДИ: 20–39)), а пятилетняя общая выживаемость не была достигнута, тогда как в группе сравнения она составила 11,5% (1,2–34,8),  $p=0,020$ . Резекция ободочной кишки, которая сопровождается сосудистое вмешательство в составе мультивисцеральной операции по поводу



протокового рака головки поджелудочной железы, также является негативным фактором прогноза ( $p=0,015$ ).

Установлена онкологическая обоснованность панкреатодуоденальной резекции, в том числе в составе мультивисцеральных операций по поводу метакронных метастазов рака почки в головке поджелудочной железы – медиана общей выживаемости, общая пятилетняя выживаемость и общая восьмилетняя выживаемость составили: 72 месяца (95% ДИ: 30,00– $\infty$ ), 68,6% (21,3–91,2) и 34,3% (1,4–76,5), соответственно.

Весьма интересными представляются результаты комбинированного лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы с изолированными или единичными метастазами в печени. Адьювантная химиотерапия (HR 0,107 (95% ДИ 0,023–0,509),  $p=0,005$ ) и степень радикальности операции R1 (OR 9,9 (95% ДИ 1,58–63,09),  $p=0,014$ ) и R2 (OR 8,5 (95% ДИ 1,17–62,83),  $p=0,034$ ) – независимые факторы отдаленного прогноза. Отмечена тенденция влияния степени дифференцировки первичной опухоли на показатели выживаемости ( $p=0,08$ ). Медиана общей выживаемости при G1 составила 17 (95% ДИ 6–32) месяцев, в подгруппе G2 – 11 (95% ДИ 6–16) месяцев, в подгруппе G3 – 6 (95% ДИ 5–12) месяцев. По результатам исследования удалось показать, что при высокодифференцированном (G1) протоковом раке головки поджелудочной железы с солитарными или единичными метастазами в печени, спредварительной оценкой возможности R0 резекции со стороны поджелудочной железы и проведения системной химиотерапии, возможно, рассмотреть выполнение панкреатодуоденальной резекции с удалением всех очагов в печени.

Онкологическая обоснованность панкреатодуоденальной резекции, в том числе составе мультивисцеральных операций, у больных протоковым раком головки поджелудочной железы старческого возраста выглядит убедительной. Данные операции позволяют добиться сопоставимых показателей пятилетней выживаемости (17,8% против 17,2% (95% ДИ: 9,9–26,1)) и медианы общей выживаемости (23,2 месяца (95% ДИ: 11–47) против 30 месяцев (95% ДИ: 27–33)), по сравнению с больными моложе 75 лет. Адьювантная химиотерапия – единственный независимый позитивный фактор отдаленного прогноза (HR 0,3; 95% ДИ 0,11–0,84,  $p=0,022$ ). Выявлен факт, что у больных старческого возраста, получавших неадьювантную химиотерапию, достоверно реже проводится адьювантная химиотерапия (0,2 COR; 95% ДИ (0,04–0,9),  $p=0,046$ ).

Кроме отдаленных онкологических результатов в диссертации впервые были освещены вопросы осложнений позднего периода после панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций. Выявлено, что после данных операций достоверно чаще развиваются явления алиментарной недостаточности (10,3% против 3%,  $p<0,001$ ), холангита (7,3 % против 2,5%,  $p=0,003$ ) и отечно-асцитического синдрома (7,3 % против 0,8%,  $p<0,001$ ),

что обуславливает худшие показатели качества жизни, по сравнению с больными после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов.

Таким образом, диссертационная работа выявила роль и значение панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций и определила показания к данным операциям в лечении больных злокачественными новообразованиями различных локализаций.

## ВЫВОДЫ

1. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций выполняется с частотой до 23 %. Данные вмешательства в 51 % наблюдений производятся по поводу опухолей головки поджелудочной железы, в 20,7% – по поводу опухолей других органов периампулярной зоны, в 14,3% – рака ободочной кишки, в 9,6 % – рака желудка, а в остальных 4,4% – по поводу опухолей проксимального отдела внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря, почки, забрюшинных внеорганных опухолей. Панкреатодуоденальная резекция чаще комбинируется с вмешательствами на печени – 42,6%, на толстой кишке – 37,8 %, на желудке (субтотальная дистальная резекция желудка/гастрэктомия) – 12,3%, на тонкой кишке – 10%, на почке – 4,8%, на матке с придатками – 4,8%.

2. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений ( $\text{Clavien-Dindo} \geq 3$ ) и летальности, но без статистически значимых различий, по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией без резекции смежных органов (38,6% против 36,9% ( $p=0,19$ ) и 7,2% против 5,9% ( $p=0,46$ ), соответственно), при их выполнении в специализированных центрах.

3. У пациентов, которым выполняется панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций, функциональный статус чаще оценивается в 2-3 балла по шкале ECOG ( $p<0,001$ ), по сравнению с больными, которым проводится панкреатодуоденальная резекция без резекции смежных органов. Ожирение ( $p=0,026$ ), постинфарктный кардиосклероз ( $p=0,008$ ) повышают риск развития осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo. Старческий возраст ( $p=0,026$ ) и наличие сахарного диабета ( $p=0,002$ ) повышают вероятность летального исхода. «Мягкая» консистенция поджелудочной железы ( $p<0,001$ ) и диаметр панкреатического протока менее 0,3 см ( $p=0,01$ ) являются основными негативными факторами, определяющими непосредственные исходы панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций.

4. Локализация и гистогенез опухоли являются факторами риска послеоперационных осложнений среди перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций. Риски развития панкреатического свища выше у больных раком общего желчного протока (AOR 5,9; 95% ДИ (1,4–24,6),  $p=0,015$ ), вторичными опухолями головки поджелудочной железы (AOR 4,7; 95% ДИ (1,06–21,0),  $p=0,041$ ), раком желудка (AOR 2,8; 95% ДИ (1,048–7,691),  $p=0,04$ ). Риск несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза выше у больных раком общего желчного протока (AOR 7,8; 95% ДИ (1,7–35,05),  $p=0,007$ ).

5. Характер и объем мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией являются прогностическими факторами непосредственных исходов. Панкреатодуоденальная резекция с гемигепатэктомией сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo – 85,7%, повышенным риском желудочного язвенного кровотечения (ОШ 6,4; 95% ДИ: 1,2–33,5) и летальности – 14,3%. Панкреатодуоденальная резекция с резекцией печени меньшего объема сопровождается высоким риском внутрибрюшных абсцессов – 10% ( $p=0,009$ ), с субтотальной дистальной резекцией желудка (гастрэктомией) – высоким риском послеоперационной пневмонии – 16,1% ( $p<0,001$ ).

6. Уровень послеоперационной летальности после панкреатодуоденальной резекции с резекцией ободочной кишки по поводу рака ободочной кишки сопоставим (7,1% против 5,9%,  $p=0,738$ ), а при опухолях внекишечной локализации выше, по сравнению с перенесшими панкреатодуоденальную резекцию в стандартном объеме (18,9% против 5,9%,  $p<0,001$ ).

7. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций по поводу рака желудка с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны сопровождается более высокой частотой осложнений класса 3 и выше по Clavien-Dindo (41,7% против 23,3%,  $p=0,005$ ) и панкреатических свищей (37,5% против 15,0%,  $p=0,023$ ), достоверно не различающимся уровнем послеоперационной летальности (4,2% против 8,3%,  $p=0,6$ ), по сравнению с мультивисцеральными операциями с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки.

8. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций по поводу рака желудка с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны значительно снижает риск локорегионарного рецидива (13,6% против 41,8%,  $p=0,018$ ); а при проведении адъювантной химиотерапии достоверно повышает показатели общей выживаемости (медиана 37 месяцев (95% ДИ: 14 – 64) против 17 (95% ДИ: 12 – 29); 5-летняя ОВ 50 % против 6,7 % ( $p=0,014$ ), по сравнению с мультивисцеральными операциями с резекцией головки поджелудочной железы и/или двенадцатиперстной кишки с последующей адъювантной химиотерапией, и является позитивным прогностическим фактором (HR 0,31; 95% ДИ (0,1 – 0,9),  $p=0,032$ ).

9. Мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией по поводу рака ободочной кишки с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны позволяют снизить риск локорегионарного рецидива (12,1% против 41,9%,  $p=0,005$ ) и увеличить медиану общей выживаемости (44 месяца (95% ДИ: 26– $\infty$ ) против 13 месяцев (95% ДИ: 10–31),  $p=0,005$ ), по сравнению с мультивисцеральными операциями с резекцией двенадцатиперстной кишки и/или головки поджелудочной железы.

10. Факт выполнения панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций у больных протоковым раком головки поджелудочной железы является негативным предиктором общей (HR 1,63; 95% ДИ (1,05–2,55),  $p=0,028$ ) и безрецидивной выживаемости (HR 1,95; 95% ДИ (1,07–3,54),  $p=0,028$ ), отражающим значительную распространенность заболевания. Проведение адъювантной химиотерапии является независимым позитивным фактором выживаемости (HR 0,26; 95% ДИ (0,11 – 0,59),  $p=0,001$ ).

11. Инвазия воротной и/или верхней брыжеечной вены при протоковом раке головки поджелудочной железы среди перенесших панкреатодуоденальную резекцию с резекцией вовлеченных сосудов в составе мультивисцеральных операций является независимым негативным фактором отдаленного прогноза (HR 0,448; 95% ДИ (0,240–0,838),  $p=0,012$ ). Резекция ободочной кишки, которая сопровождает сосудистое вмешательство в составе мультивисцеральных операций, также является негативным фактором отдаленного прогноза ( $p=0,015$ ).

12. Панкреатодуоденальная резекция, в том числе в составе мультивисцеральных операций, по поводу метастазов рака почки в головке поджелудочной железы сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений класса 3 и более по Clavien–Dindo (50%) и послеоперационной летальности (12,5%), однако приводит к высоким показателям медианы общей выживаемости в 72 месяца (95% ДИ: 30,00– $\infty$ ).

13. При резектабельном высокодифференцированном протоковом раке головки поджелудочной железы с изолированными солитарными или единичными метастазами в печени после панкреатодуоденальной резекции и удаления всех метастазов в печени (R0) и проведения системной химиотерапии медиана общей выживаемости составляет 17 (95% ДИ 6–32) месяцев. Что обязывает к дальнейшему накоплению подобного опыта и изучению роли хирургического метода при солитарных и единичных резектабельных метастазах рака поджелудочной железы в печени.

14. У больных старческого возраста панкреатодуоденальная резекция, в том числе в составе мультивисцеральных операций, сопровождается высокой частотой послеоперационной летальности – 12,3%. Факторы, повышающие вероятность летального исхода: возраст 79 лет и старше ( $p=0,038$ ), объем интраоперационной кровопотери более 800 мл, ( $p=0,032$ ), несостоятельность панкреатодигестивного ( $p<0,001$ ) и билиодигестивного анастомоза ( $p=0,011$ ). Мультивисцеральная панкреатодуоденальная резекция в этой возрастной группе при протоковом раке головки поджелудочной железы достоверно не ухудшает показатели выживаемости и является вполне обоснованной с онкологических позиций.

