

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

На правах рукописи

ПРОСКУРЯКОВ ИЛЬЯ СЕРГЕЕВИЧ

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

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Котельников Алексей Геннадьевич

доктор медицинских наук

Виршке Эдуард Рейндгольдович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Современное состояние проблемы рака почки	13
1.1.1. Эпидемиология и этиология рака почки.....	13
1.1.2. Современные подходы к классификации рака почки	14
1.1.3. Метастатический рак почки	15
1.1.4. Лечение и прогноз при метастатическом раке почки.....	17
1.2. Метастазы рака почки в печени.....	21
Резюме	28
1.3. Метастазы рака почки в поджелудочной железе	28
Резюме	39
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..	40
2.1. Методы исследования.....	40
2.2. Методы изучения информативности инструментальных способов диагностики при метастазах РП в печени и поджелудочной железе	44
2.3. Общая характеристика пациентов с печёночными метастазами рака почки и выполненных операций на печени	46
2.4. Общая характеристика пациентов с панкреатическими метастазами рака почки и выполненных операций на поджелудочной железе	53
2.5. Статистический анализ	68
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ РАКА ПОЧКИ В ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	69
3.1. Информативность инструментальных методов в диагностике метастазов рака почки в печени	69
3.2. Информативность инструментальных методов в диагностике метастазов рака почки в поджелудочной железе	76
Резюме	81
ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ НА ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ РАКА ПОЧКИ....	83

4.1. Непосредственные результаты операций на печени	83
4.1.1. Анализ продолжительности оперативных вмешательств.....	83
4.1.2. Анализ интраоперационной кровопотери	85
4.1.3. Анализ периоперационных осложнений и летальности	86
4.2. Непосредственные результаты операций на поджелудочной железе	88
4.2.1. Анализ продолжительности оперативных вмешательств.....	88
4.2.2. Анализ интраоперационной кровопотери	89
4.2.3. Анализ послеоперационных осложнений и летальности	90
Резюме	94
ГЛАВА 5. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ НА ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ РАКА ПОЧКИ....	96
5.1. Отдалённые результаты операций на печени.....	96
5.1.1. Анализ выживаемости больных в отдалённые сроки после операций на печени	96
5.1.2. Клинико-биологические факторы прогнозирования выживаемости оперированных больных.....	97
5.2. Отдалённые результаты операций на поджелудочной железе.....	110
5.2.1. Анализ выживаемости больных в отдалённые сроки после операций на поджелудочной железе	110
5.2.2. Клинико-биологические факторы прогнозирования выживаемости оперированных больных.....	111
5.3. Выживаемость после хирургического и лекарственного лечения по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе.....	128
Резюме	131
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	132
6.1. Закономерности метастазирования рака почки в поджелудочную железу и особенности клинического течения	132
6.2. Инструментальная диагностика метастазов рака почки в печени и поджелудочной железе	133

6.3. Непосредственные результаты операций на печени и поджелудочной железе по поводу метастазов рака почки	135
6.4. Отдалённые результаты операций на печени и поджелудочной железе по поводу метастазов рака почки	140
6.5. Сравнительная эффективность хирургического лечения и фармакотерапии по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе.....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Одной из наиболее значимых и сложных проблем современной онкологии является лечение больных диссеминированными солидными новообразованиями. В связи с распространённым характером опухолевого процесса главную роль в данной области играет системная лекарственная терапия. Однако при некоторых метастатических опухолях всё большее значение приобретают методы локального воздействия, среди которых первое место занимает хирургический. Помимо формирования обширной доказательной базы в отношении увеличения показателей выживаемости, это также обусловлено совершенствованием диагностики, хирургических технологий, анестезиолого – реанимационного обеспечения, концептуальных подходов к ведению периоперационного периода, что в совокупности значительно расширяет возможности и улучшает переносимость вмешательств, снижает риск осложнений.

Так, прочно вошли в клиническую практику резекции печени по поводу метастазов колоректального рака и высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО). Внедряются методики повышения резектабельности (двухэтапная резекция печени *In situ split* и др.). Изучается эффективность не только радикальных, но и циторедуктивных вмешательств по поводу печёночных метастазов высокодифференцированных НЭО. Таким образом, в современной парадигме лечения отдельных диссеминированных неоплазий хирургическому методу отводится существенная роль.

В то же время при ряде метастатических опухолей подходы к использованию хирургического метода разработаны недостаточно. К ним, в том числе, относится и распространённый рак почки (РП) с поражением печени и поджелудочной железы (ПЖ).

Следует заметить, что проблема РП чрезвычайно актуальна, поскольку данная нозология, с одной стороны, занимает одно из ведущих мест в структуре онкоурологической заболеваемости, а с другой характеризуется высоким темпом

прироста и метастатическим потенциалом. Несмотря на то, что к настоящему времени частота выявления локализованных форм РП возросла до 40% - 60%, на момент первичной диагностики метастазы обнаруживаются у 25% - 30% больных. Ещё у 30 - 40% пациентов метастазы развиваются в последующем, в различные сроки после удаления первичной опухоли [9, 61].

Одной из наиболее частых локализаций метастазов РП является печень, поражение которой традиционно считается неблагоприятным прогностическим признаком [64]. Метастазирование РП в ПЖ диагностируется сравнительно редко, и его закономерности, а также особенности клинического течения, диагностики и лечения остаются малоизученными. На сегодняшний день большие успехи достигнуты в области лекарственного лечения распространённого РП благодаря разработке и внедрению в клиническую практику таргетных и иммуноонкологических препаратов, которые стали стандартом лечения при данном заболевании. Вместе с тем, такие факторы, как необходимость длительной терапии дорогостоящими препаратами, риск возникновения токсических эффектов III – IV ст., развитие рефрактерности, низкая частота полных ремиссий обуславливают необходимость дальнейшего научного поиска и разработки новых подходов к лечению.

Особый научно-практический интерес представляет возможность использования хирургического метода при метастазах РП в печени и ПЖ. В отечественной литературе данной проблеме посвящены лишь единичные публикации, в которых анализируются ограниченные серии клинических наблюдений [15, 16, 18]. Зарубежные авторы сходятся во мнении, что роль хирургического подхода в лечении больных метастазами РП в печени и ПЖ остаётся недостаточно изученной [52, 118, 125].

В более ранних исследованиях были определены следующие показания к оперативному удалению метастазов РП различных локализаций: 1) изолированное поражение одного органа; 2) возможность радикального удаления; 3) длительный безрецидивный период; 4) солитарный характер поражения [61]. В настоящее время назрела необходимость их пересмотра.

Расширение хирургических возможностей при вторичном поражении печени и ПЖ закономерно предъявляет дополнительные требования к современному обследованию пациентов, ставит ряд конкретных диагностических задач, решение которых позволяет верно оценить резектабельность опухолевого процесса и выбрать лечебную тактику.

В научном сообществе отсутствует консенсус в отношении многих аспектов, связанных с метастатическим поражением печени и ПЖ при РП. Это относится к определению показаний, выбору объёма операции и другим вопросам. Значительное количество малоизученных и нерешённых научно-практических проблем, связанных с инструментальной диагностикой и возможностями хирургического метода при метастазах РП в печени и ПЖ, определяют актуальность темы исследования и обосновывают необходимость совершенствования существующих лечебно-диагностических подходов у данной категории больных.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить информативность различных методов дооперационной и ультразвуковой интраоперационной диагностики при подозрении на метастазы РП в печени и ПЖ. На основании полученных данных разработать алгоритм диагностического поиска.
2. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения больных метастазами РП в печени и ПЖ в зависимости от объёма выполненной операции.
3. Проанализировать отдалённые результаты хирургического лечения в зависимости от характера метастатического поражения печени и ПЖ, объёма выполненной операции и других факторов.

4. На основе анализа непосредственных и отдалённых результатов операций на печени и ПЖ по поводу метастазов РП определить эффективность хирургического метода и целесообразность его использования при данной патологии.

5. Сравнить эффективность хирургического и современного лекарственного лечения в отношении достижения многолетней выживаемости.

Научная новизна

Научная новизна проведённой работы заключается в следующем. Был собран, обобщён, систематизирован и детально проанализирован крупнейший клинический опыт хирургического лечения больных метастазами РП в печени и ПЖ.

На основе изучения уникального клинического материала продемонстрирована эффективность хирургического метода в лечении больных метастазами рака почки в печени и ПЖ. Проведённый анализ выживаемости больных позволяет существенно расширить показания к использованию хирургического метода. На основании сравнительного изучения информативности различных методов инструментального обследования создан алгоритм оптимального диагностического поиска при подозрении на печёночные и панкреатические метастазы РП.

Теоретическая и практическая значимость

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

Практические подходы, основанные на результатах исследования, внедрены в клиническую практику Онкологического отделения хирургических методов

лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Методы и методология и исследования

Диссертационная работа основана на ретроспективном анализе двух серий клинических наблюдений. Первая из них включает 67 больных метастазами РП в печени, прошедших обследование и хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 гг. Вторая серия состоит из 96 больных метастазами РП в ПЖ, в том числе 56 пациентов, прошедших хирургическое лечение за период с 1995 по 2019 гг. Из них 48 клинических наблюдений составляют хирургический опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и 8 клинических наблюдений, любезно предоставленных проф., д.м.н. А.Г. Кригером, – хирургический опыт ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Оперированные пациенты вошли в соответствующие группы, ставшие основой для изучения результатов хирургического лечения. Для сравнительной оценки эффективности хирургического и лекарственного лечения по поводу панкреатических метастазов из общей когорты больных метастазами РП в ПЖ была выделена группа неоперированных пациентов, получавших современную лекарственную терапию (n = 28).

С целью сравнительной оценки информативности инструментальных методов в диагностике метастазов РП в печени и ПЖ были выделены две соответствующие диагностические группы.

В группу диагностики метастазов РП в печени включены 63 пациента из группы хирургического лечения. Данные по отдельным инструментальным методам, достаточные для анализа их информативности, были получены в следующем количестве случаев: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости – 61 случай, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 54, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов

брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 44, пункционная аспирационная биопсия (ПАБ) – 53, позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) – 11, сцинтиграфия костей скелета (СКС) – 45, интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) печени – 56.

В группу диагностики метастазов РП в ПЖ включены 64 пациента из группы хирургического лечения (оперированные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и ряд неоперированных пациентов. Данные по отдельным инструментальным методам, достаточные для анализа их информативности, были получены в следующем количестве случаев: трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости – 60 случаев, эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) – 12, РКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 56, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 35, ПЭТ/КТ – 9, ПАБ – 51, СКС – 49, ИОУЗИ ПЖ – 23.

Все собранные клинические данные были формализованы с помощью кодификатора, разработанного на основе электронных таблиц Excel. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica v10.0». Определение статистической значимости различий по качественным признакам между независимыми группами производилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (с поправкой Йейтса) или точного критерия Фишера (в зависимости от количества наблюдений), по количественным признакам – с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) рассчитывались по методу Каплана-Майера. При этом продолжительность жизни нецензурированных больных определяли от момента хирургического вмешательства до даты смерти пациента. Однофакторный статистический анализ проводился с использованием log-rank теста. В отдельных случаях применялись Cox-Mantel test и F-тест Кокса, что указывалось дополнительно. При проведении многофакторного анализа использовалась модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Различия считали

статистически достоверными при $p < 0,05$. Значения p от 0,05 до 0,1 рассматривались как тренд.

Положения, выносимые на защиту

1. Интраоперационное УЗИ является высокоинформативным методом уточняющей диагностики, позволяющим с высокой точностью определить количество и локализацию метастазов РП в печени и ПЖ, а также оценить взаимоотношения опухоли с сосудами и протоками органа.

2. Использование хирургического метода в лечении больных метастазами РП в печени и ПЖ сопровождается приемлемыми непосредственными результатами и позволяет достичь многолетней общей выживаемости.

3. К независимым факторам благоприятного прогноза у больных, оперированных по поводу метастазов РП в печени, относятся: светлоклеточный вариант гистологического строения печёночных метастазов ($p = 0,03$), метакронный характер метастазов в печени ($p = 0,03$).

4. К независимым факторам благоприятного прогноза у больных, оперированных по поводу метастазов РП в ПЖ, относятся: объём интраоперационной кровопотери не более 2000 мл ($p = 0,01$), использование хирургического метода для устранения прогрессирования после операции на ПЖ ($p = 0,03$).

5. Такие факторы, как количество и размер метастазов РП в ПЖ, при условии их радикального удаления, не оказывают достоверного негативного влияния на ОВ оперированных больных.

6. Такой фактор, как наличие солитарных и единичных метастазов РП иных локализаций, при условии их радикального удаления, не оказывает достоверного негативного влияния на ОВ больных, оперированных по поводу метастазов данной опухоли в печени и ПЖ.

7. По поводу метастазов РП в печени и ПЖ оправдано выполнение как стандартных операций, так и атипичных вмешательств.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполнено на базе Онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Большой объём клинического материала, достаточный для анализа выживаемости, длительный период наблюдения за больными, подробное изучение непосредственных и отдалённых исходов лечения наряду с использованием современных методов статистического анализа позволяют констатировать достоверность полученных результатов.

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

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы рака почки

1.1.1. Эпидемиология и этиология рака почки

Актуальной проблемой фундаментальной онкологии и практического здравоохранения остаётся рак почки (РП), являющийся наиболее распространённым злокачественным новообразованием среди всех опухолей данной локализации и занимающий одно из ведущих мест в структуре онкоурологической заболеваемости. По информации Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется более 400 тыс. новых случаев и более 170 тыс. летальных исходов от этого заболевания [1]. РП составляет около 5% в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и около 3% среди женщин [1]. Заболеваемость РП в мире ежегодно увеличивается на 3–5 %, смертность же постепенно снижается [4, 5].

В Российской Федерации в 2017 г. выявлены 24 779 больных со злокачественными образованиями почки; стандартизированный показатель заболеваемости составил 10,35 на 100 тыс. населения. Из них на I и II стадии заболевания приходится 63,9% случаев, а на III и IV стадии – 15,5 и 19,1% соответственно [2]. Среди мужчин в возрасте 30–59 лет РП занимает 4-е место по распространённости после рака легкого, кожи и желудка. Средний возраст больных раком почки на момент первичной диагностики составляет 62,1 года (60,4 лет у мужчин и 63,6 лет у женщин) [12]. Риск развития рака почки существенно возрастает, начиная с возраста 40 лет, и достигает максимума в возрастной группе от 60 до 79 лет [3]. В России, как и в большинстве других стран, особое внимание обращает высокий прирост заболеваемости, составивший 42,63% с 2007 по 2017 гг. при среднегодовом темпе прироста 3,45% [3]. С 1990 г. заболеваемость среди мужчин выросла почти в 4 раза, среди женщин – в 2 раза. В то же время смертность имеет тенденцию к снижению [11, 12].

Увеличение заболеваемости РП обусловлено как истинными причинами, так и улучшением диагностики, связанным с широким внедрением в клиническую

практику УЗИ, РКТ и МРТ [8]. Повышение истинной заболеваемости объяснить трудно [6]. Возможно, с одной стороны, оно вызвано распространением таких факторов риска, как избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия, а с другой – увеличением продолжительности жизни. Иным доказанным фактором риска является курение, но распространённость курения и ассоциированных с ним злокачественных новообразований постепенно снижаются [6]. Стабилизация и снижение показателей смертности от РП на фоне стойкого роста заболеваемости свидетельствует об улучшении ранней диагностики и повышении эффективности лечения [8].

Большинство фундаментальных и клинических исследований фокусируются на наиболее часто встречающемся гистологическом варианте почечно-клеточного рака (ПКР) — светлоклеточном. Ключевым патогенетическим звеном в его развитии является инактивация гена VHL с потерей функции белка-супрессора (pVHL), что наблюдается в большинстве случаев наследственного и более чем в 75% sporadического светлоклеточного РП [10, 11].

В зависимости от этиологии ПКР подразделяют на sporadический и наследственный. Sporadический (ненаследственный) ПКР – мультифакторное заболевание, которое развивается при нарушениях в системе противоопухолевого иммунитета вследствие взаимодействия эндогенных факторов (мутации в большом количестве генов с низкой пенетрантностью) с экзогенными (факторы риска), играющими важную роль в канцерогенезе [9]. Наследственный ПКР развивается вследствие вертикальной передачи генов с высокопенетрантными мутациями. В первую очередь речь идёт о герминогенной мутации гена von Hippel–Lindau, при наследовании которого частота возникновения РП достигает до 90%. При этом характерно мультифокальное билатеральное поражение почек. Наследственные формы составляют порядка 5 – 7 % от всех случаев ПКР. Экзогенные факторы практически не влияют на их развитие [9].

1.1.2. Современные подходы к классификации рака почки

Несмотря на общность происхождения, ПКР включает гетерогенную группу опухолей, представленную следующими гистологическими вариантами:

1) светлоклеточный ($\approx 75\%$); 2) папиллярный I типа ($\approx 5\%$); 3) папиллярный II типа ($\approx 10\%$); 4) хромофобный ($\approx 5\%$); 5) другие редкие формы, в том числе рак из собирательных трубочек Беллини ($\approx 5\%$). Саркоматоидный подтип не является самостоятельным гистологическим вариантом. Он может встречаться при любой из вышеперечисленных форм ПКР и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.

На смену широко используемой системе гистологической градации по Фурману экспертами ВОЗ предложена система, разработанная Международным обществом урологической патологии. Это было сделано в связи с тем, что в классификации опухолей почек Всемирной организации здравоохранения от 2016 г. были выделены новые нозологические формы РП (светлоклеточно-папиллярный ПКР, мультилокулярная кистозная опухоль с низким потенциалом злокачественности, ПКР с MiT-транслокацией и др.), в отношении которых традиционная оценка степени злокачественности по Фурману либо не может быть применена, либо её интерпретация и воспроизводимость результатов вызывают сомнения.

Для определения стадии заболевания, как в клинической практике, так и в научной работе используется классификация TNM, прогностическая значимость которой была подтверждена многочисленными исследованиями [7].

1.1.3. Метастатический рак почки

При первичном обращении у 50 – 60 % больных РП диагностируется локализованная стадия опухолевого процесса. Но у 25 – 30 % пациентов, несмотря на совершенствование методов диагностики, при первичной постановке диагноза уже обнаруживаются отдаленные метастазы. Причём у 95% из них имеет место поражение нескольких органов [31]. Ещё у 30-40% пациентов прогрессирование опухолевого процесса в виде отдаленных метастазов прогнозируется в различные сроки после хирургического лечения. Из этого следует, что более 50% пациентов в процессе развития заболевания будут нуждаться в лечении по поводу метастатической болезни.

Хотя 85% рецидивов РП отмечается в течение ближайших 3 лет [30] после НЭ, в ряде случаев метастазы могут возникать спустя многие годы после

удаления первичной опухоли. Примерно у 20% больных РП течение опухолевого процесса индолентное, что проявляется в многолетнем отсутствии прогрессирования и медленном опухолевом росте [15, 19]. Так называемый «поздний» рецидив заболевания, развивающийся спустя многие годы после удаления первичной опухоли, отмечается у 11% пациентов [20].

Основными путями метастазирования РП являются гематогенный и лимфогенный. Популяционные исследования показали, что наиболее частыми локализациями метастазов РП являются лёгкие (45%), кости (30%), лимфатические узлы (22%) и печень (20%), см. Рисунок 1 [28]. Реже поражаются надпочечники и головной мозг. Метастазы в одном органе или анатомической зоне имеют 61% больных, в двух и более – 39%. Кроме того, было выявлено, что в молодом возрасте больше доля пациентов с множественными локализациями метастазов. Так, поражение головного мозга и костей обнаруживаются у них в 16% и 49% случаев соответственно [4]. Одной из особенностей РП является то, что при данной опухоли нередко впервые выявляют метастазы больших размеров (более 5 см) [29].

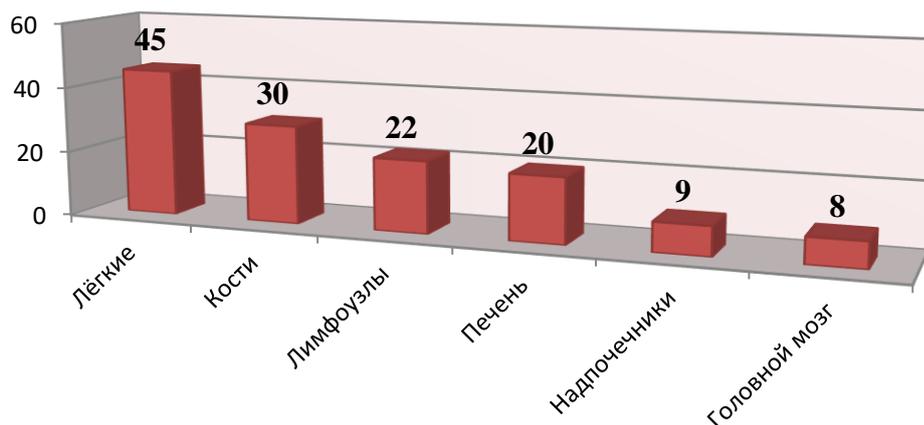


Рисунок 1 – Частота поражения различных органов метастазами РП, %

1.1.4. Лечение и прогноз при метастатическом раке почки

При отсутствии специфического противоопухолевого лечения 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных генерализованным РП составляет менее 13% [21, 22]. ПКР отличается высокой резистентностью к цитотоксической, гормональной и лучевой терапии. Проведённые в 1970-х – 1980-х гг. клинические исследования продемонстрировали низкую результативность указанных методов: частота опухолевой регрессии при их применении не превышала 10% [25, 26, 27]. При использовании алкилирующих препаратов, производных платины, антрациклиновых антибиотиков объективные ответы наблюдались не более чем в 3% случаев [26]. Частота ответов на гормональную терапию медроксипрогестероном, тамоксифеном варьировала от 0 до 10% [27].

С 1980-х до 2005 г. единственным стандартом лекарственного лечения больных метастатическим ПКР являлись различные неспецифические методы иммунотерапии. С этой целью использовались препараты интерферонового и интерлейкинового ряда, которые демонстрировали невысокую общую эффективность [4–6]. Частота полных и частичных регрессий при назначении альфа-интерферона в среднем составляла 12%, интерлейкина-2 – 23% с медианой ОВ 1 год [32]. Было показано, что неспецифическая иммунотерапия эффективна только у пациентов с благоприятным прогнозом. Вместе с тем, частота побочных реакций оказалась достаточно высокой, а ремиссии – нестойкими. Не повышало эффективность лечения комбинированное использование альфа-интерферона и интерлейкина-2, сочетание иммуно- и химиотерапии. До наступления эры таргетной терапии медиана ОВ при метастатическом РП составляла 6 – 12 мес., а 5-летний уровень ОВ – не более 20% [33, 34].

В 2000-х гг. научные достижения в области изучения молекулярных механизмов развития ПКР позволили разработать и внедрить в клиническую практику принципиально новый класс лекарственных противоопухолевых препаратов. Их фармакодинамика основана на взаимодействии с определёнными молекулярными мишенями, в связи с чем они получили название таргетных агентов. Действие таргетных препаратов направлено на устранение

патологической активации клеточных сигнальных путей. Среди этих препаратов ингибиторы тирозинкиназы Сунитиниб и Сорафениб, Бевацизумаб (ингибитор рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста, который используется в комбинации с альфа-интерфероном), Эверолимус (ингибитор mTOR) и другие. Их применение в клинической практике позволило кардинально улучшить результаты лечения больных диссеминированным ПЖР.

Интенсивное развитие иммуноонкологии позволило использовать в лечении метастатического РП такие препараты, как Ниволумаб, Ипилимумаб и Пембролизумаб. Иммуноонкологические препараты взаимодействуют с различными компонентами иммунной системы, в том числе точками иммунного контроля (рецепторы CTLA-4 и PD-1), регулируя функционирование иммунной системы. Таким образом, они усиливают противоопухолевый иммунитет. Вместе с тем имеются данные, согласно которым метастазы рака почки в поджелудочной железе резистентны к иммунотерапии [130].

Современные фармакологические препараты позволяют добиться стабилизации заболевания примерно в 48% случаев и опухолевой регрессии – в 30 % случаев [24]. В более поздних исследованиях показано увеличение медианы ОВ до 18,8 мес. В клинических исследованиях получена медиана ОВ 26,4 мес. при использовании Сунитиниба в первой линии и медиана ОВ 32 мес. при последовательном лечении Сунитинибом и Эверолимусом [35, 36].

В настоящее время стандартом лечения пациентов с метастатическим РП является терапия таргетными и иммуноонкологическими препаратами [3], а выбор лечения зависит от гистологического строения опухоли и группы прогноза.

Прогноз при ранних, локализованных формах светлоклеточного ПЖР (I и II стадии) достаточно благоприятен, и показатели 5-летней выживаемости составляют 70%, однако при наличии отдалённых метастазов (IV стадия) они не превышают 10% [2]. Существуют различные прогностические модели, позволяющие стратифицировать больных в группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза. До внедрения таргетных и иммуноонкологических препаратов в клиническую практику (в период

использования неспецифической иммунотерапии) основной прогностической моделью являлась модель MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). У пациентов, которым проводится таргетная терапия, используется прогностическая модель IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium), представленная D.Y. Heng и соавт. 2010 г. В ней выделены 6 независимых неблагоприятных факторов прогноза, которые ассоциированы с низкой продолжительностью жизни больных, получающих таргетную терапию: анемия, гиперкальциемия, общее состояние по шкале Карновского менее 80 %, время от постановки диагноза до начала лечения менее 1 года; повышенный уровень нейтрофилов, тромбоцитоз. В зависимости от сочетания этих факторов медиана продолжительности жизни пациентов может варьировать от 7 до 43 мес. Вместе с тем, накоплено мало данных об эффективности лекарственной терапии распространённого несветлоклеточного РП.

Хотя в настоящее время общепринятым стандартом лечения больных метастатическим РП является системная лекарственная терапия с использованием таргетных и иммуноонкологических агентов, при солитарных и единичных метастазах возможно применение локальных методов воздействия, первое место среди которых занимает хирургический метод.

К нерешённым проблемам лекарственной терапии следует отнести следующие:

- 1) ожидаемый ответ на лечение - стабилизация опухолевого процесса; низкая частота полных ремиссий;
- 2) риск развития токсических эффектов;
- 3) необходимость в большинстве случаев длительного лечения;
- 4) развитие резистентности в процессе лекарственной терапии;
- 5) высокая стоимость препаратов

Последовательное назначение нескольких линий таргетной терапии позволяет в течение долгого времени контролировать опухолевый процесс. Однако таргетная терапия эффективна только у 70% больных метастатическим РП. Из них лишь у 50% ответ на терапию считается длительным (ВВП > 6 мес), а

у 20% прогрессирование наступает менее чем через 6 мес. [38]. Медиана ВВП при лечении препаратами 1-й линии составляет 10 – 11 мес. Клинические наблюдения полной регрессии проявлений заболевания крайне редки. Также редки длительные (в течение нескольких лет) ответы на терапию таргетными препаратами. В среднем через 5,5 – 11 месяцев после начала таргетной терапии развивается прогрессирование. У большинства пациентов, исходно чувствительных к антиангиогенному лечению, резистентность к ингибиторам VEGFR развивается в течение 6 – 11 мес. от начала лечения [44, 45, 46].

При этом исходная резистентность, когда прогрессирование развивается через 3 – 6 месяцев от начала терапии, наблюдается у 30% больных. Приобретенная резистентность, при которой прогрессирование отмечается в сроки более 6 мес., отмечается у 70% пациентов. Механизмы развития резистентности опухоли к таргетной терапии могут быть следующими: активация альтернативных проангиогенных сигнальных путей, активация путей прогрессии, которые слабо зависят от неоангиогенеза, изменение фенотипа опухолевых клеток под влиянием микроокружения, изменение фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата в ходе терапии.

Лекарственная терапия сопровождается риском развития токсических эффектов. Так, частота нежелательных явлений III – IV степени тяжести при терапии мультикиназным ингибитором Ленватинибом в комбинации с ингибитором mTOR Эверолимусом составила 71 % [39].

Вышеперечисленные нерешённые проблемы современной лекарственной терапии обуславливают необходимость поиска альтернативных подходов к лечению метастатического рака почки. Хирургический метод, согласно современным рекомендациям NCCN, ESMO, RUSSCO, может рассматриваться в качестве возможной лечебной опции у отдельных больных РП с солитарными или единичными метастазами [40, 41, 42]. Однако резекции печени и ПЖ в такой клинической ситуации остаются предметом дискуссий [43].

1.2. Метастазы рака почки в печени

Печень является одним из наиболее типичных органов для развития метастазов опухолей других первичных локализаций: более 90% всех злокачественных новообразований печени являются метастатическими. Истинную распространённость вторичного поражения данного органа оценить весьма трудно. Тем не менее, установлено, что от 30 до 70% больных, умерших от злокачественных новообразований, имеют метастазы в печени [58, 59].

Результаты онкоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что по частоте метастатического поражения при различных злокачественных новообразованиях печень занимает второе место после лимфатических узлов [60]. Этому способствует целый ряд факторов. Анатомо-физиологические особенности печени таковы, что с одной стороны позволяют выполнять множество сложных и взаимосвязанных функций, а с другой - снижают резистентность органа к развитию в нём метастазов [62].

Во-первых, это касается особенностей гемодинамики. Около 80% объёма афферентного кровотока печени осуществляется за счёт системы воротной вены, дренирующей органы брюшной полости. Поэтому при опухолях абдоминальной локализации нередко диагностируются изолированные метастазы в этом органе, который является первым барьером на пути гематогенного распространения опухолевых клеток. Огромное по площади и протяжённости капилляров, извилистое микроциркуляторное русло печени с крупным диаметром просвета капилляров и медленным кровотоком создаёт благоприятные условия для задержки и адгезии циркулирующих опухолевых клеток [62]. Эндотелиоциты, выстилающие внутриорганный сосудистый бассейн, экспрессируют на своей поверхности большое количество молекул адгезии, облегчающих прикрепление и задержку циркулирующих опухолевых клеток. Межклеточные и трансцеллюлярные поры в эндотелии синусоидов и прерывистая базальная мембрана, помимо положительной роли в обмене веществ между кровью и гепатоцитами, упрощают проникновение опухолевых клеток в перисинусоидальное пространство [62].

Во-вторых, высокий регенераторный потенциал печени способствует созданию благоприятных условий для опухолевого роста. Этот механизм реализуется за счёт высокой чувствительности к молекулярным факторам роста, которые синтезируются опухолевыми клетками и индуцируют образование стромы и неоангиогенез [62].

В третьих, для печени характерен такой иммунобиологический феномен, как относительная регионарная иммуносупрессия — сниженная местная реактивность иммунной системы в отношении чужеродных агентов, обусловленная постоянным воздействием антигенов, поступающих из желудочно-кишечного тракта. С одной стороны это предохраняет от повреждения интактной паренхимы печени, но с другой снижает противоопухолевую иммунорезистентность [62].

Проблема метастатического поражения печени является крайне актуальной для практического здравоохранения, поскольку данная патология сокращает продолжительность жизни больных до 6 - 12 мес. при отсутствии эффективного лечения и является основной причиной их гибели. И если при метастазах в печени таких новообразований, как колоректальный рак, НЭО, хирургические подходы достаточно хорошо разработаны на основании большого количества проведённых исследований, то при метастазах других опухолей в печени существует целый ряд нерешённых проблем. Одной из таких опухолей является РП.

Печень, наряду с лёгкими, лимфатическими узлами и костями, является типичной локализацией метастазов РП [47]. Частота её поражения по клиническим данным варьирует от 8 до 30%, достигая 41% по аутопсийным находкам [27, 47, 54]. При этом в большинстве случаев в печени обнаруживаются множественные очаги в сочетании с поражением других органов. Солитарные метастазы представляют редкость, составляя лишь 2 - 4% [56], так же как и изолированное поражение печени [46, 48].

В диагностике метастазов РП в печени используются УЗИ, РКТ, МРТ, ПЭТ/КТ. Эхогенность метастазов РП при УЗИ определяется преимущественно степенью их васкуляризации и наличием дегенеративных изменений внутри

метастатического очага. Метастазы РП по данным УЗИ визуализируются, как правило, в виде гиперэхогенных очагов. По данным РКТ они также представляют собой гипervasкулярные образования с пиком контрастирования в артериальную фазу исследования [75]. Некоторые метастазы определяются только в артериальную или венозную фазы исследования [28, 75]. Поэтому наиболее информативным является сопоставление указанных фаз [75, 82].

При МРТ на T1-изображениях метастазы РП гипоинтенсивны, в T2-фазу отмечается умеренное усиление сигнала. Для печёночных метастазов РП типичен пик контрастирования в артериальную фазу МРТ [98]. В портальную и отсроченную фазы может отмечаться достаточно быстрое «вымывание» контрастного препарата с усилением гетерогенности метастазов.

Наличие метастазов РП в печени традиционно считается неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку свидетельствует об обширной диссеминации опухоли [54]. Медиана общей выживаемости при поражении печени варьирует от 7.6 до 12 мес., что меньше, чем при метастазах РП иных локализаций [47, 64, 65]. В исследовании Kim С.Н. с соавт. (2019) было показано, что синхронные метастазы РП в печени являются предиктором, негативно влияющим как на показатели ОВ, так и ВБП [53]. То же продемонстрировало исследование McKay R.R. с соавт. (2014) у пациентов, получавших таргетную терапию [52]. Следует заметить, что по данным различных исследований с плохим прогнозом ассоциированы не только множественные, но и солитарные метастазы РП в печени, в отличие от солитарных метастазов других локализаций (лёгкое и др.) [63, 64, 65].

На сегодняшний день стандартом лечения метастазов РП в печени является системная лекарственная терапия с использованием таргетных и иммуноонкологических препаратов. Следствием плохого прогностического значения печёночных метастазов РП является то, что целесообразность применения хирургического метода при данной патологии является предметом дискуссий, как и при метастазах в печени рака молочной железы, меланомы, сарком. В отдельных работах она ставится под сомнение [131]. Длительное время

препятствием также был высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности. Так, в публикации Stief с соавт. (1997) сообщается о 31%-ном уровне послеоперационной летальности, сопровождающей резекции печени по поводу метастазов РП [55].

В связи с вышеперечисленными факторами в настоящее время данная категория пациентов крайне редко рассматривается в качестве кандидатов на хирургическое лечение. Так, в специализированных онкологических клиниках, имеющих значительный опыт хирургического лечения данной патологии, резекции печени по поводу метастазов РП выполняются не более чем в 0,5 - 1% случаев [49].

По причине малого количества наблюдений, резекции печени по поводу метастазов РП в большинстве исследований включают в группу NCRNNLM (non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases – пер. с англ. неколоректальные, не-нейроэндокринные метастазы в печени), объединяющую опухоли самого различного происхождения и потенциала злокачественности. В отличие от метастазов колоректального рака и высокодифференцированных НЭО, при которых резекции печени обладают значительной доказательной базой касательно повышения ОВ, отношение к резекциям печени по поводу NCRNNLM остаётся противоречивым из-за ограниченного количества и неоднородности наблюдений. Объединение в группу NCRNNLM оправдано с позиции необходимости изучения отдалённой выживаемости. Но, во-первых, среди NCRNNLM больные метастазами РП составляют малую долю и не находятся в центре внимания исследований [56], а во-вторых, сама по себе когорта больных метастазами РП в печени уже является неоднородной в силу различного морфологического строения опухоли и характера метастазирования. Так, например, в канадском исследовании Marudanaayagam R. с соавт. [73] ретроспективно анализируются результаты хирургического лечения 65 больных NCRNNLM, из которых наибольшую долю (37%) составляют больные метастазами РП в печени. При этом показатели выживаемости рассчитываются для всей когорты в целом, наряду с метастазами рака яичников, молочной железы, лёгкого и др. без выделения

подгруппы метастазов РП. По этой причине отдалённую выживаемость при отдельных нозологических формах оценить невозможно.

На сегодняшний день существует очень ограниченное количество научных публикаций, в которых оценивается эффективность хирургического метода в лечении больных метастазами РП в печени. Авторы сходятся во мнении, что целесообразность хирургического подхода в лечении больных метастазами РП в печени на сегодняшний день остаётся неясной [52]. В электронных медико-биологических базах найдено только 12 ретроспективных исследований (в том числе 2 мультицентровых), опубликованных с 2006 по 2018 гг., посвящённых изучению хирургического лечения больных печёночными метастазами РП, и включающих не менее 15 клинических наблюдений каждое (Таблица 2). Несмотря на то, что в ней рассматриваются наиболее важные показатели непосредственных и отдалённых результатов, в 43% случаев они не оценены.

При анализе клинико-демографических данных (Таблица 1) можно сделать вывод о том, что хирургическое лечение проводится преимущественно больным, возраст которых составляет 50 – 65 лет, с примерно равным соотношением мужчин и женщин.

Во всех исследованиях существенными являются следующие факты: 1) примерно в четверти случаев поражение печени было синхронным; 2) метастазы иных локализаций, которые или предшествовали, или сочетались с поражением печени, отмечены примерно у трети больных; 3) у значительной доли больных (от 22 до 62%) метастазы в печени были единичными и множественными. Причём в исследовании Staehler M.D. с соавт. количество метастазов в печени в 9% случаев превышало 10. В двух публикациях обращает на себя внимание высокая частота поражения регионарных по отношению к первичной опухоли лимфоузлов (Hatzaras I. с соавт., Нау Н.М. с соавт.) и высокая частота низкой дифференцировки (Grade 3 – 4) удалённой первичной опухоли (Hatzaras I. с соавт.), что не послужило причиной отказа от операции на печени. По данным Thelen A. с соавт. (2007), метастазы в лимфоузлы гепатодуоденальной связки были заподозрены у 8 (26%) из 31 (100%). Была выполнена

лимфодиссекция. В 3 случаях (10%) при гистологическом исследовании поражение лимфоузлов подтвердилось.

Таблица 1 – Литературные клинико – демографические параметры больных, прошедших хирургическое лечение по поводу метастазов РП в печени

Параметр	Авторы ¹						
	Aloia Т.А.	Thelen А.	Staehe r M.D.	Ruys А.Т.	Hatza- ras I.	Langa n R.C.	Hau Н.М.
медиана возраста, лет	50 ²	58	58	61	62 ²	51	65
мужчины / женщины	1 / 1,1	1 / 1,6	1,8 / 1	1 / 1,1	2,1 / 1	3,5 / 1	2,2 / 1
правая почка / левая	н/о	1,6 / 1	н/о	1,2 / 1	1 / 1,2	7,5 / 1	1,5 / 1
T3 – T4, %	н/о	н/о	н/о	н/о	51	н/о	н/о
N1 – N2,%	н/о	н/о	н/о	н/о	84	н/о	60
стадия III – IV, %	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	61	54
G3 – G4 по Fuhrman	н/о	н/о	28	н/о	74	н/о	31
медиана t до выявления мтс в печени, мес.	58	н/о	н/о	50	17	20	15
синхронные/ метахронные, %	26 / 74	19 / 81	н/о	30 / 70	21 / 79	28 / 72	17 / 83
внепеченочные мтс, %	37	19	н/о	33	33	50	20

¹указан первый в ряду авторов; ²средний возраст

Таблица 2 — Литературные данные по непосредственным и отдалённым результатам хирургического лечения больных метастазами РП в печени

Автор ¹	Год	n ²	Результаты					
			п/о леталь- ность, %	п/о ослож- нения, %	Me ВБП, мес.	Me ОВ, мес.	5-летняя ВБП, %	5-летняя ОВ, %
Aloia T.A. [46]	2005	19	5 ⁵	32	13	36	25	26
Adam R. ³ [57]	2006	85	н/о ⁸	н/о	н/о	36	н/о	38
Thelen A. [13]	2007	31	3 ⁴	16	н/о	48	26	39
Lehner F. [14]	2009	29	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	22
Marudanayagam R. [73]	2010	24	12 ⁶	н/о	н/о	23	н/о	н/о
Stahler M.D. [30]	2010	68	0 ⁵	н/о	н/о	142	н/о	62±11
Ruys A.T. [49]	2011	33	0 ⁴	18	н/о	н/о	11	43
Hatzaras I. ³ [66]	2012	43	2 ⁵	23	н/о	н/о	27/3-лет.	62/3-лет.
Langan R.C. [67]	2012	18	0 ⁷	17	10	27	н/о	34
Schiergens T.S. [72]	2016	28	н/о	н/о	21	50	н/о	68/3-лет.
Hau H.M. [70]	2016	35	0 ⁵	29	н/о	42	н/о	20
Sano K. [68]	2018	72	н/о	н/о	н/о	36	н/о	42

¹указан первый в ряду авторов; ²количество пациентов; ³мультицентровое исследование; ⁴не указано, за какой период; ⁵30-дневный уровень п/о летальности; ⁶90-дневный уровень п/о летальности; ⁷6-дневный уровень п/о летальности; ⁸не оценена.

Резюме

Подводя итог анализу литературных данных, необходимо сделать следующие выводы.

1. Несмотря на безусловный прогресс в лекарственном лечении распространённого РП, проблема метастатического поражения печени остаётся нерешённой. В этом свете хирургический метод представляется перспективным направлением лечения.

2. Научные данные по оперативному лечению больных метастазами РП в печени представлены небольшим количеством зарубежных ретроспективных исследований, ограниченных по объёму накопленного опыта и дизайну, с немалым количеством пробелов и противоречий.

3. Необходима оценка безопасности хирургических вмешательств, их влияния на выживаемость больных, поиск прогностических факторов.

4. Для выбора адекватной хирургической тактики требуется оценка имеющихся диагностических методик с точки зрения их информативности в решении конкретных диагностических задач.

1.3. Метастазы рака почки в поджелудочной железе

Подавляющее большинство новообразований ПЖ являются первичными. Метастазы опухолей иных локализаций встречаются в ней редко, составляя порядка 2 - 4% от всей онкопатологии данного органа согласно крупным (более 1000 пациентов) популяционным исследованиям [74, 76, 77]. Поэтому ПЖ считается нетипичным органом для развития метастазов злокачественных новообразований.

Среди совокупности редких клинических наблюдений вторичного поражения ПЖ наиболее частым первичным источником метастазирования является РП (~34 - 48%). Также в ней выявляются метастазы рака лёгкого (~15 - 30%), толстой кишки (~ 7 - 12%), молочной железы (~6%), меланомы (~7%) и ряда других опухолей (~28 - 30%) [76, 77, 78, 81]. На терминальной стадии опухолевого процесса частота поражения ПЖ возрастает по аутопсийным

находкам до 11 - 15% [17, 86]. При этом меняется нозологическая структура - на первое место по частоте выявления выходят метастазы рака лёгкого [86].

Вторичные опухоли ПЖ являются одним из наименее изученных вопросов современной панкреатологии [84, 117]. Вторичное поражение ПЖ составляет менее 5% как среди всех неоплазий этой локализации, так и в структуре диссеминированного РП [23, 24, 25, 27]. Большой научный и практический интерес представляют патогенетические аспекты метастазирования РП в ПЖ. Панкреатические метастазы выявляются у относительно небольшого количества больных метастатическим РП, с частотой не более 1% по клиническим данным и от 1.3% до 1.9% по секционным находкам [124, 127].

Теоретически обоснованы следующие возможные пути метастазирования РП в ПЖ [116]:

- 1) пути локального метастазирования:
 - а) лимфогенный;
 - б) гематогенный;
- 2) пути отдалённого метастазирования:
 - а) лимфогенный;
 - б) гематогенный.

Локальный лимфогенный и локальный гематогенный пути реализуются посредством венозных и лимфатических коллатералей, развитие которых индуцирует опухоль. Отдалённое лимфогенное метастазирование происходит путём переноса опухолевых клеток с ретроградным током лимфы из забрюшинного лимфатического коллектора.

Наиболее обоснованной на сегодняшний день является концепция «семян и почвы» [79]. Согласно этой теории метастазы РП в ПЖ имеют отдалённое гематогенное происхождение, и ключевую роль в их возникновении играет особое сродство клеток данной опухоли к паренхиме органа. Другими словами, ткань ПЖ представляет собой благоприятную среду для развития в ней метастазов РП. Однако конкретные молекулярно-биологические механизмы, объясняющие такую афинность метастазов РП к ткани ПЖ, пока неизвестны [83].

Панкреатические метастазы могут обнаруживаться при различных опухолях. Но если при раке легкого, раке толстой кишки, раке молочной железы, меланоме поражение ПЖ, как правило, является лишь одним из многочисленных проявлений обширной опухолевой диссеминации, исключающей возможность оперативного вмешательства, то при РП метастазы в ПЖ нередко являются изолированными или сочетаются с единичными очагами в других органах. Вопрос о роли хирургического лечения в такой клинической ситуации остаётся открытым. С другой стороны, множественные метастазы в ПЖ отмечаются чаще всего именно при РП [108].

Одно из уникальных биологических свойств РП заключается в том, что отдалённые метастазы этой опухоли могут развиваться в различных органах спустя многие годы и даже десятилетия после удаления первичной опухоли, несмотря на то, что 85% рецидивов отмечается в ближайшие 3 года. Поэтому они часто выявляются случайно [109, 112]. Данный феномен в научной литературе получил название «поздних» метастазов. Они могут встречаться как в органах, которые являются типичными локализациями метастазов, так и в органах, в которые злокачественные опухоли метастазируют редко (так называемые «атипичные» метастазы) [128]. Поздние метастазы РП наблюдаются в 11% случаев [124]. Наиболее поздний случай обнаружения метастаза РП в ПЖ был зарегистрирован спустя 32.7 года после нефрэктомии [129].

В Таблице 3 приведены литературные данные по клинической симптоматике, которая встречается при метастазах РП в ПЖ. Также в литературе описаны случаи развития осложнения метастазов РП в ПЖ: механическая желтуха, острый панкреатит вследствие обструкции протоковой системы, дуоденальное кровотечение вследствие опухолевой инвазии [112].

Таблица 3 — Литературные данные по частоте отдельных симптомов и клинической симптоматики в целом, осложнений, %

Автор	n	клиническая симптоматика	боль в животе	похудание	общее недомогание, слабость	механическая желтуха	дуоденальный стеноз	тошнота, рвота	анемия	дуоденальное кровотечение	панкреатит	гипертермия/ознобы	другие
Bassi C. [109]	22 ¹	27	9	5	-	9 ²	5 ²	-	-	-	-	-	-
Zerbi A. [113]	36 ¹	22	3	8	8	6	-	-	6	-	-	-	-
Reddy S. [102]	49 ¹	92	48	21	-	31	-	17	-	17	15	6	3
Tosoian J.J. [125]	42	45	17	24	-	10	-	14	-	14	5	5	-
Schwarz L. [114]	62	61	24	-	-	10	-	-	13	13	-	-	-
Santoni M. [42]	103 ¹	27	10	-	7	-	-	-	-	-	-	-	10
Benhaim R. [101]	20	45	5	-	45	-	-	-	-	10	-	-	10
Rückert F. [118]	40	33	3	-	-	23	-	-	-	5	-	-	3
Ito T. [69]	58 ¹	24	12	-	-	10	-	-	-	-	-	-	16

¹рассматриваются как оперированные, так и неоперированные больные; ²среди неоперабельных больных

Инструментальная диагностика метастазов РП в ПЖ включает следующие методики:

- 1) трансабдоминальное УЗИ;
- 2) эндоУЗИ;
- 3) РКТ с внутривенным контрастированием;
- 4) МРТ с в/в контрастированием;
- 5) ПЭТ/КТ.

Метастазы РП в ПЖ зачастую впервые выявляются при трансабдоминальном УЗИ. Они представляют собой округлые гипоэхогенные образования с чётким неровным контуром, структура которых может быть как однородной, так и неоднородной [16]. Ключевой особенностью метастазов светлоклеточного ПКР является гиперваскуляризация. Поэтому при сонографии в режиме цветного и энергетического доплеровского картирования определяется повышенная васкуляризация образований. ЭндоУЗИ – метод уточняющей диагностики при метастазах РП в ПЖ. Высокая разрешающая способность ультразвуковых эндоскопических датчиков позволяет визуализировать объёмные образования ПЖ, установить их размеры и локализацию, взаимоотношения с протоковой системой ПЖ.

При нативной РКТ метастазы РП в ПЖ визуализируются как изоинтенсивные образования. В артериальную и венозную фазу они становятся гиперинтенсивными вследствие гиперваскуляризации [23, 71].

При РКТ метастазы РП в ПЖ лучше всего определяются в артериальную фазу [23, 37]. При МРТ метастазы РП гипоинтенсивны на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивны на T2-взвешенных изображениях [52]. В артериальной и венозной фазах МРТ отмечается интенсивное усиление сигнала от опухолевых узлов [23]. У метастазов размером более 1,5 – 2 см появляется кольцевидное усиление сигнала по периферии (симптом ободка) вследствие гиподенсных участков центрального некроза [23, 52, 85]. В отсроченную фазу метастазы остаются гиперинтенсивными, либо становятся изоинтенсивными [52, 85]. Гиперваскуляризация панкреатических метастазов РП обуславливает

сложности дифференциальной диагностики с НЭО ПЖ, которые также хорошо васкуляризированы [52]. Метастазы РП могут экспрессировать рецепторы соматостатина. Поэтому дифференциальная диагностика между метастазами рака почки и НЭО ПЖ, с помощью таких методов, как сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом (Октреоскан) и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga , представляется затруднительной [50, 51].

Морфологическая верификация позволяет установить природу опухоли и является залогом правильного выбора метода лечения. Это особенно важно в отношении вторичных опухолей ПЖ, поскольку лечебные подходы между ними и первичными новообразованиями этой локализации принципиально различны. Вместе с тем, ПЖ является органом, получение материала из которого может быть затруднено локализацией патологического очага, близким расположением магистральных сосудов. Сложность получения материала из образований ПЖ для патоморфологического исследования связана с топографо-анатомическими особенностями органа, близким расположением магистральных сосудов, риском осложнений при хирургических манипуляциях.

Широко распространённым методом получения образцов опухоли ПЖ для патоморфологической диагностики, применяющимся на практике, является чрескожная пункция под УЗ-навигацией. Помимо этого, биологический материал может быть получен путём тонкоигльной пункции при эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) поджелудочной железы.

Хотя стандартом лечения больных метастатическим РП в настоящее время является лекарственная терапия с использованием таргетных и иммуноонкологических агентов, в отдельных клиниках также применяются операции на ПЖ [104, 106]. За время использования хирургического метода в лечении данной патологии в литературе описано порядка 300 отдельных клинических случаев и серий клинических наблюдений [18, 118]. Большая часть накопленного опыта представлена отдельными клиническими случаями или небольшими клиническими сериями, включающими менее 15 больных [119, 120]. По причине ограниченного объёма накопленного опыта исследователи сходятся

во мнении, что роль хирургии в отношении метастазов РП в ПЖ остаётся неясной [120]. Противоречивым остаётся также использование хирургического метода при различных типах метастатического поражения ПЖ (синхронный/метахронный, изолированный/сочетанный и др.) [126].

Теоретическим обоснованием использования хирургического подхода при диссеминированном РП является концепция олигометастатической болезни [89, 90, 91]. Предложенная впервые S. Hellman и R.R. Weichselbaum в 1995 году, она подразумевает существование промежуточного состояния между локализованным и полиметастатическим опухолевым процессом [91]. Ограниченное количество метастазов (от 1 до 3; по мнению отдельных исследователей – не более 5), как правило, ассоциировано с индолентным течением онкологического заболевания, длительным безрецидивным периодом, благоприятными гистологическими вариантами опухоли, долгосрочной выживаемостью [92]. При этом метастазы локализуются преимущественно в одной анатомической зоне или органе. Следует заметить, что само по себе наличие метастазов в ПЖ является благоприятным прогностическим фактором в отношении клинического течения и длительной выживаемости при РП [93, 111]. Однако хирургическая тактика при метастазах РП в ПЖ выходит за рамки концепции олигометастатической болезни, поскольку может применяться при множественном поражении ПЖ и наличии вторичных очагов в других органах. В силу редкости, полиморфизма данной патологии единые подходы в определении хирургической тактики не выработаны. В первую очередь, это касается показаний к различным объёмам вмешательства. Большинство публикаций посвящены хирургическому лечению изолированных метастазов в ПЖ. По мнению ряда исследователей, применение хирургического метода обоснованно лишь в том случае, если метастатическая болезнь ограничена поджелудочной железой [108]. Метастазы в других органах, вне зависимости от технической возможности их удаления, рассматриваются как один из критериев нерезектабельности.

Одним из наиболее противоречивых вопросов является частота сочетанного метастатического поражения парапанкреатических лимфоузлов и необходимость

лимфодиссекции. В более ранних работах необходимость лимфодиссекции отрицалась в связи с отсутствием поражения лимфоузлов [123]. В отдельных исследованиях частота поражения парапанкреатических лимфоузлов составляет 0% [100]. Однако в настоящее время отмечается тенденция к выполнению лимфаденэктомии при резекции ПЖ, так частота поражения парапанкреатических лимфоузлов доходит в ряде до 20 – 30% [102, 103]. Высказывается точка зрения, согласно которой необходимо выполнять стандартный объём лимфодиссекции [119, 123]. На основании мировой литературы и собственного опыта мы выделяем следующие варианты операций на ПЖ в зависимости от объёма вмешательства:

1. стандартные;
2. атипичные;
 - А. паренхимосохраняющие;
 - Б. комбинированные.

На сегодняшний день стандартным и широко применяемым хирургическим вмешательством для опухолей, локализованных в головке ПЖ, является панкреатодуоденальная резекция (ПДР), в теле и хвосте - дистальная резекция ПЖ (ДРПЖ), при мультифокальном поражении – панкреатэктомия (ПЭ). ПДР используется как в пилоросохраняющем варианте, так и в более радикальном варианте – с резекцией дистальной трети желудка. ДРПЖ может выполняться с сохранением селезёнки. Многие онкохирургические клиники отдают предпочтение стандартным операциям на ПЖ по поводу метастазов РП [119, 123]. Вместе с тем, в последнее время всё чаще в хирургии ПЖ применяются паренхимосохраняющие операции в качестве альтернативы стандартным вмешательствам [95, 97, 99, 105]. Главной их целью является предотвращение развития эндо- и экзокринной недостаточности органа путём сохранения максимально возможного объёма интактной паренхимы [94, 107, 110]. Помимо этого, паренхимосохраняющие операции на головке ПЖ, в противоположность ПДР и ПЭ, позволяют избежать удаления двенадцатиперстной кишки, а также сохранить нормальные топографо-анатомические и функциональные

взаимоотношения органов билиопанкреатодуоденальной зоны. И наконец, цель, которая в большинстве публикаций, посвящённых данной проблеме, не упоминается, но на наш взгляд также важна, - снижение тяжести и травматичности операции путём уменьшения её объема.

К паренхимосохраняющим операциям на ПЖ относятся: энуклеация, атипичная (краевая или плоскостная) резекция, дуоденумсохраняющая резекция головки, срединная (центральная) резекция, капутокаудальная резекция (удаление головки и хвоста ПЖ с сохранением тела и формированием панкреатодигестивного анастомоза). Наиболее распространёнными среди них являются энуклеации и срединные резекции. Ограничение для энуклеации — большие размеры опухолевых узлов (более 3 см) и близкое расположение к главному панкреатическому протоку. Однако на сегодняшний день внедрение в широкую клиническую практику паренхимосохраняющих операций обосновано в отношении доброкачественных образований. Активно изучается возможность их использования при опухолях с низким потенциалом злокачественности (высокодифференцированные НЭО). По поводу применения их у больных метастазами РП в ПЖ единого мнения нет. Ряд авторов рекомендуют их как позволяющие сохранить значительный объём паренхимы ПЖ. Другие же относятся к ним критически, считая, что они повышают риск послеоперационных осложнений и рецидивов. Есть точка зрения, согласно которой паренхимосохраняющие операции не могут обеспечить радикализм при умеренном и высоком потенциале злокачественности опухоли ПЖ [96]. Также отдельные исследователи к недостаткам относят риск повышенный риск развития панкреатического свища в послеоперационном периоде [109].

Ряд исследователей на основании собственного опыта не рекомендуют экономные резекции ПЖ [114], отдавая предпочтение стандартным вмешательствам со стандартным объёмом лимфаденэктомии, что позволяет оценить статус парапанкреатических лимфоузлов и определиться с дальнейшей тактикой (наблюдение/адьювантная терапия).

С другой стороны, метастазы РП в ПЖ характеризуются сравнительно невысоким злокачественным потенциалом, и некоторыми авторами высказывают сомнения в целесообразности агрессивного хирургического подхода (операции в объёме ПДР, ДРПЖ) при метастазах малых размеров (менее 2 см) [87].

Имеются сообщения о повторных резекциях ПЖ по поводу развития метастазов РП в оставшейся части органа. По данным отдельных авторов пациенты подвергаются резекциям ПЖ до трёх раз [115].

Большинство авторов сходятся на том, что проблема хирургического лечения больных панкреатическими метастазами РП требует дальнейшего изучения [121]. Причина заключается в том, что метастазы в ПЖ встречаются редко, и ещё реже в такой ситуации проводится хирургическое лечение [100].

Имеются отдельные исследования, отрицающие роль хирургического метода в связи с наличием современной лекарственной терапии [101]. Это относится также и к множественному поражению ПЖ, поскольку не укладывается в теорию олигометастатической болезни [109].

Вовлечение в опухолевый процесс магистральных артерий и вен (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, воротная вена, верхняя брыжеечная вена) является основным фактором, определяющим резектабельность опухолей ПЖ. При первичных злокачественных новообразованиях частота инвазии крупных сосудов достигает 20 - 40%. При метастазах РП в ПЖ она описаны редкие случаи когда инвазии и резекции ВБВ/ВВ [100, 122]. Имеются сообщения об инвазии селезёночной вены с формированием опухолевого тромба в селезёночной и верхней брыжеечной вене [127].

В Таблице 4 представлены основные показатели непосредственных и отдалённых результатов 16 имеющихся исследований, включающих не менее 15 клинических наблюдений каждое. В половине случаев имеются пробелы в основных показателях.

Таблица 4 — Литературные данные по непосредственным и отдалённым результатам хирургического лечения больных метастазами РП в ПЖ

Автор ¹	Год	n ²	Результаты					
			п/о ⁶ леталь- ность,%	п/о ослож- нения,%	Ме ВВП, мес.	Ме ОВ, мес.	5-летн. ВВП,%	5-летн. ОВ, %
Bassi C. [109]	2003	17	0 ⁹	47	н/о ⁸	н/о	н/о	53
Zerbi A. [113]	2008	23	0 ⁷	48	н/о	н/о	н/о	88
Reddy S. [102]	2008	21	н/о	н/о	н/о	58	н/о	н/о
Strobel O. [103]	2009	31	4,4 ⁹	33	н/о	н/о	40	67
Konstantinidis I.T. [80]	2010	20	0 ⁹	н/о	н/о	104	н/о	61
Tosoian J.J. [125]	2013	42	5 ⁹	62	н/о	66	н/о	52
Schwarz L. ³ [114]	2014	62	6 ⁷	н/о	н/о	н/о	35	63
Santoni M. ³ [42]	2014	44	н/о	н/о	н/о	103	н/о	н/о
Benhaim R. [101]	2015	20	5 ⁹	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Yuasa T. [115]	2015	15	0 ⁹	16	22	н/д ¹⁰	46	79
Lee S.-R. ³ [123]	2016	57	5 ⁹	75	н/о	58	н/о	н/о
Fikatas P. [119]	2016	22	0 ⁹	22	н/о	н/о	н/о	71
Grassi P. ³ [93]	2016	68	н/о	н/о	н/о	106	н/о	75
Rückert F. [118]	2016	40	7,5 ⁹	н/о	н/о	148 ⁵	н/о	72
Ito T. ³ [69]	2018	42	н/о	н/о	н/о	н/д	н/о	70 ⁴
Madkhali A.A. [133]	2018	17	н/о	н/о	н/о	н/о	0	50

¹указан только первый в ряду авторов; ²количество пациентов, прошедших хирургическое лечение; ³мультицентровое исследование; ⁴анализ выживаемости проводился с включением неоперированных больных; ⁵средняя продолжительность жизни; ⁶послеоперационный; ⁷30-дневный уровень п/о летальности; ⁸не оценена; ⁹не указано, за какой период; ¹⁰не достигнута.

Резюме

Подводя итог вышесказанному, следует сделать вывод, что на сегодняшний день вопросы метастазирования РП в ПЖ остаются малоизученными.

В лечении метастазов РП в ПЖ имеется ряд нерешённых научно-практических проблем:

- 1) выбор оптимального метода лечения (хирургический/лекарственный);
- 2) безопасность хирургических вмешательств на ПЖ (уровень послеоперационных осложнений и летальность);
- 3) резектабельность метастазов РП в ПЖ;
- 3) обоснованность использования хирургического метода при различных типах поражения ПЖ (синхронном/метахронном, изолированном/сочетанном, солитарном/множественном и др.);
- 4) выбор оптимального объёма оперативного вмешательства (стандартные и атипичные операции на ПЖ);
- 4) необходимость выполнения парапанкреатической лифодиссекции;
- 5) эффективность хирургических вмешательств в отношении достижения длительной ОВ;
- 7) эффективность хирургических вмешательств по сравнению с фармакотерапией;
- 8) предикторы эффективности хирургического лечения.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы исследования

Диссертационная работа основана на ретроспективном анализе двух серий клинических наблюдений. Первая из них включает 67 больных метастазами РП в печени, прошедших обследование и хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 гг. Вторая серия состоит из 96 больных метастазами РП в ПЖ, в том числе 56 пациентов, прошедших хирургическое лечение. Из них 48 клинических наблюдений составляют хирургический опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 1995 по 2019 гг. И 8 клинических наблюдений, любезно предоставленных проф., д.м.н. А.Г. Кригером, – хирургический опыт ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2009 по 2011 гг.

Одна из первых резекций печени и первая резекция ПЖ по поводу метастазов РП произведены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России основателем и первым руководителем Отделения опухолей печени и поджелудочной железы проф. Ю.И. Патютко в 1991 и 1995 гг. соответственно.

Таким образом, клинический материал диссертационного исследования состоит из 2 основных когорт:

1) Общая когорта пациентов с метастазами РП в печени ($n = 67$) – включает оперированных в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина пациентов.

А) Группа хирургического лечения ($n = 67$) – идентична общей когорте. Вошедшие в неё клинические наблюдения соответствуют критериям включения в группу хирургического лечения (см. ниже).

Б) Группа диагностики ($n = 63$) – выделена из общей когорты. В неё вошли те клинические наблюдения, которые соответствуют критериям включения в диагностическую группу, указанным ниже.

2) Общая когорта пациентов с метастазами РП в ПЖ ($n = 96$) – включает как оперированных, так и неоперированных пациентов.

А) Группа хирургического лечения ($n = 56$) – выделена из общей когорты. Вошедшие в неё клинические наблюдения соответствуют критериям включения в группу хирургического лечения (см. ниже). Помимо клинических наблюдений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ($n = 46$), в данную группу включены клинические наблюдения ($n = 8$), любезно предоставленные проф., д.м.н. А.Г. Кригером, НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.

Б) Группа современного лекарственного лечения ($n = 28$) – выделена из общей когорты. Включает пациентов, получавших лекарственную терапию таргетными и иммуноонкологическими агентами в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В) Группа диагностики ($n = 64$) – выделена из общей когорты. Включает преимущественно оперированных, но также и неоперированных пациентов, проходивших обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Клинические наблюдения соответствуют критериям включения в диагностическую группу, указанным ниже.

В группы хирургического лечения были включены те клинические наблюдения оперативных вмешательств, которые выполнялись с лечебной целью. В качестве лечебных при метастазах РП в печени и ПЖ рассматриваются радикальные операции. Термином «радикальная операция» при метастатическом поражении обозначается полное удаление всех макроскопических проявлений опухолевого процесса в пределах интактных тканей, что должно быть подтверждено гистологическим исследованием удалённого препарата.

В когорту хирургического лечения больных метастазами РП в печени ($n = 67$) были включены все идентифицированные пациенты, которым за вышеуказанный временной период с лечебной целью были выполнены операции на печени по поводу метастазов РП ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Операции диагностического ряда, как то перипухолевая

резекция печени с удалением одного из множества метастазов и другие, во внимание не принимались.

В общую когорту больных метастазами РП в ПЖ вошли все идентифицированные пациенты с панкреатическими метастазами РП, прошедшие обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1995 по 2019 гг. Данная когорта является основой для ретроспективного анализа закономерностей и характера метастазирования РП в поджелудочную железу и вытекающих из этого особенностей клинического течения как у оперированных, так и у неоперированных больных.

Операции на ПЖ выполнены у 48 больных панкреатическими метастазами РП. Они вошли в соответствующую группу, ставшую основой для изучения результатов хирургического лечения и оценки информативности различных диагностических методик. Помимо этого, в группу хирургического лечения также были включены 8 клинических наблюдений, любезно предоставленных проф., д.м.н. А.Г. Кригером. Этим пациентам были выполнены оперативные вмешательства на ПЖ по поводу метастазов РП в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2009 по 2011 гг. Таким образом, совокупная группа хирургического лечения составила 56 клинических наблюдений.

С целью сравнительной оценки эффективности хирургического и лекарственного лечения по поводу панкреатических метастазов из общей когорты больных метастазами РП в ПЖ была выделена группа пациентов с потенциально резектабельным опухолевым процессом, получавших современную фармакотерапию таргетными и/или иммуноонкологическими препаратами ($n = 28$). Результаты сравнения клинико-демографических параметров и отдалённой выживаемости представлены в главе 5.3.

Сравнительная оценка эффективности хирургического и лекарственного лечения по поводу печёночных метастазов РП не проводилась, так как идентифицированные больные, получавшие лекарственную терапию по поводу

метастазов РП в печени, имели достоверно **большую** распространённость опухолевого процесса.

Ниже приведены критерии включения и исключения в исследование.

I. Критерии включения в общую когорту пациентов с метастазами РП в ПЖ:

1. Все пациенты с диагностированными метастазами РП в ПЖ, прошедшие обследование и/или лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за указанный временной промежуток.

2. Убедительное подтверждение диагноза панкреатических метастазов РП. У оперированных больных подтверждением служило гистологическое или иммуногистохимическое исследование удалённого препарата, у неоперированных – цитологическое и/или гистологическое исследование биоптата опухоли ПЖ. Помимо этого, при диссеминированном процессе в ряде случаев для включения в диагностическую группу допускалась опосредованная верификация путём получения патоморфологического материала из очага в другом органе. Обязательными условиями при этом были: а) характерная рентгенологическая картина метастатического поражения ПЖ; б) полное рентгенологическое соответствие между опухолью ПЖ и непосредственно верифицированным очагом; в) отсутствие данных за первичную опухоль ПЖ как на момент диагностики, так и при последующем наблюдении и лечении.

II. Критерии исключения из общей когорты пациентов с метастазами РП в ПЖ:

1. Панкреатические метастазы злокачественных опухолей иных первичных локализаций, кроме почки.

2. Панкреатические метастазы злокачественных опухолей почки неэпителиального, эмбрионального генеза.

III. Критерии включения в группы хирургического лечения:

1. Все идентифицированные за указанный период времени пациенты, прошедшие хирургическое лечение с лечебной целью по поводу метастазов РП в печени или ПЖ.

2. Убедительное подтверждение метастазов РП в печени или ПЖ по данным гистологического и/или иммуногистохимического исследования удалённого препарата.

3. Наличие медицинской документации, содержащей достаточную информацию, позволяющую объективно оценить особенности оперативного вмешательства, течение послеоперационного периода, непосредственные и отдалённые результаты лечения.

IV. Критерии исключения из групп хирургического лечения:

1. Паллиативный и диагностический характер оперативных вмешательств при метастазах РП в печени и ПЖ (формирование обходных билиодигестивных анастомозов и др.).

2. Хирургическое лечение по поводу локальной опухолевой инвазии печени или ПЖ без данных за метастатическое поражение.

3. Хирургическое лечение по поводу гепатопанкреатических метастазов неэпителиальных и эмбриональных злокачественных опухолей почки.

4. Отсутствие достаточной информации, позволяющей объективно оценить особенности оперативного вмешательства, течение послеоперационного периода, непосредственные и отдалённые результаты лечения.