15. Отдаленный период после панкреатодуоденальной резекции в составе мультивисцеральных операций чаще сопровождается явлениями холангита (7,3 % против 2,5%,

$p=0,003$ ), алиментарной недостаточности (10,3% против 3%,  $p<0,001$ ), отечно-асцитического синдрома (7,3 % против 0,8%,  $p<0,001$ ) и худшими показателями качества жизни, по сравнению с больными после панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов.

16. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций показана больным резектабельным раком головки поджелудочной железы, органов периампуллярной зоны; раком желудка (у больных класса 1-2 по шкале ASA и обязательной химиотерапии), ободочной кишки, проксимального отдела внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря, почки с распространением на панкреатодуоденальную зону; метастазами рака почки в головке поджелудочной железы с учетом имеющихся осложнений опухоли, угрозы их развития, системной распространенности заболевания, функциональных характеристик больного, реальных возможностей периоперационного противоопухолевого лекарственного лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций является сложным и травматичным хирургическим вмешательством с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, в связи, с чем выполнять их следует исключительно в условиях специализированных центров.

2. Операционная бригада, выполняющая панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральной операции, должна состоять из опытных хирургов, владеющих техникой выполнения любых хирургических вмешательств на печени, желчных протоках, органах периапулярной зоны, желудке, толстой кишке, почке и сосудах.

3. У больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций с сосудистыми вмешательствами, отмечается тенденция к повышению частоты тромбоза резецированных вен, в связи, с чем рекомендуется проведение дополнительных мер для своевременной его диагностики и лечения в ближайшем послеоперационном периоде (УЗИ сосудов, КТ-ангиография, ререзекция сосудов с повторной ангиопластикой).

4. Больным раком ободочной кишки с инвазией органов панкреатодуоденальной зоны рекомендуется выполнять мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией при наличии условий их выполнения.

5. При резектабельном раке желудка с клиническими признаками инвазии органов панкреатодуоденальной зоны субтотальную дистальную резекцию желудка или гастрэктомию с панкреатодуоденальной резекцией рекомендуется выполнять больным с функциональным классом по шкале ASA менее 3 и при возможности системной противоопухолевой лекарственной терапии.

6. В объем лимфодиссекции при мультивисцеральных операциях с панкреатодуоденальной резекцией по поводу рака желудка и ободочной кишки с распространением на органы панкреатодуоденальной зоны рекомендуется включать 12-р и 12-б группы лимфатических узлов.

7. У больных протоковым раком головки поджелудочной железы, перенесших мультивисцеральную панкреатодуоденальную резекцию, значимо хуже отдаленный прогноз, в связи, с чем проведение лекарственной противоопухолевой терапии является обязательным.

8. У больных резектабельным протоковым раком головки поджелудочной железы с изолированными солитарными или единичными метастазами в печени допустима ПДР с резекцией печени R0 с периоперационной химиотерапией в рамках проспективных исследований.

9. Больным с солитарными метастазами рака почки в головке поджелудочной железы проведение панкреатодуоденальной резекции, в том числе в составе мультивисцеральной операции, является обоснованной с онкологических позиций, а их выполнение рекомендуется только в условиях специализированных центров, так как данные вмешательства сопровождаются повышенной частотой послеоперационных осложнений и летальности.

10. Старческий возраст не должен быть противопоказанием к выполнению панкреатодуоденальной резекции, так как операция обоснована с онкологических позиций у пациентов данной возрастной категории. Больным старческого возраста, нуждающимся в проведении панкреатодуоденальной резекции, в том числе в составе мультивисцеральных операций, выполнение операции рекомендуется исключительно в специализированных центрах с развитой терапевтической, анестезиологической и реанимационной службой.

11. Возраст 79 лет и старше должен рассматриваться как относительное противопоказание к выполнению панкреатодуоденальной резекции, в том числе в составе мультивисцеральных операций, в виду крайне высокого риска послеоперационной летальности.

12. У больных первично-множественными синхронными опухолями в условиях специализированных центров выполнение одномоментных мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией можно рассматривать как альтернативу двухэтапным хирургическим вмешательствам.

13. В позднем послеоперационном периоде у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций, значимо чаще наблюдается алиментарная недостаточность, в связи, с чем необходим контроль их питательного статуса и проведение дополнительной нутритивной поддержки.

14. В позднем послеоперационном периоде у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в составе мультивисцеральных операций, значимо чаще наблюдается холангит, в связи, с чем необходимо предупреждать пациентов о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков данного осложнения.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ASA – American Society of Anesthesiologists  
BL - Biochemical Leak  
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status  
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
FRS – Risk Fistula Risk Score  
ISGLS – International Study Group of Liver Surgery  
ISGPF – International Study Group on Pancreatic Fistula  
ISGPS - International Study Group for Pancreatic Surgery  
АХТ – адъвантная химиотерапия  
БДС – большой дуоденальный сосочек  
БПДЗ – билиопанкреатодуоденальная зона  
БРВ – безрецидивная выживаемость  
ВВВ – верхняя брыжеечная вена  
ВВ – воротная вена  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГБПДЗ – гепатобилиопанкреатодуоденальная зона  
ГГЭ – гемигепатэктомия  
ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль  
ГПДР – гастропанкратодуоденальная резекция  
ГПЖ – головка поджелудочной железы  
ГПП – главный панкреатический проток  
ГЭ – гастрэктомия  
ГЭА – гастроэнтероанастомоз  
ДИ – доверительный интервал  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ДХ – дистальный отдел холедоха  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗНО – злокачественные новообразования  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
КРР – колоректальный рак  
КТ – компьютерная томография  
МВО – мультивисцеральная операция

МРТ – магнитно-резонансная томография  
НАХТ – неоадьювантная химиотерапия  
НРС – нарушение ритма сердца  
НЭО – нейроэндокринная опухоль  
ОВ – общая выживаемость  
ОР – отношение рисков  
ОШ – отношение шансов  
ПГА – панкреатогастроанастомоз  
ГКЭ – правосторонняя гемикозэктомия  
ПДА – панкреадигестивный анастомоз  
ПДР – панкреатодуоденальная резекция  
ПЕА – панкреатоеюноанастомоз  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПМСО – первично-множественные новообразования  
ПН – печеночная недостаточность  
ППДР – привратник сохраняющая панкреатодуоденальная резекция  
ПС – панкреатический свищ  
РЖ – рак желудка  
РКТ – рентгеновская компьютерная томография  
РОК – рак ободочной кишки  
РП – рак почки  
РПЖ – рак поджелудочной железы  
СД – сахарный диабет  
СДРЖ – субтотальная дистальная резекция желудка  
СН – стенокардия напряжения  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФАС – функционирующие ацинарные структуры  
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь  
ЧЧХС – чрескожная чрезпеченочная холангиостомия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахтанин, Е.А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе / Е. А. Ахтанин, А. Г. Кригер // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 5. – С. 79-83.
2. Ацинарные структуры поджелудочной железы как независимый предиктор развития послеоперационного панкреатического свища: обзор литературы / Д.В. Подлужный, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак [и др.] // Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 210-217.
3. Ближайшие результаты панкреатодуоденальной резекции после различных вариантов реконструкции пищеварительной системы / А. Ю. Попов, В. Я. Лицишин, А. Н. Петровский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 14-19.
4. Влияние послеоперационных панкреатических свищей на выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, С. В. Земсков [и др.] // Материалы XXIII Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – 2017. – С. 184-185.
5. Возможность компьютерной томографии с контрастным усилением в оценке объема культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции / Ю.С. Гальчина, Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 6. – С.31-37.
6. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложненных механической желтухой / Ю.И. Патютко, Н.Е. Кудашкин, А.Г. Котельников [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 25-32.
7. Данилов, М. В. Выбор оптимального метода обработки культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / М. В. Данилов // Анналы хирургической гепатологии – 2013. – Т. 18. – № 3. – С. 40-45.
8. Дифференцированный подход к радикальному хирургическому лечению пациентов пожилого и старческого возраста с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны / Б.В. Сигуа, Е.А. Захаров, В.П. Земляной [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 49-56.
9. Есть ли место для хирургического лечения при олигометастатическом протоковом раке головки поджелудочной железы? / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2024. – Т. 52. – № 5. – С. 249-258.

10. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении рака поджелудочной железы / Е.Н. Колесников, Д.Я. Иозефи, О.И. Кит [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2023. – Т. 4. – № 4. – С. 32-43.
11. Клинико-функциональные особенности больных, перенесших мультивисцеральную операцию с панкреатодуоденальной резекцией / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2025. – Т. 106. – № 3. – С. 367-374.
12. Клинический опыт панкреатодуоденальной резекции с гемигепатэктомией / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2025. – Т. 14. – № 3. – С. 23-28.
13. Клинический случай мультивисцеральной резекции единым блоком при местнораспространённом раке печёночного изгиба толстой кишки / В.И. Егоров, Ф.Ш. Ахметзянов, Х.А. Каулгуд [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105. – № 4. – С. 669-676.
14. Котельников, А. Г. Метастазы рака почки в поджелудочной железе: сравнительная эффективность хирургии и фармакотерапии / А.Г. Котельников, А. Г. Кригер, Д. В. Подлужный. Онкоурология. – 2019. – Т. 156. – № 4. – С. 58–64.
15. Курбонов, К. М. Диагностика и лечение панкреатогенных кровотечений / К. М. Курбонов, К. Р. Рузбойзода, С. Г. Али-Заде // Новости хирургии. – 2020. – Т.28. – № 6. – С. 648-654.
16. Мерабишвили, В. М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование) / В. М. Мерабишвили // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – №. 3s1. – С. 85-96.
17. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: опыт хирургического лечения / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. Г. Кригер [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 9. – С. 25-31.
18. Мультивисцеральные операции при протоковом раке головки поджелудочной железы: ближайшие и отдаленные результаты / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2025. – Т. 30. – № 3. – С. 72-82.
19. Мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией при колоректальном раке: ближайшие и отдаленные результаты / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Колопроктология. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 20-29.

20. Непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекцией в составе мультивисцеральных операций с сосудистыми вмешательствами // В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 26-33.

21. Непосредственные результаты мультивисцеральных операций, включающих панкреатодуоденальную резекцию / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2025. – Т. 30. – № 1. – С. 60-68.

22. Непосредственные результаты панкреатодуоденальных резекций с резекцией толстой кишки / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Колопроктология. – 2024. – Т. 23. – № 4. – С. 57-64.

23. Общая выживаемость у больных пожилого возраста с острыми осложнениями колоректального рака / С.Т. Щаева, А.Г. Эфрон, Л.А. Магидов [и др.] // Колопроктология. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 62-70.

24. Панкреатический свищ при проксимальной резекции поджелудочной железы: корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов / Ю.С. Гальчина, Г.Г. Кармазановский, Д.В. Калинин и [др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 29–38.

25. Панкреатодигестивный анастомоз - ключ к благоприятному исходу панкреатодуоденальной резекции / А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27. – № 3. – С. 92-99.

26. Панкреатодигестивный анастомоз – ключ к благоприятному исходу панкреатодуоденальной резекции / А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27. – № 3. – С. 92-99.

27. Панкреатодуоденальная резекция в составе мультивисцеральных операций: клинический опыт двух учреждений / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2024. – Т. 29. – № 4. – С.107-114.

28. Панкреатодуоденальная резекция с резекцией верхней брыжеечной вены без сосудистой реконструкции / Г.Г. Ахаладзе, С.В. Гончаров, И.Д. Лагкуева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27. – №. 3. – С. 63-67.

29. Панкреатодуоденальная резекция у лиц старческого возраста: ближайшие и отдаленные результаты / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71. – № 2. – С. 360-372.

30. Патютко, Ю. И. Хирургическое лечение местно-распространенного рака правой половины толстой кишки / Ю. И. Патютко, Н. Е. Кудашкин, А. Г. Котельников // Тазовая хирургия и онкология. – 2014. – № 2. – С. 28-32.

31. Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки / Г.Н. Алексеева, Л.И. Гурина, Л.Ф. Писарева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 82. – № 4. – С. 63-67.
32. Поздние осложнения и качество жизни после мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией / В.И. Егоров, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 7. – С. 36-45.
33. Помазкин, В.И. Лечение местно-распространенного рака ободочной кишки с инвазией в двенадцатиперстную кишку. / В.И. Помазкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 38-41.
34. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, О.А. Гладков, В.Е. Загайнов [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12. – № (3s2-1). – С. 530–544.
35. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / А.Г. Кригер, Д.С. Горин, А.Р. Калдаров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 11. – С. 6–65.
36. Резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета в лечении метастатического рака почки / А.А. Измайлов, Р.Р. Рахимов, А.В. Султанбаев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 109-117.
37. Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение / В.Е. Загайнов, Н.М. Киселев, Я. И. Колесник [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70. – № 2. – С. 360-367.
38. Тарасенко, С.В. Расширенные комбинированные оперативные вмешательства (рак желудка с резекциями поджелудочной железы) / С.В. Тарасенко, С.В. Барсуков // Вестник российских университетов. Математика. – 2007. – Т. 12. – № 3. – С. 370-372.
39. Функциональные результаты панкреатодуоденальной резекции / А. Г. Котельников, Ю. И. Патютко, Д. В. Подлужный [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – Т. 28. – № 1. – С. 71-79.
40. Хирургия протокового рака поджелудочной железы / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Е.В. Ястребова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 18-30.
41. Шахзадова, А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.О. Шахзадова, В.В. Старинский, И.В. Лисичникова // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22. – № 5. – С. 5-13.

42. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: Trends over three decades / J. He, N. Ahuja, M.A. Makary [et al.] // HPB. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 83–90.
43. A comparison of surgical approaches in the treatment of grade C postoperative pancreatic fistula: A retrospective study / P. Záruba, M. Rousek, T. Kočíšová [et al.] // Front Surg. – 2022. – Vol. 9. – № 9. – P. 927737.
44. A duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy for small main pancreatic duct and soft pancreas in minimally invasive pancreaticoduodenectomy / A. Zhao, Q. Zhu, X. Qin [et al.] // Surg Endosc. – 2023. – Vol. 37. – № 5. – P. 3567-3579.
45. A modified alternative fistula risk score (a-FRS) obtained from the computed tomography enhancement pattern of the pancreatic parenchyma predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / B. Tang, Z. Lin, Y. Ma [et al.] // HPB (Oxford). – 2021. – Vol. 23. – № 11. – P. 1759-1766.
46. A propensity score-matched analysis of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: Is there value to a laparoscopic approach? / J. A. Stauffer, D. Hyman, G. Porrazzo [et al.] // Surgery. – 2024. – Vol. 175. – № 4. – P. 1162-1167.
47. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. P. Callery, W. B. Pratt, T. S. Kent [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2013. – Vol. 216. – № 1. – P. 1-14.
48. A simpler and more reliable technique of pancreatojejunal anastomosis / A. Kakita, T. Takahashi, M. Yoshida [et al.] // Surg Today. – 1996. – Vol. 26. – № 7. – P. 532-535.
49. A webbased overview, systematic review and meta-analysis of pancreatic anastomosis techniques following pancreatoduodenectomy / L.A. Daamen, F.J. Smits, M.G. Besselink [et al.] // HPB. – 2018. – Vol. 20 – № 9. – P. 777–785.
50. Addeo, P. Safety and outcome of combined liver and pancreatic resections / P. Addeo, E. Oussoultzoglou, P. Fuchshuber // Br J Surg. – 2014. – Vol. 101. – № 6. – P. 693-700.
51. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer at different AJCC stages: a propensity score matching analysis / X.H. Li, E.L. Zhou, X.Y. Dong [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2023. – Vol. 28. – № 1. – P. 606.
52. Advanced colorectal cancer and risk factors for survival / D. Kaidarova, K. Smagulova, S. Yesentaeva [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – № 29. – v75-v76.
53. Afferent Loop Decompression Technique is Associated with a Reduction in Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy / J. Yin, Z. Lu, P. Wu [et al.] // World J Surg. – 2018. – Vol. 42. – № 11. – P. 3726-3735.
54. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer / A. Kobayashi, T. Nakagohri, M. Konishi [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2004. – № 8. – P. 464-470.

55. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial / K. Lassen, J. Kjaeve, T. Fetveit [et al.] // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 247. – № 5. – P. 721-729.
56. Amri, R. Association of radial margin positivity with colon cancer / R. Amri, L.G. Bordeianou, P. Sylla, D.L. Berger // *JAMA Surg.* – 2015. – № 150. – P. 890–898.
57. An Empirical Approach Leveraging Tumorgrafts to Dissect the Tumor Microenvironment in Renal Cell Carcinoma Identifies Missing Link to Prognostic Inflammatory Factors / T. Wang, R. Lu, P. Kapur, B.S [et al.] // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8. – № 9. – P. 1142-1155.
58. Are, C. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers / C. Are, M. Dhir, L. Ravipati // *HPB (Oxford).* – 2011. – Vol. 13. – № 6. – P. 377-384.
59. Arredondo, J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review / J. Arredondo, E. Pastor, V. Simó // *Tech Coloproctol.* – 2020. – № 24. – P. 1001–1015.
60. Association Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Intractable Serous Ascites After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer. A. Tomioka, T. Shimizu, S. Kagota [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 28. – № 7. – P. 3789-3797.
61. Atrophy of remnant pancreas after pancreatoduodenectomy: Risk factors and effects on quality of life, nutritional status, and pancreatic function / W. Jung, H. Kim, W. Kwon [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 239-249.
62. Balzano, G. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies / G. Balzano, N. Pecorelli, L. Piemonti // *HPB.* – 2014. – № 16. – P. 40–45.
63. Bap1 Is a Bona Fide Tumor Suppressor: Genetic Evidence from Mouse Models Carrying Heterozygous Germline Bap1 Mutations / Y. Kadariya, M. Cheung, J. Xu [et al.] // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – № 9. – P. 2836-44.
64. Bap1 is essential for kidney function and cooperates with Vhl in renal tumorigenesis / S.S. Wang, Y.F. Gu, N. Wolff [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2014. – Vol. 111. – № 46. – P. 16538-43.
65. Barbier, L. Impact of total pancreatectomy: short- and longterm assessment / L. Barbier, W. Jamal, S. Dokmak // *HPB.* – 2013. – № 15. – P. 882–892.
66. Bayramov, N. A review of the current ERAS guidelines for liver resection, liver transplantation and pancreatoduodenectomy / N. Bayramov, S. Mammadova // *Ann Med Surg (Lond).* – 2022. – Vol. 82. – P. 104596.



67. Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomies / S. Andrianello, G. Marchegiani, G. Malleo [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2017. – Vol. 19. – № 3. – P. 264-269.
68. Biliary leakage following pancreaticoduodenectomy: Prevalence, risk factors and management / A. El Nakeeb, M. El Sorogy, H. Hamed [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 67-72.
69. Blumgart anastomosis after pancreaticoduodenectomy A comprehensive systematic review, meta-analysis, and meta-regression / C. Ricci, C. Ingaldi, L. Alberici [et al.] // *World J. Surg.* – 2021. – Vol. 45. – № 6. – P. 1929–1939.
70. Bonaventura, P. Cold tumors: a therapeutic challenge for immunotherapy / P. Bonaventura // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 168.
71. Bone metastasis risk and prognosis assessment models for kidney cancer based on machine learning / L. Ji, W. Zhang, J. Huang [et al.] // *Frontiers in Public Health.* – 2022. – № 10. – P. 1015952.
72. Buscail, L. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer / L. Buscail, B. Bournet, P. Cordelier // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 153-168.
73. Cancer immunotherapy targets based on understanding the T cell-inflamed versus non-T cell-inflamed tumor microenvironment / T.F. Gajewski, L. Corrales, J. Williams [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 36. – № 10. – P. 19–31.
74. Clinical Application of a Modified Double Purse-String Continuous Suture Technique for Pancreaticojejunostomy: Reliable for Laparoscopic Surgery and Small Size Main Pancreatic Duct / D. Ma, G. Du, J. Yang [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2021. – Vol. 13. – № 2021. – P. 6676999.
75. Colo-pancreaticoduodenectomy for locally advanced colon carcinoma-feasibility in patients presenting with acute abdomen / J.B. Chen, S.C. Luo, C.C. Chen [et al.] // *Colo-pancreaticoduodenectomy for locally advanced colon carcinoma-feasibility in patients presenting with acute abdomen. World J Emerg Surg.* – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 7.
76. Comparing Post-Operative Outcomes of Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Neoadjuvant Therapy Versus Surgery First Approach / D.W. Hyman, T. Almerey, A. Mujkanovic [et al.] // *Am Surg.* – 2022. – Vol. 88. – № 8. – P. 1868-1874.
77. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis / F. Duan, L. Cui, Y. Bai [et al.] // *Cancer Imaging.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 27.

78. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic and open pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. / T. Yin, T. Qin, K. Wei [et al.] // *Int J Surg.* – 2022. – Vol. 105. – P. 106799.
79. Completion pancreatectomy in the acute management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and qualitative synthesis of the literature / A.K. Bressan, M. Wahba, E. Dixon [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P.20-27.
80. Completion pancreatectomy or a pancreas-preserving procedure during relaparotomy for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multicentre cohort study and meta-analysis / J.V. Groen, F.J. Smits, D. Koole [et al.] // *Br J Surg.* – 2021. – Vol. 108. – № 11. – P. 1371-1379.
81. Comprehensive Diagnostic Nomogram for Predicting Clinically Relevant Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy / B. Li, N. Pu, Q. Chen [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – №. 11. – P. 717087.
82. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies / H.Haeno, M.Gonen, M.B. Davis [et al.] // *Cell.* – 2012. – Vol.148. – № 1-2. – P. 362-75.
83. Crist, D.W. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure / D.W Crist., J.V. Sitzmann, J.L. Cameron // *Ann Surg.* – 1987. – Vol. 206. – № 3. – P. 358-365.
84. CT response of primary tumor and CA19-9 predict resectability of metastasized pancreatic cancer after FOLFIRINOX / M. Tanaka, M. Heckler, A.L. Mihaljevic [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 45. – № 8. – P. 1453-1459.
85. Current role of hepatopancreatoduodenectomy for the management of gallbladder cancer and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review / A. Fancellu, V. Sanna, G. Deiana [et al.] // *World J Gastrointest Oncol.* – 2021. – Vol.13. – №.6. – P. 625-637.
86. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy / P.A. Grace, H.A. Pitt, R.K. Tompkins [et al.] // *Am J Surg.* – 1986. – Vol. 151. – № 1. – P. 141-149.
87. Delayed gastric emptying is associated with increased risk of mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma / O.H. Dominguez, A. Grigorian, R.F. Wolf [et al.] // *Updates Surg.* – 2023. – Vol. 75. – № 3. – P. 523-530.
88. Delayed post-pancreatectomy hemorrhage and bleeding recurrence after percutaneous endovascular treatment: risk factors from a bi-centric study of 307 consecutive patients / G. Farvacque, T. Guilbaud, A.D. Loundou [et al.] // *Arch Surg.* – 2021. – Vol. 406. – № 6. – P. 1893-1902.
89. Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer / T. Hank, M. Sandini, M. Qadan [et al.] // *Pancreatol.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 125-131.

90. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? / I. Frigerio, P. Regi, A. Giardino [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 24. – № 8. – P. 2397-2403.
91. Dudani, S. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival / S. Dudani, G. de Velasco, J.C. Wells // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4. – № 1. – P. e2021869.
92. Duodeno-jejunal or gastro-enteric leakage after pancreatic resection: a case-control study / M. Mazza, S. Crippa, N. Pecorelli [et al.] // *Updates Surg.* – 2019. – Vol. 71. – № 2. – P. 295-303.
93. Dutch Pancreatic Cancer Group. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial / J. van Hilst, T. de Rooij, K. Bosscha [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – № 3. – P. 199-207.
94. Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors / B. Malgras, S. Duron, S. Gaujoux [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2016. – Vol. 18. – № 4. – P. 367-74.
95. Early oral feeding after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / J.M. Halle-Smith, R. Pande, S. Powell-Brett [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2022. – Vol. 24. – № 10. – P. 1615-1621.
96. Early reoperation following pancreaticoduodenectomy: impact on morbidity, mortality, and long-term survival / Y. Lessing, N. Pencovich, N. Nevo [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 26.
97. Effects of intraoperative blood loss during liver resection on patients' outcome: a single-center experience / M.S. Bodur, K. Tomas, S. Topaloğlu [et al.] // *Turk J Med Sci.* – 2021. – Vol. 51. – № 3. – P.1388-1395.
98. Efficacy of octreotide in the prevention of complications after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas and non-dilated pancreatic duct: A prospective randomized trial / A. El Nakeeb, A. El Gawalby, M. A Ali [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 59-63.
99. Ejaz, A. Cytoreductive debulking surgery among patients with neuroendocrine liver metastasis: a multi-institutional analysis / A. Ejaz, B.N. Reames, S. Maithel // *HPB.* – 2018. – Vol. 20. – P. 277-284.
100. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation / A.D. Rhim, E.T. Mirek, N.M. Aiello [et al.] // *Cell.* – 2012. – Vol.148. – № 1-2. – P. 349-61.
101. En bloc resection of a T4B stage cancer of the hepatic flexure of the colon invading the liver, gall bladder, and pancreas/duodenum: A case report. / L. Meng, Z. Huang, J. H. Liu [et al.] // *Clin Case Rep.* – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 3524-3528.

102. En bloc right hemicolectomy with pancreatoduodenectomy for right-sided colon cancer invading duodenum / X.L. Yan, K. Wang, Q. Bao [et al.] // *BMC Surg.* – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 302.
103. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial / S. Klek, M. Sierzega, L. Turczynowski [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – № 1. – P. 157-163.
104. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Pancreatic Cancer after Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment / S. Van Roessel, E. van Veldhuisen, S. Klompemaker [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – № 11. – P. 1733–1740.
105. Evolution in the Treatment of Delayed Postpancreatectomy Hemorrhage: Surgery to Interventional Radiology / B.S. Khalsa, D.K. Imagawa, J.I. Chen [et al.] // *Pancreas.* – 2015. – № 44. – P. 953–958.
106. Extended local resection for advanced gastric cancer: Increased survival versus increased morbidity / R. Martin, D.P. Jaques, M.F. Brennan [et al.] // *Ann Surg.* – 2002. – № 236. – P. 159-165.
107. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience / F. Carboni, P. Lepiane, R. Santoro [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2005. – № 90. – P. 95-100.
108. External pancreatic ductal stenting in minimally invasive pancreatoduodenectomy: How to do it? / R.P. Gurram, H. SL, S. Gnanasekaran [et al.] // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2023. – Vol. 27. – № 2. – P. 211-216.
109. External tube pancreatostomy reduces the risk of mortality associated with completion pancreatectomy for symptomatic fistulas complicating pancreaticoduodenectomy / D. Ribero, M. Amisano, G. Zimmitti [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2013. – Vol. 17. – № 2. – P. 332-338.
110. Fatal arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: How do we simultaneously accomplish complete hemostasis and hepatic arterial flow? / T. Hori, H. Yamamoto, H. Harada [et al.] // *World J Hepatol.* – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 483-503.
111. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer / S.M. Stein, E.S. James, Y. Deng [et al.] // *Br J Cancer.* – 2016. – № 114. – P. 737–743.
112. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis / M. Suker, B.R. Beumer, E. Sadot [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – № 17. – P. 801–810.
113. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma / E. Sadot, A. Doussot, E. M. O'Reilly [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2015. – № 22. – P. 3512–3521.

114. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. / T. Conroy, F. M. Desseigne, O. Bouché [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – №364. – P. 1817–1825.
115. Gastric cancer following pancreaticoduodenectomy: Experience from a high-volume center and review of existing literature / M.J. Pflüger, M. Felsenstein, R. Schmocker [et al.] // *Surg Open Sci.* 2020. – Vol. 2. – № 4. – P. 32-40.
116. Gastric cancer with microsatellite instability displays increased thymidylate synthase expression / M.A. Pereira, A.R. Dias, M. Ramos [et al.] // *Journal of surgical oncology.* – 2022. – Vol. 126. – № 1. – P. 116-124.
117. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / J.A. Ajani, T.A. D'Amico, D.J. Bentrem [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2022. – Vol. 20. – № 2. – P.167-192.
118. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / F. Lordick, F. Carneiro, S. Cascinu [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2022. – Vol. 33. – №. 10. – P. 1005-1020.
119. Gezen, C. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors / C. Gezen, M. Kement, Y.E. Altuntas // *World J Surg Oncol.* – 2012. – № 10. – P. 39.
120. GJB 3 promotes pancreatic cancer liver metastasis by enhancing the polarization and survival of neutrophil / Y. Huo, Y. Zhou, J. Zheng [et al.] // *FrontImmunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 983116.
121. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN / E. Morgan, M. Arnold, A. Gini [et al.] // *Gut.* – 2023. – Vol. 72. – № 2. – P. 338-344.
122. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – №. 68. – P. 394-424.
123. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
124. Global increase of colorectal cancer in young adults over the last 30 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019 / Y. Wang, X. Huang, M. Cheryala [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2023. – Vol. 38. – № 9. – P. 1552-1558.
125. Goffredo, P. Positive circumferential resection margins following locally advanced colon cancer surgery: risk factors and survival impact / P. Goffredo, P. Zhou, T. Ginader // *J Surg Oncol.* – 2020. – № 121. – P. 538–546.

126. Grewal, K. The emergency department is no place to be told you have cancer / K. Grewal, C. Varner // *CMAJ*. – 2024. – Vol. 196. – № 18. – P. 626-627.
127. Gugenheim, J. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer / J. Gugenheim, A. Crovetto, N. Petrucciani // *Updates Surg.* – 2022. – Vol. 74. – №. 1. – P. 35-42.
128. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach // *Journal of gastric cancer*. – 2019. – Vol. 19. – №. 1. – P. 1-48
129. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations / K. Lassen, M.M. Coolen, K. Slim [et al.] // *World J Surg.* – 2013. – Vol. 37. – № 2. – P. 240-258.
130. Guo C. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis / C. Guo, B. Xie, D. Guo // *Int J Surg.* – 2022. – Vol. 103. – P. 106707.
131. Health-related quality of life and functional outcomes in 5-year survivors after pancreaticoduodenectomy / Z.V. Fong, D.M. Alvino, C. Fernández-del Castillo [et al.] // *Annals of surgery*. – 2017. – Vol. 266. – № 4. – P. 685-692.
132. Hellman, S. Oligometastases / S. Hellman, R.R. Weichselbaum // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – № 1. – P. 8-10.
133. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? / G.G. Kasumova, M.F. Eskander, T.S. Kent [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2016. – Vol. 18. – № 10. – P. 861-869.
134. Hepato-pancreatectomy: how morbid? Results from the national surgical quality improvement project / T.B. Tran, M.M. Dua, D.A. Spain [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17. – № 9. – P. 763-769.
135. Hepatopancreatoduodenectomy - a controversial treatment for bile duct and gallbladder cancer from a European perspective / M.A. D'Souza, V.T. Valdimarsson, T. Campagnaro [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2020. – Vol. 22. – № 9. – P. 1339-1348.
136. Hepatopancreatoduodenectomy in North America: are the outcomes acceptable? / J.C., Welch, E.M. Gleeson, A. Karachristos [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2020. – Vol. 22. – № 3. – P. 360-367.
137. Her2-positive and microsatellite instability status in gastric cancer—clinicopathological implications / A. Bermúdez, I. Arranz-Salas, S. Mercado [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. 944.
138. High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma / C. Bassi, G. Butturini, M. Falconi [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2003. – № 90. – № 5– P. 555–559.

139. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis / C. Kuemmerli, C. Tschuor, M. Kasai [et al.] // *Br J Surg.* – 2022. – Vol. 109. – № 3. – P. 256-266.
140. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical and pathological results of gastric cancer patients: A case-control study / A. Z. Charruf, K.P. Ramos, M.A. Pereira [et al.] // *Journal of surgical oncology.* – 2020. – Vol. 121. – № 5. – P. 833-839.
141. Impact of neoadjuvant therapy on postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy / K.S. Cools, H.K. Sanoff, H.J. Kim [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 118. – № 3. – P. 455-462.
142. Impact of neoadjuvant therapy on post-operative pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis / S.K. Kamarajah, J.R. Bundred, C. Boyle [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2020. – Vol. 90. – № 11. – P. 2201-2210.
143. Impact of pancreatic fat infiltration on postoperative pancreatic fistula occurrence in patients undergoing invagination pancreaticojejunostomy / H. Dei, S. Natsume, M. Okuno [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2022. – Vol. 24. – № 12. – P. 2119-2124.
144. Impact of Pancreatic Resection on Survival in Locally Advanced Resectable Gastric Cancer / S.C. Chang, C.M. Tang, P.H. Le [et al.] // *Cancers.* – 2021. – № 13. – P.1289.
145. Implications of Prolonged Time to Pancreaticoduodenectomy After Neoadjuvant Chemoradiation / A. Teng, T. Nguyen, A.J. Bilchik [et al.] // *J Surg Res.* – 2020. – Vol. 245. – P. 51-56.
146. Improving the care of elderly adults undergoing surgery in Michigan / K.H. Sheetz, K. Guy, J.H. Allison [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* 2014. – № 62. – P. 352–357.
147. In Patients with a Soft Pancreas, a Thick Parenchyma, a Small Duct, and Fatty Infiltration Are Significant Risks for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy / M. Sugimoto, S. Takahashi, M. Kojima [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – Vol. 21. – № 5. – P. 846-854.
148. Incidence and Contemporary Management of Delayed Bleeding Following Pancreaticoduodenectomy / J.R. Habib, S. Gao, A.J. Young [et al.] // *World J Surg.* – 2022. – Vol. 46. – № 5. – P. 1161-1171.
149. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine / D.D. Von Ho, T. Ervin, F.P. Arena [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369 – № 18. – P. 1691–1703.
150. International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer / M.T. Seymour, D. J. Morton // *Clin Oncol.* – 2019. – № 15(suppl). – P. 3504–3504.
151. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le

Cancer study / T. Conroy, B. Paillot, E. Francois [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – № 23. – P. 1228–1236.

152. Is Invagination Anastomosis More Effective in Reducing Clinically Relevant Pancreatic Fistula for Soft Pancreas After Pancreaticoduodenectomy Under Novel Fistula Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Cao, W. Luo, J. Qiu [et al.] // Front Oncol. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 1637.

153. Is pancreatic head surgery safe in the elderly? / E. Vigneron, J. Leclerc, H. Chanty [et al.] // HPB (Oxford). – 2023. – Vol. 25. – № 4. – P. 425-430.

154. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? / S. Crippa, A. Bittoni, E. Sebastiani [et al.] // Eur J Surg Oncol. – 2016. – Vol. 42. – № 10. – P. 1533-9.

155. Ito, T. Late benign biliary complications after pancreatoduodenectomy / T. Ito, T. Sugiura, Y. Okamura. – Surgery. – 2018. – Vol. 163. – № 6. – P. 1295-1300.

156. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 // Gastric cancer. – 2023. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-25.

157. Karoui, M. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22) / M. Karoui, A. Rullier, G. Piessen; for PRODIGE 22 investigators/collaborators // Ann Surg. – 2020. – № 271. – P. 637–645.

158. Kent, T.S. The bridge stent technique for salvage of pancreaticojejunal anastomotic dehiscence / T.S. Kent, M.P. Callery, C.M. Jr. Vollmer // HPB. – 2010. – № 12. – P. 577–82.

159. Kim, Y. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Kim, S.C. Kim, K.B. Song // HPB. – 2016. – № 4. – P. 325-331.

160. Kouba, E. High fidelity of driver chromosomal alterations among primary and metastatic renal cell carcinomas: implications for tumor clonal evolution and treatment / E. Kouba, J. Eble, N. Simper // Mod Pathol. – 2016. – № 29. – P. 1347–1357.

161. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic outcomes and long-term survival / K. Chen, Y. Zhou, W. Jin [et al.] // Surgical endoscopy. – 2020. – № 34. – P. 1948-1958.

162. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / F. Nickel, C.M. Haney, K.F. Kowalewski [et al.] // Ann Surg. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 54-66.

163. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy / E.A. Bock, M.G. Hurtuk, M. Shoup [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2012. – Vol. 16. – № 5. – P. 914-919.



164. Lee, J.M. Significance of radial margin in patients undergoing complete mesocolic excision for colon cancer / J.M. Lee, T. Chung, K.M. Kim // *Dis Colon Rectum*. – 2020. – № 63. – P. 488–496.
165. Lee, K. The impact of involved resection margin on recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma, with emphasis on pancreatic head carcinoma / K. Lee // *World Journal of Surgery*. – 2023. – Vol. 47. – № 3. – P. 717-728.
166. Long noncoding RNA PCAT-1 accelerates the metastasis of pancreatic cancer by repressing RBM5 / Y. Wang, X.M. Jiang, Z.X. Feng [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2021. – Vol. 25. – № 3. – P. 1164.
167. Long-Term Surgical Complications After Pancreatoduodenectomy: Incidence, Outcomes, and Risk Factors / J.A. Brown, M.S. Zenati, R.L. Simmons [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2020. – Vol. 24. – № 7. – P. 1581-1589.
168. Long-term survival after pancreatic resection for renal cell carcinoma metastasis / L. Schwarz, A. Sauvanet, N. Regenet [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2014. – Vol. 21. – № 12. – P. 4007-13.
169. Louvet, C. Accomplishments in 2007 in the treatment of metastatic pancreatic cancer / C. Louvet, P.A. Philip // *Gastrointest Cancer Res*. – 2008. – Vol. 2. – P. 37–41.
170. Ludmir, E.B. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Systemic Therapy for Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase II Trial // E.B. Ludmir, A.D. Sherry, B.M. Fellman // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42. – № 32. – P. 3795-3805.
171. Ma, W. Cancer neoantigens as potential targets for immunotherapy / W. Ma, B. Pham, T. Li // *Clinical and experimental metastasis*. – 2022. – Vol. 39. – № 1. – P. 51-60.
172. Major hepatectomy with or without pancreaticoduodenectomy for advanced gallbladder cancer / T. Mizuno, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Br J Surg*. – 2019. – Vol. 106. – № 5. – P. 626-635.
173. Maleki Vareki, S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors / S. Maleki Vareki // *J Immunother Cancer*. – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 157.
174. Management and outcome after multivisceral resections in patients with locally advanced primary colon cancer / E. Rosander, C. Nordenvall, A. Sjövall [et al.] // *Dis Colon Rectum*. – 2018. – № 61. – P. 454–460.
175. Mayo, S.C. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multiinstitutional analysis / S.C. Mayo, M.C. De Jong, C. Pulitano // *Ann Surg Oncol*. – 2010. – Vol. 17. – P. 3129-3136.

176. McMillan, M.T. Risk-adjusted outcomes of clinically relevant pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: a model for performance evaluation / M.T. McMillan, Soi S., H.J. Asbun // *Ann Surg.* – 2015. – № 264. – P. 344-352.
177. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review / R.S. Koti, K.S. Gurusamy, G. Fusai [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2010. – Vol. 12. – № 3. – P. 155-165.
178. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases / C. Schwarz, F. Fitschek, F. Primavesi [et al.] // *Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 169-173.
179. Metastases to the pancreas: the experience of a high volume center and a review of the literature / N. Schmulewitz, S. Grewal, F.V. Lucas [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2012. – № 105. – P. 156–161.
180. Metástasis Pancreáticas por carcinoma renal. Nuestra Casuística y Revisión de La Literatura / I. Markinez, R. Jiménez, I. Ruiz [et al.] // *Cir Esp.* – 2023. – Vol. 91. – P. 90–95.
181. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas and other sites-a multicenter retrospective study / C. Duarte, J. Hu, B. Beuselinck, J. Panian, N. [et al.] // *E Clinical Medicine.* – 2023. – № 60. – P. 102018.
182. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: Clinical features and treatment outcome / T.J. Shin, C. Song, C.W. Jeong [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 123. – № 1. – P. 204-213.
183. Metastatic tumors to the pancreas: a systematic review and meta-analysis / C. Sperti, G. Pozza, A.R. Brazzale [et al.] // *Minerva Chir.* – 2016. – №. 71. – P. 337–344.
184. Miller, B.C. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreaticoduodenectomy / B.C. Miller, J.D. Christein, S.W. Behrman // *J Gastrointest Surg.* – 2014. – № 18. – P. 172-179.
185. Minimal Invasive Pancreatoduodenectomy: A Comprehensive Systematic Review and Metanalysis of Randomized Controlled Clinical Trials / C. Ricci, V. D'Ambra, L. Alberici [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2025. – Vol. 32. – № 5. – P. 3614-3622.
186. Minimally Invasive Treatment Group in the Pancreatic Disease Branch of China's International Exchange and Promotion Association for Medicine and Healthcare (MITG-P-CPAM). Effect of Laparoscopic and Open Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic or Periapillary Tumors: Three-year Follow-up of a Randomized Clinical Trial / T. Qin, H. Zhang, S. Pan [et al.] // *Ann Surg.* – 2024. – Vol. 279. – № 4. – P. 605-612.
187. Minimally Invasive Treatment Group in the Pancreatic Disease Branch of China's International Exchange and Promotion Association for Medicine and Healthcare (MITG-P-CPAM). Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a

multicentre, open-label, randomised controlled trial / M. Wang, D. Li, R. Chen [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 6. – № 6. – P. 438-447.

188. Mizrahi, J.D. Pancreatic cancer / J.D., Mizrahi, R. Surana, J.W. Valle // *Lancet.* – 2020. – Vol. 27. – № 395. – P. 2008-2020.

189. Modeling Renal Cell Carcinoma in Mice: *Bap1* and *Pbrm1* Inactivation Drive Tumor Grade / Y.F. Gu, S. Cohn, A. Christie [et al.] // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – № 8. – P. 900-917.

190. Moole, H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review / H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli // *World J Surg Oncol.* – 2016. – Vol.14. – № 1. – P. 182.

191. Moro, L. Epigenetic suppression of FBXL7 promotes metastasis / L. Moro, M. Pagano // *Mol Cell Oncol.* – 2020. – Vol.7. – № 6. – P.1833698.

192. Morphohistological features of pancreatic stump are the main determinant of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / C. Ridolfi, M.R. Angiolini, F. Gavazzi [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 641239.

193. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death / S. Narayanan, A.N. Martin, F.E. Turrentine [et al.] // *J Surg Res.* – 2018. – Vol. 231. – P. 304-308.

194. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients / T. Lehnert, M. Methner, A. Pollok [et al.] // *Herfarth Ann Surg.* – 2002. – № 235. – P. 217-225.

195. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial / K.J. Labori, S.O. Bratlie, B. Andersson [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 9. – № 3. – P. 205-217.

196. Neoadjuvant Radiation Is Associated with Fistula Formation Following Pancreaticoduodenectomy / S.L. Zettervall, T. Ju, J.L. Holzmacher [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2018. – Vol. 22. – № 6. – P. 1026-1033.

197. Neoadjuvant therapy is associated with lower margin positivity rates after Pancreaticoduodenectomy in T1 and T2 pancreatic head cancers: An analysis of the National Cancer Database / S.H. Greco, D.A. August, M.M. Shah [et al.] // *Surg Open Sci.* – 2020. – Vol. 16. – № 3. – P. 22-28.

198. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials / J.L. van Dam, Q.P. Janssen, M.G. Besselink [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2022. – Vol. 160 – P. 140-149.

199. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications / G. Marchegiani, S. Andrianello, C. Nessi [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – № 3. – P. 626-637.

200. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for early-stage left-sided pancreatic adenocarcinoma: A propensity-matched analysis from a national cohort of distal pancreatectomies / I. Nassour, M.A. Adam, S. Kowalsky [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 123. – № 1. – P. 245-251.
201. Neoantigens Derived from Recurrently Mutated Genes as Potential Immunotherapy Targets for Gastric Cancer / J. Zhou, W. Zhao, J. Wu [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2019. – № 2019. – P. 8103142.
202. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) / L. Gianotti, M.G. Besselink, M. Sandini [et al.] // *Surgery.* – 2018. – Vol. 164. – № 5. – P. 1035-1048.
203. Olakowski, M. Pancreatic head cancer - Current surgery techniques / M. Olakowski, E. Grudzińska // *Asian J Surg.* – 2023. – Vol. 46. – № 1. – P. 73-81.
204. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis / O. De Simoni, M. Scarpa, M. Tonello [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 3402.
205. Oncologic results after multivisceral resection of clinical T4 tumors / C. Eveno, J.H. Lefevre, M. Svrcek // *Surgery.* – 2014. – Vol. 156. – № 3– P. 669–675.
206. Oncological role of surgical resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with liver-only synchronous metastases in a single-center retrospective study / S. Satoi, T. Yamamoto, D. Hashimoto [et al.] // *J Gastrointest Oncol.* – 2023. – Vol.14. – № 6. – P. 2587-2599.
207. Optimal Perioperative Nutrition Therapy for Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review with a Component Network Meta-Analysis / S.Y. Wang, Y.L. Hung, C.C. Hsu [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 11. – P. 4049.
208. Outcome of 150 Consecutive Blumgart's Pancreaticojejunostomy After Pancreaticoduodenectomy / M. Tewari, R. Mahendran, T. Kiran [et al.] // *Indian J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 65-71.
209. Outcomes comparison of Pancreato-Gastrostomy and Isolated Jejunal Loop Pancreato-Jejunostomy following Pancreato-Duodenectomy in patients with soft pancreas and at moderate-high risk for POPF: a retrospective multicenter experience-based analysis / G. Zimmitti, A. Coppola, F. Ardito [et al.] // *Updates Surg.* – 2022. – Vol. 74. – № 1. – P. 223-234.
210. Paik, K.Y. Amylase level after pancreaticoduodenectomy in predicting postoperative pancreatic fistula / K.Y. Paik, J.S. Oh, E.K. Kim // *Asian J Surg.* – 2021. – Vol. 44. – № 4. – P. 636-640.
211. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy / K.J. Roberts, H. Schrem, J. Hodson [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2017. – Vol. 19. – №10. – P. 859-867.

212. Pancreas Fistula Study Group. The effect of high intraoperative blood loss on pancreatic fistula development after pancreatoduodenectomy: An international, multi-institutional propensity score matched analysis / F. Casciani, M.T. Trudeau, H.J. Asbun [et al.] // *Surgery*. – 2021. – Vol. 170. – № 4. – P. 1195-1204.
213. Pancreas-preserving management of grade-C pancreatic fistula and a novel bridging technique for repeat pancreaticojejunostomy: An observational study // T. Ma, X. Bai, W. Chen [et al.] // *Int J Surg*. – 2018. – № 52. – P. 243-247.
214. Pancreas-preserving surgical management of grade-C pancreatic fistulas after pancreatic head resection by external wirsungostomy / P. Horvath, S. Beckert, S. Nadalin [et al.] // *Langenbecks Arch Surg*. – 2016. – № 401. – P. 457–462.
215. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology / M.A. Tempero, M.P. Malafa, M. Al-Hawary [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – Vol. 19. – № 4. – P. 439-457.
216. Pancreatic Cancer and Immunotherapy: A Clinical Overview / F.F. Timmer, B. Geboers, S. Nieuwenhuizen [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 16. – P. 4138.
217. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management // A.M. Pathanki, J.A. Attard, E. Bradley [et al.] // *World J Gastrointest Pathophysiol*. – 2020. – Vol.11. – № 2. – P. 20-31.
218. Pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Evaluation of different surgical approaches in the management of pancreatic stump / G. Conzo, C. Gambardella, E. Tartaglia [et al.] // *Int J Surg*. – 2015. – № 21. Suppl. P. 4–9.
219. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma. Postoperative outcome after surgical treatment in a Spanish multicenter study (PANMEKID) / G. Blanco-Fernández, C. Fondevila-Campo, A. Sanjuanbenito [et al.] // *A. Eur J Surg Oncol*. – 2022. – Vol. 48. – № 1. – P. 133-141.
220. Pancreatic metastasis from clear cell renal cell carcinoma: outcome of an aggressive approach / R. Benhaim, E. Oussoultzoglou, Y. Saeedi [et al.] // *Urology*. – 2015. – Vol. 85. – № 1. – P. 135-40.
221. Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma. A systematic review / I. Jaen-Torrejimenio, A. Rojas-Holguín, López- D. Guerra [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2020. – Vol. 22. – № 4. – P.479-486.
222. Pancreatic tropism of metastatic renal cell carcinoma / N. Singla, Z. Xie, Z. Zhang [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. e134564.
223. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients / C.J. Yeo, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe [et al.] // *Ann Surg*. – 1995. – Vol. 221. – № 6. – P. 721-731

224. Pancreaticoduodenectomy for gastric cancer / R. Makuuchi, T. Irino, Y. Tanizawa, E. Bando, T. Kawamura, M. // *Terashima Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. – 2018. – № 4. – P. 26.
225. Pancreaticoduodenectomy for locally advanced colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer / R. Zhu, G. Grisotti, R.R. Salem, S.A. Khan // *World J Surg Oncol*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 12.
226. Pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer: Results from a pooled analysis / D.B. Li, J. You, S.J. Wang [et al.] // *Asian J Surg*. – 2019. – Vol. 42. – № 3. – P. 477-481.
227. Pancreaticoduodenectomy for locally advanced stomach cancer: preliminary results / W.H. Chan, P.C. Cheow, A.Y. Chung [et al.] // *ANZ J Surg*. – 2008. – Vol. 78. – № 9. – P. 767-770.
228. Pancreaticoduodenectomy in patients < 75 years versus ≥ 75 years old: a comparative study / M. Ergenç, T.K. Uprak, A.B. Özocak [et al.] // *Aging ClinExp Res*. – 2024. – Vol. 36. – № 1. – P. 141-149.
229. Pancreaticoduodenectomy outcomes for locally advanced right colon cancers: A systematic review / M. Khalili, L. Daniels, Gleeson [et al.] // *Surgery*. – 2019. – Vol. 166. – № 2. – P. 223-229.
230. Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice: drainage or not / Z. Li, Z. Zhang, W. Hu [et al.] // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38. – № 4. – P. 379-386.
231. Pancreaticoduodenectomy with right hemicolectomy for advanced malignancy: a single UK heaptopancreaticobiliary centre experience. B. Das, M. Fehervari, S. Hamrang-Yousefi [et al.] // *Colorectal Dis*. – 2023. – Vol. 25. – № 1. – P. 16-23.
232. Pancreaticogastrostomy as a fistula mitigating strategy for a high-risk pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy / G.B. Kazantsev, A.L. Spitzer, P.D. Peng [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2023. – Vol. 25. – № 1. – P. 124-135.
233. Pancreaticogastrostomy versus pancreatico jejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Clerveus, A. Morandier-Rivas, J. Picazo-Yeste [et al.] // *Gastrointestinal. Surg*. – 2014. – Vol. 18. – № 9. – P. 1693–1704.
234. Pancreaticojejunal bridge anastomosis: a novel option for surgeon to preserve pancreatic body and tail in urgent reoperation for intra-abdominal massive hemorrhage after pancreaticoduodenectomy / X., Dai, X. Bu, Gao, F. X. Zhang // *World J Surg*. – 2010. – № 34. – P. 2457–62.
235. Pancreatoduodenectomy associated with colonic resections: indications, pitfalls, and outcomes / T. Giuliani, A. Di Gioia, S. Andrianello [et al.] // *Updates Surg*. – 2021. – Vol. 73. – № 2. – P. 379-390.

236. Pancreatoduodenectomy following neoadjuvant chemotherapy in duodenal adenocarcinoma / D. Seo, B.G. Park, D. Jung [et al.] // *Annals of Hepato-biliary-pancreatic Surgery*. – 2023. – Vol. 27. – № 1. – P. 114.
237. Pancreatoduodenectomy with colon resection for pancreatic cancer: a systematic review / L. Solaini, T. de Rooij, E.M. Marsman [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2018. – Vol. 20. – № 10. – P. 881-887.
238. Pancreatogastrostomy as a salvage procedure to treat severe postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / P. Bachellier, E. Oussoultzoglou, E. Rosso [et al.] // *Arch Surg*. – 2008. – Vol. 143. – № 10 – P. 966–970.
239. Park, W. Pancreatic cancer: a review / W. Park , A. Chawla, E. M. O'Reilly // *Jama*. – 2021. – Vol. 326. – № 9. – P. 851-862.
240. Pathological Complete Response of Clinical T4b Ascending Colon Cancer after Preoperative Chemotherapy Using Pembrolizumab / T. Yoshida, H. Miki, H. Satake [et al.] // *Case Rep Oncol*. – 2021. – Vol. 14. – № 3. – P. 1497-1504.
241. Pathological response and outcome after neoadjuvant chemotherapy with DOC (docetaxel, oxaliplatin, capecitabine) or EOF (epirubicin, oxaliplatin, 5-fluorouracil) for clinical T3-T4 non-metastatic gastric cancer / R. Petrioli, D. Marrelli, F. Roviello [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 32. – P. 2-7.
242. Pentraxin 3 is a stromally-derived biomarker for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma / M.R. Goulart, J. Watt, I. Siddiqui [et al.] // *NPJ Precis Oncol*. – 2021. – Vol.5. – № 1. – P. 61.
243. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professional / F. Azam, M.F. Latif, A. Farooq, S.H. [et al.] // *Case Rep Oncol*. – 2019. – Vol 12. – №.3. – P. 728-736.
244. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // *N Engl J Med*. – 2006. – № 355. – P. 11-20.
245. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial / M. Laaninen, J. Sand, I. Nordback [et al.] // *Ann Surg*. – 2016. – Vol. 264. – № 5. – P. 696-702.
246. Perioperative risk of pancreatic head resection-nomogram-based prediction of severe postoperative complications as a decisional aid for clinical practice / Hipp J., Rist L., Chikhladze S. [et al.] // *Langenbecks Arch Surg*. – 2022. – Vol. 407. – № 5. – P. 1935-1947.
247. Phillips, M.E. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection / M.E. Phillips // *Pancreatology*. – 2015. – Vol. 15. – № 5. – P. 449-455.