2.2. Методы изучения информативности инструментальных способов диагностики при метастазах РП в печени и поджелудочной железе

Для достижения поставленной цели – совершенствования диагностики при подозрении на метастазы РП в печени и ПЖ и создания оптимального алгоритма обследования больных, – принято решение в сравнительном ключе оценить диагностические возможности инструментальных методов пред- и интраоперационного обследования с точки зрения решения конкретных диагностических задач, стоящих перед хирургом в реальной клинической практике. Диагностические возможности каждого метода определяются его информативностью. Под информативностью мы понимаем частоту правильных заключений по данным использованного метода исследования, выраженную в процентах, при решении конкретной диагностической задачи. Эталоном точности

диагностики в нашем исследовании являются интраоперационные и патоморфологические данные, полученные в результате исследования удалённого препарата. Диагностическая информация была оценена по имеющимся заключениям в медицинских картах. Пересмотр выполненных исследований не производился. Такой методический подход позволяет исключить влияние на результат исследования уже известного заключительного диагноза.

Критерии включения в диагностические группы были следующими:

1. Наличие медицинской документации, содержащей достаточную информацию, позволяющую объективно оценить особенности и результаты того или иного метода обследования.

2. Убедительное подтверждение диагноза метастазов РП в печени или ПЖ. У оперированных пациентов – по данным гистологического или иммуногистохимического исследования операционного материала. У неоперированных пациентов с панкреатическими метастазами РП – цитологическое и/или гистологическое исследование биоптата опухоли. В отдельных случаях допускалась опосредованная верификация метастаза в ПЖ путём получения патоморфологического материала из очага в другом органе. Обязательными условиями при этом были: а) характерная картина метастатического поражения ПЖ по данным лучевых методов диагностики; б) полное инструментальное соответствие между опухолью ПЖ и непосредственно верифицированным очагом; в) отсутствие данных за первичную опухоль ПЖ как на момент диагностики, так и при последующем наблюдении и лечении.

С целью сравнительной оценки информативности инструментальных методов в диагностике метастазов РП в печени была выделена соответствующая диагностическая группа ($n = 63$), в которую вошли больные из когорты хирургического лечения ($n = 67$). Данные по отдельным инструментальным методам, достаточные для анализа их информативности, были получены в следующем количестве случаев: трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости – 61 случай, РКТ органов брюшной полости с внутривенным

контрастным усилением – 54, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 44, пункционная аспирационная биопсия (ПАБ) – 53, ПЭТ/КТ – 11, сцинтиграфия костей скелета (СКС) – 45, интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) печени – 56 больных.

С целью сравнительного изучения информативности методов инструментальной диагностики при метастазах РП в ПЖ была выделена диагностическая группа ($n = 64$), в которую вошли больные из общей когорты ($n = 88$). Данные по отдельным инструментальным методам, достаточные для анализа их информативности, были получены в следующем количестве случаев: трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости – 60 случаев, РКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 56, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – 35, ПАБ – 51, СКС – 49, ИОУЗИ ПЖ – 23.

Информативность каждого метода предоперационной диагностики оценивалась путём сравнения с патоморфологическими данными в случаях резекционных вмешательств на печени и ПЖ, либо с результатами интраоперационной ревизии при диагностических и иных вмешательствах, либо с данными обследования при последующем наблюдении за неоперированными больными.

2.3. Общая характеристика пациентов с печёночными метастазами рака почки и выполненных операций на печени

Половозрастное распределение больных, прошедших хирургическое лечение по поводу метастазов РП в печени ($n = 67$), представлено в виде диаграммы на Рисунке 2. Отмечено умеренное преобладание мужчин: соотношение полов составило 1,4/1. Медиана возраста на момент удаления первичной опухоли – 53 года (межквартильный интервал, МКИ 46 – 59 лет), на момент операции на печени – 55 лет (МКИ 50 – 62 года). Медиана времени от удаления первичной опухоли до обнаружения метастазов – 60 мес. (МКИ 20 – 94 мес.).

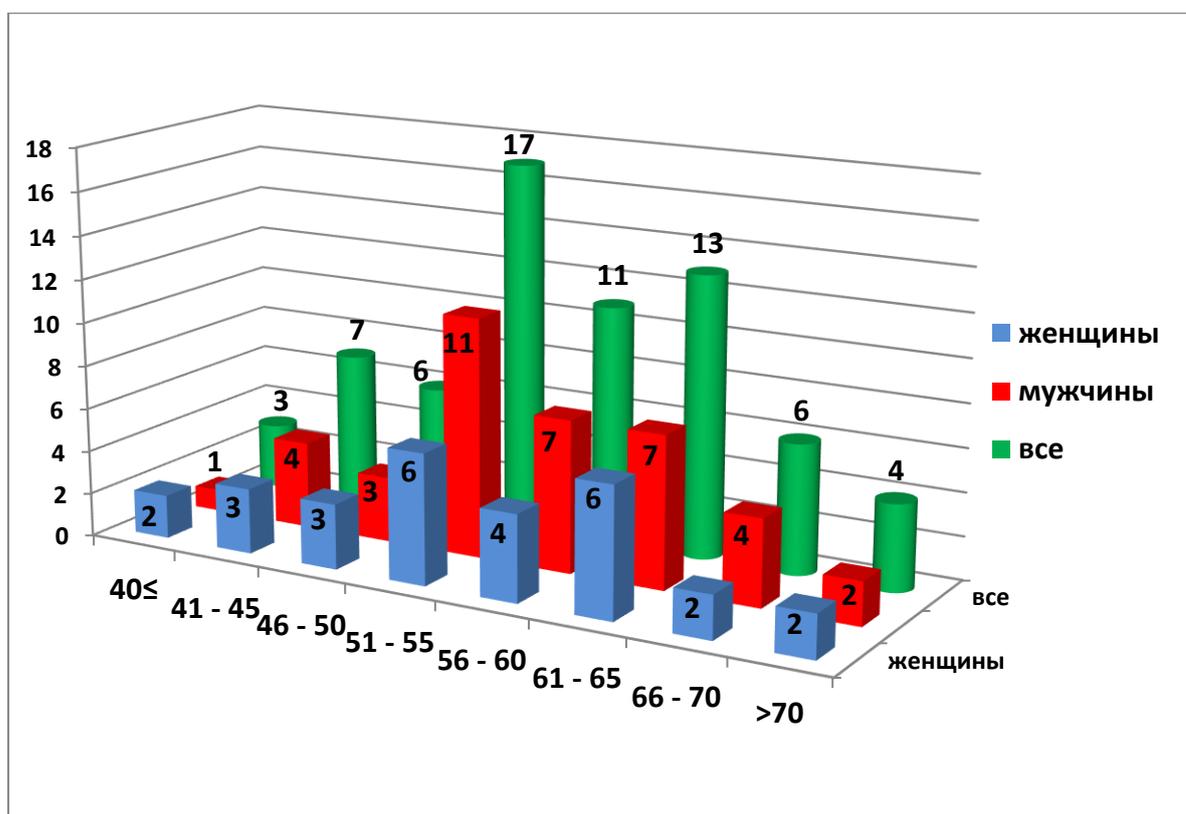


Рисунок 2 — Половозрастное распределение больных, прошедших хирургическое лечение по поводу метастазов РП в печени

В Таблице 5 систематизированы демографические и клинко-морфологические параметры пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу печёночных метастазов РП. Как видно из этих данных, первичная опухоль несколько чаще (1,2/2) локализовалась в правой почке и в большинстве случаев была представлена светлоклеточным вариантом ПКР. Светлоклеточный ПКР с саркоматоидной дифференцировкой ($n = 6$), хотя и не является самостоятельным гистологическим типом, но характеризуется неблагоприятным прогнозом. Реже встречались иные формы РП. Соотношение больных синхронными и метакронными метастазами в печени было примерно равным. У 52% больных метакронными метастазами поражение печени диагностировалось в сроки до 5 лет после удаления первичной опухоли, в 48% наблюдений – более 5 лет.

Таблица 5 – Демографические и клинико-морфологические характеристики больных, перенесших операции на печени

Параметр		Всего	
		n	%
Пол	мужчины	39	58
	женщины	28	42
Индекс массы тела (ИМТ)	< 25	17	25
	25 – 29,9	28	42
	30 – 34,9	14	21
	≥ 35	2	3
	неизвестен	6	9
Возраст на момент удаления первичной опухоли почки, лет	≤ 40	5	8
	41 – 50	20	30
	51 – 60	29	43
	> 60 лет	13	19
Сторона поражения почки	правая	37	56
	левая	27	40
	двухсторонний метакронный рак	3	4
Гистологическое строение первичной опухоли			
	светлоклеточный ПКР	51	76
	саркоматоидный светлоклеточный ПКР	6	9
	папиллярный ПКР	4	6
	нейроэндокринный РП	2	3
	нейроэндокринный рак лоханки почки	1	1,5
	переходно-клеточный рак лоханки почки	1	1,5
	ПКР с транслокацией	1	1,5
	хромофобный ПКР	1	1,5
Метастазы в печени	синхронные	36	54
	метакронные	31	46

Продолжение таблицы 5

Временной интервал от удаления первичной опухоли до операции на печени при метастазах, мес.		
< 12	2	7
12 – 36	11	35
37 – 60	3	10
> 60	15	48
Осложнения метастазов РП в печени		
механическая желтуха	1	1,5
распад опухолевого узла, синдром системной воспалительной реакции	2	3
Коморбидная патология		
ожирение	17	25
артериальная гипертензия	13	19
стенокардия напряжения	3	4,5
сахарный диабет 2 типа	4	6
хроническая почечная недостаточность	9	13
хроническая обструктивная болезнь лёгких	6	9
язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки	3	4,5
Функциональный класс по шкале ASA		
I	9	13
II	39	58
III	15	23
IV	1	1,5
не установлен	3	4,5

Клиническое течение было преимущественно неосложнённым. Исключение составили двое больных с распадом больших опухолевых узлов в печени, что стало причиной развития синдрома системной воспалительной реакции. Ещё в 1 случае отмечено развитие механической желтухи вследствие крайне редкой причины. Особенностью роста метастатической опухоли правой доли печени

стала инвазия внутривенных желчных протоков с формированием интрадуктального компонента, распространившегося по ходу правого долевого желчного протока через конfluence в общий печёночный и левый долевого желчные протоки. После купирования механической желтухи путём чрескожной чреспечёночной холангиостомии была выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия с экстракцией опухоли из внепечёночных желчных протоков и протоков левой доли печени.

В связи с распространённостью коморбидной патологии 81% больных принадлежал ко II – III функциональным классам по шкале ASA.

В Таблице 6 представлено распределение пациентов по стадиям в соответствии с классификацией TNM.

Таблица 6 — Распределение оперированных больных по стадиям

Стадия		Количество больных			
		n		%	
стадия I	T1 N0 M0	5		7	
стадия II	T2 N0 M0	13		19	
стадия III	T3 N0 M0	9		14	
стадия IV	T4 N0 M0	2	34	3	51
	T3 N2 M0	1		1	
	T4 N2 M0	1		1	
	T2 N0 M1	4		6	
	T3 N0 M1	12		18	
	T4 N0 M1	2		3	
	T2 N1 M1	1		1	
	T3 N1 M1	5		7	
	T3 N2 M1	2		3	
	T4 N1 M1	2		3	
T4 N2 M1	2	3			
не установлена		6		9	

Хирургическое лечение проведено 67 больным печёночными метастазами РП. Выбор объёма вмешательства определялся количеством и размерами опухолевых очагов, их локализацией, топогорафо-анатомическими взаимоотношениями с крупными сосудами и желчными протоками. Всего была выполнена 71 операция, поскольку в сроки от 8 до 18 мес. после первого вмешательства четверо больных прошли повторные хирургические вмешательства в связи с развитием метастазов в оставшейся части печени.

Как видно из Таблицы 7, основная часть вмешательств представлена экономными резекциями печени – 75% (53 операции). На долю обширных резекций приходится 21% (15 операций). Обширные вмешательства на печени представлены такими анатомическими резекциями, как правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) – 11 (16%) наблюдений, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (РПГГЭ) – 2 (3%), левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ) – 2 (3%). Радиочастотная термоабляция (РЧТА) в качестве самостоятельного вида оперативного вмешательства выполнена в 3 (4%) случаях.

Таблица 7 — Спектр хирургических вмешательств, выполненных на печени по поводу метастазов РП

Объём вмешательства			Количество операций	
			n	%
экономные	атипичные	1 сегмент	28	39
		2 сегмента	9	13
		≥3 сегмента	5	7
	атипичные + РЧТА		1	1
	анатомические	сегментэктомия	1	1
		бисегментэктомия	7	10
		анатомические + атипичные		2
обширные анатомические		ПГГЭ	11	15
		РПГГЭ	2	3
		ЛГГЭ	2	3
РЧТА		3	4	

После радикальных вмешательств (R0), выполненных у 61 (91%) пациента, адъювантная лекарственная терапия в большинстве случаев (97%) не назначалась, что соответствует современным рекомендациям [39 – 41]. Микроскопические элементы опухоли в крае резекции (R1) выявлены в 2 (3%) случаях. У 4 (6%) больных все очаги в печени были удалены, но операции носили нерадикальный характер (R2) вследствие нерезектабельного вторичного поражения других органов. Среднее расстояние от опухоли до края резекции составило $1,4 \pm 0,7$ см. Поражение печени у 57 (85%) пациентов было унилобарным, у 10 (15%) – биллобарным. Солитарные метастазы в печени диагностированы у 46 (69%) пациентов, единичные (2 – 3 узла) – у 14 (21%), множественные (более 3 узлов) – у 7 (10%). Средний размер опухолевых узлов в печени – $3,8 \pm 2,7$ см. Только в 1 случае выявлены метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки, при этом другие группы лимфатических узлов были интактны. На Рисунке 3 представлена фотография удалённого макропрепарата.

При патоморфологическом исследовании операционного материала больных, прошедших хирургическое лечение, метастазы РП в печени в большинстве случаев были представлены светлоклеточным вариантом ПКР – 57 (85%) больных, включая 6 случаев саркоматоидной дифференцировки.

Метастазы несветлоклеточного РП в печени выявлены у 10 (15%) больных. В этой группе встречались метастазы следующих опухолей:

- 1) папиллярный вариант ПКР – 4 больных (6%);
- 2) нейроэндокринный РП – 2 (3%);
- 3) нейроэндокринный рак лоханки почки – 1 (4%);
- 4) хромофобный ПКР – 1 (1%);
- 5) ПКР с транслокацией – 1 (1%);
- 6) переходно-клеточный рак лоханки – 1 (1%).

Для устранения последующего прогрессирования заболевания, отмечавшегося в различные сроки после операций на печени, предпочтение отдавалось хирургическому методу в случае солитарных и единичных резектабельных метастазов. Выполнялись следующие операции: правосторонняя

гемигепатэктомия (после предшествующей атипичной резекции печени), $n = 2$; атипичная резекция печени ($n = 2$); адреналэктомия ($n = 1$); РЧТА метастаза в печени ($n = 1$); торакоскопическая резекция лёгкого ($n = 1$); резекция почки ($n = 1$); паховая лимфодиссекция ($n = 1$); удаление локального рецидива опухоли ($n = 2$), иссечение мягких тканей ($n = 4$). При прогрессировании в виде множественных метастазов проводилась лекарственная терапия, в том числе, 17 больным с использованием современных таргетных и иммуноонкологических агентов.



Рисунок 3 – Метастазы РП в печени (макропрепарат)

2.4. Общая характеристика пациентов с панкреатическими метастазами рака почки и выполненных операций на поджелудочной железе

В общей когорте больных метастазами РП в ПЖ ($n = 88$), прошедших диагностику и/или лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, отмечено некоторое преобладание мужчин – 47 (53%), женщин – 41 (47%). Соотношение полов составило 1,1 к 1.

Возраст варьировал от 39 до 74 лет и в среднем составил 60 ± 7 лет. Вместе с тем наиболее часто метастазы РП в ПЖ выявлялись в возрастном диапазоне от

56 до 70 лет у женщин и от 51 года до 65 лет у мужчин (Рисунок 4). Клинико-демографические характеристики представлены в Таблице 8.

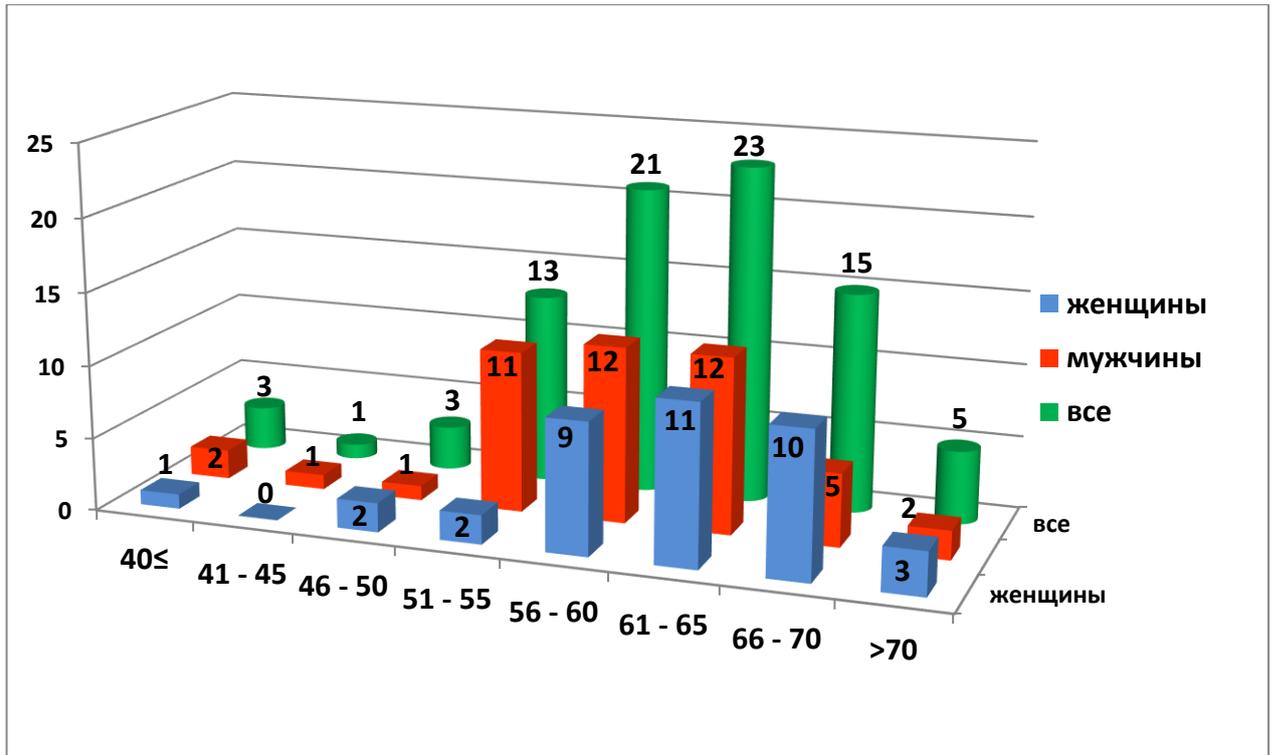


Рисунок 4 – Распределение больных метастазами РП в ПЖ в общей когорте в зависимости от пола и возраста

Операции на ПЖ выполнены у 48 (58%) больных. Ещё четырём неоперабельным вследствие множественных метастазов других локализаций или соматического статуса больным произведены паллиативные вмешательства, направленные на купирование осложнений (гастроэнтеростомия, чрескожная чреспечёночная холангиостомия, билиодуоденальное стентирование, гепатикоэнтеростомия). Современное системное лекарственное лечение проведено 34 (39%) больным, лучевая терапия – 3 (4%). В преобладающем количестве наблюдений ($n = 74$, 84%) поражение ПЖ было метакронным. Синхронные панкреатические метастазы РП диагностированы лишь в 14 (16%) случаях. У 32 (36%) больных метастазы в ПЖ были изолированными, а у 56 (64%) пациентов имело место сочетанное поражение других органов. Метастазы в ПЖ расценивались как сочетанные при наличии поражения иных органов при

условии, что временной интервал между их выявлением составлял не более 12 месяцев. Время от удаления первичной опухоли до выявления как изолированных, так и сочетанных метастазов в ПЖ достоверно не различалось ($p = 0,6$). Наиболее частыми локализациями сочетанных метастазов были лёгкие (29%), надпочечники (25%), нерегионарные для оперированной почки лимфатические узлы (19%), печень (14%), кости (7%). Кроме того, в 6 наблюдениях метастазы в ПЖ сочетались с локальным рецидивом опухоли в ложе ранее удалённой почки.

Таблица 8 – Характеристика изучаемых больных метастазами РП в ПЖ в общей когорте

Параметр	Всего	
	n	%
Пол		
мужчины	47	53
женщины	41	47
Медиана возраста на момент удаления первичной опухоли	52 года	-
Локализация первичной опухоли:		
правая почка	39	44
левая почка	37	42
двухсторонний синхронный рак	4	5
двухсторонний метастазный рак	7	8
двухсторонний синхронно-метастазный рак	1	1
Гистологический вариант строения первичной опухоли		
светлоклеточный	74	84
не установлен	14	16

Сроки выявления метастатических панкреатических метастазов варьировали от 1 года до 19 лет. Медиана времени от удаления первичной опухоли до выявления метастатических метастазов в поджелудочной железе составила 118 мес. (10 лет) [межквартильный интервал, МКИ 64 – 144 мес.]. Медиана времени до первого проявления прогрессирования составила 84 мес. (7 лет) [МКИ 60 – 132 мес.], поскольку у 22 (30%) из 74 пациентов до поражения ПЖ были выявлены метастазы иных локализаций.

В зависимости от количества очагов в ПЖ (Таблица 9) были выделены следующие группы: 1) солитарные метастазы – 48 (55%) больных; 2) единичные (2 – 3 узла) – 28 (32%); 3) множественные – 10 (11%); 4) тотальное (диффузное) замещение паренхимы ПЖ опухолью – 2 (2%).

Таблица 9 – Частота вариантов метастатического поражения ПЖ

N	Метастазы в ПЖ			Кол-во пациентов	
	по отношению к первичной опухоли	по наличию мтс в других органах	по количеству метастазов в ПЖ	n	%
1	синхронные	изолированные	солитарные	3	3
2	синхронные	сочетанные	солитарные	5	6
3	синхронные	сочетанные	единичные	4	4
4	синхронные	сочетанные	множественные	1	1
5	синхронные	сочетанные	диффузные	1	1
6	метастатические	изолированные	солитарные	18	20
7	метастатические	изолированные	единичные	7	8
8	метастатические	изолированные	множественные	3	3
9	метастатические	изолированные	диффузные	1	1
10	метастатические	сочетанные	солитарные	22	25
11	метастатические	сочетанные	единичные	17	19
12	метастатические	сочетанные	множественные	6	7

Частота поражения отделов ПЖ: головка – 47 (53%) случая, тело – 50 (57%), хвост – 36 (42%) [сумма превышает 100%, поскольку частота рассчитывалась для каждого отдела ПЖ, и в 35% случаев имело место одновременное вовлечение 2 – 3 отделов]. При сравнении частоты вовлечения правых отделов ПЖ (головка) с левыми (тело и хвост) не выявлено достоверной зависимости ($p = 0,11$) от стороны поражения почки (Таблица 10).

Таблица 10 — Частота вовлечения различных отделов ПЖ в сопоставлении со стороной поражения почки

Отдел ПЖ	Количество наблюдений		Сторона поражения почки					
			правая		левая		обе почки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
головка	25	28	11	13	11	13	3	3
тело	18	20	4	5	11	13	3	3
хвост	14	16	6	7	6	7	2	2
головка + тело	7	8	5	6	-	-	2	2
головка + хвост	6	7	2	2	3	3	1	1
тело + хвост	8	9	3	3	4	5	1	1
головка + тело + хвост	10	11	8	9	2	2	-	-

Средний размер солитарных метастазов ($3,8 \pm 2,3$ см) был достоверно больше ($p = 0,037$), чем единичных и множественных ($2,9 \pm 2,3$ см). У 54 (61%) больных поражение ПЖ протекало бессимптомно, несмотря на то, что у 18 из них размер опухолевых узлов в максимальном измерении составлял от 4 до 7 см (медиана 4,5 см). У остальных 34 (39%) пациентов клиническая картина складывалась с одной стороны из неспецифических проявлений [дискомфорт и боли в эпигастрии, правом подребрье (32%), слабость (24%), похудание (24%), гипертермия и ознобы (12%), общее недомогание (12%)], а с другой – из симптоматики осложнений,

отмеченных в 13 (15%) наблюдениях при вовлечении головки ПЖ. Наблюдались такие осложнения, как механическая желтуха – 7 (8%), острый панкреатит вследствие протоковой панкреатической гипертензии – 3 (4%), дуоденальный стеноз – 2 (2%), дуоденальное кровотечение – 2 (2%), инвазия и опухолевый тромбоз верхней брыжеечной/воротной вены – 1 (1%), регионарная портальная гипертензия вследствие компрессии ВБВ/ВВ (без инвазии) – 1 (1%). Метастазы в парапанкреатических лимфоузлах диагностированы в 3 (3%) случаях.

Половозрастное распределение больных, прошедших хирургическое лечение (ХЛ) по поводу панкреатических метастазов РП, представлено в виде диаграммы на Рисунке 5. Возраст 86% пациентов находится в диапазоне от 51 года до 70 лет. Пик приходится на возрастной интервал от 56 до 65 лет (54% больных).

В Таблице 11 приведены демографические и клиничко-морфологические характеристики больных, перенесших операции на ПЖ.

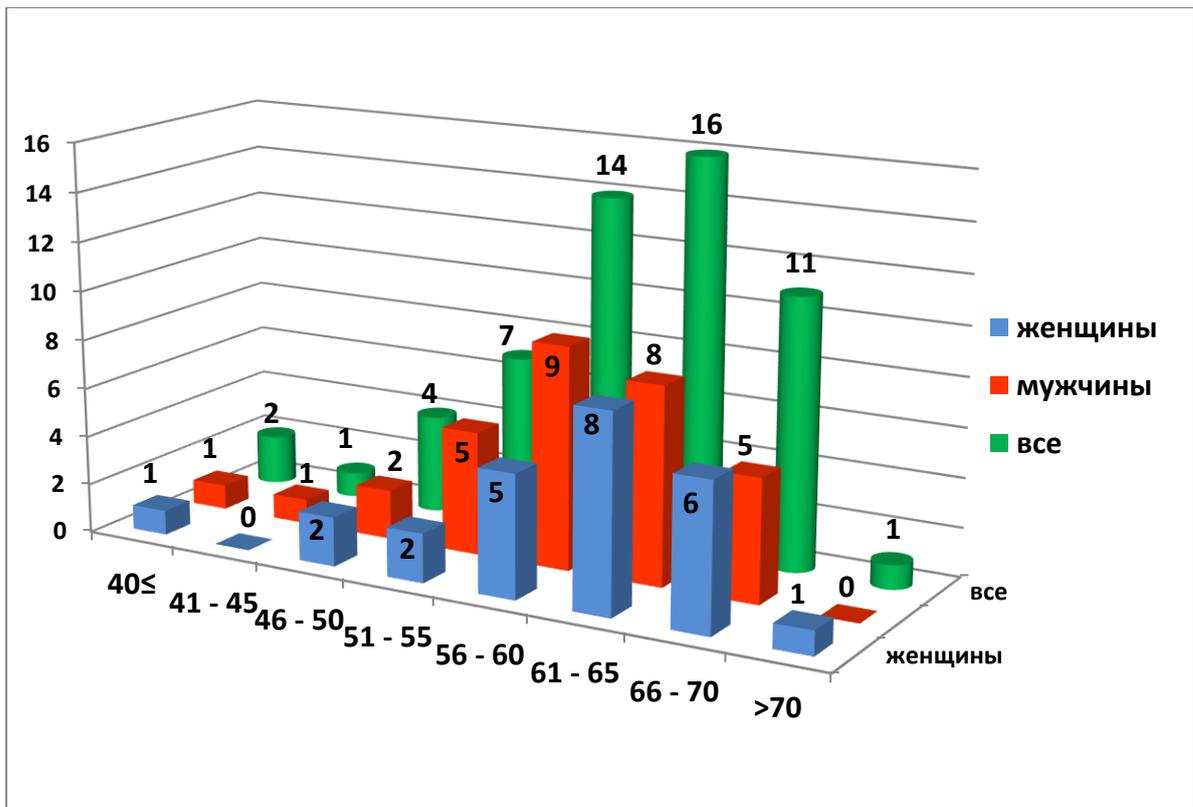


Рисунок 5 — Половозрастное распределение больных, прошедших хирургическое лечение по поводу панкреатических метастазов РП

Таблица 11 — Демографические и клинико-морфологические характеристики больных, перенесших операции на ПЖ

Параметр		Всего	
		п	%
Пол	мужчины	31	55
	женщины	25	45
Индекс массы тела (ИМТ)	< 25	15	27
	25 – 29,9	21	37
	30 – 34,9	6	11
	≥ 35	5	9
	не установлен	9	16
Возраст на момент удаления первичной опухоли почки, лет	≤ 40	7	13
	41 – 50	19	34
	51 – 60	23	41
	> 60 лет	7	13
Сторона поражения почки	правая	24	43
	левая	25	45
	двухсторонний синхронный рак	1	1
	двухсторонний метахронный рак	6	11
Гистологическое строение первичной опухоли	светлоклеточный	43	77
	не установлен	13	23
Возраст на момент первого проявления прогрессирования (при метахронных метастазах), лет	41 – 50	7	14
	51 – 60	19	39
	> 60 лет	23	47
Возраст на момент выявления метастазов РП в ПЖ, лет	≤ 40 лет	2	3
	41 – 50	5	9
	51 – 60	21	38
	61 – 70	27	48
	> 70 лет	1	2

Продолжение Таблицы 11

Временной интервал от	< 24	2	4
удаления первичной опухоли	24 – 36	2	4
до операции на ПЖ при	37 – 60	7	15
метахронных метастазах, мес.	61 – 96	9	18
	97 – 120	5	10
	121 – 156	13	27
	> 157	11	22
Осложнения	билиарная гипертензия	1	2
метастазов РП в ПЖ	механическая желтуха	1	2
	панкреатит	1	2
	дуоденальное кровотечение	1	2
	регионарная портальная гипертензия	1	2
Коморбидная патология	ожирение	11	20
	артериальная гипертензия	17	30
	стенокардия напряжения	5	10
	сахарный диабет 1 и 2 типа	7	13
	хроническая почечная недостаточность	5	10
	язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5	9
	бронхиальная астма	1	2
	хроническая обструктивная болезнь лёгких	2	4
Функциональный класс по шкале ASA	I	-	-
	II	27	48
	III	24	43
	IV	1	2
	не установлен	4	7

Как видно из этих данных, возраст 75% пациентов на момент удаления первичной опухоли почки находился в диапазоне от 41 года до 60 лет. Частота поражения правой и левой почек была практически одинакова. Первичная

опухоль во всех случаях была представлена светлоклеточным вариантом ПКР. Метастазы в ПЖ обнаруживались преимущественно на пятой и шестой декаде жизни (75% больных). Временной интервал от НЭ или резекции почки до выявления поражения ПЖ превышал 5 лет у 77% больных. Осложнения, обусловленные панкреатическими метастазами, наблюдались редко (7% больных). Широкое распространение коморбидной патологии было причиной того, что большинство больных (91%) относились ко II – III функциональному классу по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists - Американское общество анестезиологов).

В Таблице 12 показано распределение оперированных больных в зависимости от стадии заболевания в соответствии с классификацией TNM. У 29% больных стадия не установлена из-за того, что прогрессирование было выявлено спустя много лет после удаления первичной опухоли.

Таблица 12 — Распределение оперированных больных по стадиям

Стадия		Количество больных			
		абс.		%	
стадия I	T1 N0 M0	10		18	
стадия II	T2 N0 M0	12		21	
стадия III	T3 N0 M0	8		14	
стадия IV	T1 N0 M1	2	10	3,5	18
	T2 N0 M1	2		3,5	
	T3 N0 M1	3		5	
	T3 N1 M1	1		2	
	T3 N1 M1	1		2	
	T4 N1 M1	1		2	
не установлена		16		29	

В группе хирургического лечения ($n = 56$), объединяющей хирургический опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ хирурги им. А.В. Вишневого, у 7 (13%) больных метастазы в ПЖ были синхронными. В 4 случаях они были выявлены одновременно с первичной опухолью почки, ещё в двух – при интраоперационной ревизии во время нефрэктомии (НЭ), и в одном – спустя 2 месяца после НЭ.

Метахронные панкреатические метастазы диагностированы у 49 (87%) пациентов, причём у 38 из них – спустя более 5 лет после НЭ/резекции почки. В целом же медиана времени от удаления первичной опухоли до операции на ПЖ составила 116 мес. (от 12 до 224 мес.). В подгруппе метахронного поражения почти у половины больных ($n = 24$; 49%) из 49 (100%) метастазы в ПЖ стали первым и единственным проявлением прогрессирования после удаления первичной опухоли. В 11 (22%) из 49 (100%) случаев панкреатические метастазы сочетались с поражением других органов. И ещё в 14 (29%) случаях поражению ПЖ предшествовали метастазы иных локализаций в сроки ранее 12-ти месяцев. При сравнении трёх этих подгрупп не выявлено разницы во времени от удаления первичной опухоли до выявления метастазов в ПЖ ($p = 0,81$). Таким образом, временной интервал от НЭ/резекции почки до развития метастазов в ПЖ не зависел от таких факторов, как предшествующие и сочетанные метастазы в других органах. Выявлена закономерность: наличие в анамнезе удалённых предшествующих метастазов достоверно повышало вероятность того, что помимо метастазов в ПЖ имеется поражение и других органов ($p = 0,008$), что важно учитывать при диагностическом поиске и последующем выборе тактики лечения. Синхронные метастазы в ПЖ диагностировались достоверно чаще при категории Т3-Т4 первичной опухоли почки, а метахронные – при Т1-Т2 ($p = 0,02$). Частота сочетанного поражения ПЖ не зависела от времени выявления панкреатических метастазов. Так, в группе метахронного поражения ПЖ, выявленного спустя 10 и более лет ($n = 24$) сочетанные метастазы встречались так же часто, как и при временном интервале от 1 до 5 лет ($n = 10$, $p = 0,23$) и от 1 до 10 лет ($n = 25$, $p = 0,56$). Характер вмешательств на ПЖ определялся количеством, размерами и

локализацией метастазов. Всего у 56 пациентов выполнено 57 операций на ПЖ, поскольку одной больной, включенной в группу ПЭ, произведена ДРПЖ спустя 3 года после НЭ, а через 9 лет – удаление оставшейся части ПЖ в связи с повторным развитием метастазов. Как видно из Таблицы 13, в преобладающем количестве наблюдений операции на ПЖ были стандартными.