248. Piperacillin-Tazobactam Compared With Cefoxitin as Antimicrobial Prophylaxis for Pancreatoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial / M.I. D'Angelica, R.J. Ellis, J.B. Liu [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 329. – № 18. – P. 1579-1588.
249. Possible Definition of Oligometastasis in Pancreatic Cancer and Associated Survival Outcomes / M. Yamanaka, M. Hayashi, S. Yamada [et al.] // Anticancer Res. – 2021. – Vol. 41. – № 8. – P.3933-3940.
250. Post pancreaticoduodenectomy hemorrhage: A retrospective analysis of incidence, risk factors and outcome / Das Subhashish, Ray Samrat, Mangla Vivek [et al.] // Saudi Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 337-343.
251. Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma / A. Pugalenth, M. Protic, M. Gonen [et al.] // J Surg Oncol. – 2016. – Vol. 113. – № 2. – P. 188-193.
252. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial / F. Bozzetti, M. Braga, L. Gianotti [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – № 9292. – P. 1487-92.
253. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization / P.B. Olthof, J.K. Wiggers, B. Groot Koerkamp [et al.] // J Am Coll Surg. – 2017. – Vol. 225. – № 3. – P. 387-394.
254. Postoperative morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy with pancreatic duct occlusion compared to pancreatic anastomosis: a systematic review and meta-analysis / A. Chierici, A. Frontali, S. Granieri [et al.] // HPB (Oxford). – 2022. – Vol.24. – № 9. – P. 1395-1404.
255. Postoperative outcomes of resectable periampullary cancer accompanied by obstructive jaundice with and without preoperative endoscopic biliary drainage / T. Pattarapuntakul, T. Charoenrit, N. Netinatsunton [et al.] // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 1040508.
256. Pottier, E. Endovascular management of delayed postpancreatectomy haemorrhage / E. Pottier, M. Ronot, S Gaujoux // Eur Radiol. – 2016. – № 26. – P. 3456–3465.
257. Prabhakaran, S. Nasoenteric tube complications / S. Prabhakaran, V.A. Doraiswamy, V. Nagaraja [et al.] // Scand J Surg. – 2012. – Vol. 101. – № 3. – P. 147-155.
258. Predictive Factors for Postoperative Pancreatic Fistula-A Swedish Nationwide Register-Based Study / C. Williamsson, K. Stenvall, J. Wennerblom [et al.] // World J Surg. – 2020. – Vol. 44. – № 12. – P. 4207-4213.
259. Predictive factors of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy / J. Jin, G. Xiong, J. Li [et al.] // Ann Transl Med. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 41.



260. Preoperative adiposity at bioimpedance vector analysis improves the ability of Fistula Risk Score (FRS) in predicting pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. Angrisani, M. Sandini, M. Cereda [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20. – № 3. – P. 545-550.
261. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / N.A. van der Gaag, E.A. Rauws [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362. – № 2. – P. 129-137.
262. Preoperative heart disease and risk for postoperative complications after pancreatoduodenectomy / P. Larsson, K. Feldt, M. Holmberg [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2022. – Vol. 24 – № 11. – P. 1854-1860.
263. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / R.J. Ellis, D. Brock Hewitt, J.B. Liu [et al.] // *J Surg Oncol*. – 2019. – Vol. 119. – № 8. – P. 1128-1134.
264. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery / V. Subramanian, S. Saxena, J.Y. Kang, R.C. Pollok // *Am J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 103. – № 9. – P. 2373-2381.
265. Preoperative Strategies for Locally Advanced Colon Cancer / K.G. Nair, S.D. Kamath, N. Chowattukunnel [et al.] // *Curr Treat Options Oncol*. – 2024. – Vol. 25. – № 3. – P. 376-388.
266. Preoperative systemic inflammatory biomarkers and postoperative day 1 drain amylase value predict grade C pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / D. Caputo, A. Coppola, C. Cascone [et al.] // *Coppola Ann Med Surg (Lond)*. – 2020. – Vol. 15. – № 57. – P. 56-61.
267. Prevention and Treatment of Grade C Postoperative Pancreatic Fistula / C. Xiang, Y. Chen, X. Liu [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2022. – № 11. – P. 7516.
268. Primary Tumor Resection Following Favorable Response to Systemic Chemotherapy in Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma with Synchronous Metastases: a Bi-institutional Analysis / G.P. Wright, K.E. Poruk, M.S. Zenati [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2016. – Vol. 20. – № 11. – P. 1830-1835.
269. Prognosis of T4 gastric carcinoma patients: An appraisal of aggressive surgical treatment / D.K. Dhar, H. Kubota, M. Tachibana [et al.] // *J Surg Oncol*. – 2001. – № 76. – P. 278-286.
270. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study / D.Y. Heng, W. Xie, M.M. Regan [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – № 34. – P. 5794-9.
271. Prognostic factors in T4b gastric cancer after surgery: A more balanced and sequential therapy for patients? / N. Nakamura, S. Kinami, D. Kaida [et al.] // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2024. – Vol. 20. – № 1. – P. 211-215.
272. Prognostic Significance of Pancreatic Metastases in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Systemic Therapy / J.A. Shaya, X. Lin, N. Weise [et al.] // *Clin Genitourin Cancer*. – 2021. – Vol. 19. – № 6. – P. e367-e373.

273. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head / S. Heinrich, B.C. Pestalozzi, M. Schäfer [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol.26. – № 15. – P. 2526-2531.
274. Psutka, S.P. Role of metastasis-directed treatment in kidney cancer / S.P. Psutka, VA. Master // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124. – № 18. – P. 3641-3655.
275. Quality of life in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing pancreaticoduodenectomy / I. Laitinen, J. Sand, P. Peromaa [et al.] // *Pancreatology.* – 2017. – Vol. 17. – № 3. – P. 445-450.
276. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer / T. Hackert, W. Niesen, U. Hinz [et al.] // *Eur J SurgOncol.* – 2017. – Vol. 43. – № 2. – P. 358-363.
277. Randomized phase II trial comparing folfinirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial [abstract] / M. Ychou, F. Desseigne, R. Guimbaud [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2007. – № 25. – P. 4516.
278. Randomized Trial of Pylorus-Preserving vs. Pylorus-Resecting Pancreatoduodenectomy: Long-Term Morbidity and Quality of Life / U. Klaiber, P. Probst, F.J. Hüttner [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 341-352.
279. Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer / L. Wu, P. Huang, F. Wang [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 328.
280. Resection of isolated renal cell carcinoma metastases of the pancreas: outcomes from the Johns Hopkins hospital / J.J. Tosoian, J.L. Cameron, M.E. Allaf [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2014. – № 18. – P. 542–548.
281. Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment: a retrospective analysis / J. Medioni, T.K. Choueiri, F. Zinzindohoué [et al.] // *J Urol.* – 2009. – Vol. 181. – № 6. – P. 2470–2475.
282. Retrorenal fat predicts grade C pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / M. Kopljar, M. Čoklo, A. Krstačić [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2020. – Vol. 90. – № 12. – P. 2472-2477.
283. Retrospective analysis of surgically treated pT4b gastric cancer with pancreatic head invasion / P. Jin, H. Liu, Ma [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2021. – Vol. 9. – № 29. – P. 8718-8728.
284. Right hemicolectomy plus pancreaticoduodenectomy vs partial duodenectomy in treatment of locally advanced right colon cancer invading pancreas and/or only duodenum / R. Cirocchi, S. Partelli, E. Castellani [et al.] // *Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 23. – № 2. – P. 92-98.
285. Right-sided colon cancer with invasion of the duodenum or pancreas: A glimpse into our experience / N. Cojocari, G.V. Crihana, N. Bacalbasa [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22. – № 6. – P. 1378.

286. Risk factors and prognosis of gastric stasis, a crucial problem after laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy for early middle-third gastric cancer / R. Takahashi, M. Ohashi, N. Hiki [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2020. – Vol. 23. – № 4. – P. 707-715.
287. Risk Factors and Treatment for Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy: A Case Series of 423 Patients / F. Gao, J. Li, S. Quan [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 2815693.
288. Risk Factors for Life-threatening Grade C Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy Compared to Grade B / N. Chiba, S. Ochiai, K. Yokozuka [et al.] // *Anticancer Res*. – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 2199-2205.
289. Risk factors for pancreatic fistula grade C after pancreaticoduodenectomy: A large prospective, multicenter Japan-Taiwan collaboration study / S. Hirono, T. Shimokawa, Y. Nagakawa [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. – 2020. – Vol. 27. – № 9. – P. 622-631.
290. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system / Z. Ke, J. Cui, N. Hu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – № 35. – P. e12151.
291. Risk factors of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis / B. Zhang, Q. Yuan, S. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. 2022. – Vol. 101. – № 26. – P. e29757.
292. Roberts, K.J. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study / K.J. Roberts, C.A. Bannister, H. Schrem // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 114-121.
293. Robotic-assisted pancreaticoduodenectomy with vascular resection. Description of the surgical technique and analysis of early outcomes / M.V. Marino, F. Giovinazzo, M. Podda [et al.] // 2020. – Vol. 35. – P. 344-350.
294. Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Carcinoma Stomach: An Analysis of the Short-Term Outcomes / S. Sivacoumarane, S. Dutta, B. Dubashi [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 4. – P. e23936.
295. Russell, T.B. Procedure-specific morbidity of pancreaticoduodenectomy: a systematic review of incidence and risk factors / T.B. Russell, S. Aroori // *ANZ J Surg*. – 2022. – Vol. 92. – № 6. – P. 1347-1355.
296. S, N. Does the Anatomy of the Transected Pancreatic Neck Influence Post Whipple's Operation Pancreatic Fistula? / S N., P.J. Halder // *Indian J Surg Oncol*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 31-36.

297. Safety and Oncological Benefit of Hepatopancreatoduodenectomy for Advanced Extrahepatic Cholangiocarcinoma with Horizontal Tumor Spread: Shinshu University Experience / A. Shimizu, H. Motoyama, K. Kubota [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 28. – № 4. – P. 2012-2025.
298. Satoh, D. The Optimal Type and Management of Biliary Drainage in Patients With Obstructive Jaundice Who Undergo Pancreaticoduodenectomy / D. Satoh, H. Matsukawa, S. Shiozaki // *In Vivo.* – 2022. – Vol. 36. – № 1. – P.391-397.
299. Sellner, F. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Cancer: Genetics and Epigenetics of an Unusual Tumour Entity / F. Sellner, S. Thalhammer, M. Klimpfinger // *Cancers.* – 2022. – № 14. – P. 1539.
300. Sellner, F. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Carcinoma — Clinical Particularities and Seed and Soil Hypothesis / F. Sellner, S. Thalhammer, M. Klimpfinger // *Cancers.* – 2023. – № 15. – P. 339.
301. Sellner, F. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Carcinoma—Clinical Particularities and Seed and Soil Hypothesis / F. Sellner, S. Thalhammer, M. Klimpfinger // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 339.
302. Sheetz, K.H. Improving mortality following emergent surgery in older patients requires focus on complication rescue / K.H. Sheetz, S.A. Waits, R.W. Krell // *Ann Surg.* – 2013. – № 258. – P. 614–617.
303. Shi, H. Process of hepatic metastasis from pancreatic cancer: biology with clinical significance / H. Shi, Fu D. Li // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 142. – № 6. – P. 1137-61.
304. Shubert, C.R. Clinical risk score to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: Independent external validation for open and laparoscopic approaches / C.R. Shubert, A.E. Wagie, M.B. Farnell // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – № 221. – P. 689-698.
305. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2020 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2020. – Vol. 70. – P. 7-30.
306. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era / Khan M.A., A.R. Hakeem, N. Scott [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2015. – № 17. – P. 943–953.
307. Simon, R. Complications after pancreaticoduodenectomy / R. Simon // *Surgical Clinics.* – 2021. – Vol. 101. – № 5. – P. 865-874.
308. Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery / F. Schuh, A.L. Mihaljevic, P. Probst [et al.] // *Ann Surg.* – 2023. – Vol. 277. – № 3. – P. 597-608.