Таблица 13 — Спектр вмешательств на ПЖ по поводу метастазов РП

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

Среди стандартных вмешательств первое место по частоте занимает ДРПЖ, которая в двух случаях выполнена с сохранением селезёнки. Второе место принадлежит ПДР, из которых одна была пилоросохраняющей. Реже производилась ПЭ и атипичные резекции. Помимо собственно операций на ПЖ, по поводу метастазов РП выполнялись вмешательства и на других органах, которые описаны в Таблице 14.

Термином «капутокаудальная резекция ПЖ» (по аналогии с термином «корпорокаудальная резекция ПЖ») в данной работе обозначена операция, при которой удаляется головка (вместе с двенадцатиперстной кишкой и дистальной третью желудка) и хвост ПЖ. Тело органа охраняется с формирования панкреатикодигестивного анастомоза. Термином «центральная резекция ПЖ»

обозначена операция, при которой было удалено тело ПЖ с сохранением головки и хвоста органа. Между каудальным отделом ПЖ и желудком был сформирован панкреатикогастроанастомоз. При патоморфологическом исследовании операционного материала во всех случаях метастазы в ПЖ были представлены светлоклеточным вариантом ПКР без микроскопических элементов опухоли в крае резекции. В отдельных случаях с целью дифференциальной диагностики, в первую очередь с НЭО, проводилось иммуногистохимическое исследование. Среднее расстояние до края резекции – $1,5 \pm 1,2$ см. Как правило, опухолевые узлы имели округлую форму и были окружены псевдокапсулой. Они располагались в основном в толще ткани ПЖ, иногда поверхностно с пролабированием капсулы органа, но без истинной инвазии парапанкреатической клетчатки. В 2 наблюдениях интрапаренхиматозные узлы сочетались с метастазами, расположенными по капсуле органа. Средний размер метастазов в ПЖ в целом составил $3,3 \pm 1,9$ см, локализованных в головке – $3,8 \pm 2$ см (от 7 мм при множественном до 8 см при солитарном поражении головки).

На Рисунке 6 представлены фотографии удалённых макропрепаратов.

Несмотря на большие размеры опухолевых узлов (от 4 до 8 см в 31% наблюдений) и, в ряде случаев, интимное прилегание к магистральным сосудам, истинной их инвазии установлено не было, в том числе, у больного с метастатическим поражением головки и перешейка ПЖ с компрессией мезентерикопортального сегмента вен и регионарной портальной гипертензией. Внепанкреатическая инвазия имела место в 4 (7%) наблюдений. В 1 случае была выявлена инвазия опухоли в главный панкреатический проток с формированием внутрипросветного опухолевого компонента.

В большинстве случаев операции носили радикальный характер (R0). Нерадикальными (R2) они оказались в 3 (5%) наблюдениях. У 1 соматически отягощённого пациента, помимо множественного поражения тела и хвоста ПЖ, ИОУЗИ позволило дополнительно выявить 2 метастаза в головке ПЖ размером 4 и 8 мм. От ПЭ было решено отказаться в пользу ДРПЖ в связи с неприемлемым риском осложнений. Ещё у 2 больных планировалось вторым этапом выполнить

резекцию лёгкого. Однако в связи с обнаружением дополнительных метастатических очагов в лёгких предпочтение было отдано лекарственной терапии.

Для устранения последующего прогрессирования заболевания, отмечавшегося в различные сроки после операций на ПЖ, предпочтение отдавалось хирургическому методу в случае солитарных и единичных резектабельных метастазов. Выполнялись следующие операции: экстирпация головки ПЖ (после предшествующей ДРПЖ), $n = 1$; адrenaлэктомия ($n = 1$); атипичная резекция печени ($n = 1$); РЧТА метастаза в печени ($n = 1$); торакоскопическая резекция лёгкого ($n = 1$); торакоскопическая резекция плевры ($n = 1$); резекция почки ($n = 1$); шейная лимфодиссекция ($n = 2$), в том числе с резекцией внутренней яремной вены ($n = 1$); резекция лопатки ($n = 1$); гемитиреоидэктомия ($n = 1$); тиреоидэктомия ($n = 1$); удаление локального рецидива опухоли ($n = 2$); секторальная резекция молочной железы ($n = 1$); удаление метастаза из головного мозга ($n = 1$); иссечение мягких тканей плеча ($n = 1$). При прогрессировании в виде множественных метастазов проводилась лекарственная терапия, в том числе, 16 больным с использованием современных таргетных и иммуноонкологических агентов.

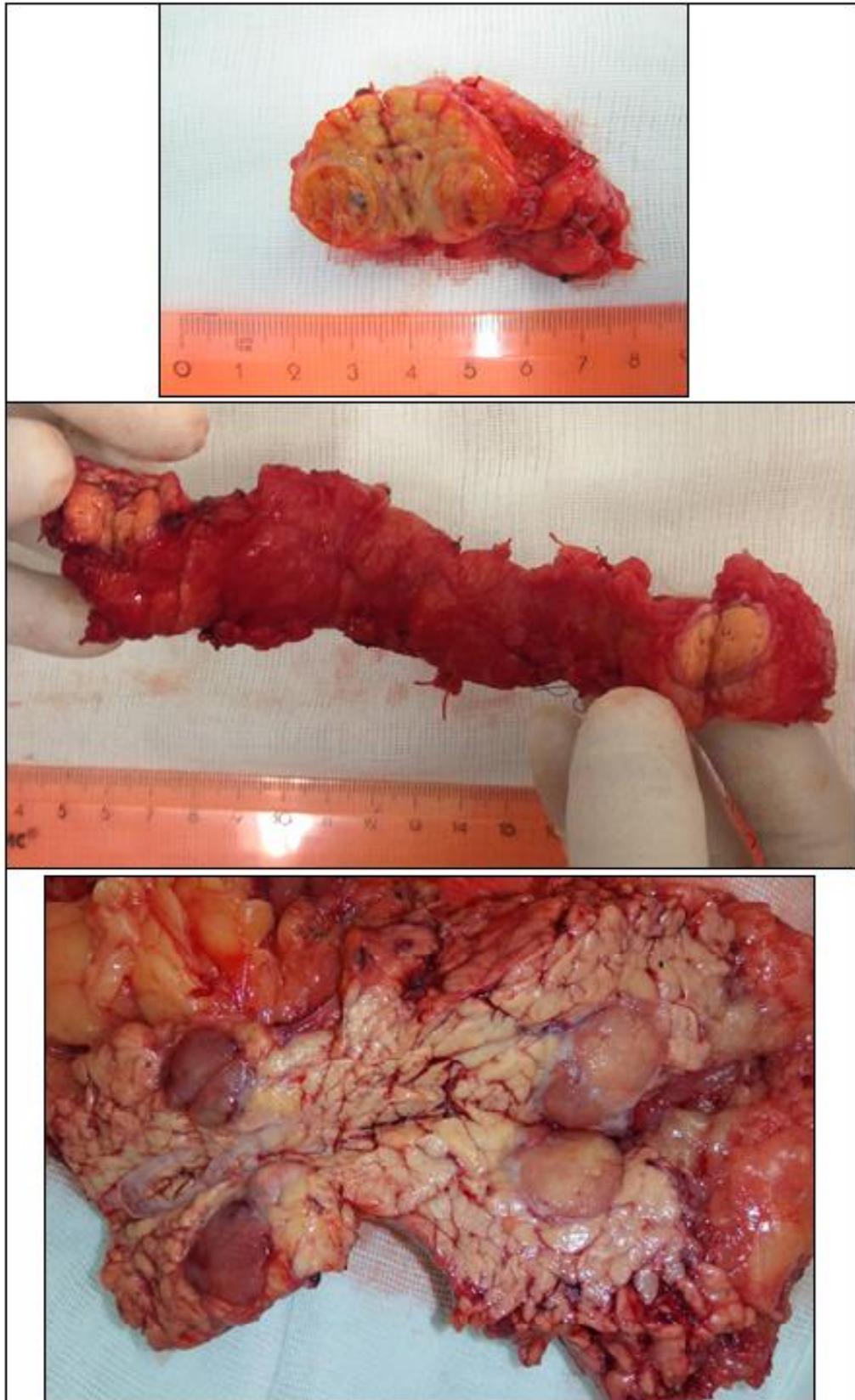


Рисунок 6 — Метастазы РП в ПЖ (три макропрепарата)

Таблица 14 — Вмешательства (абс.) на других органах по поводу метастазов РП

Объём операции	предшествующих поражению ПЖ	сочетанных		
		до резекции ПЖ	одномоментно с резекцией ПЖ	2-м этапом
фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева (метастазы в надключичных лимфоузлах)	1	-	-	-
резекция верхней трети плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава	1	-	-	-
резекция ключицы	1	-	-	-
резекция почки	1	-	3	-
резекция надпочечника / адреналэктомия (АЭ)	1/3	-	- / 5	- / 1
торакоскопическая резекция лёгкого/ открытая лобэктомия лёгкого	-	1/1	-	1
подмышечная лимфаденэктомия слева	-	1	-	-
резекция околоушной слюнной железы	-	1	-	-
атипичная резекция печени	-	-	1	1
радиочастотная термоабляция метастаза в печени	-	-	1	-
правосторонняя гемиколэктомия (метастаз в стенке восходящей ободочной кишки, представленный крупносочковыми изъязвляющимися разрастаниями 6x7 см)	-	-	1	-
удаление <i>локального рецидива / имплантационного метастаза</i> , в том числе с резекцией тонкой и толстой кишки/ гепатикохоледоха / спленэктомией	1	-	3	-
удаление метастаза из головного мозга	-	1	-	-

2.5. Статистический анализ

Все собранные клинические данные были формализованы с помощью кодификатора, разработанного на основе электронных таблиц Excel. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica v10.0». Определение статистической значимости различий по качественным признакам между независимыми группами производилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (с поправкой Йейтса) или точного критерия Фишера (в зависимости от количества наблюдений), по количественным признакам – с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Показатели ОВ и ВБП рассчитывались по методу Каплана-Майера. Сравнение показателей выживаемости между группами пациентов проводилось с использованием log-rank теста. В отдельных случаях применялись Cox-Mantel test и F-тест Кокса, что указывалось дополнительно. Продолжительность жизни нецензурированных больных определяли от момента хирургического вмешательства до даты смерти пациента. Для выявления прогностически значимых в отношении выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Значения p от 0,05 до 0,1 рассматривались как тренд.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ РАКА ПОЧКИ В ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

3.1. Информативность инструментальных методов в диагностике метастазов рака почки в печени

Проблема диагностики вторичного опухолевого поражения печени при диссеминированном РП сохраняет свою актуальность. В клинической практике используются такие диагностические методы, как трансабдоминальное УЗИ, РКТ с внутривенным контрастированием, МРТ с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ, ПАБ очагового образования печени.

Каждый из перечисленных инструментальных методов обладает своей информативностью по отношению к различным диагностическим задачам, которые требуется решить диагносту и клиницисту при подозрении на опухолевое поражение печени. К этим диагностическим задачам относятся следующие. Во-первых, необходимо выявить очаговое поражение печени, подтвердить или исключить опухолевую природу обнаруженных изменений и дифференцировать доброкачественный и злокачественный характер опухолевого роста. При подтверждении опухоли нужно определить её гистогенез. «Золотым стандартом» в этой области является морфологическое исследование. Однако неинвазивные лучевые методы также позволяют с определённой долей вероятности ответить на данный вопрос. Затем необходимо как можно более точно оценить распространённость опухолевого процесса. Сюда входит определение локализации и количества опухолевых узлов в печени, оценка их взаимоотношений с крупными сосудами и протоками, расположенными в воротах печени, исключение вторичного опухолевого поражения других органов. Всё вышеперечисленное позволяет оценить резектабельность опухолевого процесса и определиться с необходимым объёмом хирургического вмешательства, если таковое показано.

Поэтому для создания оптимального диагностического алгоритма при подозрении на метастазы РП в печени целесообразно весь диагностический

процесс разделить на ряд последовательных диагностических задач и оценить информативность каждого метода в решении конкретной задачи.

К данным диагностическим задачам при подозрении на метастазы РП в печени относятся:

- 1) выявление очагового поражения печени;
- 2) идентификация выявленного очагового поражения как опухолевого;
- 3) дифференциация доброкачественной и злокачественной природы опухоли;
- 4) определение гистогенеза опухоли;
- 5) точная оценка количества опухолевых узлов;
- 6) оценка локализации опухолевых узлов по долям печени;
- 7) оценка локализации опухолевых узлов по сегментам печени;
- 8) оценка взаимоотношений с воротными структурами печени;
- 9) исключение/подтверждение сочетанного поражения других локализаций.

Данные по информативности различных инструментальных методов обобщены в Таблице 15.

В решении первой диагностической задачи (обнаружение очагового поражения печени) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 70%, РКТ – 93%, МРТ – 86%, ПЭТ/КТ – 89%, ИОУЗИ – 96%. Достоверно информативнее, чем УЗИ, оказались РКТ ($p = 0,003$) и ИОУЗИ ($p = 0,0002$). При этом статистически значимой разницы не выявлено между трансабдоминальным УЗИ и МРТ ($p = 0,06$), РКТ и МРТ ($p = 0,31$), ИОУЗИ и МРТ ($p = 0,22$), ИОУЗИ и РКТ ($p = 0,38$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

При решении второй диагностической задачи (обнаружение опухолевого поражения печени) обнаружена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 56%, РКТ – 87%, МРТ – 82%, ПЭТ/КТ – 89%, ПАБ – 93%, ИОУЗИ – 96%. Не выявлено статистически значимой разницы между РКТ и МРТ ($p = 0,48$), РКТ и ИОУЗИ ($p = 0,07$). УЗИ уступало в информативности РКТ ($p =$

0,0002), МРТ ($p = 0,005$), ПЭТ/КТ ($p = 0,03$) и ИОУЗИ ($p < 0,0001$). ИОУЗИ оказалось информативнее МРТ ($p = 0,02$). В остальных случаях между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

Таблица 15 – Информативность инструментальных диагностических методов при метастазах РП в печени, %

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

В решении третьей диагностической задачи (дифференциация доброкачественной и злокачественной природы опухоли печени) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 48%, РКТ – 83%, МРТ – 76%, ПЭТ/КТ – 70%, ПАБ – 87%. достоверно информативнее по сравнению с трансабдоминальным УЗИ были РКТ ($p < 0,0001$) и МРТ ($p = 0,0004$). Не выявлено статистически достоверной разницы между РКТ и МРТ ($p = 0,84$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы также не выявлено ($p > 0,1$).

При решении четвёртой диагностической задачи (определение гистогенеза опухоли) достоверно информативнее по сравнению с трансабдоминальным УЗИ были РКТ ($p < 0,0001$) и МРТ ($p < 0,0001$). Статистически достоверной разницы между РКТ и МРТ не выявлено ($p = 0,48$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$). Чрескожная пункционная аспирационная биопсия под УЗ-навигацией с последующим цитологическим и/или гистологическим исследованием позволила убедительно установить гистогенез опухоли и верифицировать диагноз в 87% случаев.

В решении пятой диагностической задачи (определение точного количества очагов в печени) достоверно информативнее по сравнению с трансабдоминальным УЗИ были РКТ ($p = 0,008$), МРТ ($p = 0,003$) и ИОУЗИ ($p < 0,0001$). ИОУЗИ было достоверно информативнее РКТ ($p = 0,02$). Статистически достоверной разницы в информативности не выявлено между РКТ и МРТ ($p = 0,62$), ИОУЗИ и МРТ ($p = 0,09$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не обнаружено ($p > 0,1$).

При решении шестой диагностической задачи (оценка локализации очагов по долям печени) ИОУЗИ оказалось информативнее, чем трансабдоминальное УЗИ ($p < 0,0001$), РКТ ($p = 0,0001$) и МРТ ($p = 0,02$). Достоверной разницы не выявлено между УЗИ и РКТ ($p = 0,36$), УЗИ и МРТ ($p = 0,17$), РКТ и МРТ ($p = 0,61$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы также не выявлено ($p > 0,1$).

В решении седьмой диагностической задачи (оценка локализации очагов по сегментам печени) достоверно информативнее по сравнению с трансабдоминальным УЗИ были РКТ ($p = 0,0001$), МРТ ($p = 0,001$) и ИОУЗИ ($p < 0,0001$). ИОУЗИ было достоверно информативнее РКТ ($p = 0,002$) и МРТ ($p = 0,0007$). Статистически достоверной разницы в информативности не выявлено между РКТ и МРТ ($p = 0,64$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

В решении восьмой диагностической задачи (оценка взаимоотношений со структурами глиссоновых и кавальных ворот печени) достоверно информативнее по сравнению с трансабдоминальным УЗИ были РКТ ($p = 0,0001$), МРТ ($p = 0,003$) и ИОУЗИ ($p < 0,0001$). ИОУЗИ было достоверно информативнее МРТ ($p = 0,02$). Статистически достоверной разницы в информативности не выявлено между РКТ и МРТ ($p = 0,48$) и РКТ и ИОУЗИ ($p = 0,07$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

При решении девятой диагностической задачи (подтверждение/исключение вторичного опухолевого поражения других органов) информативнее трансабдоминального УЗИ оказались РКТ ($p = 0,03$). Достоверной разницы не выявлено между трансабдоминальным УЗИ и МРТ ($p = 0,09$), РКТ и МРТ ($p = 0,65$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

Биопсия образования печени путём чрескожной пункции под УЗИ-навигацией с последующим морфологическим исследованием позволила убедительно верифицировать диагноз в 87% случаев.

Информативность сцинтиграфии костей скелета ($n = 45$) в диагностике метастазов РП составила 98%. Данный специфический метод применяется только для диагностики метастатического поражения костей скелета. Повышения в крови уровня онкомаркеров: альфа-фетопротеина (АФП), ракового эмбрионального антигена (РЭА), Cancer Antigen 19-9 (СА 19-9) не отмечено.

ИОУЗИ в 12 (21%) случаях повлияло на хирургическую тактику благодаря уточнению количества, топике опухолевых узлов в печени, их взаимоотношений с воротными структурами.

На Рисунке 7 в качестве иллюстрации представлены МР-томограммы крайне редкого клинического наблюдения метастатического поражения правой доли печени при РП, сопровождавшегося инвазией и ростом опухоли в желчных протоках, что привело к развитию механической желтухи.

На основании полученных данных об информативности инструментальных методов при подозрении на метастазы РП в печени разработан следующий

алгоритм диагностического поиска. На первом этапе выполняется трансабдоминальное УЗИ с чрескожной пункционной биопсией объёмного образования печени, в крови определяется уровень таких онкомаркеров, как АФП, РЭА, СА 19-9. Указанный диагностический комплекс (УЗИ + ПАБ + онкомаркеры) позволяет выявить очаговую патологию печени, охарактеризовать природу и гистогенез опухоли, а также поражение долей печени.

На втором этапе обследование включает следующие методы: РКТ *ИЛИ* МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, рентгенографию/РКТ органов грудной клетки, сцинтиграфию костей скелета.

Завершается диагностический алгоритм интраоперационной ревизией и обязательным выполнением ИОУЗИ печени. К ПЭТ/КТ необходимо прибегать, когда имеются множественные синхронные внепечёночные очаги, природа и гистогенез которых сомнительны и не позволяют отвергнуть их опухолевую природу, что, в свою очередь, не позволяет рассматривать операцию в качестве лечения.

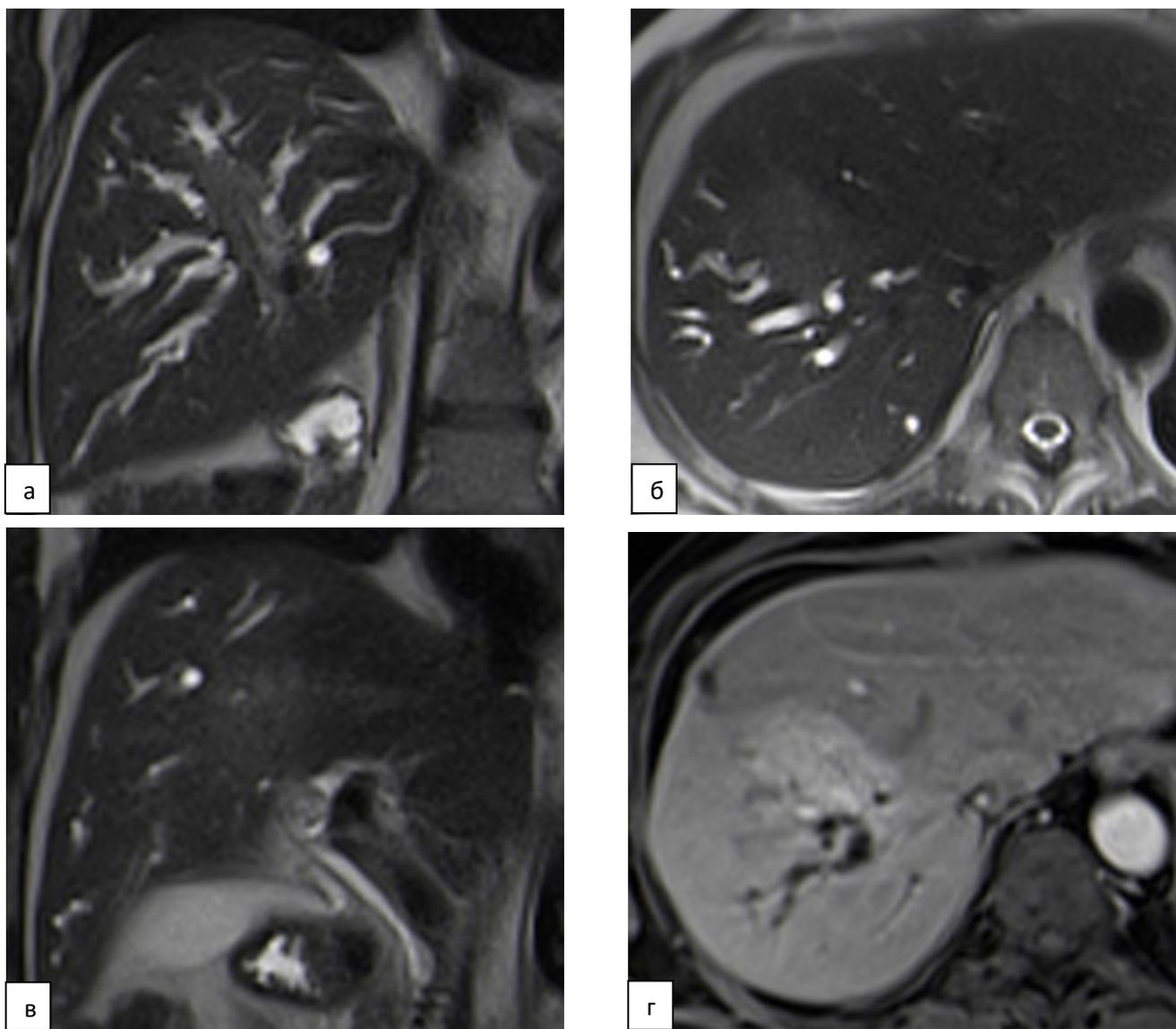


Рисунок 7 – Метастаз РП в 5 – 8 сегментах печени размерами 3,8x4,7см, который муфтообразно располагается вокруг правого долевого желчного протока (а), с выраженным расширением до 5-6 мм проксимальных отделов внутрипеченочных желчных протоков правой доли (б). Выявляемое образование частично распространяется на область конfluence и левый долевого желчного протока (в). При внутривенном контрастировании отмечается интенсивное и сравнительно равномерное накопление контрастного вещества в опухолевом узле в позднюю артериальную фазу исследования (г).

3.2. Информативность инструментальных методов в диагностике метастазов рака почки в поджелудочной железе

Актуальность проблемы выявления опухолевой патологии ПЖ не вызывает сомнения. Вместе с тем, на наш взгляд, точная топическая диагностика при метастазах РП является более сложной и значимой, чем при первичных опухолях. Это объясняется следующим. Первичные злокачественные опухоли ПЖ в большинстве своём представлены солитарным узловым образованием. Основным методом лечения является хирургический с использованием стандартных операций (ПДР, ДРПЖ, ПЭ) и периоперационной химиотерапии.

В противоположность этому при панкреатических метастазах РП объём вмешательства может варьировать от атипичной резекции или энуклеации до панкреатэктомии при обширном поражении. С другой стороны, существует альтернативная конкурирующая лечебная опция – фармакотерапия. Поэтому для выбора оптимального метода лечения (хирургический или лекарственный) и объёма операции у конкретного больного необходимо иметь наиболее точные данные о распространённости опухолевого процесса.

Согласно нашему опыту, в диагностике панкреатических метастазов РП существует проблема точной оценки количества и локализации опухолевых узлов в ПЖ. Интраоперационно могут обнаруживаться нераспознанные ранее дополнительные очаги опухолевого роста как в самой ПЖ, так и в других органах, которые могут кардинально изменить лечебную тактику. С другой стороны, может иметь место необоснованный отказ от хирургического лечения в тех случаях, когда доброкачественные образования различных локализаций могут ошибочно трактоваться как метастазы РП.

Поэтому для выбора оптимальной лечебной тактики важно решить ряд диагностических задач. К ним относятся:

- 1) выявление очагового поражения ПЖ;
- 2) идентификация выявленного образования как опухолевого;
- 3) дифференциация доброкачественного и злокачественного опухолевого поражения;

- 4) определение метастатического происхождения опухоли;
- 5) оценка количества опухолевых узлов;
- 6) оценка локализации опухолевых узлов;
- 7) оценка взаимоотношений с магистральными сосудами;
- 8) исключение/подтверждение сочетанного поражения других локализаций.

Данные по информативности различных инструментальных методов обобщены в Таблице 16.

Таблица 16 – Информативность инструментальных методов диагностики при метастазах РП в ПЖ, %

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

¹главный панкреатический проток

При сравнительном изучении информативности трансабдоминального УЗИ (n = 60), эндоскопического УЗИ (n = 12), РКТ (n = 56), МРТ (n = 35), ПЭТ/КТ (n =

9), ПАБ (n = 51), сцинтиграфии костей скелета (n = 49) и ИОУЗИ (n = 23) у больных метастазами РП в ПЖ получены следующие результаты.

В решении первой диагностической задачи (обнаружение очагового поражения ПЖ) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 65%, эндоУЗИ – 83%, РКТ – 89%, МРТ – 77%, ПЭТ/КТ – 89%, ИОУЗИ – 96%. Достоверно информативнее, чем трансабдоминальное УЗИ, оказались РКТ ($p = 0,002$) и ИОУЗИ ($p = 0,005$). При этом статистически значимой разницы не выявлено между трансабдоминальным УЗИ и МРТ ($p = 0,22$), между КТ и МРТ ($p = 0,12$), ИОУЗИ и МРТ ($p = 0,06$), ИОУЗИ и РКТ ($p = 0,37$). Между эндоУЗИ, ПЭТ/КТ и остальными инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

При решении второй диагностической задачи (обнаружение опухолевого поражения ПЖ) выявлена следующая информативность инструментальных методов: трансабдоминальное УЗИ – 47%, эндоУЗИ – 83%, РКТ – 80%, МРТ – 63%, ПЭТ/КТ – 89%, ИОУЗИ – 96%. Не обнаружено статистически значимой разницы между КТ и МРТ ($p = 0,07$), трансабдоминальным УЗИ и МРТ ($p = 0,13$), РКТ и ИОУЗИ ($p = 0,08$), МРТ и ИОУЗИ ($p = 0,06$). Но большую информативность по сравнению с трансабдоминальным УЗИ продемонстрировали эндоУЗИ ($p = 0,02$), РКТ ($p = 0,0002$), ПЭТ/КТ ($p = 0,02$) и ИОУЗИ ($p = 0,0005$). В остальных случаях между эндоУЗИ, ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

В решении третьей диагностической задачи (дифференциация доброкачественной и злокачественной природы опухоли) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 42%, эндоУЗИ – 58%, РКТ – 73%, МРТ – 57%, ПЭТ/КТ – 89%, ИОУЗИ – 89%. Достоверно информативнее по сравнению с УЗИ были РКТ ($p = 0,01$) и ПЭТ/КТ ($p = 0,008$). Не выявлено статистически достоверной разницы между УЗИ и МРТ ($p = 0,15$), РКТ и МРТ ($p = 0,11$). В остальных случаях между эндоУЗИ, ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

В решении четвёртой диагностической задачи (определение гистогенеза опухоли) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 30%, эндоУЗИ – 42%, РКТ – 71%, МРТ – 51%, ПЭТ/КТ – 55%, пункционной аспирационной биопсии (ПАБ) – 78%. Достоверно информативнее по сравнению с УЗИ были РКТ ($p = 0,000008$) и МРТ ($p = 0,04$). Статистически достоверной разницы между РКТ и МРТ не выявлено ($p = 0,053$). РКТ оказалась достоверно информативнее эндоУЗИ ($p < 0,001$). При сравнении эндоУЗИ с УЗИ, МРТ, ПЭТ/КТ достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$). ПАБ оказалась достоверно информативнее, чем все остальные методы (УЗИ, эндоУЗИ, РКТ, МРТ, ПЭТ/КТ), $p < 0,0001$.

В решении пятой диагностической задачи (определение точного количества очагов в ПЖ) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 45%, эндоУЗИ – 67%, РКТ – 75%, МРТ – 54%, ПЭТ/КТ – 78%, ИОУЗИ – 91%. Достоверно информативнее была РКТ по сравнению с УЗИ ($p = 0,001$), МРТ ($p = 0,04$). ИОУЗИ было достоверно информативнее УЗИ ($p = 0,0001$) и МРТ ($p = 0,003$). Статистически достоверной разницы в информативности не выявлено между УЗИ и МРТ ($p = 0,38$), ИОУЗИ и РКТ ($p = 0,1$). Между эндоУЗИ, ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

При решении шестой диагностической задачи (оценка локализации очагов в ПЖ) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 52%, эндоУЗИ – 67%, РКТ – 75%, МРТ – 63%, ПЭТ/КТ – 78%, ИОУЗИ – 91%. РКТ оказалась информативнее, чем УЗИ ($p = 0,009$), ИОУЗИ – чем УЗИ ($p = 0,0008$) и МРТ ($p = 0,016$). Достоверной разницы не выявлено между УЗИ и МРТ ($p = 0,29$), РКТ и МРТ ($p = 0,22$), ИОУЗИ и РКТ ($p = 0,1$). Между эндоУЗИ, ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено вследствие ($p > 0,1$).

В решении седьмой диагностической задачи (взаимоотношения опухолевых узлов с магистральными сосудами) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 38%, эндоУЗИ – 67%, РКТ – 84%, МРТ – 63%,

ПЭТ/КТ – 78%, ИОУЗИ – 91%. УЗИ показало меньшую информативность, чем РКТ ($p = 0,00001$), МРТ ($p = 0,02$), ПЭТ/КТ ($p = 0,03$) и ИОУЗИ ($p = 0,001$). Информативнее, чем МРТ оказались РКТ ($p = 0,02$) и ИОУЗИ ($p = 0,02$). Статистически достоверной разницы между РКТ и ИОУЗИ не выявлено ($p = 0,34$). В остальных случаях между эндоУЗИ, ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$).

В решении восьмой задачи (диагностика метастазов других локализаций) выявлена следующая информативность инструментальных методов: УЗИ – 53%, РКТ – 83%, МРТ – 77%, ПЭТ/КТ – 89%. Информативнее, чем УЗИ оказались РКТ ($p = 0,003$) и МРТ ($p = 0,02$). При этом статистически достоверной разницы не выявлено между РКТ и МРТ не выявлено ($p = 0,37$). Между ПЭТ/КТ и другими инструментальными методами достоверной разницы не выявлено ($p > 0,1$). Биопсия образования ПЖ путём чрескожной пункции под УЗ-навигацией или при эндосонографии с последующим морфологическим исследованием позволила убедительно верифицировать диагноз в 78% случаев.

Информативность сцинтиграфии ($n = 42$) в диагностике костных метастазов РП составила 98%.

ИОУЗИ в 6 (26%) случаях повлияло на хирургическую тактику за счёт уточнения количества, топике опухолевых узлов в ПЖ, их взаимоотношений с сосудами и ГПП. В том числе в 2 случаях обнаружение дополнительных очагов опухолевого роста в ПЖ поставило вопрос о необходимости выполнения ПЭ. От этого объёма оперативного вмешательства было решено отказаться в связи с высоким риском осложнений в пользу лекарственной терапии.

На Рисунке 8 в качестве иллюстрации представлен снимок ИОУЗИ, при котором оценивались взаимоотношения панкреатического метастаза РП и главного панкреатического протока, что особенно важно в выборе атипичной резекции ПЖ.

На основании данных об информативности инструментальных методов при подозрении на метастазы РП в ПЖ целесообразно использовать следующий алгоритм диагностики. На первом этапе выполняется трансабдоминальное УЗИ с

чрескожной пункционной биопсией ИЛИ эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной пункцией. Определяется уровень онкомаркеров СА 19-9 и РЭА в крови. Вторым этапом с целью точной оценки распространённости опухолевого процесса выполняется РКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, РКТ органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета. Завершается диагностический алгоритм интраоперационной ревизией и обязательным выполнением ИОУЗИ ПЖ.

К ПЭТ/КТ необходимо прибегать, когда имеются множественные синхронные внепечёночные очаги, природа и гистогенез которых сомнительны и не позволяют отвергнуть их опухолевую природу, что, в свою очередь, не позволяет рассматривать операцию в качестве лечения.

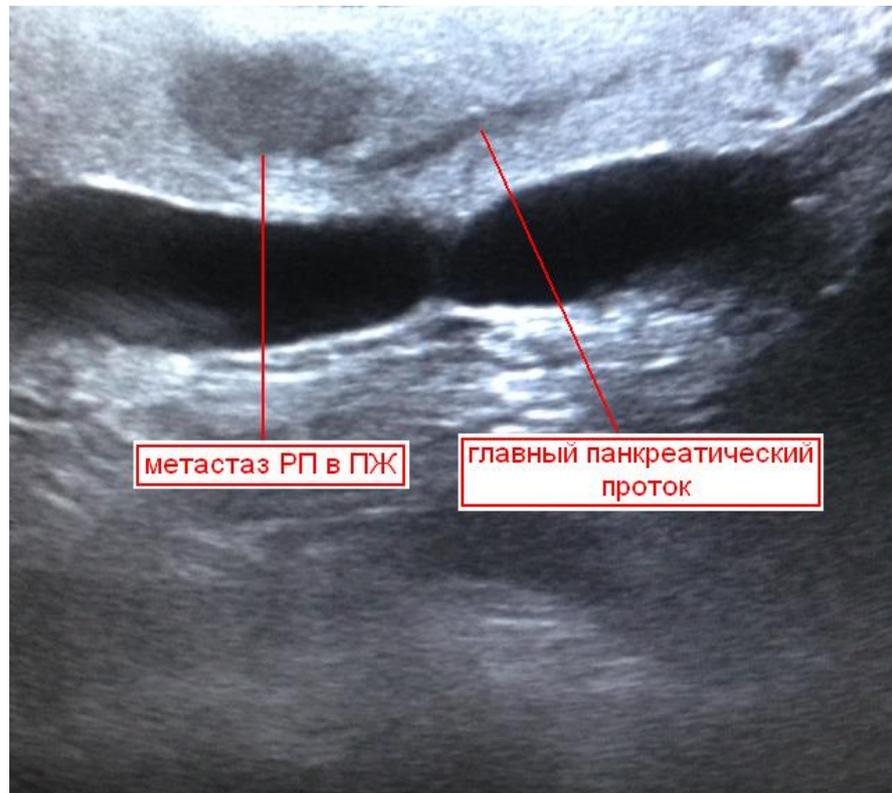


Рисунок 8 – ИОУЗИ: метастаз РП в перешейке ПЖ

Резюме

При подозрении на метастазы РП в печени целесообразно использовать представленный ниже алгоритм диагностического поиска. На первом этапе выполняется трансабдоминальное УЗИ с чрескожной пункционной биопсией,

определяется уровень онкомаркеров АФП, РЭА, СА 19-9. Второй этап обследования включает РКТ ИЛИ МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, РКТ или рентгенографию органов грудной клетки, сцинтиграфию костей скелета.

При подозрении на метастазы РП в ПЖ целесообразно использовать следующий алгоритм диагностики. На первом этапе выполняется трансабдоминальное УЗИ с чрескожной пункционной биопсией ИЛИ эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной пункцией. Определяется уровень онкомаркеров СА 19-9 и РЭА в крови. Вторым этапом с целью точной оценки распространённости опухолевого процесса выполняется РКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, РКТ или рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета.

ПЭТ/КТ необходимо выполнять в тех случаях, когда имеются множественные синхронные внепечёночные очаги, природа и гистогенез которых сомнительны и не позволяют отвергнуть их опухолевую природу.

На третьем этапе, во всех случаях хирургических вмешательств на печени и ПЖ по поводу метастазов РП рекомендуется выполнять ИОУЗИ, поскольку оно является высокоинформативным методом оценки точного количества и локализации опухолевых узлов.

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ НА ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ РАКА ПОЧКИ

Непосредственные (ближайшие) результаты операций на печени и поджелудочной железе оценивали по следующим критериям:

- 1) продолжительность оперативных вмешательств;
- 2) объём интраоперационной кровопотери;
- 3) частота и структура специфических и неспецифических послеоперационных осложнений;
- 4) летальность в течение 90 дней от даты хирургического вмешательства.

4.1. Непосредственные результаты операций на печени

У 67 рассматриваемых больных метастазами РП в печени выполнена 71 операция на данном органе, поскольку в сроки от 8 до 18 мес. от первого вмешательства четверо пациентов прошли повторные хирургические вмешательства по поводу развития метастазов в оставшейся части печени.

4.1.1. Анализ продолжительности оперативных вмешательств

Среди всех вмешательств на печени медиана продолжительности операции составила 140 мин. Проведён статистический анализ зависимости продолжительности операции от объёма выполненного хирургического вмешательства (Таблица 17). Выявлено, что достоверно более продолжительными были обширные резекции печени ($n = 15$) по сравнению с экономными ($n = 56$), $p = 0,02$. Эта разница сохранялась при сравнении изолированных обширных ($n = 10$) и изолированных экономных ($n = 20$) резекций, когда не рассматривались комбинированные операции на других органах, $p = 0,007$. Длительность экономных комбинированных резекций печени ($n = 36$) достоверно превышала длительность экономных изолированных резекций ($n = 20$), $p = 0,007$. При сравнении продолжительности атипичных ($n = 47$) и анатомических резекций печени ($n = 25$) достоверной разницы не выявлено, $p = 0,08$. Однако при анализе изолированных атипичных ($n = 19$) и изолированных анатомических ($n = 11$)

резекций печени разница во времени между ними статистически достоверна, $p = 0,03$. Продолжительность экономных изолированных резекций печени была достоверно меньше, чем экономных комбинированных, $p = 0,007$.

Таблица 17 – Продолжительность операций на печени в зависимости от объёма вмешательства

Характер вмешательств на печени	Количество операций	Медиана времени операции, мин.	p
экономные	56	130	0,02
обширные	15	160	
атипичные	47	130	0,06
анатомические + анатомические в сочетании с атипичными	25	155	
экономные изолированные	20	120	0,007
обширные изолированные	10	145	
экономные без ТЭ из НПВ ¹	46	125	0,003
обширные без ТЭ из НПВ	14	170	
атипичные изолированные	19	120	0,03
анатомические изолированные	11	140	
экономные изолированные	20	120	0,007
экономные комбинированные	36	150	

¹тромбэктомия (удаление опухолевого тромба) из нижней полой вены

4.1.2. Анализ интраоперационной кровопотери

Среди всех вмешательств на печени медиана объёма интраоперационной кровопотери составила 700 мл. Проведён анализ зависимости интраоперационной кровопотери от объёма выполненного хирургического вмешательства (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от объёма вмешательства

Характер вмешательств на печени	Количество операций	Медиана объёма кровопотери, мл	p
экономные	56	600	0,01
обширные	15	2500	
атипичные	47	500	0,005
анатомические	20	1900	
анатомические в сочетании с атипичными	4	3750	
экономные изолированные	20	450	0,002
обширные изолированные	10	1500	
экономные без ТЭ из НПВ ¹	46	500	0,003
обширные без ТЭ из НПВ	14	2475	
атипичные изолированные	19	400	0,001
анатомические изолированные	11	1500	
экономные изолированные	20	450	0,01
экономные комбинированные	36	850	

¹тромбэктомия (удаление опухолевого тромба) из нижней полой вены

Подтверждено ожидаемое увеличение данного параметра при обширных резекциях печени (n = 15) по сравнению с экономными (n = 56), p = 0,01. Кровопотеря при изолированных обширных вмешательствах на печени (n = 10) также достоверно превышала таковую при изолированных атипичных резекциях (n = 20), p = 0,002. Медиана интраоперационной кровопотери при исключении из

анализа операций, сопровождавшихся ТЭ из НПВ, была несколько ниже, однако это не оказало влияния на достоверность различий её объёма при обширных резекциях ($n = 46$) в сравнении с экономными ($n = 14$), $p = 0,003$. Статистически значимое ($p = 0,005$) превышение объёма кровопотери при анатомических резекциях ($n = 20$) и анатомических резекциях в сочетании с атипичными ($n = 4$) в сравнении с только атипичными резекциями ($n = 47$) объясняется тем, что в первой и второй группах преобладали обширные вмешательства, а в третьей – экономные. Кровопотеря при изолированных экономных резекциях печени ($n = 20$) была достоверно меньше, чем при комбинированных экономных ($n = 36$), которые сочетались с вмешательствами на других органах, $p = 0,01$.

4.1.3. Анализ периоперационных осложнений и летальности

Уровень послеоперационных осложнений, сопровождавших вмешательства на печени среди всех больных, составил 30% (21 больной). Структура и частота отдельных осложнений представлены в Таблице 19.

В группе экономных резекций печени уровень осложнений составил 29% (16 наблюдений), в группе обширных резекций – 33% (5 наблюдений), достоверной разницы между ними не выявлено, $p = 0,72$. Также не выявлено статистически значимой разницы ($p = 0,65$) в частоте осложнений между изолированными ($n = 30$) и комбинированными ($n = 41$) вмешательствами на печени, которая в этих группах составила 27% и 32% соответственно. Несмотря на то, что уровень осложнений в целом при экономных и обширных резекциях печени был одинаков, осложнения градации IV – V по классификации Clavien-Dindo достоверно чаще встречались после обширных резекций – 3 больных (20%), $p = 0,006$. Тогда как при экономных резекциях печени осложнения IV – V не отмечены.

При анализе отдельных осложнений выявлено, что частота почечно-печёночной недостаточности была достоверно выше в группе обширных резекций

печени по сравнению с экономными. В отношении остальных осложнений значимой разницы между указанными группами не обнаружено (Таблица 19).

Таблица 19 – Структура и частота отдельных осложнений после операций на печени, абс. (%)

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

Был зафиксирован 1 интраоперационный летальный исход у больного 55 лет без клинически значимой сопутствующей кардиальной патологии во время выполнения правосторонней гемигепатэктомии. Причиной этому послужила

остро развившаяся сердечно-сосудистая недостаточность на фоне массивной кровопотери (3000 мл). Летальных исходов в течение 90 дней после операции отмечено не было. Периоперационная летальность, таким образом, составила 2%.

Не выявлено зависимости частоты послеоперационных осложнений от таких факторов, как стадия заболевания на момент удаления первичной опухоли ($p = 0,9$), светлоклеточный/несветлоклеточный гистологический тип метастазов ($p = 0,97$), синхронный/метахронный характер метастазирования ($p = 0,51$), количество метастазов в печени ($p = 0,74$).

4.2. Непосредственные результаты операций на поджелудочной железе

Всего по поводу метастазов РП в ПЖ у 56 больных выполнено 57 оперативных вмешательств, поскольку одна пациентка спустя 72 мес. после первой операции прошла хирургическое лечение в объёме экстирпации оставшейся части ПЖ по причине повторного развития в ней метастазов. Данное клиническое наблюдение было включено в группу ПЭ.

4.2.1. Анализ продолжительности оперативных вмешательств

Медиана продолжительности операций на ПЖ в целом составила 190 мин. Выполнен и представлен в Таблице 20 анализ зависимости времени операции от её объёма. При градации вмешательств в порядке возрастания медианы их продолжительности возникает следующий ряд: ДРПЖ (160 мин.) < ПДР (188 мин.) \leq АО (189 мин.) < ПЭ (220 мин.). Статистически достоверно более продолжительными, чем ДРПЖ оказались ПДР ($p = 0,0008$) и ПЭ ($p = 0,01$). В остальных случаях статистически значимых различий во времени операции между изучаемыми группами выявлено не было.

Таблица 20 – Сравнительный анализ продолжительности оперативных вмешательств

Сравниваемые группы хирургических вмешательств				р
операции	медиана времени, мин	операции	медиана времени, мин	
стандартные операции (ДРПЖ, ПДР, ПЭ)	190	АО	189	0,96
ДРПЖ	160	АО	189	0,33
ПДР	188	АО	189	1,0
ПЭ	220	АО	189	0,27
ДРПЖ	160	ПДР	188	0,0008
ДРПЖ	160	ПЭ	220	0,01
ПДР	188	ПЭ	220	0,27

4.2.2. Анализ интраоперационной кровопотери

Среди всех вмешательств на ПЖ медиана объёма интраоперационной кровопотери составила 950 мл. Проведён анализ зависимости интраоперационной кровопотери от объёма операции (Таблица 21). При градации вмешательств в порядке возрастания медианы объёма кровопотери возникает следующий ряд: ДРПЖ (700 мл) ≤ АО (750 мл) < ПДР (1000 мл) < ПЭ (1100 мл). Несмотря на то, что медиана объёма кровопотери варьировала от 700 мл при ДРПЖ до 1100 мл при ПЭ, при статистическом анализе не обнаружено достоверной зависимости интраоперационной кровопотери от объёма хирургического вмешательства (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительный анализ объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от объёма вмешательства

Сравниваемые группы хирургических вмешательств				p
операция	медиана объёма кровопотери, мл	операции	медиана объёма кровопотери, мл	
стандартные (ДРПЖ, ПДР, ПЭ)	950	АО	750	0,69
ДРПЖ	700	АО	750	0,75
ПДР	1000	АО	750	0,83
ПЭ	1100	АО	750	0,56
ДРПЖ	700	ПДР	1000	0,66
ДРПЖ	700	ПЭ	1100	0,46
ПДР	1000	ПЭ	1100	0,6

4.2.3. Анализ послеоперационных осложнений и летальности

Проведён анализ осложнений после операций на ПЖ. Установлено, что уровень послеоперационных осложнений, сопровождавших вмешательства на ПЖ, составил в целом 52% (29 больных). Данный показатель в группе ДРПЖ оказался равен 45% (13 больных), ПДР – 62% (8 больных), ПЭ – 33% (2 больных), атипичных операций (АО) – 75% (6 больных). Сахарный диабет, развивающийся в 100% случаев после ПЭ, мы рассматриваем как неизбежное и закономерное тяжёлое функциональное последствие данной операции, но не как осложнение. Структура и частота отдельных осложнений приведены в Таблице 22. Несмотря на значительные различия в абсолютных цифрах, статистическая разница между этими когортами оказалась недостоверной (Таблица 23).

Таблица 22 – Структура и частота отдельных осложнений, абс. (%)

объём вмешательства	ДРПЖ	ПДР	ПЭ	АО
количество операций	29 (52)	13 (23)	6 (11)	8 (14)
послеоперационная летальность	1 (3)	2 (15)	-	-
панкреонекроз	-	2 (15)	-	-
острый панкреатит	2 (7)	1 (8)	-	-
панкреатический свищ¹	8 (28)	6 (46)	-	5 (63)
несостоятельность ПДА²	-	5 (38)	-	2 (100 ⁴)
желчный свищ	-	1 (8)	2 (33)	-
несостоятельность БДА³	-	1 (8)	2 (33)	-
абсцесс брюшной полости	4 (14) ⁵	1 (8)	1 (17)	-
стриктура БДА	-	-	1 (17)	-
внутрибрюшное кровотечение	-	1 (8)	1 (17)	-
желудочно-кишечное кровотечение	-	1 (8)	-	-
спаечная кишечная непроходимость	1 (3)	-	-	-
анастомозит гастроэнтеросоустья	-	2 (15)	-	-
нагноение послеоперационной раны	2 (7)	1 (8)	-	1 (13)
лимфорей по дренажу из брюшной полости	-	-	-	1 (13)
тромбоз глубоких вен голеней	-	1 (8)	-	-
инфаркт миокарда	1 (3)	-	-	-
острая почечная недостаточность	-	2 (15)	-	-
острая надпочечниковая недостаточность	-	-	-	1 (13)
Распределение больных в группах в зависимости от тяжести осложнений по шкале Clavien-Dindo, абс. (%)				
I	5 (17)	1 (8)	-	2 (25)
II	3 (10)	3 (23)	-	3 (38)
IIIa	3 (10)	2 (15)	1 (17)	1 (13)
IIIb	1 (3)	-	1 (17)	-
IV	1 (3)	1 (8)	-	-
V	1 (3)	2 (15)	-	-

¹ под панкреатическим свищем в данной работе подразумевается примесь панкреатического сока в отделяемом по дренажу из брюшной полости в течение от 7 дней и более после операции; ² ПДА – панкреато-(тико)-дигестивный анастомоз; ³ БДА – билиодигестивный анастомоз; ⁴ в группе «АО» ПДА сформирован в 2 случаях; ⁵ в 1 наблюдении абсцесс в левом поддиафрагмальном пространстве брюшной полости выявлен спустя 4 месяца после ДРПЖ

Высокий уровень частоты специфических осложнений со стороны ПЖ после ПДР (панкреонекроз – 15%, несостоятельность ПДА – 38%, панкреатический свищ – 46%) и атипичных операций (несостоятельность ПДА –

100%, панкреатический свищ – 63%) в значительной степени обусловлен отсутствием склеротических изменений ПЖ и узким главным панкреатическим протоком (менее 3 мм в диаметре), что редко наблюдается при первичном раке ПЖ. Указанные морфологические особенности требуют дифференцированного подхода к тактике (выбор анастомоза в ПЖ), технологиям формирования соустья с ПЖ и медикаментозной коррекции в ближайшем послеоперационном периоде, что является предметом отдельного изучения.

Интраоперационных летальных исходов отмечено не было. В течение 90 дней после операций на ПЖ умерло 3 больных (5%). Летальность была обусловлена панкреонекрозом после ПДР у двух пациентов и поздними инфекционными осложнениями на фоне панкреатического свища после комбинированной ДРПЖ, НЭ, резекции контрлатерального надпочечника.

Таблица 23 – Сравнительный анализ частоты развития послеоперационных осложнений

Сравниваемые группы				p
Объём операции	Частота осложнений абс. (%)	Объём операции	Частота осложнений абс. (%)	
ДРПЖ	13 (45%)	ПДР	8 (62%)	0,32
ДРПЖ	13 (45%)	ПЭ	2 (33%)	0,6
ПДР	8 (62%)	ПЭ	2 (33%)	0,25
стандартные операции (ДРПЖ, ПДР, ПЭ)	23 (48%)	АО	6 (75%)	0,16
ДРПЖ	13 (45%)	АО	6 (75%)	0,13
ПДР	8 (62%)	АО	6 (75%)	0,54
ПЭ	2 (33%)	АО	6 (75%)	0,12

Несмотря на то, что в абсолютных цифрах осложнения градации IV – V по классификации Clavien – Dindo преобладали в группе стандартных операций, а

именно ПДР и ДРПЖ, а при ПЭ и атипичных операциях не наблюдались, значимость этих различий статистически не подтверждается (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений градации IV – V по классификации Clavien - Dindo

Сравниваемые группы				p
Объём операции	Частота осложнений абс. (%)	Объём операции	Частота осложнений абс. (%)	
ДРПЖ	2 (7%)	ПДР	3 (23%)	0,13
ДРПЖ	2 (7%)	ПЭ	-	0,5
ПДР	3 (23%)	ПЭ	-	0,2
стандартные операции (ДРПЖ, ПДР, ПЭ)	5 (10%)	АО	-	0,34
ДРПЖ	2 (7%)	АО	-	0,46
ПДР	3 (23%)	АО	-	0,14

Результаты сравнительного анализа частоты развития панкреатических свищей в зависимости от объёма оперативного вмешательства представлены в Таблице 25. Достоверно чаще указанное осложнение встречалось после атипичных операций в сравнении с ДРПЖ ($p = 0,02$). В остальных случаях статистически значимых различий не выявлено.

Не выявлено зависимости частоты и тяжести послеоперационных осложнений от таких биологических опухолевых факторов, как стадия онкозаболевания ($p = 0,095$), синхронный/метахронный характер метастазирования в ПЖ ($p = 0,57$), наличие или отсутствие единичных метастазов в других органах ($p = 0,19$).

Таблица 25 – Сравнительный анализ частоты развития панкреатических свищей в зависимости от объёма операции

Сравниваемые группы				p
Объём операции	Частота ПС абс. (%)	Объём операции	Частота ПС абс. (%)	
стандартные операции (ДРПЖ, ПДР)	14 (33%)	АО	5 (63%)	0,13
стандартные операции (ДРПЖ, ПДР, ПЭ)	14 (29%)	АО	5 (63%)	0,07
ДРПЖ	8 (28%)	АО	5 (63%)	0,02
ПДР	6 (46%)	АО	5 (63%)	0,31
ДРПЖ	8 (28%)	ПДР	6 (46%)	0,27

Резюме

Медиана времени операций на печени составила 140 мин., на ПЖ – 190 мин. Вмешательства на ПЖ были достоверно более длительными, чем на печени ($p < 0,0001$). Продолжительность обширных резекций печени (медиана времени 160 мин.) достоверно превышала продолжительность экономных (медиана времени 130 мин.), $p = 0,02$. Длительность ДРПЖ (медиана времени 160 мин.) была достоверно ниже, чем ПДР (медиана времени 188 мин.) и ПЭ (медиана времени 220 мин.), $p = 0,0008$ и $0,01$ соответственно.

Медиана объёма кровопотери при операциях на печени составила 700 мл, что было меньше, чем при операциях на ПЖ – 950 мл, но без статистически значимой разницы ($p = 0,4$). Обширные резекции печени сопровождались достоверно большей кровопотерей (медиана 2500 мл), чем экономные (медиана 600 мл), $p = 0,01$. При операциях на ПЖ не выявлено зависимости кровопотери от объёма вмешательства.

Частота осложнений после вмешательств на печени составила 30%, что достоверно ниже аналогичного показателя при операциях на ПЖ – 52% ($p = 0,01$). Тяжёлые осложнения градации IV-V по классификации Clavien-Dindo достоверно чаще встречались при обширных резекциях печени по сравнению с экономными ($p = 0,006$).

В группе печёночных метастазов отмечен 1 интраоперационный летальный исход (2%). На протяжении 90 дней после операции остальные пациенты были живы. В группе панкреатических метастазов отмечено 3 летальных исхода (5%) вследствие осложнений в течение 90-дневного послеоперационного периода. Достоверной разницы в уровне летальности при вмешательствах на печени и ПЖ не обнаружено ($p = 0,23$).

Высокий уровень частоты специфических осложнений со стороны ПЖ после ПДР (панкреонекроз – 15%, несостоятельность ПДА – 38%, панкреатический свищ – 46%) и атипичных операций (несостоятельность ПДА – 100%, панкреатический свищ – 63%) в значительной степени обусловлен отсутствием склеротических изменений ПЖ и узким главным панкреатическим протоком (менее 3 мм в диаметре), что редко наблюдается при первичном раке ПЖ. Указанные морфологические особенности требуют дифференцированного подхода к тактике (выбор анастомоза в ПЖ), технологий формирования соустья с ПЖ и медикаментозной коррекции в ближайшем послеоперационном периоде.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ НА ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ РАКА ПОЧКИ

5.1. Отдалённые результаты операций на печени

5.1.1. Анализ выживаемости больных в отдалённые сроки после операций на печени

Медиана времени наблюдения за когортой из 67 оперированных пациентов была рассчитана от даты первого вмешательства на печени и составила 38 месяцев (межквартильный интервал, МКИ 15 – 71 мес.). Максимальный период наблюдения – 128 мес. Проведённый анализ отдалённых результатов показал, что использование хирургического метода у данной категории больных позволяет достичь многолетней ОВ. Данные по актуаральной ОВ и ВБП оперированных больных обобщены и представлены в Таблице 26, а также в виде графиков на Рисунках 9 и 10.

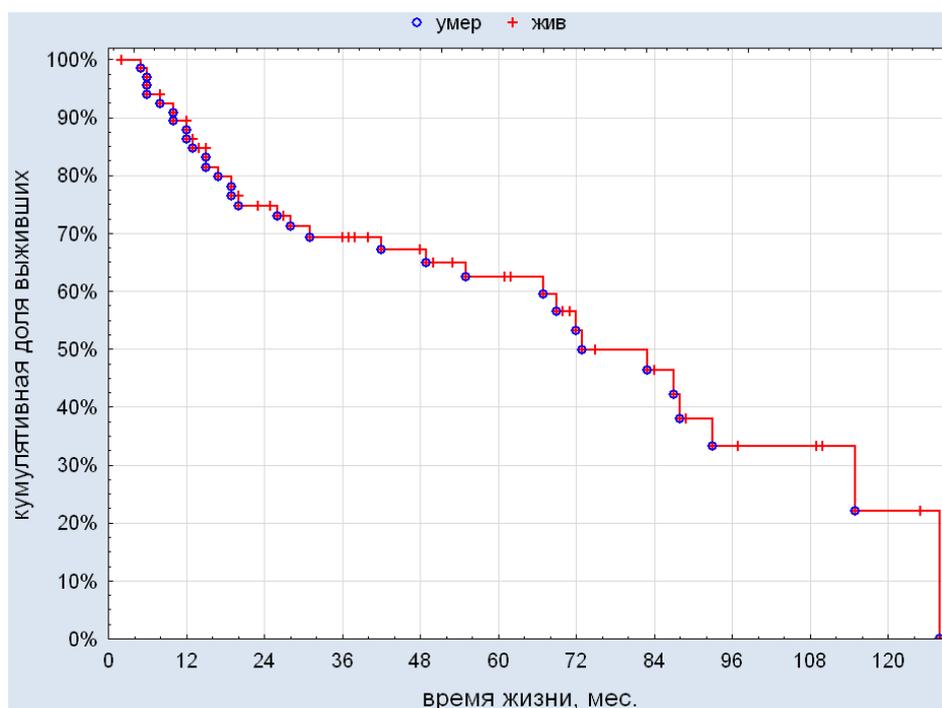


Рисунок 9 – ОВ после хирургического лечения по поводу метастазов РП в печени среди всех пациентов

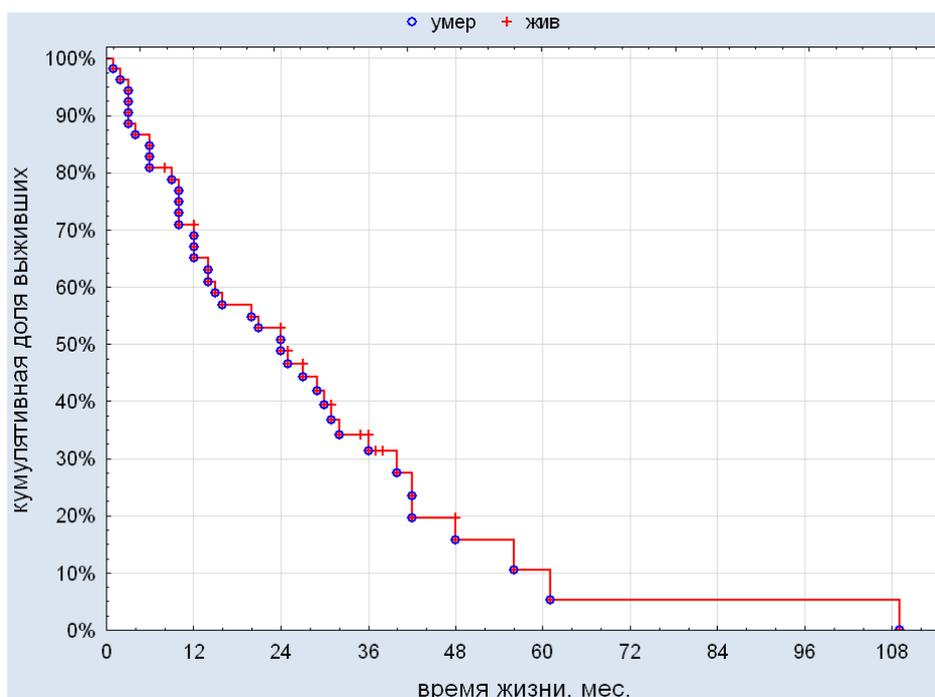


Рисунок 10 – ВБП после хирургического лечения по поводу метастазов РП в печени среди всех пациентов

Таблица 26 – ОВ и ВБП после хирургического лечения по поводу метастазов РП в печени среди всех пациентов

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

¹не достигнута

5.1.2. Клинико-биологические факторы прогнозирования выживаемости оперированных больных

С целью выявления предикторов, оказывающих достоверное влияние на ОВ больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в печени, проведён однофакторный анализ с изучением следующих параметров:

- 1) пол (мужской/женский);
- 2) возраст (менее 65 лет/65 лет и более);

3) стадия заболевания на момент удаления первичной опухоли (I – II стадия в сравнении с III – IV);

4) гистологический тип строения печёчных метастазов РП (светлоклеточный/несветлоклеточный);

5) характер метастатического поражения печени (синхронный/метахронный);

6) наличие или отсутствие вторичного опухолевого поражения других локализаций (изолированные/сочетанные метастазы);

7) количество метастазов в печени (солитарные метастазы в сравнении с единичными и множественными);

8) размер метастазов в печени (менее 4 см/4 см и более);

8) объём оперативного вмешательства на печени (экономный/обширный);

9) тип резекции печени (анатомический, включая комбинированные анатомические и атипичные резекции в сравнении с атипичными резекциями);

10) продолжительность оперативного вмешательства (менее 190 мин./ 190 мин. и более);

11) объём интраоперационной кровопотери (2000 мл и менее/более 2000 мл);

12) наличие или отсутствие послеоперационных осложнений;

13) тяжесть послеоперационных осложнений (гладкое течение и осложнения градации I в сравнении с осложнениями градации II – IV по шкале Clavien – Dindo);

14) метод лечения (хирургический / нехирургический) при последующем прогрессировании заболевания.

15) метод лечения (с использованием / без использования современной фармакотерапии таргетными и иммуноонкологическими агентами) при последующем прогрессировании заболевания.

Результаты оценки ОВ методом Каплана-Майера и последующего сравнения показателей ОВ с помощью log-rank теста обобщены и представлены в Таблице 27.

Пол не оказал достоверного влияния на ОВ ($p = 0,3$), хотя показатели ОВ у мужчин [$n = 39$ (58%)] были несколько выше, чем у женщин [$n = 28$ (42%)]. Так, медиана ОВ у мужчин составила 81 мес., у женщин – 64 мес.

Также не обнаружено статистически значимого влияния на ОВ возраста пациентов на момент резекции печени [менее 65 лет, $n = 57$ (85%)/65 лет и более, $n = 10$ (15%)], $p = 0,44$.

Стадию заболевания на момент удаления первичной опухоли удалось установить у 61 пациента из 67. Показатели ОВ больных I – II стадией [$n = 18$ (27%)] достоверно превышали таковые у больных III – IV стадией [$n = 43$ (73%)], $p = 0,02$. Показатель 5-летней ОВ после резекций печени при I – II стадиях РП равен 84%, при III – IV стадиях – 57%.

Обнаружено, что статистически достоверное воздействие на ОВ оказывает такой фактор, как гистологическое строение печёночных метастазов. В зависимости от морфологии метастазов был проведён сравнительный статистический анализ ОВ между двумя группами: 1) светлоклеточный вариант РП [$n = 51$ (76%)]; 2) несветлоклеточные типы РП [$n = 16$ (24%)]. Вторая группа объединила гетерогенные клинические наблюдения метастазов папиллярного ПКР, нейроэндокринного РП, уротелиального рака лоханки почки, а также случаи саркоматоидной дифференцировки при всех типах РП. В результате установлено, что пациенты после резекций печени по поводу метастазов светлоклеточного варианта ПКР демонстрируют достоверно лучшую выживаемость ($p = 0,03$), чем больные остальными гистологическими типами РП (Рисунок 11). Так, 5-летняя ОВ при метастазах светлоклеточного РП составила 73%, медиана ОВ – 84 мес., а при метастазах несветлоклеточного РП – 29%, медиана ОВ – 19 мес. Кроме того, ВВП больных светлоклеточными метастазами РП (медиана ВВП 29 мес.) и несветлоклеточными (медиана ВВП 10 мес.) также достоверно различалась ($p = 0,019$), что представлено графически на Рисунке 12.

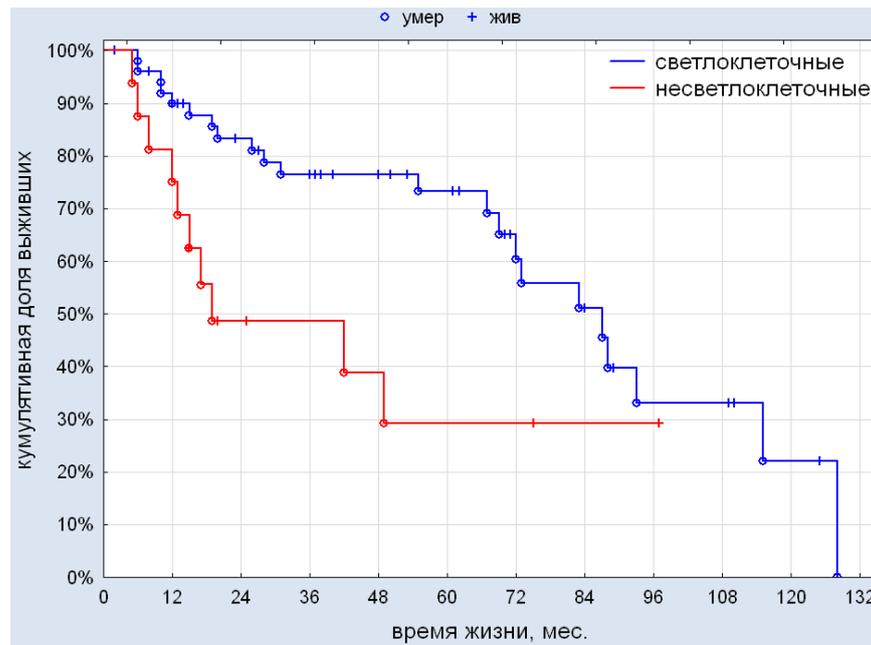


Рисунок 11 – ОВ после хирургического лечения по поводу светлоклеточных и несветлоклеточных метастазов РП в печени ($p = 0,03$)

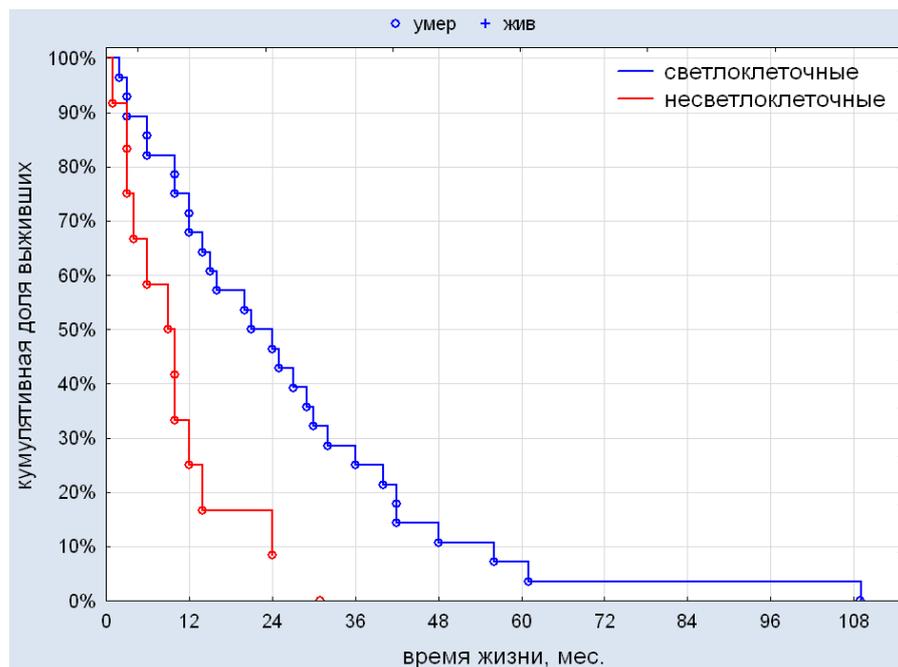


Рисунок 12 – ВБП после хирургического лечения по поводу светлоклеточных и несветлоклеточных метастазов РП в печени ($p = 0,019$)

При изучении влияния на ОВ такого биологического опухолевого фактора, как синхронное или метасинхронное проявление метастазов, выявлено, что при

метахронных печёночных метастазах [n = 31 (46%)] показатели ОВ достоверно выше ($p = 0,03$), чем при синхронных [n = 36 (54%)] (Рисунок 13). Так, 5-летняя ОВ в группе синхронных метастазов равна 51%, а в группе метахронных – 75%. При этом не было различий между указанными подгруппами в показателях выживаемости без прогрессирования ($p = 0,51$). Медиана ВБП при синхронных метастазах составила 14 мес., а при метахронных – 25 мес., что представлено на Рисунке 14.