309. Smaglo, B.G. Role for Neoadjuvant Systemic Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer / B.G. Smaglo // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15. – № 8. – P. 2377.
310. Soeters, P.B. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. P.B. Soeters, R.R. Wolfe, A. Shenkin // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2019. – № 43. – P. 181–193.
311. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery / F. Sellner, N. Tykalsky, M. De Santis [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2006. – № 13. – P. 75–85.
312. Sperti, C. Metastatic tumors to the pancreas: The role of surgery. / C. Sperti, L. Moletta, G. Patanè // *World J Gastrointest Oncol.* – 2014. – Vol. 10. – № 6. – P. 381–392.
313. Stratification of Postoperative Prognosis by Invasive Tumor Thickness in Perihilar Cholangiocarcinoma / M. Oba, Y. Nakanishi, T. Amano [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2021. – № 28. – P. 2001–2009.
314. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5-fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC) / F. Gebauer, A.I. Damanakis, F. Popp [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol.21. – № 1. – P. 1239.
315. Surgery for metastatic tumors of the pancreas / T. Yagi, D. Hashimoto, K. Taki [et al.] // *Surg Case Rep.* – 2017. – № 3. – P. 31.
316. Surgical Laparotomy for Repeated Delayed Arterial Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy / K. Mimatsu, N. Fukino, H. Kano [et al.] // *Case Rep Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 50–57.
317. Surgical management and outcome of grade-C pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: a retrospective multicenter cohort study / T. Ma, X. Bai, W. Chen [et al.] // *International Journal of Surgery.* – 2019. – № 68. – P. 27–34.
318. Surgical resection does not improve survival in patients with renal metastases to the pancreas in the era of tyrosine kinase inhibitors / M. Santoni, A. Conti, S. Partelli [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – № 6. – P. 2094–100.
319. Surgical treatment of hepatic oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Database / A. Hamad, J. Underhill, A. Ansari [et al.] // *Surgery.* – 2022. – Vol. 171. – № 6. – P. 1464–1470.
320. Surgical treatment of locally advanced right colon cancer invading neighboring organs / H. Ri, H. Kang, Z. Xu [et al.] // *Front. Med.* – 2023. – № 9. – P. 1044163.

321. Surgical treatment of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by wirsungostomy and repeat pancreatico-jejunal anastomosis / F. Paye, R.M. Lupinacci, A. Kraemer [et al.] // *Am J Surg.* – 2013. – Vol. 206. – № 2. – P. 194-201.
322. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease / N.K. Janzen, H.L. Kim, R.A. Figlin [et al.] // *Urol Clin North Am.* – 2003. – Vol. 30. – № 4. – P. 843–852.
323. Survival benefit of neoadjuvant FOLFIRINOX for patients with borderline resectable pancreatic cancer / E. Waugh, J. Glinka, D. Breadner [et al.] // *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2024. – Vol. 28. – № 2. – P. 229-237.
324. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfirinnox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) / D. Sohal, M.T. Duong, S.A. Ahmad [et al.] // *JCO.* – 2020. – Vol. 38. – P. 4504-4504.
325. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis / M. Tachezy, F. Gebauer, M. Janot [et al.] // *Surgery.* – 2016. – Vol.160. – № 1. – P. 136-144.
326. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy / K. Jin, H. Zhou, J. Zhang [et al.] // *Dig Surg.* – 2015. – Vol. 32. – № 3. – P.196-207.
327. Systematic review and updated network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic pancreaticoduodenectomy / A. Aiolfi, F. Lombardo, G. Bonitta [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73. – № 3. – P. 909-922.
328. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma / P.J. Tanis, N.A. van der Gaag, O.R. Busch [et al.] // *Br J Surg.* – 2009. – №. 96. – P. 579–592.
329. Systematic review of pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer / P. Roberts, R. Seevaratnam, R. Cardoso [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2012. – № 15. – P. 108-115.
330. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis / H. Kajioka, S. Kagawa, A. Ito [et al.] // *Cancer Lett.* – 2021. – Vol. 28. – № 497. – P. 1-13.
331. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol. 161. – № 3. – P. 584-591.
332. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer / J.D. Vogel, S.I. Felder, A.R. Bhama [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum.* – 2022. – Vol. 65. – №. 2. – P. 148-177.

333. The beneficial effects of minimizing blood loss in pancreatoduodenectomy / T.F. Seykora, B.L. Ecker, M.T. McMillan [et al.] // *Ann Surg.* – 2019. – № 270. – P. 147–155.
334. The characterization and prediction of ISGPF grade C fistulas following pancreatoduodenectomy / M.T. McMillan, C.M. Vollmer, H.J. Asbun [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – № 20. – P. 262–276.
335. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023 / F.H. Wang, X.T. Zhang, L. Tang [et al.] // *Cancer Communications.* – 2024. – Vol. 44. – № 1. – P. 127-172.
336. The Impact of Body Mass Index on Multiple Complications, Respiratory Complications, Failure to Rescue and In-hospital Mortality After Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: A Single-Center Retrospective Study / X. Wang, X. Liang, S. Wang [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. 497-504.
337. The impact of pancreatic duct drainage following pancreaticojejunostomy on clinical outcome / S.R. Markar, S. Vyas, A. Karthikesalingam [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 16. – № 8. – P. 1610-1717.
338. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in patients with malignant obstructive jaundice: a retrospective analysis of 290 consecutive cases at a single medical center / Z. Gao, J. Wang, S. Shen [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 20. – № 7.
339. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma / F. Klein, G. Puhl, O. Guckelberger [et al.] // *Gastroenterol Res Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 939350.
340. The importance of immediate total-body CT scanning / S. Huber-Wagner, R. Lefering, K.G. Kanz [et al.] // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – № 10068. – P. 502–503.
341. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / E. Rosso, S. Casnedi, P. Pessaux [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – Vol. 13. – № 10. – P. 1845-1851.
342. The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Colon Cancer / A. Body, H. Prenen, S. Latham [et al.] // *Cancer Manag Res.* – 2021. – № 13. – P. 2567-2579.
343. The role of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy in patients with obstructive jaundice / L. Zhu, Y. Yang, H. Cheng [et al.] // *Gland Surg.* – 2023. – Vol. 12. – № 5. – P. 593-608.
344. Time interval-based indication for liver resection of metastasis from pancreatic cancer / Y. Mitsuka, S. Yamazaki, N. Yoshida [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2020. – Vol.18. – № 1. – P. 294.

345. TIMP1 expression underlies sex disparity in liver metastasis and survival in pancreatic cancer / C.D. Hermann, B. Schoeps, C. Eckfeld [et al.] // *J Exp Med.* – 2021. – Vol. 218. – № 11. – P. e20210911.
346. Total pancreatectomy and pancreatic fistula: friend or foe? / R. Salvia, G. Lionetto, G. Perri, G. Malleo [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73. – № 4. – P. 1231-1236.
347. Tran, K. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial / K. Tran, C. Van Eijck, V. Di Carlo // *Ann Surg.* – 2002. – № 236. – P. 422–428.
348. Turajlic, S. Tracking cancer evolution reveals constrained routes to metastases: TRACERx Renal / S. Turajlic, H. Xu, K. Litchfield [et al.] // *Cell.* – 2018. – Vol. 173. – P. 581–594.
349. Tuveson, D.A. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches / D.A Tuveson., J.P. Neoptolemos // *Cell.* – 2012. – Vol. 148. – № 1-2. – P. 21-3.
350. Unraveling Resistance to Immunotherapy in MSI-High Colorectal Cancer / R. Heregger, F. Huemer, M. Steiner [et al.] // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – № 20. – P.5090.
351. Ushida, Y. Optimizing Indications for Conversion Surgery Based on Analysis of 454 Consecutive Japanese Cases with Unresectable Pancreatic Cancer Who Received Modified FOLFIRINOX or Gemcitabine Plus Nab-paclitaxel: A Single-Center Retrospective Study / Y. Ushida, Y. Inoue, A. Oba // *Ann Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 29. – P. 38-50.
352. Using the NSQIP pancreatic demonstration project to derive a modified fistula risk score for preoperative risk stratification in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / O. Kantor, M.S. Talamonti, H.A. Pitt [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2017. – Vol. 224. – № 5. – P. 816-825.
353. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases // S.M. Hong, M. Goggins, C.L. Wolfgang [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol.36. – № 2. – P. 235-241.
354. Vascular resection during pancreatectomy for pancreatic head cancer: A technical issue or a prognostic sign? / G. Belfiori, G. Fiorentini, D. Tamburrino [et al.] // *Surgery.* – 2021. – Vol. 169. – № 2. – P. 403-410.
355. Vascular Resections for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Vascular Resections for PDAC / A. Oba, Q.R. Bao, C.C. Barnett [et al.] // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2020. – Vol. 109. – № 1. – P. 18-28.
356. Venous resection for pancreatic cancer, a safe and feasible option? A systematic review and meta-analysis / E.S. Zwart, B.S. Yilmaz, A. Halimi [et al.] // *Pancreatology.* – 2022. – Vol. 22. – № 6. – P. 803-809.
357. Venous thrombosis following pancreaticoduodenectomy with venous resection / S. Mohammed, J.E. Mendez-Reyes, A. McElhany [et al.] // *J Surg Res.* – 2018. – № 228. – P. 271–280.



358. Wandmacher, A.M. Challenges and Future Perspectives of Immunotherapy in Pancreatic Cancer / A.M. Wandmacher, A. Letsch, S. Sebens // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 16. – P. 4235.
359. What is the pancreatic duct size limit for a safe duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy? A retrospective study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* / K.F. Lee, K.K.C. Wong, E. Lo [et al.] // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. – 2022. – Vol. 26. – № 1. – P. 84-90.
360. Whipple Procedure: A Five-Year Clinical Experience in Tertiary Care Center / S.H. Changazi, Q. Ahmed, S. Bhatti [et al.] // *Cureus*. - 2020. – Vol.12. – № 11. - P. e11466.
361. Worldwide practice in gastric cancer surgery / H.J. Brenkman, L. Haverkamp, J.P. Ruurda, R. van Hillegersberg // *World J Gastroenterol*. – 2016. – № 22. – P. 4041-4048.
362. Wroński, M. Surgical management of the grade C pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. Wroński, W. Cebulski, B. Witkowski // *HPB (Oxford)*. – 2019. – № 21. – P. 1166–1174.
363. Zhou, Q. The predictive value of procalcitonin for postoperative early pancreatic fistula / Q. Zhou, Y. Xia, Z. Lei // *BMC Surg*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 90.
364. Zhou, W. Current Role of Surgery in Pancreatic Cancer With Synchronous Liver Metastasis / W. Zhou, D. Wang, W. Lou // *Cancer Control*. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 1073274820976593.