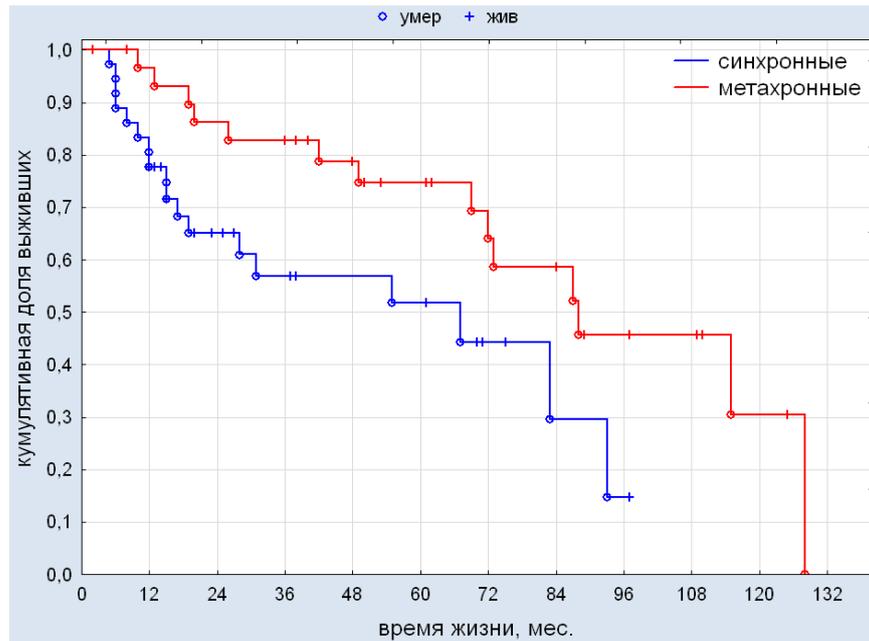


Рисунок 13 – ОВ после хирургического лечения по поводу синхронных и метахронных метастазов РП в печени ($p = 0,03$)

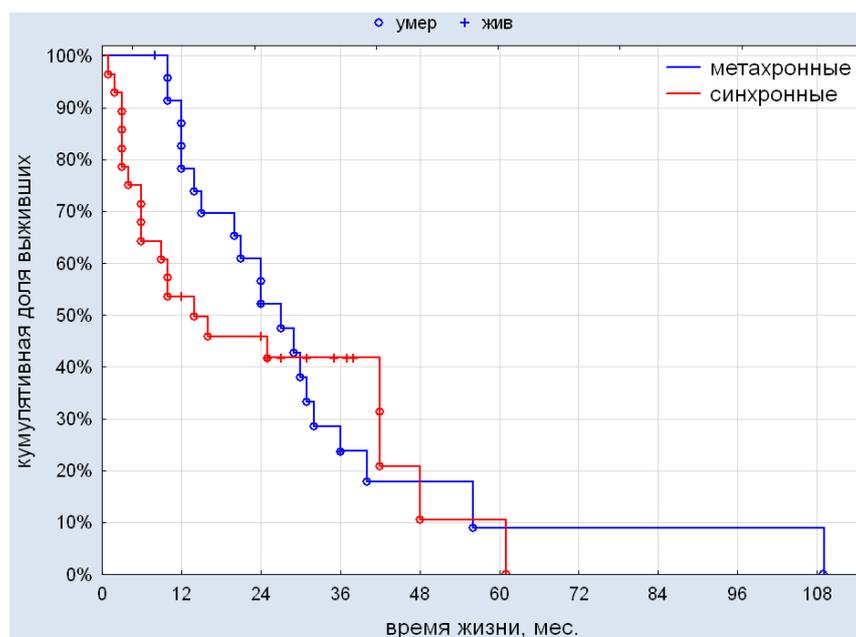


Рисунок 14 – ВВП после хирургического лечения по поводу синхронных и метасинхронных метастазов РП в печени ($p = 0,51$)

Пациенты после резекций печени по поводу изолированных [$n = 46$ (69%)] и сочетанных [$n = 21$ (31%)] печеночных метастазов РП демонстрируют сопоставимые показатели ОВ (Рисунок 15). Показатель 5-летней ОВ при изолированных печёночных метастазах составил 58%, при сочетанных – 73%, медиана ОВ в обоих случаях – 72 мес. Статистических различий в ОВ между этими двумя группами не выявлено ($p = 0,68$).

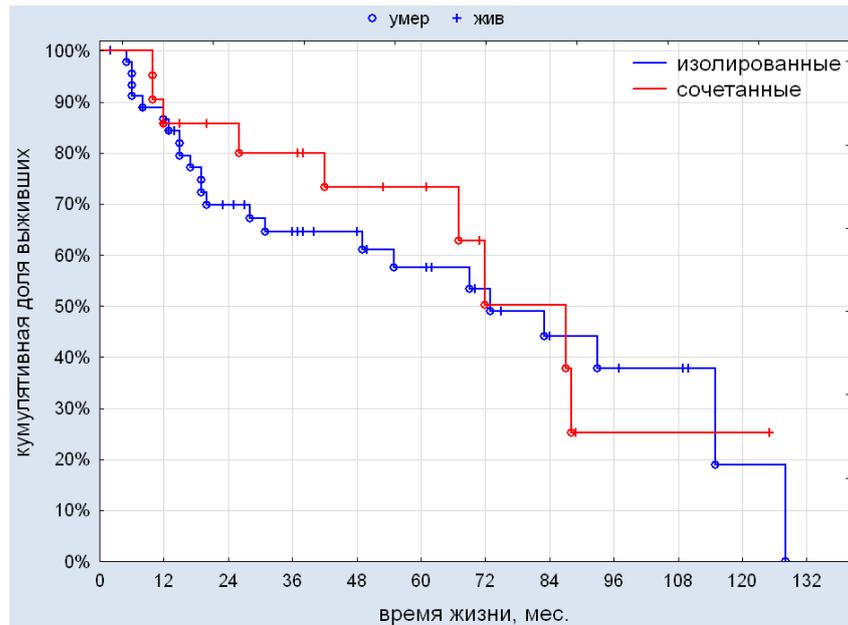


Рисунок 15 – ОВ после хирургического лечения при изолированных и сочетанных метастазах ($p = 0,68$)

Изучены показатели ОВ в зависимости от количества метастазов в печени. Произведено сравнительное исследование ОВ двух групп пациентов, прошедших хирургическое лечение: 1) солитарные метастазы в печени [$n = 46$ (69%)]; 2) единичные и множественные метастазы в печени [$n = 21$ (31%)]. Показатели 5-летней ОВ оказались следующими: в первой группе – 58%, во второй – 70%. Медиана ОВ в обоих случаях составила 72 мес. Статистический анализ продемонстрировал отсутствие достоверной разницы в ОВ между больными в этих двух группах, $p = 0,44$ (Рисунок 16).

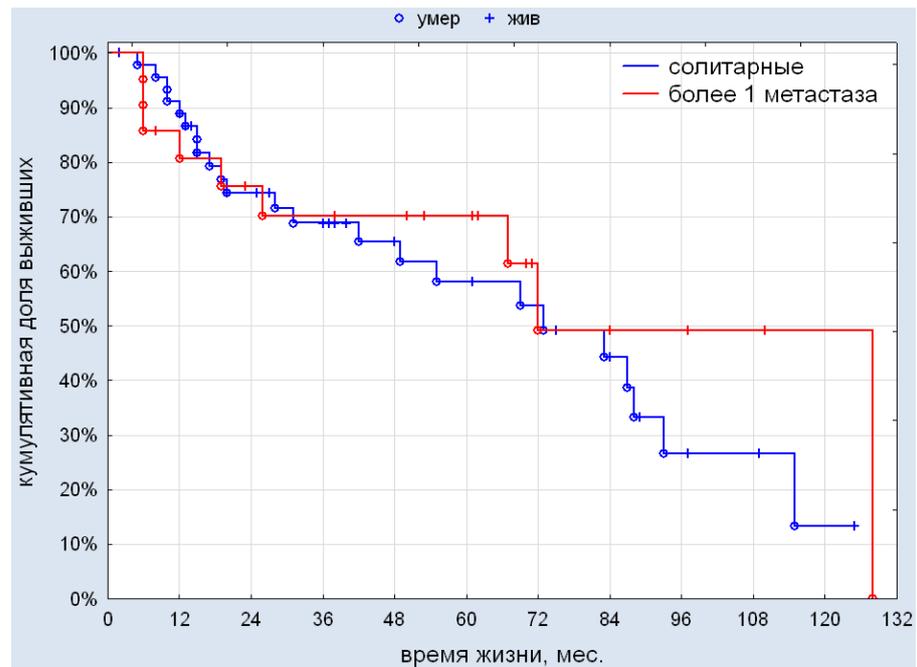


Рисунок 16 – ОВ после хирургического лечения по поводу солитарных и единичных/множественных метастазов РП в печени ($p = 0,44$)

При изучении воздействия на ОВ размера метастазов в печени пациенты были разделены на 2 группы: 1) размер метастазов менее 4 см [$n = 43$ (64%)]; 2) размер 4 см и более [$n = 24$ (36%)]. При сравнении показателей ОВ указанных групп достоверной разницы не выявлено ($p = 0,52$). Вместе с тем, отмечена некоторая тенденция к более высоким показателям ОВ в поздние сроки у больных первой группы. Показатель 10-летней ОВ у них составил 44%, тогда как во второй группе – 12%.

Показатели ОВ больных после экономных резекций печени [$n = 52$ (78%)] превышали таковые после обширных резекций [$n = 15$ (22%)]. Уровень 5-летней ОВ после экономных резекций составил 72%, медиана ОВ – 82 мес. Аналогичные показатели после обширных резекций печени – 50% и 55 мес. соответственно. Однако статистически достоверной разницы между этими группами не выявлено ($p = 0,31$).

Не выявлено достоверной разницы в ОВ между больными, прошедшими атипичные резекции печени [$n = 40$ (63%)] в сравнении с анатомическими [$n = 24$

(37%)], $p = 0,11$. При этом отмечалась некоторая тенденция к более низким показателям ОВ после анатомических резекций, поскольку основную их часть составляли обширные вмешательства на печени. Показатель 5-летней ОВ после атипичных резекций составил 68%, медиана ОВ – 88 мес. Аналогичные показатели при анатомических резекциях – 50% и 56 мес.

Отмечена тенденция ($p = 0,07$) к более высоким показателям ОВ при продолжительности вмешательства не более 180 мин. [$n = 52$ (78%)]: 5-летняя ОВ составила в этом случае 68%, медиана ОВ – 83 мес. В то время как при длительности операции более 180 мин. [$n = 15$ (22%)] аналогичные параметры равны 46% и 27 мес.

Обнаружено, что показатели ОВ достоверно выше при объёме интраоперационной кровопотери, не превышающем 2000 мл [$n = 44$ (66%)]. Показатель 5-летней ОВ в этом случае составил 71%, медиана ОВ – 89 мес. Тогда как при кровопотере во время операции более 2000 мл [$n = 23$ (34%)] аналогичные параметры оказались равны 47% и 23 мес., $p = 0,03$ (Рисунок 17).

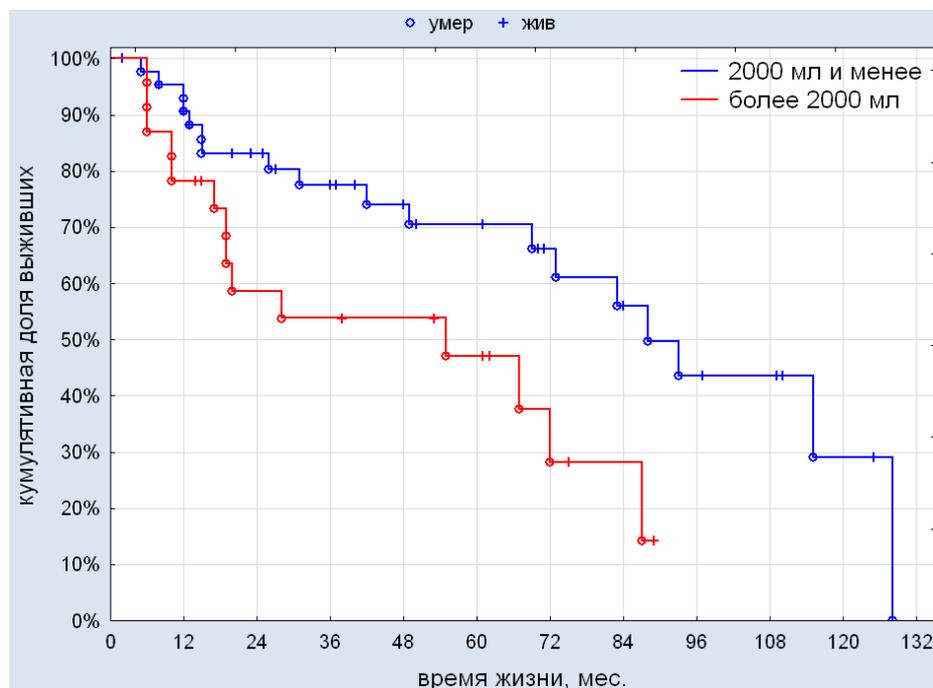


Рисунок 17 – ОВ в зависимости от объёма интраоперационной кровопотери ($p = 0,03$)

Наличие осложнений в послеоперационном периоде [$n = 21$ (31%)] по сравнению с гладким течением послеоперационного периода [$n = 46$ (69%)] не оказало достоверного влияния на ОВ ($p = 0,14$), хотя показатели ОВ были выше во второй группе. Так, 5-летняя ОВ при неосложнённом течении составила 68%, медиана ОВ – 85 мес. Аналогичные параметры при наличии осложнений – 47% и 53 мес.

С целью изучения влияния на ОВ осложнений градации II – IV по классификации Clavien-Dindo выделено две группы: 1) пациенты с гладким течением послеоперационного периода или осложнениями I степени по классификации Clavien-Dindo [$n = 48$ (72%)]; 2) пациенты с осложнениями II – IV степени по классификации Clavien-Dindo [$n = 18$ (28%)]. При сравнительном анализе выявлено, что фактор наличия осложнений Clavien II – IV достоверно ухудшил показатели ОВ: 5-летняя ОВ составила 42%, медиана ОВ – 51 мес. ($p = 0,046$, Cox-Mantel test). В то время как при гладком течении послеоперационного периода и осложнениях Clavien I аналогичные параметры равны 70% и 88 мес. (Рисунок 18).

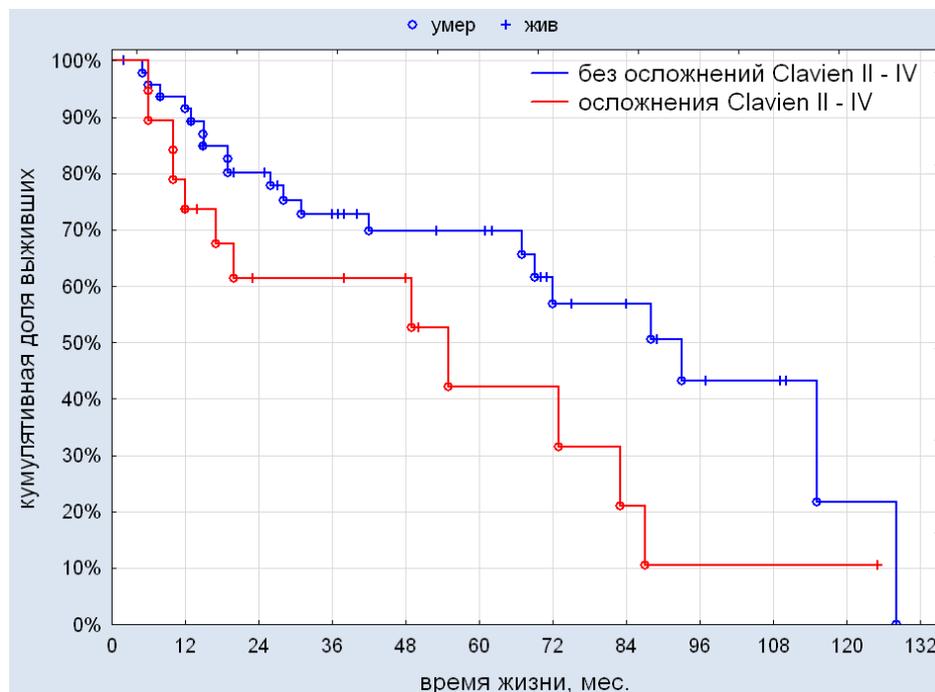


Рисунок 18 – ОВ в зависимости от наличия/отсутствия послеоперационных осложнений Clavien II - IV ($p = 0,046$)

Хирургический метод продемонстрировал высокую эффективность в устранении последующего прогрессирования заболевания после операции на печени. Среди больных, у которых он использовался [$n = 11$ (30%)], 8-летняя ОВ составила 61%, тогда как при его отсутствии [$n = 25$ (70%)] – лишь 25%, $p = 0,01$

В то же время не было выявлено достоверной разницы ($p = 0,33$) в показателях ОВ между подгруппами больных, у которых с целью лечения прогрессирования после операции на ПЖ применялась современная фармакотерапия с использованием таргетных и иммуноонкологических агентов [$n = 17$ (46%)], либо не применялась [$n = 20$ (54%)].

С целью выявления независимых факторов прогноза проведён однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса (Таблица 28). Независимым фактором, оказывающим положительное влияние на показатели ОВ при многофакторном анализе, оказался метахронный характер метастатического поражения печени [ОР 0,15 (0,028 – 0,86); $p = 0,03$]. Независимое негативное влияние на показатели ОВ оказывает несветлоклеточный тип гистологического строения печёночных метастазов [ОР 2,6 (1,1 – 6,2); $p = 0,03$]. Такой фактор, как интраоперационная кровопотеря более 2000, продемонстрировал тенденцию (тренд) к отрицательному воздействию на показатели ОВ [ОР 1,0 (0,99 – 1,0); $p = 0,07$].

Таблица 27 – Сравнительная актуариальная ОВ больных после операций на печени по поводу метастазов РП

Параметр	n		Общая выживаемость, %					Ме ОВ, мес.	p
	абс.	%	1-лет.	3-лет.	5-лет.	8-лет.	10-лет.		
мужчины	39	58	89±5	74±7	70±8	39±13	39±13	81	0,3
женщины	28	42	89±5	63±10	53±11	26±11	н/д	64	
возраст менее 65 лет	57	85	89±4	68±6	60±7	29±9	29±9	71	0,44
возраст 65 лет и более	10	15	90±9	77±14	77±23	51±23	н/д	84	
стадия заболевания I – II	18	27	100±6	93±11	84±16	35±19	н/о ¹	87	0,02
стадия заболевания III – IV	43	73	88±5	60±8	57±8	26±11	26±11	68	
светлоклеточный РП	51	76	92±4	76±6	73±7	33±10	22±11	84	0,03
несветлоклеточный РП	16	24	81±11	49±13	29±13	26±12	н/о	19	
синхронные метастазы	36	54	83±7	57±9	51±10	15±13	н/о	58	0,03
метахронные метастазы	31	46	96±3	83±7	75±8	46±12	30±15	87	
изолированные метастазы	46	69	89±5	65±7	58±8	38±8	19±14	72	0,68
сочетанные метастазы	21	31	90±8	80±9	73±13	38±15	25±15	72	
солитарные метастазы	46	69	91±5	69±7	58±8	27±10	13±11	72	0,44
> 1 метастаза в печени	21	31	86±9	70±10	70±12	49±14	49±14	72	
размер метастазов < 4 см	43	64	90±5	64±8	60±9	44±12	44±12	77	0,52
размер метастазов ≥ 4 см	24	36	87±8	74±9	63±11	24±11	12±10	72	
обширные резекции	15	22	93±9	60±13	50±15	25±14	25±14	55	0,31
экономные резекции	52	78	88±5	72±7	72±7	37±10	18±14	82	
анатомические резекции	24	36	83±8	62±10	50±11	11±9	11±9	56	0,11
атипичные резекции и РЧА	43	64	92±5	71±8	68±9	47±12	н/д	88	
время операции ≤ 180 мин.	52	78	92±4	77±6	68±7	40±10	26±12	83	0,07
время операции > 180 мин.	15	22	81±10	46±13	46±13	н/д	н/д	27	
кровопотеря ≤ 2000 мл	44	66	95±5	78±6	71±8	44±11	29±14	89	0,03
и/о кровопотеря >2000 мл	23	34	78±9	54±10	47±10	н/о	н/о	23	
гладкий п/о период	46	69	93±4	72±7	68±8	42±11	21±15	85	0,14
наличие п/о осложнений	21	31	81±9	64±11	47±13	14±12	14±12	53	
без осложн. Clavien II - IV	48	72	93±4	73±7	70±8	43±11	22±16	88	0,046
осложнения Clavien II - IV	18	28	79±10	61±13	42±14	10±9	10±9	51	
ХЛ лечение при прогрессировании	11	29	100±9	100±9	90±14	61±18	41±21	103	0,01
нехирургическое лечение при прогрессировании	25	71	80±8	52±9	47±10	21±11	н/д	39	
ФТ при прогрессировании	17	46	88±9	70±11	64±12	33±17	33±17	83	0,33
без ФТ при прогрессировании	20	54	90±8	59±11	47±12	22±12	11±9	53	

¹н/о – невозможно достоверно оценить; ²н/д – не достигнута

Таблица 28 – Одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса в выявлении предикторов ОВ после операций на печени

Фактор		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		ОР ¹ (0,95% ДИ ²)	р	ОР (0,95% ДИ)	р
Пол	мужской	1,00	0,32	—	—
	женский	1,4 (0,7 – 2,9)			
Возраст	≥ 65 лет	1,00	0,48	—	—
	< 65 лет	0,7 (0,24 – 1,97)			
Стадия заболевания	I – II	1,00	0,096	—	—
	III – IV	1,3 (0,95 – 1,8)			
Гистологический тип РП	светлоклеточный	1,00	0,04	2,6 (1,1 – 6,2)	0,03
	несветлоклеточный	2,2 (1,03 – 4,8)			
Характер метастазов	синхронные	1,00	0,031	0,15 (0,028 – 0,86)	0,03
	метахронные	0,44 (0,2 – 0,9)			
Тип метастазов в печени	изолированные	1,00	0,69	—	—
	сочетанные	0,85 (0,39 – 1,86)			
Количество метастазов в печени	> 1 метастаза в печени	1,00	0,92	—	—
	солитарные	1,04 (0,46 – 2,35)			
Размер метастазов в печени	< 4 см	1,00	0,59	—	—
	≥ 4 см	1,2 (0,59 – 2,47)			
Объём резекций печени	обширные	1,00	0,3	—	—
	экономные	0,66 (0,29 – 1,48)			
Тип резекций печени	атипичные	1,00	0,06	1,9 (0,9 – 4,2)	0,11
	анатомические	2 (0,97 – 4,15)			
Продолжительность операций	≤ 180 мин.	1,00	0,02	0,94 (0,29 – 3,0)	0,9
	> 180 мин.	2,6 (1,2 – 5,7)			
Объём кровопотери	≤ 2000 мл	1,00	0,009	1,0 (0,99 – 1,0)	0,07
	>2000 мл	2,7 (1,3 – 5,7)			
Течение периода п/о	без осложнений	1,00	0,13	—	—
	наличие п/о осложнений	1,7 (0,8 – 3,6)			
Осложнения Clavien II - IV	не отмечались	1,00	0,05	1,2 (0,93 – 1,6)	0,17
	отмечались	1,3 (0,99 – 1,6)			
ХЛ при прогрессировании	не проводилось	1,00	0,027	0,6 (0,098 – 3,78)	0,59
	проводилось	0,24 (0,07 – 0,85)			
ФТ при прогрессировании	не проводилась	1,00	0,34	—	—
	проводилась	0,66 (0,28 – 1,56)			

¹ОР – отношение рисков; ²ДИ – доверительный интервал

5.2. Отдалённые результаты операций на поджелудочной железе

5.2.1. Анализ выживаемости больных в отдалённые сроки после операций на поджелудочной железе

Медиана времени наблюдения за когортой из 56 оперированных пациентов была рассчитана от даты первого вмешательства на ПЖ и составила 47 мес. (МКИ 26 – 84 мес.). Максимальный период наблюдения – 174 мес. Показатели 5-летней ОВ и ВБП, вычисленные методом Каплана-Майера от даты операции, без учёта трёх случаев ранней (90-дневной) послеоперационной летальности, составили 72% и 37%, соответственно (Рисунок 19). Двенадцать пациентов пережили 8-летний временной рубеж, восемь пациентов – 10-летний, что обусловило соответствующие актуаральные показатели ОВ, равные 45% и 42%. Данные по актуаральной ОВ и ВБП оперированных больных обобщены и представлены в Таблице 29 и на Рисунках 19, 20.

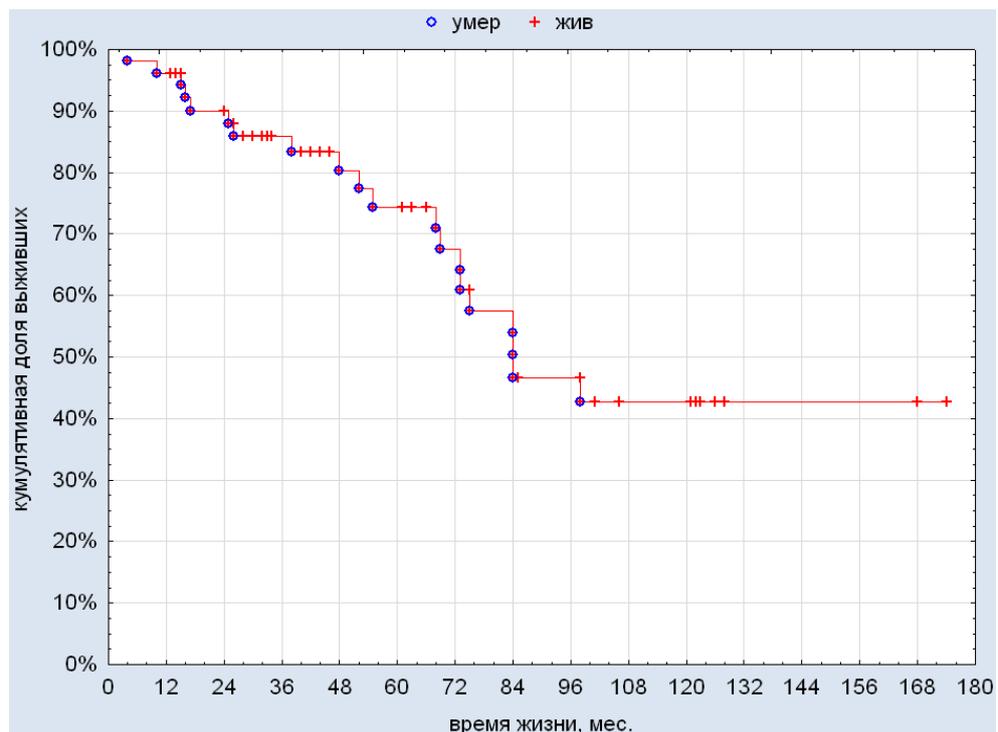


Рисунок 19 – ОВ после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ среди всех пациентов

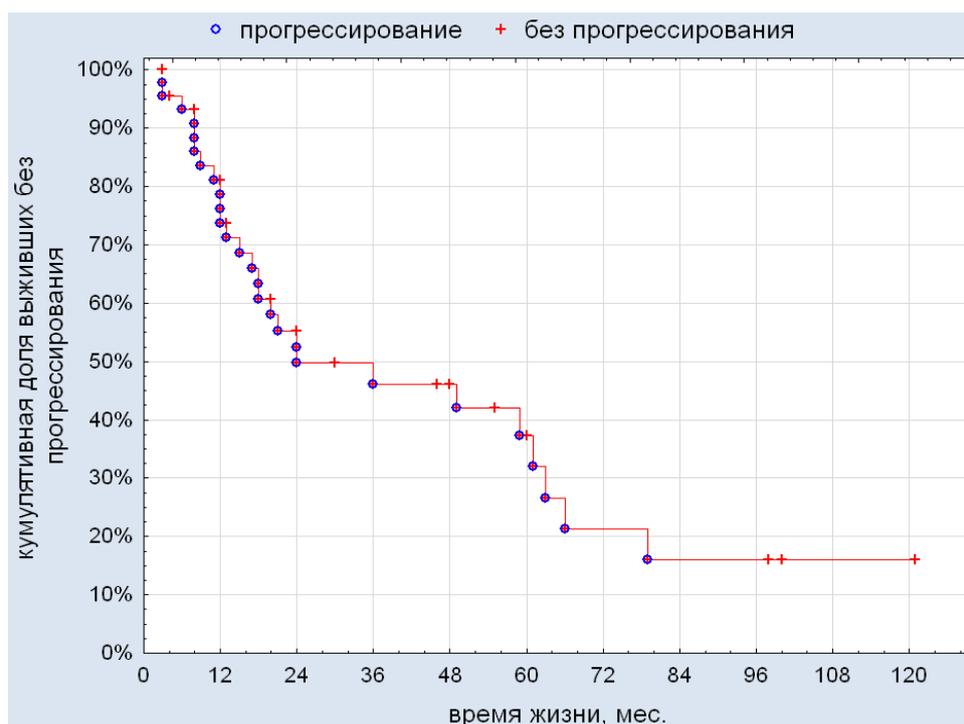


Рисунок 20 – ВБП после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ среди всех пациентов

Таблица 29 – ОВ и ВБП после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ среди всех пациентов

Выживаемость	Медиана (МКИ), мес.	1-летняя	3-летняя	5-летняя	8-летняя	10-летняя
общая	84	97 ± 3	86 ± 5	72 ± 7	45 ± 9	42 ± 9
без прогрессирования	24 (12-63)	81 ± 6	50 ± 8	37 ± 9	16 ± 8	16 ± 8

5.2.2. Клинико-биологические факторы прогнозирования выживаемости оперированных больных

С целью выявления предикторов, оказывающих достоверное влияние на ОВ больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ, проведён однофакторный анализ с изучением следующих параметров:

- 1) пол (мужской/женский);
- 2) возраст (менее 65 лет/65 лет и более);

3) стадия заболевания на момент удаления первичной опухоли (I – II стадия в сравнении с III – IV);

4) анамнестические данные о метастазах, предшествовавших в сроки ранее 12 мес. поражению ПЖ (имели место/отсутствовали);

5) характер метастатического поражения ПЖ (синхронный/ метакхронный);

6) наличие или отсутствие вторичного опухолевого поражения других локализаций (изолированные/сочетанные метастазы);

7) количество метастазов в ПЖ (солитарные метастазы в сравнении с единичными и множественными);

8) размер метастазов в ПЖ (до 4 см в сравнении с 4 см и более);

9) объём оперативного вмешательства на ПЖ (стандартные операции в сравнении с атипичными);

10) объём оперативного вмешательства на ПЖ (сравнение между группами ДРПЖ, ПДР, ПЭ, атипичных операций);

11) продолжительность оперативного вмешательства (менее 200 мин./200 мин. и более);

12) объём интраоперационной кровопотери (2000 мл и менее/более 2000 мл);

13) наличие или отсутствие послеоперационных осложнений;

14) тяжесть послеоперационных осложнений (гладкое течение и осложнения градации I в сравнении с осложнениями градации II – IV по классификации Clavien – Dindo);

15) тяжесть послеоперационных осложнений (гладкое течение и осложнения градации I - II в сравнении с осложнениями градации III – IV по классификации Clavien – Dindo);

16) метод лечения (хирургический или комбинированный/нехирургический) при последующем прогрессировании заболевания.

17) метод лечения (с использованием / без использования фармакотерапии таргетными и иммуноонкологическими агентами) при последующем прогрессировании заболевания.

Результаты однофакторного анализа обобщены в Таблице 30.

При статистическом анализе выявлено, что пол не оказал влияния на ОВ ($p = 0,12$). При этом медиана ОВ мужчин [$n = 29$ (55%)] – 84 мес. несколько превысила аналогичный показатель у женщин [$n = 24$ (45%)] – 75 мес.

Не обнаружено достоверной разницы в показателях ОВ между больными в возрасте до 65 лет в сравнении с больными 65 лет и старше на момент хирургического вмешательства на печени ($p = 0,12$). Однако в поздние сроки (5 лет и более) прослеживается тенденция к более высоким показателям ОВ у пациентов младше 65 лет: 8-летняя ОВ у них составила 50%, тогда как в старшей возрастной группе – 26%.

Стадия заболевания на момент удаления первичной опухоли установлена у 38 пациентов из 56. Отмечена отчётливая тенденция ($p = 0,05$, F-тест Кокса) к более высоким показателям ОВ при I – II стадии заболевания [$n = 21$ (55%)] по сравнению с III – IV стадией [$n = 17$ (45%)], что представлено графически на Рисунке 21.

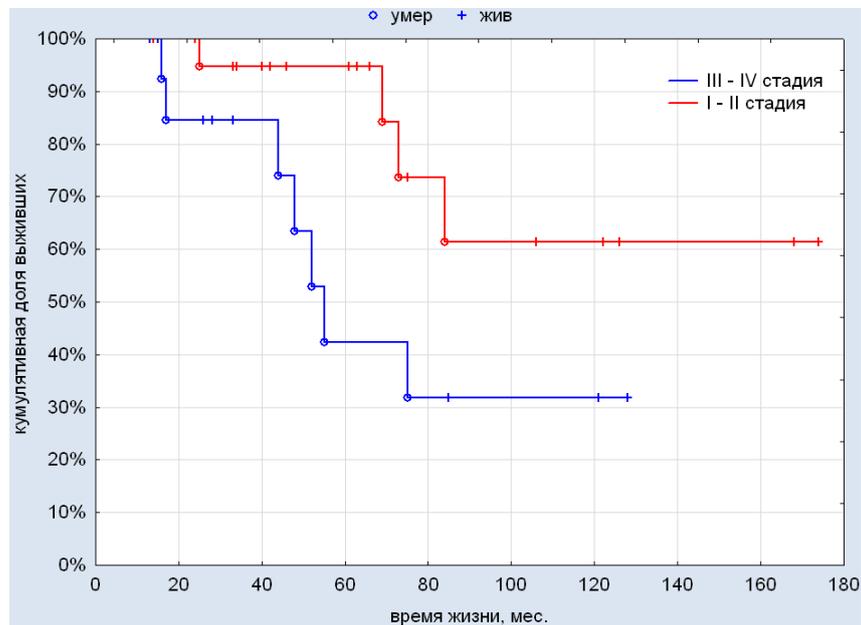


Рисунок 21 – ОВ больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ в зависимости от стадии заболевания ($p = 0,05$)

В когорте метасинхронного поражения ПЖ выделены 2 подгруппы: 1) больные, у которых в сроки за 12 мес. и ранее поражению ПЖ предшествовали метастазы

иных локализаций [n = 14 (30%)]; 2) больные без предшествующих метастазов [n = 33 (70%)]. На графике (Рисунок 22) отражено влияние на ОВ предшествующих метастазов. Несмотря на то, что в целом разница статистически недостоверна ($p = 0,14$), в поздние сроки выживаемость значительно различается. Спустя 7 лет после операции кривые выживаемости резко расходятся и на это временном промежутке разница статистически достоверна ($p = 0,006$). Так, 8-летняя ОВ во второй подгруппе равна 58%, тогда как в первой – только 14% (Рисунок 22).

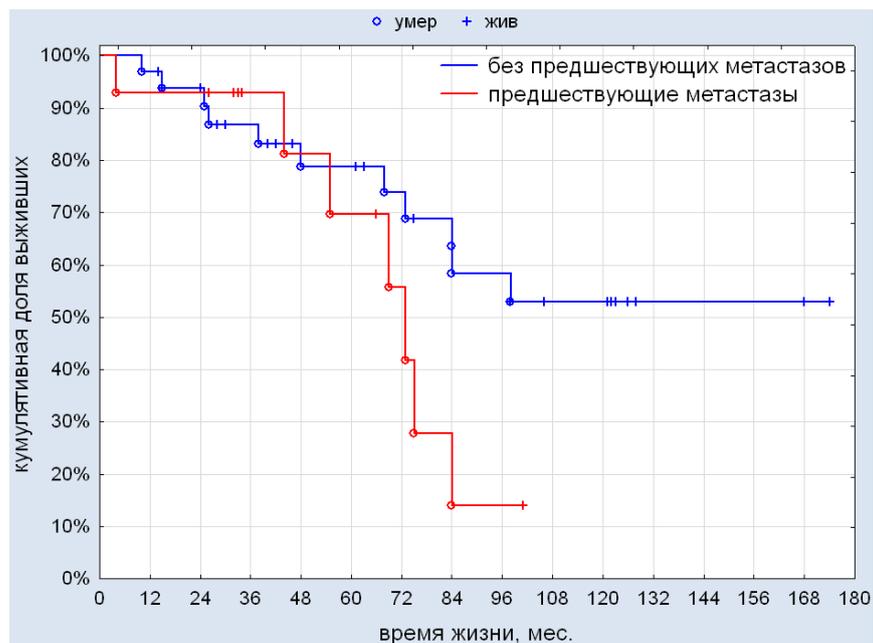


Рисунок 22 – ОВ больных после хирургического лечения в зависимости от наличия/отсутствия предшествующих метастазов ($p = 0,14$, на временном отрезке более 7 лет после операции – $p = 0,006$)

Показатель 5-летней ОВ в группе больных синхронными метастазами [n = 6 (12%)] составил 30%, метакронными — 77% [n = 47 (88%)]. Медиана ОВ в группе метакронного поражения — 84 мес., в группе синхронного — не достигнута. Несмотря на указанные существенные различия, при статистическом анализе достоверной разницы в ОВ между этими когортами не выявлено ($p = 0,24$), что обусловлено ограниченным количеством наблюдений синхронного поражения.

В группе изолированного поражения ПЖ [n = 29 (54%)] 5-летняя ОВ составила 74%, медиана ОВ – 85 мес., а в группе сочетанного [n = 24 (46%)] – 69%

и 78 мес. соответственно. Показатели ОВ в этих двух когортах статистически не различались ($p = 0,84$) как в ранние, так и в поздние сроки (более 60 мес.), что отражено графически на Рисунке 23. Таким образом, сочетанное вторичное опухолевое поражение других локализаций не оказало влияния на ОВ больных.

Несмотря на отсутствие различий в ОВ при изолированных и сочетанных метастазах в ПЖ, выявлена достоверная значительная разница между этими когортами в ВБП ($p = 0,0009$). При изолированных метастазах 5-летняя ВБП составила 62%, медиана – 61 мес., при сочетанных – только 8% и 11 мес. соответственно (Рисунок 24).

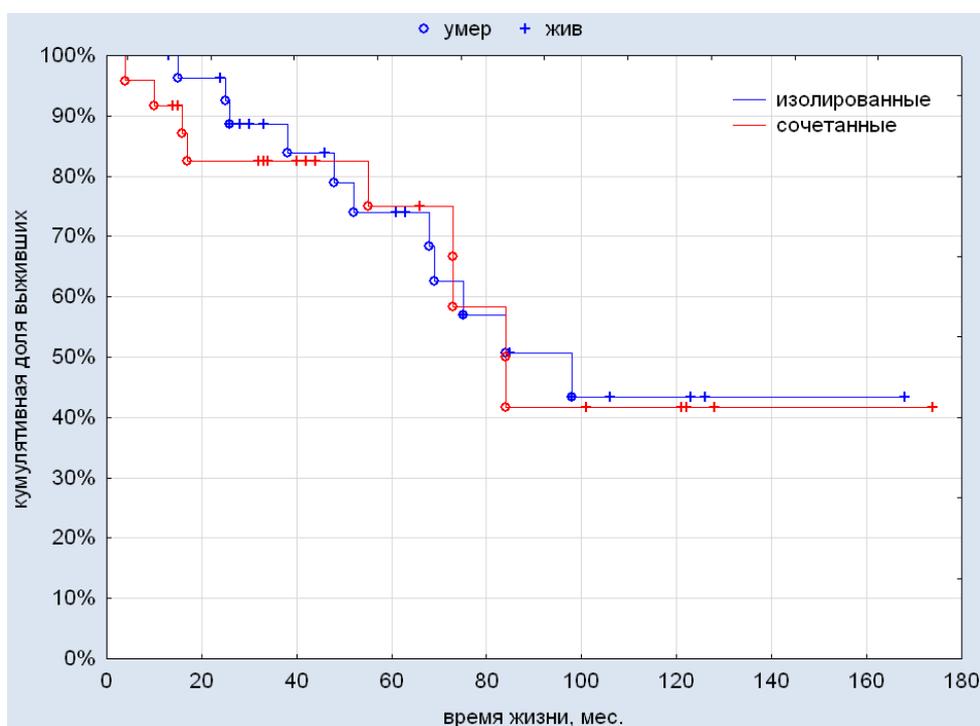


Рисунок 23 – ОВ больных после хирургического лечения по поводу изолированных и сочетанных метастазов РП в ПЖ ($p = 0,64$)

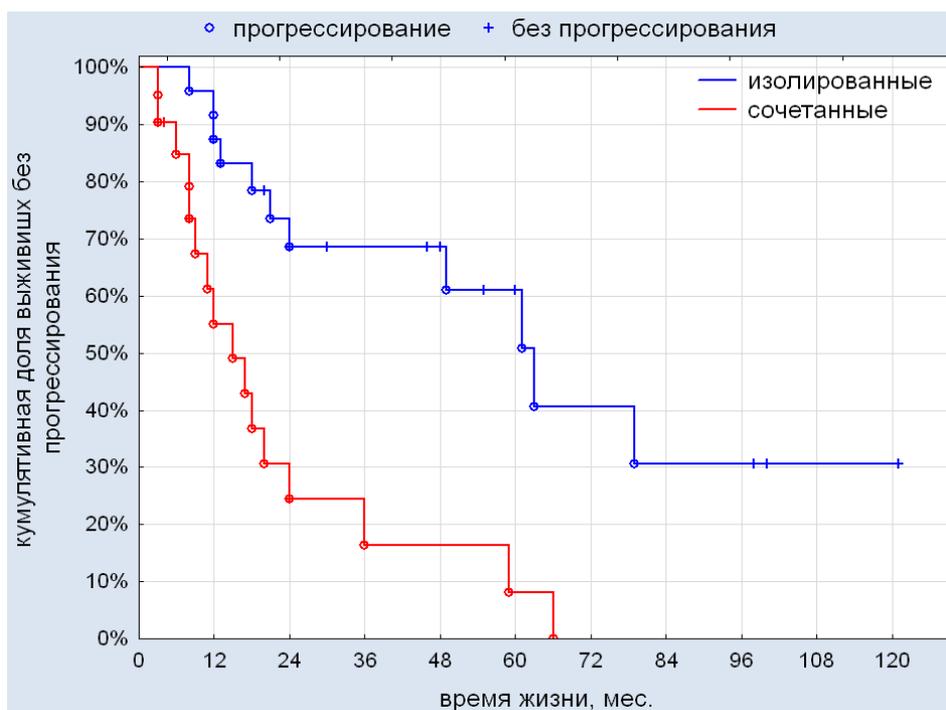


Рисунок 24 – ВБП больных после хирургического лечения по поводу изолированных и сочетанных метастазов РП в ПЖ ($p = 0,0009$)

С целью оценки влияния на ОВ такого фактора, как количество метастазов в ПЖ, было произведено выделение и сравнение двух групп: 1) больные солитарными метастазами [$n = 36$ (67%)]; 2) пациенты с единичным, множественным и диффузным поражением ПЖ [$n = 17$ (33%)]. При этом в целом статистически достоверной разницы получено не было ($p = 0,45$), однако в поздние сроки (спустя 80 мес. и более) прослеживается некоторая тенденция к лучшей выживаемости в группе солитарных метастазов (Рисунок 25). Также не выявлено достоверной разницы в ВБП между этими когортами ($p = 0,29$), что отражено на Рисунке 26.

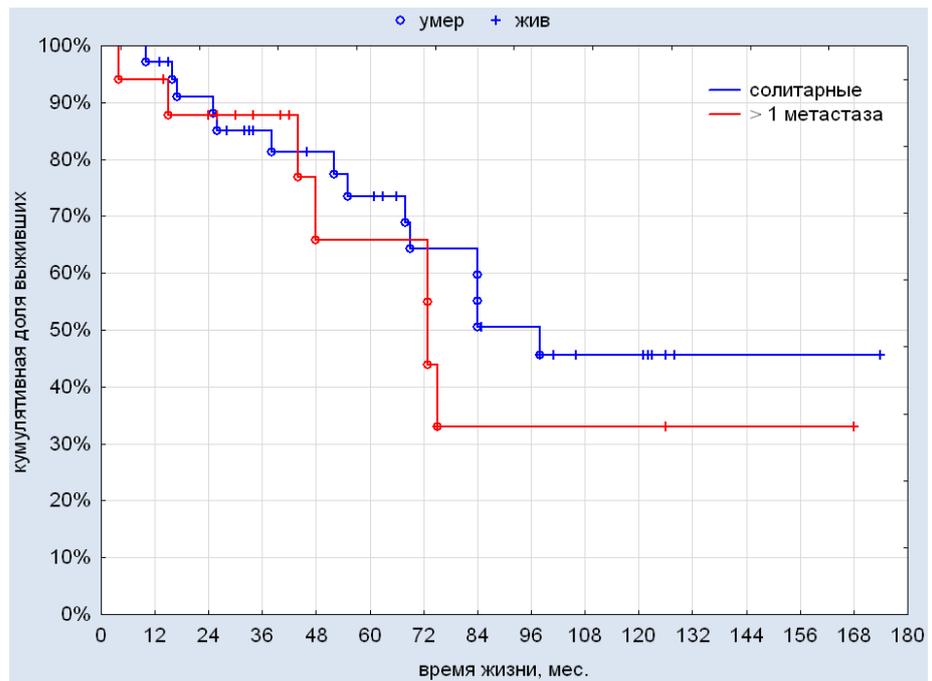


Рисунок 25 – ОВ больных после хирургического лечения в зависимости от количества метастазов в ПЖ ($p = 0,45$)

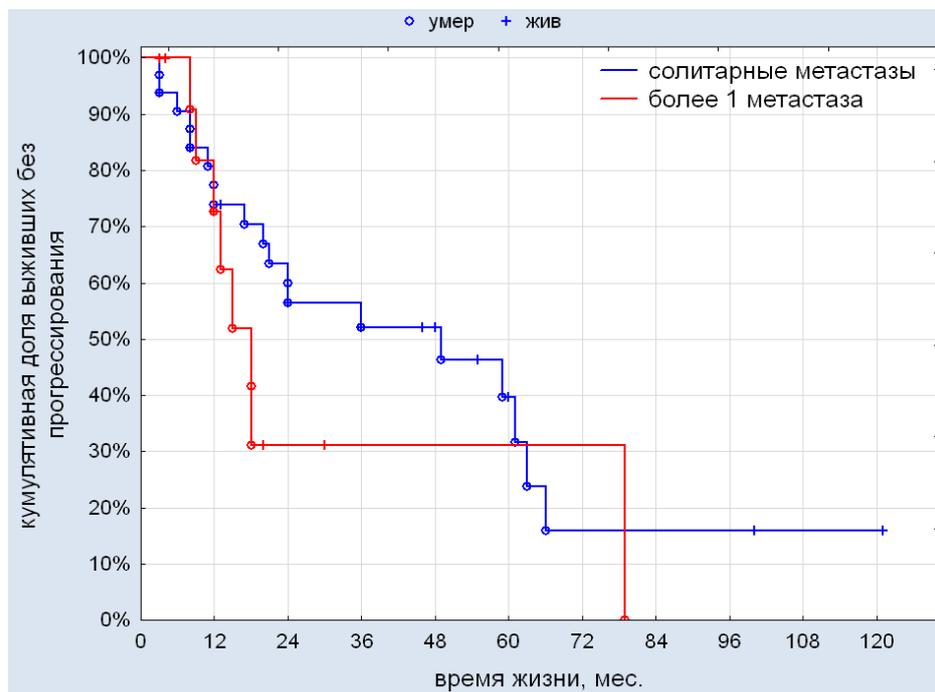


Рисунок 26 – ВП больных после хирургического лечения в зависимости от количества метастазов в ПЖ ($p = 0,33$)

Размер опухолевых узлов в ПЖ – весьма важный фактор, который в определённых клинических ситуациях может сам по себе рассматриваться в пользу отказа от операции. Поэтому был проведён статистический анализ, который показал, что панкреатические метастазы размером 4 см и более [n = 19 (36%)] не являются негативным прогностическим фактором, поскольку ОВ достоверно не отличается по сравнению с больными метастазами размером менее 4 см [n = 34 (64%)], $p = 0,51$. Помимо этого, между указанными группами не выявлено различий в ВБП, $p = 0,48$. Кривые выживаемости представлены на Рисунках 27 и 28.

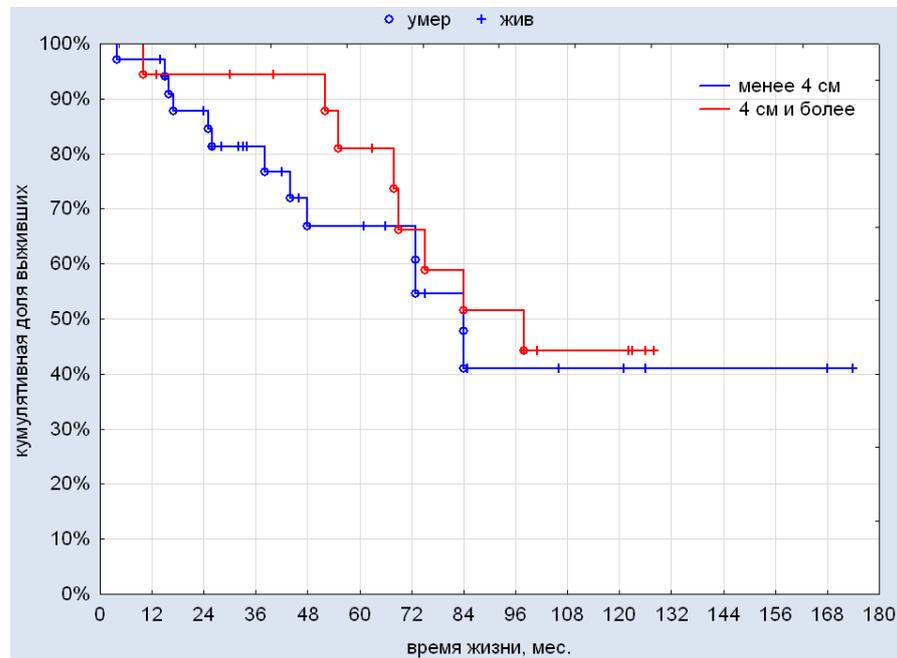


Рисунок 27 – ОВ больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ в зависимости от размера метастазов РП в ПЖ ($p = 0,51$)

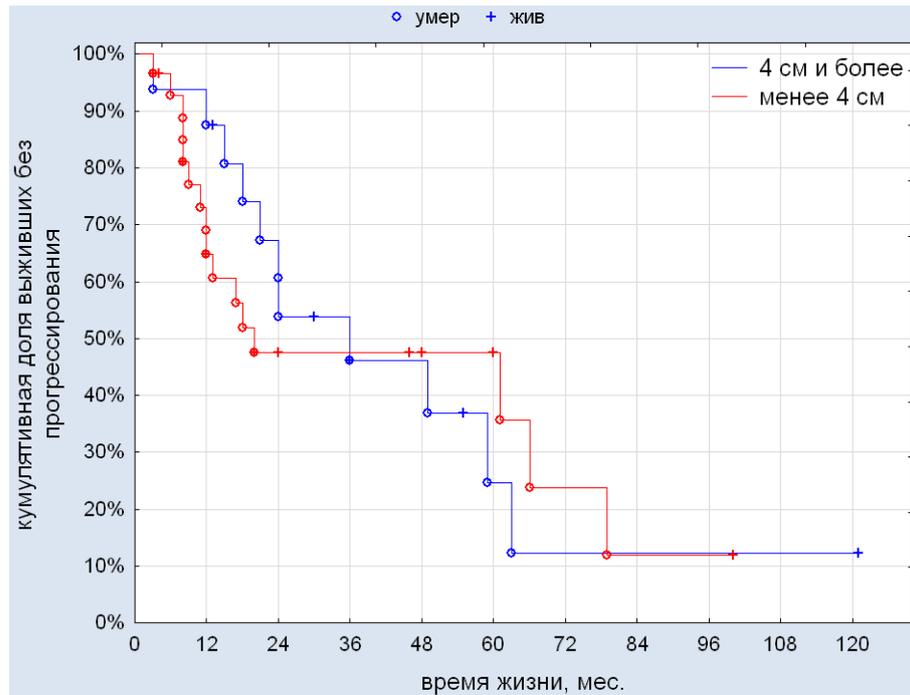


Рисунок 28 – ВБП больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ в зависимости от размера метастазов РП в ПЖ ($p = 0,48$)

При сравнении стандартных операций [$n = 45$ (85%)] на ПЖ с атипичными [$n = 8$ (15%)] достоверной разницы в ОВ не выявлено ($p = 0,79$), хотя отмечена некоторая тенденция к более высоким показателям ОВ после стандартных вмешательств. Так, 5-летняя ОВ после стандартных операций составила 74%, после атипичных – 50%.

С целью изучения эффективности различных операций на ПЖ проведён сравнительный анализ, который продемонстрировал отсутствие достоверной разницы в ОВ больных после ДРПЖ, ПДР, ПЭ, атипичных операций (Рисунок 29), $p = 0,66$.

При сравнении ВБП между группами стандартных [$n = 45$ (85%)] и атипичных операций [$n = 8$ (15%)] на ПЖ достоверной разницы не обнаружено ($p = 0,79$). Вместе с тем отмечается некоторая тенденция к более высоким показателям ВБП после стандартных операций. Так, 3-летняя ВБП в группе стандартных операций 52%, медиана ВБП – 41 мес. В группе атипичных операций 3-летняя ВБП не достигнута, медиана ВБП – 15 мес.

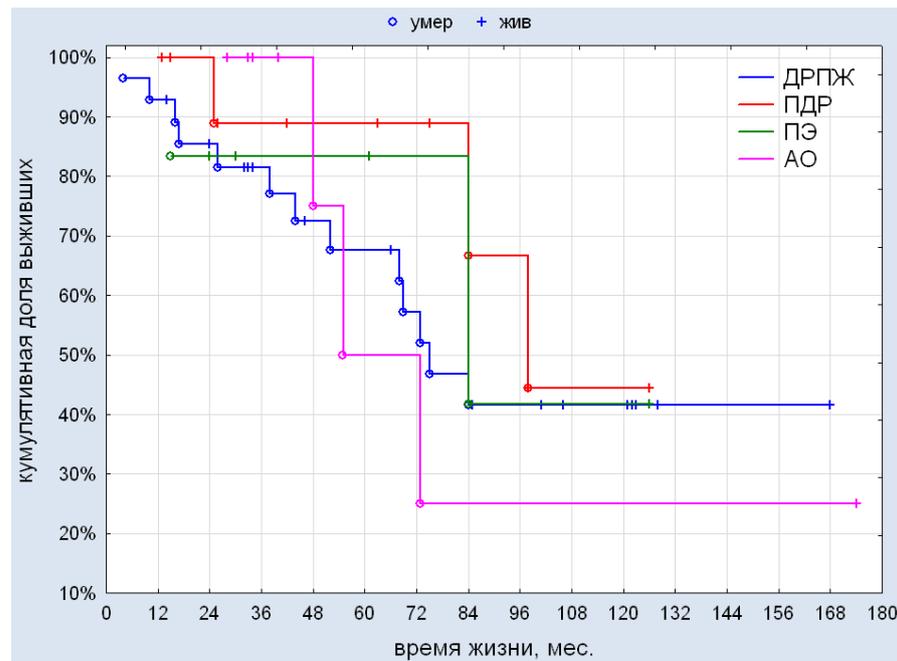


Рисунок 29 – ОВ больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ в зависимости от объёма операции ($p = 0,66$)

Выявлено достоверное ($p = 0,01$) ухудшение ОВ при превышении объёма интраоперационной кровопотери 2000 мл [$n = 8$ (15%)] (Рисунок 30). В этом случае 5-летняя ОВ составила лишь 19%, медиана ОВ – 45 мес. Тогда как при кровопотере не более 2000 мл [$n = 45$ (85%)] 5-летняя ОВ достигла 81%, медиана ОВ – 96 мес. Достоверной разницы в ВБП в зависимости от объёма интраоперационной кровопотери не выявлено ($p = 0,11$). Однако прослеживается некоторая тенденция к более высоким показателям при кровопотере 2000 мл и меньше: 5-летняя ВБП составила 42%, медиана – 20 мес. В то время как при кровопотере более 2000 мл 5-летняя ВБП не достигнута, медиана – 9 мес. (Рисунок 31).

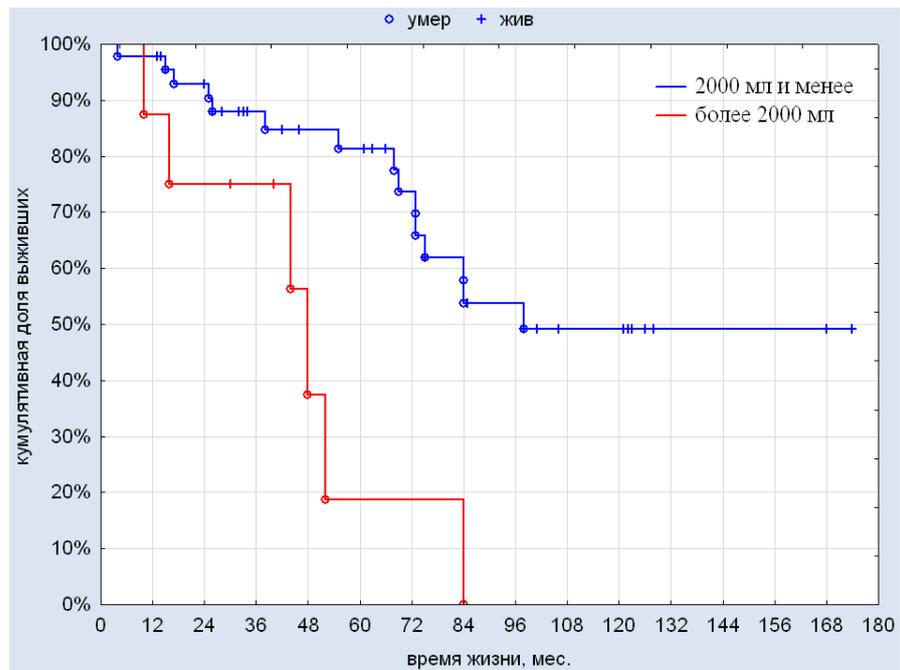


Рисунок 30 – ОВ больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ в зависимости от объёма кровопотери ($p = 0,01$)

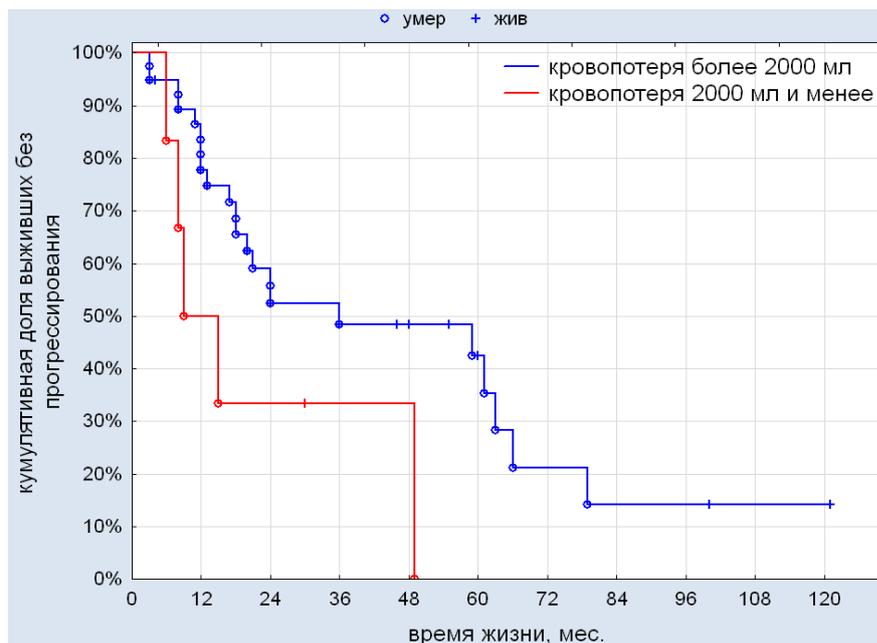


Рисунок 31 – ВБП больных после хирургического лечения по поводу метастазов РП в ПЖ в зависимости от объёма кровопотери ($p = 0,11$)

Выявлена тенденция к более высоким показателям ОВ при длительности операции на ПЖ менее 200 мин ($p = 0,066$). У больных этой группы [$n = 30$ (57%)]

5-летняя ОВ равна 85%, тогда как при более длительных операциях [n = 23 (43%)]
– 51% (Рисунок 32).

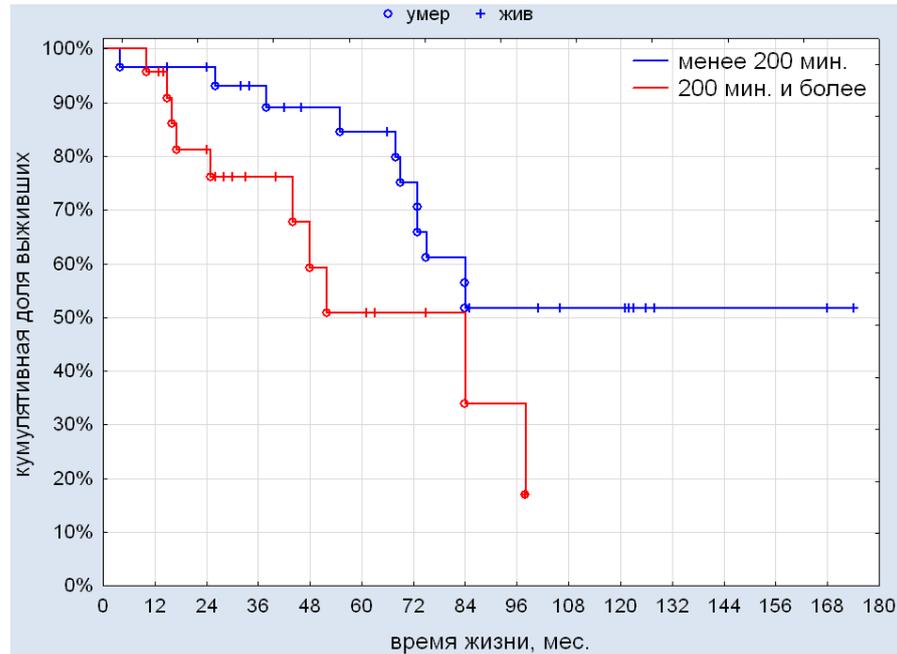


Рисунок 32 – ОВ больных в зависимости от длительности операции по поводу метастазов РП в ПЖ ($p = 0,066$)

Статистически значимая разница в ОВ больных была выявлена в зависимости от наличия [n = 26 (50%)] или отсутствия [n = 27 (50%)] осложнений после операции (без учёта трёх случаев 90-дневной послеоперационной летальности). Наличие послеоперационных осложнений достоверно ($p = 0,02$) ухудшало ОВ (Рисунок 33). Помимо этого выявлена отчётливая тенденция ($p = 0,07$) к более высоким показателям ВБП при отсутствии послеоперационных осложнений (Рисунок 34). В этом случае 5-летняя ВБП составила 51%, медиана ВБП – 51 мес. Тогда как аналогичные показатели при наличии осложнений равны 15% и 18 мес.

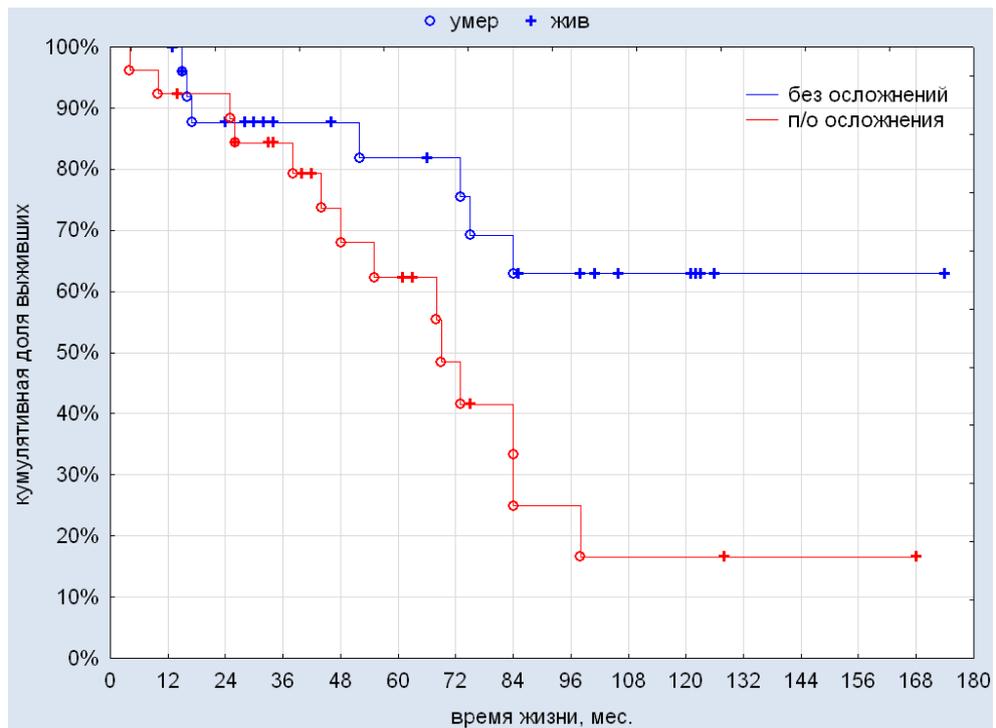


Рисунок 33 – ОВ больных в зависимости от наличия или отсутствия послеоперационных осложнений ($p = 0,02$)

Для оценки воздействия на ОВ осложнений градации II – IV по классификации Clavien-Dindo была выделена соответствующая группа больных [$n = 18$ (34%)] и произведено сравнение с когортой больных без послеоперационных осложнений и с осложнениями градации Clavien I [$n = 35$ (66%)]. Выявлена отчётливая тенденция к более высоким показателям ОВ у больных второй группы ($p = 0,08$). Так, 8-летняя ОВ в группе больных без осложнений Clavien II – IV составила 59%, тогда как в первой группе – 13%.

С целью изучения влияния на ОВ осложнений градации Clavien III – IV была выделена соответствующая группа больных [$n = 12$ (23%)] и произведено сравнение с когортой больных без послеоперационных осложнений и с осложнениями градации Clavien I – II [$n = 41$ (77%)]. Статистически значимой разницы при этом не обнаружено ($p = 0,3$). Однако в поздние сроки (более 84 мес.) ОВ в группе больных без осложнений градации Clavien III – IV была выше: 51% в сравнении с 19% в первой группе (Рисунок 35).

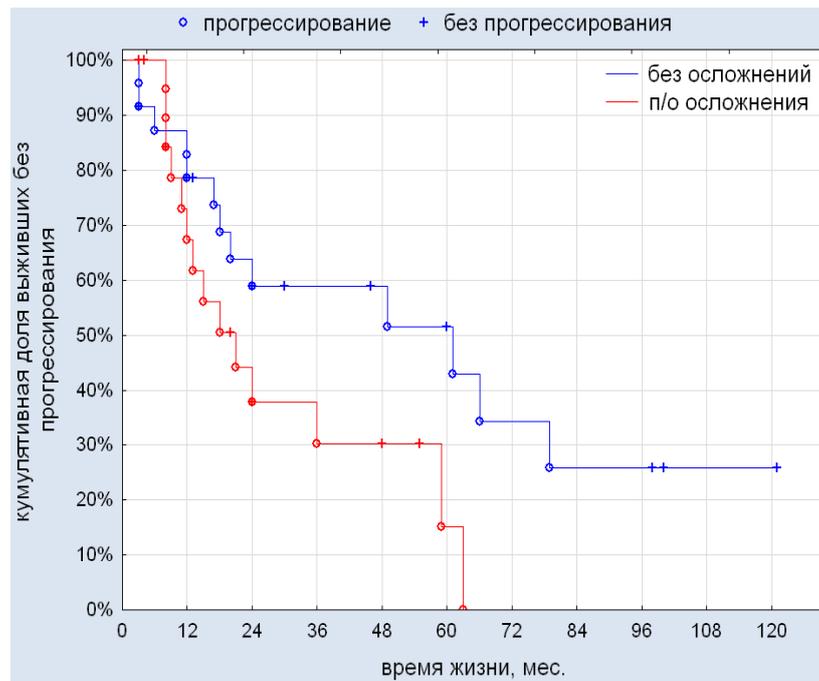


Рисунок 34 – ВБП в зависимости от наличия или отсутствия послеоперационных осложнений ($p = 0,07$)

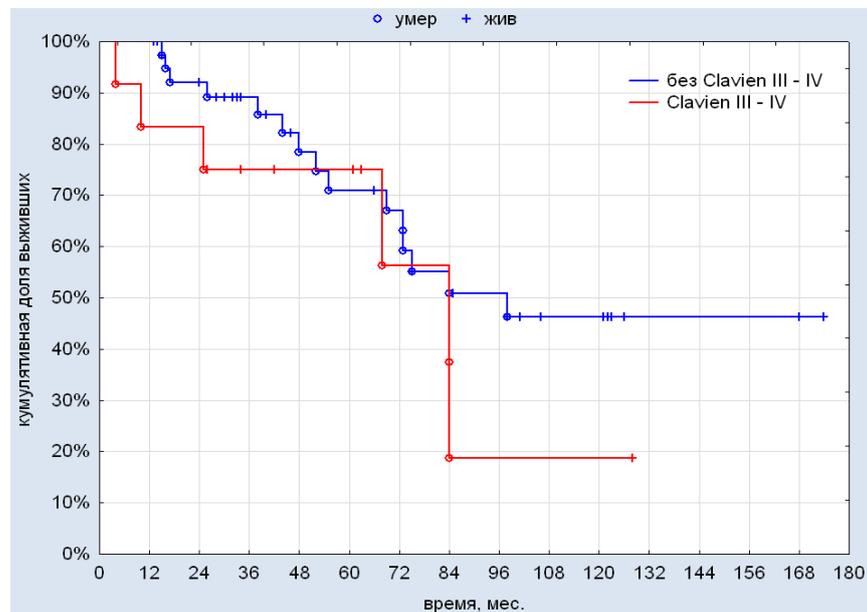


Рисунок 35 – ОВ в зависимости от наличия или отсутствия послеоперационных осложнений Clavien III – IV ($p = 0,3$)

Хирургический метод продемонстрировал высокую эффективность в устранении последующего прогрессирования заболевания после операции на ПЖ (рисунок 36). Среди больных, у которых он использовался [$n = 11$ (34%)], 8-

летняя ОВ составила 86%, тогда как при его отсутствии [$n = 20$ (66%)] – лишь 25%, $p = 0,005$.

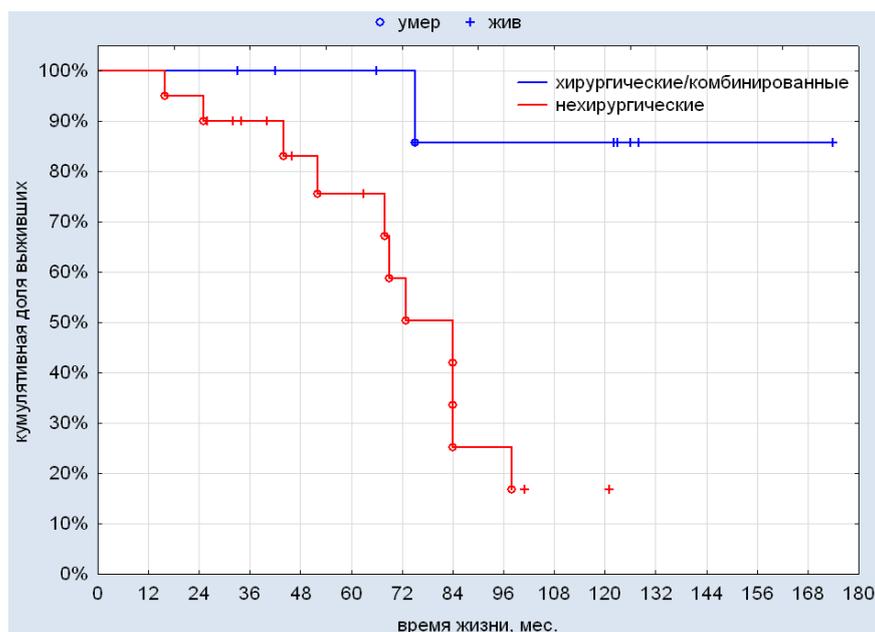


Рисунок 36 – ОВ больных в зависимости от методов устранения проявлений прогрессирования заболевания после операций на ПЖ ($p = 0,005$)

В то же время не было выявлено достоверной разницы ($p = 0,9$) в показателях ОВ между подгруппами больных, у которых с целью лечения прогрессирования после операции на ПЖ применялась современная фармакотерапия с использованием таргетных и иммуноонкологических агентов [$n = 16$ (52%)], либо не применялась [$n = 15$ (48%)].

С целью выявления независимых факторов прогноза проведён однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса (Таблица 31). Независимым фактором, оказывающим отрицательное влияние на показатели ОВ при многофакторном анализе, оказалась интраоперационная кровопотеря более 2000 мл [ОР 1,0001 (1,0001 – 1,0008); $p = 0,01$]. Такой фактор, как использование хирургического метода для устранения проявлений последующего прогрессирования заболевания после операций на ПЖ, продемонстрировал положительное воздействие на показатели ОВ [ОР 0,1 (0,01 – 0,83); $p = 0,03$].

Таблица 30 – Результаты однофакторного анализа в выявлении предикторов ОВ после операций на ПЖ по поводу метастазов РП

Параметр	n		Общая выживаемость, %					Медиана ОВ, мес.	p
	абс.	%	1-лет.	3-лет.	5-лет.	8-лет.	10-лет.		
мужчины	29	55	96±5	85±7	74±9	49±11	43±12	84	0,77
женщины	24	45	96±4	87±8	70±11	41±13	41±13	75	
возраст менее 65 лет	37	71	100±3	94±5	80±8	50±10	46±10	85	0,12
возраст 65 и более лет	16	29	87±9	65±13	52±15	26±20	26±20	51	
стадия заболевания I – II	21	58	100±5	95±5	95±11	61±16	61±16	н/д	0,05
стадия заболевания III – IV	16	42	100±7	85±7	42±15	32±15	32±15	53	
предшествующие метастазы	14	30	93±9	87±13	69±15	14±12	н/о ²	70	0,11 0,006³
без предшествующих мтс	33	70	97±3	93±7	79±8	58±10	51±10	н/д	
синхронные метастазы	6	12	100±18	60±19	30±24	н/д ¹	н/д	н/д	0,27
метахронные метастазы	47	88	97±3	89±5	77±7	47±9	43±9	84	
изолированные метастазы	29	54	100±4	89±7	74±9	51±12	43±12	85	0,64
сочетанные метастазы	24	46	91±6	82±8	69±11	38±13	38±13	78	
солитарные метастазы	36	67	97±3	85±4	74±7	51±8	46±10	86	0,45
> 1 метастаза в ПЖ	17	33	94±6	88±8	67±14	33±15	33±15	73	
размер метастазов < 4 см	34	64	97±4	81±7	67±8	41±9	41±12	81	0,51
размер метастазов ≥ 4 см	19	36	95±5	95±5	81±10	51±13	44±13	87	
стандартные операции	45	85	95±3	83±6	74±7	47±9	43±9	84	0,79
атипичные операции	8	15	100±22	100±22	50±25	25±22	25±22	н/д	
время операции < 200 мин.	30	57	97±3	93±6	85±7	52±11	52±11	н/д	0,066
время операции ≥ 200 мин.	23	43	96±4	76±9	51±13	34±15	н/д	54	
и/о кровопотеря ≤ 2000 мл	45	85	98±3	88±5	81±6	54±9	49±10	96	0,01
и/о кровопотеря >2000 мл	8	15	88±12	75±15	19±17	н/д	н/д	45	
гладкое течение п/о периода	27	50	100±4	88±7	82±8	63±11	63±12	н/д	0,02
наличие п/о осложнений	26	50	92±5	84±7	62±11	25±10	17±10	69	
без осложнен. Clavien II - IV	35	66	100±3	87±7	75±9	59±10	53±11	н/д	0,08
осложнения Clavien II - IV	18	34	89±7	83±9	68±10	13±11	13±12	69	
без осложн. Clavien III - IV	41	77	100±3	89±6	71±8	51±9	46±10	87	0,3
осложнения Clavien III - IV	12	23	83±10	75±12	75±13	19±16	19±17	73	
ХЛ при прогрессировании	11	34	100±13	100±13	100±13	86±13	86±13	н/д	0,005
нехирургическое лечение	20	66	95±5	90±7	76±10	25±10	17±11	73	
ФТ при прогрессировании	16	52	100±6	88±10	80±10	47±14	47±14	81	0,9
без ФТ при прогрессировании	15	48	100±11	100±11	75±11	30±15	30±17	80	

¹н/д – не достигнута; указание «н/д» в графах ОВ означает, что ни один из больных не дожил до этого срока; в графе «медиана ОВ» указание «н/д» говорит о том, что этот параметр невозможно оценить по причине того, что более 50% больных живы; ²н/о - невозможно оценить; ³разница достоверна на временном отрезке более 7 лет после операции

Таблица 31 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ
Кокса в выявлении предикторов ОВ после операций на ПЖ

Фактор		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		ОР ¹ (0,95% ДИ ²)	р	ОР (0,95% ДИ)	р
Пол	мужчины	1,00	0,76	—	—
	женщины	1,1 (0,48 – 2,7)			
Возраст	менее 65 лет	1,00	0,086	0,95 (0,85 – 1,07)	0,44
	65 и более лет	2,2 (0,89 – 5,7)			
Стадия заболевания	I – II	1,00	0,14	—	—
	III – IV	1,3 (0,9 – 1,8)			
Предшествующие метастазы	не отмечались	1,00	0,15	—	—
	отмечались	1,9 (0,8 – 5,0)			
Характер метастазов	синхронные	1,00	0,18	—	—
	метахронные	0,43 (0,12 – 1,5)			
Тип метастазов в ПЖ	изолированные	1,00	0,6	—	—
	сочетанные	1,2 (0,5 – 2,9)			
Количество метастазов в ПЖ	солитарные	1,00	0,4	—	—
	> 1 метастаза	1,5 (0,6 – 3,7)			
Размер метастазов	< 4 см	1,00	0,55	—	—
	≥ 4 см	0,8 (0,3 – 1,9)			
Тип операций на ПЖ	стандартные	1,00	0,77	—	—
	атипичные	1,1 (0,7 – 1,6)			
Продолжительность операций	< 200 мин.	1,00	0,33	—	—
	≥ 200 мин.	1,003 (0,99 – 1,009)			
Интраоперационная кровопотеря	≤ 2000 мл	1,00	0,008	1,0005 (1,0001 – 1,0009)	0,01
	>2000 мл	1,0001 (1,0001 – 1,0008)			
Послеоперационные осложнения	не отмечены	1,00	0,03	1,5 (0,4 – 5,5)	0,5
	отмечены	2,8 (1,1 – 7,1)			
Осложнения Clavien II - IV	не отмечены	1,00	0,08	0,95 (0,64 – 1,4)	0,8
	отмечены	1,3 (0,97 – 1,7)			
Осложнения Clavien III - IV	не отмечены	1,00	0,28	—	—
	отмечены	1,2 (0,87 – 1,6)			
ХЛ при прогрессировании	проводилась	1,00	0,03	0,1 (0,01 – 0,9)	0,03
	не проводилось	0,1 (0,01 – 0,83)			
ФТ при прогрессировании	проводилась	1,00	0,12	—	—
	не проводилась	2,67 (0,77 – 9,2)			

¹ОР – отношение рисков; ²ДИ – доверительный интервал

5.3. Выживаемость после хирургического и лекарственного лечения по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе

Сравнение клинико-морфологических характеристик группы больных, прошедших хирургическое лечение (ХЛ), и пациентов, получавших фармакотерапию (ФТ) таргетными и иммуноонкологическими агентами, показало, что по большинству параметров они сопоставимы (Таблица 33). Вместе с тем, среди больных группы ФТ достоверно чаще встречались сочетанные метастазы в других органах ($p = 0,0003$). Поэтому, помимо сравнения ОВ между группами (ХЛ) [$n = 56$] и ФТ [$n = 28$] в целом, произведён сравнительный анализ ОВ в подгруппах сочетанных метастазов. При расчёте показателей ОВ в группе ХЛ учитывалась 90-дневная послеоперационная летальность. Для проверки нулевых гипотез использовался тест Соx-Mantel.

Выявлено, что пациенты группы ХЛ демонстрируют более высокие показатели ОВ, чем больные группы ФТ ($p = 0,01$). Аналогичное преимущество хирургического лечения продемонстрировано при подгрупповом сравнительном анализе пациентов с сочетанными метастазами ($p = 0,037$). Результаты представлены на Рисунках 37, 38 и обобщены в Таблице 32.

Таблица 32 — Сравнительная ОВ в группах ХЛ и ФТ при метастазах РП в ПЖ

Вид лечения	n	Общая выживаемость, %					Ме ОВ, мес.	P
		1-лет.	3-лет.	5-лет.	8-лет.	10- лет.		
ХЛ (все случаи)	56	91±4	81±6	68±7	43±8	39±8	82	0,01
ФТ (все случаи)	28	89±8	66±11	35±14	н/д	н/д	43	
ХЛ (сочетанные метастазы)	25	88±6	79±10	66±11	37±13	37±13	75	0,037
ФТ (сочетанные метастазы)	24	87±8	60±11	35±13	н/д	н/д	39	

Таблица 33 — Сравнительная характеристика клинико-демографических параметров группы ХЛ и ФТ

Параметры		группа ХЛ, n = 56		группа ФТ, n = 28		p
		абс.	%	абс.	%	
Пол	мужчины	31	55	17	60	0,64
	женщины	25	45	11	40	
Средний возраст, лет		60±7	-	62±6	-	0,39
ЕСОГ	0	34	60	15	54	0,76
	1	21	38	12	43	
	2	1	2	1	3	
	3-4	-	-	-	-	
Стадия заболевания	I – II	22	39	9	32	0,12
	III – IV	18	32	15	54	
	неизвестно	16	29	4	14	
Прогноз по шкале IMDC	благоприятный	43	77	23	82	0,26
	промежуточный	2	4	3	10	
	неблагоприятный	0	0	0	0	
	неизвестен	11	19	2	7	
Метастазы в ПЖ	синхронные	7	13	7	25	0,15
	метахронные	49	87	21	75	
Медиана времени до метахронных метастазов в ПЖ, мес.		116	-	109	-	0,15
Медиана времени до первого проявления прогрессирования, мес.		89	-	84	-	0,74
Количество пациентов с предшествующими метастазами		14	25	4	14	0,26
Медиана размера метастазов в ПЖ		3	-	2,4	-	0,65
Количество метастазов в ПЖ	солитарные	37	66	12	43	0,12
	единичные (2-3)	14	25	11	39	
	множественные	5	9	5	18	
Осложнённое течение		3	5	2	7	0,74
Количество пациентов с сочетанными метастазами		25	45	24	86	0,0003
Количество локализаций сочетанных метастазов у одного пациента	1	16	64	12	50	0,8
	2	5	20	11	46	
	3	3	12	1	4	
	4	1	4	-	-	

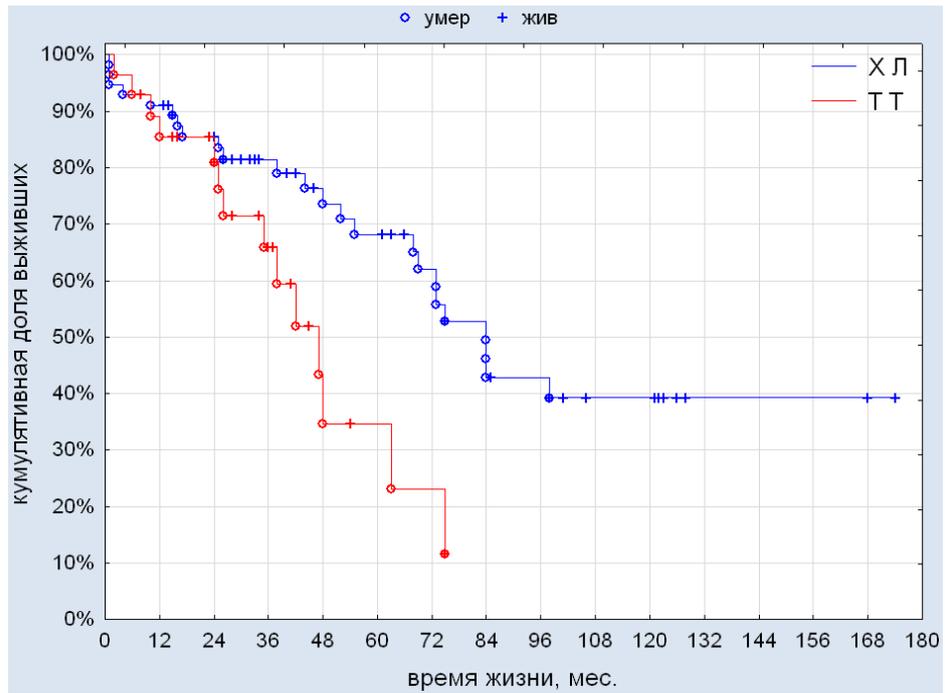


Рисунок 37 — Сравнительная ОВ в группах ХЛ и ФТ среди всех больных ($p = 0,01$)

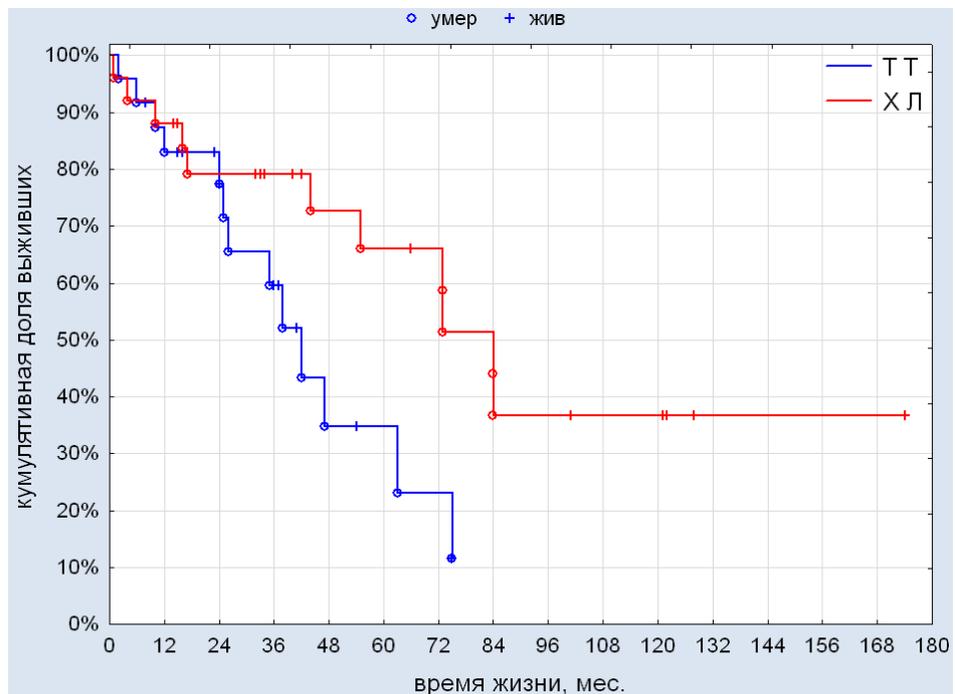


Рисунок 38 — Сравнительная ОВ в группах ХЛ и ФТ среди больных сочетанными метастазами ($p = 0,037$)

Резюме

Анализ отдалённых результатов лечения свидетельствует о том, что использование хирургического метода позволяет достичь многолетней выживаемости больных метастазами РП в печени и ПЖ. При этом пациенты с вторичным поражением ПЖ демонстрируют достоверно более высокие показатели ОВ ($p = 0,04$) и ВБП ($p = 0,002$). Так, при печёночных метастазах РП 5-летняя ОВ и ВБП оперированных пациентов составила соответственно 62% и 5%; при панкреатических – 72% и 37%.

Независимыми предикторами, оказывающими отрицательное воздействие на показатели ОВ пациентов, оперированных на печени, являются несветлоклеточный гистологический тип строения печёночных метастазов ($p = 0,03$) и синхронный характер метастатического поражения печени ($p = 0,03$). Также отмечена тенденция (тренд) к тому, что интраоперационная кровопотеря более 2000 мл оказывает негативное воздействие на показатели ОВ ($p = 0,07$).

Независимыми предикторами, оказывающими отрицательное воздействие на показатели ОВ, оперированных на ПЖ, оказались интраоперационная кровопотеря более 2000 мл ($p = 0,01$) и отказ от использования хирургического метода для устранения проявлений последующего прогрессирования заболевания после операций на ПЖ ($p = 0,03$).

Сравнительный статистический анализ продемонстрировал достоверно более высокие показатели ОВ больных панкреатическими метастазами РП в когорте ХЛ в сравнении с когортой ФТ, $p = 0,01$. Так, 5-летняя ОВ оперированных больных составила 68%, а проходивших лекарственное лечение – 35%.

Суммируя вышесказанное, следует сделать заключение о том, что при метастазах РП в печени влияние на ОВ патоморфологических факторов преобладало над влиянием клинических факторов. В противоположность этому, при панкреатических метастазах РП большее воздействие на показатели ОВ оказывают клинические факторы. Таким образом, биологические особенности метастазов РП имеют большее значение для прогноза при поражении печени и меньшее – при поражении ПЖ.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. Закономерности метастазирования рака почки в поджелудочную железу и особенности клинического течения

В диссертационной работе изучены закономерности метастазирования РП в ПЖ и особенности клинического течения при данной патологии. Проведённый ретроспективный анализ собственного клинического материала, сопоставленный с литературными данными, позволяет сделать вывод о том, что в поджелудочную железу в подавляющем большинстве случаев метастазирует светлоклеточный почечно-клеточный рак. Данный гистологический вариант РП был верифицирован во всех случаях патоморфологической диагностики в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Однако в зарубежных публикациях имеются редкие сообщения о несветлоклеточных панкреатических метастазах РП [93].

Характер метастазирования РП в ПЖ может носить самый разнообразный характер: 1) синхронный изолированный; 2) синхронный в сочетании с поражением других органов; 3) метакронный изолированный; 4) метакронный в сочетании с метастазами иных локализаций.

Вместе с тем, наиболее типично развитие в ПЖ так называемых «поздних» метастазов РП спустя многие годы и десятилетия после удаления первичной опухоли. Медиана времени до их выявления составила 10 лет, что тождественно данным других авторов [42, 114, 118, 119]. В литературе термин «поздние» метастазы в ПЖ не имеет чётких временных рамок. Мы предлагаем использовать его в отношении панкреатических метастазов, обнаруженных спустя 5 лет и более после удаления первичной опухоли. Такие случаи составили 63% наблюдений в общей когорте пациентов с панкреатическими метастазами РП. Метастазы в ПЖ могут быть первым и единственным проявлением прогрессирования заболевания после удаления первичной опухоли почки (28% пациентов из общей когорты), что необходимо учитывать при осуществлении наблюдения за пациентами. Однако также метакронные панкреатические метастазы могут диагностироваться в достаточно ранние сроки – спустя 1 – 3 года после НЭ или резекции почки.

Не выявлено достоверной разницы в частоте метастатического поражения различных отделов ПЖ. Поражение того или иного отдела ПЖ не зависит от стороны поражения почки (не отмечено более высокой частоты поражения головки при опухоли правой почки, а тела-хвоста ПЖ – при опухоли левой).

На основании анализа патоморфологических данных выделены четыре типа метастатического поражения ПЖ: 1) солитарный (1 узел) — обнаруживается наиболее часто (~60%); 2) единичный (2 – 3 узла); 3) множественный (более 3-х узлов); 4) тотальный (диффузная опухолевая трансформация паренхимы ПЖ без формирования чётко очерченных узлов) – наиболее редкий (~4%). При этом множественное и тотальное поражение ПЖ также может быть изолированным.

Наше исследование подтверждает представление о преимущественно латентном (~70%), неосложнённом клиническом течении при метастазах РП в ПЖ, что согласуется с данными других авторов [114, 118]. Патогномоничные и специфичные симптомы отсутствуют. Примерно в 1/3 случаев наблюдается скудная неспецифическая симптоматика: слабость, общее недомогание, похудание, субфебрилитет, ознобы, боли в эпигастрии, тошнота. В отличие от первичных злокачественных опухолей ПЖ, лишь в отдельных случаях мы наблюдали осложнения: механическую желтуху, дуоденальный стеноз, дуоденальное кровотечение, регионарную портальную гипертензию вследствие компрессии ВБВ/ВВ, опухолевый тромбоз ВБВ/ВВ, панкреатит. Все они были обусловлены метастазами, локализованными в головке ПЖ, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

6.2. Инструментальная диагностика метастазов рака почки в печени и поджелудочной железе

При сравнительном изучении информативности различных инструментальных методов в диагностике метастазов РП в печени и ПЖ установлено, что каждый метод обладает своими преимуществами и недостатками с точки зрения решения конкретных диагностических задач. Однако совокупные результаты позволяют рекомендовать выполнять на первом этапе диагностического поиска трансабдоминальное УЗИ с чрескожной биопсией

образования печени/поджелудочной железы. Альтернативой чрескожной биопсии при панкреатических метастазах служит эндосонография ПЖ с тонкоигольной пункцией. ЭндоУЗИ обладает также тем преимуществом, что позволяет получить материал для морфологической верификации в ситуациях, технически сложных для чрескожной биопсии (близкое расположение магистральных сосудов и др.), а также обнаружить инвазию опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки (риск кровотечения). Также необходимо определить уровень онкомаркеров РЭА, СА 19-9, а при подозрении на печёночные метастазы – дополнительно АФП. Их повышение не характерно для метастазов РП.

Методы лучевой диагностики, используемые на втором этапе (РКТ, МРТ, ПЭТ/КТ), показали высокую информативность в решении диагностических задач, связанных с выбором хирургической тактики. При метастазах РП в печени информативность РКТ и МРТ была сопоставима. В то время как при метастазах РП в ПЖ показатели информативности РКТ в ряде случаев превышали таковые при МРТ, что позволяет рекомендовать РКТ как метод выбора. При выполнении комплекса обследований в виде рентгенографии лёгких и остеосцинтиграфии от дорогостоящего метода ПЭТ/КТ можно отказаться.

Третий этап диагностики является завершающим. Он совпадает с самим вмешательством, когда установлена резектабельность опухоли и принимается решение об операции. При интраоперационной ревизии следует помнить, что метастазы рака почки обладают мягкоэластической консистенцией и при малых размерах могут не определяться при пальпации. Поэтому интраоперационная ревизия должна включать ИОУЗИ, которое является высокоинформативным методом, позволяющим уточнить количество, локализацию, размеры, топографо-анатомические взаимоотношения с сосудами и протоковой системой, резектабельность и определить оптимальный объём хирургического вмешательства. ИОУЗИ превышает результаты комплекса дооперационных методов исследования при метастазах РП в печени и ПЖ на 10 – 15%.

Наши данные о высокой информативности ИОУЗИ в выявлении дополнительных очагов опухолевого роста согласуются с исследованием Facy O.

с соавт. В нём сообщается, что ИОУЗИ позволило обнаружить дополнительные метастазы РП в ПЖ в 50% случаев, что в 40% случаев повлияло на тактику лечения [88].

На дооперационном этапе морфологическая верификация опухолевых образований в ПЖ необходима по следующим причинам. Несмотря на высокую информативность неинвазивных методов диагностики, окончательный диагноз позволяет установить только морфологическое исследование. Особенно трудна дифференциальная диагностика между первичными НЭО ПЖ и метастазами РП, поскольку лучевые признаки тех и других совпадают, будучи обусловлены гиперваскуляриностью. В отдельных сложных случаях провести её позволяет только иммуноморфологическое исследование. С другой стороны, подходы к лечению первичных опухолей ПЖ имеют кардинальные отличия от метастазов РП. Если в первом случае методом выбора является оперативное вмешательство с возможной периоперационной химиотерапией, то во втором хирургический метод имеет альтернативу – терапию таргетными и иммуноонкологическими агентами. Хирургический подход при метастазах РП имеет свои особенности: в ряде случаев возможны атипичные резекции ПЖ и отказ от лимфодиссекции, тщательное внимание необходимо уделять исключению дополнительных очагов опухолевого роста в ПЖ. Тогда как для первичных опухолей ПЖ в большинстве случаев мультифокальный рост не характерен. Аналогичные аргументы справедливы и для метастазов РП в печени.

6.3. Непосредственные результаты операций на печени и поджелудочной железе по поводу метастазов рака почки

Продолжительность оперативных вмешательств является важным показателем, коррелирующим с их тяжестью. Также данный параметр в значительной мере влияет на экономические затраты. Медиана времени операций на печени составила 140 мин., на ПЖ – 190 мин. Операции на ПЖ оказались достоверно более продолжительными, чем на печени ($p < 0,0001$). Продолжительность обширных резекций печени (медиана времени 160 мин.) достоверно превышала продолжительность экономных (медиана времени 130

мин.), $p = 0,02$. Длительность ДРПЖ (медиана времени 160 мин.) была достоверно ниже, чем ПДР (медиана времени 188 мин.) и ПЭ (медиана времени 220 мин.), $p = 0,0008$ и $0,01$ соответственно. Таким образом, продолжительность операций на печени и ПЖ по поводу метастазов РП, с учётом их технической сложности, является удовлетворительной.

Медиана времени операций на печени равна 238 мин. в сообщении Нау Н.М. с соавт. [70]. В исследовании Reddy S. с соавт. [102] показано, что медиана продолжительности ПДР, ДРПЖ, ПЭ составила соответственно 388, 263 и 408 мин. Аналогичные показатели в работе Strobel O. с соавт. [103] равны 305, 205, 328 мин.

Как известно, одной из основных проблем в хирургии печени является минимизация объёма интраоперационной кровопотери. Операции на ПЖ также нередко сопровождаются значительной кровопотерей. В нашем опыте медиана объёма кровопотери при операциях на печени составила 700 мл, в то время как при операциях на ПЖ – 950 мл, без статистически значимой разницы ($p = 0,4$). Обширные резекции печени сопровождались достоверно большей кровопотерей (медиана 2500 мл), чем экономные (медиана 600 мл), $p = 0,01$. При операциях на ПЖ не выявлено зависимости кровопотери от объёма вмешательства. Следует сделать вывод о том, что кровопотеря при обширных резекциях печени и при операциях на ПЖ хотя и была значительной, но всё же укладывалась в допустимые пределы.

В публикации Schiergens T.S. с соавт. частота кровопотери более 1000 мл при операциях на печени составила 31% [72]. В исследовании Reddy S. с соавт. [102] показано, что медиана объёма интраоперационной кровопотери при ПДР, ДРПЖ, ПЭ составила соответственно 1100, 900 и 700 мл. Аналогичные показатели в работе Strobel O. с соавт. [103] равны 500, 500 и 700 мл.

Операции на печени сопровождались достоверно более низким уровнем осложнений (30%) по сравнению с операциями на ПЖ (52%), $p = 0,01$. Экономные и обширные резекции печени не различались по общей частоте осложнений, которая в первом случае составила 29%, а во втором – 33%, $p = 0,72$. Но

осложнения градации IV – V по классификации Clavien-Dindo достоверно чаще встречались после обширных резекций (20%), $p = 0,006$. Тогда как при экономных резекциях печени таких осложнений не было. Печёчно-почечная недостаточность была достоверно выше в группе обширных резекций печени по сравнению с экономными ($p = 0,006$). В отношении остальных осложнений значимой разницы между указанными группами не обнаружено.

В отличие от операций на печени, уровень осложнений при операциях на ПЖ не зависел от объёма вмешательства. Существует точка зрения, согласно которой частота панкреатических свищей после атипичных операций на ПЖ выше, чем после стандартных [109]. В диссертационном исследовании обнаружена достоверная разница в частоте панкреатических свищей между группой атипичных операций и группой ДРПЖ ($p = 0,02$). В первом случае она составила 63%, а во втором – 28%. Группа ПДР по частоте панкреатических свищей (46%) заняла промежуточное место между АО и ДРПЖ. При этом не обнаружено статистически значимой разницы в частоте панкреатических свищей между группой ПДР и группами АО и ДРПЖ.

Необходимо отметить, что уровень специфических панкреатогенных осложнений со стороны ПЖ (панкреонекроз, несостоятельность панкреатикодигестивного анастомоза, панкреатический свищ) оказался в целом очень высок. Это объясняется тем, что при вторичном поражении ПЖ в большинстве случаев (до 93% по нашим данным), в отличие от первичного протокового рака, имеют место такие факторы риска, как малый диаметр главного панкреатического протока вследствие отсутствия панкреатической гипертензии и "мягкая" паренхима ПЖ. В публикации Fahlbusch Т. даже делается вывод об афинности метастазов РП к липоматозно изменённой ткани ПЖ [132]. Частота панкреатических свищей, сопровождающихся развитием сепсиса, может достигать до 20% [101]. Поэтому хирургическое лечение предпочтительнее проводить в специализированных клиниках, имеющих большой опыт хирургии ПЖ, включая профилактику послеоперационных осложнений.

При изучении ранней летальности выявлено, что в группе печёночных метастазов отмечен 1 интраоперационный летальный исход (2%). На протяжении 90 дней после операции остальные пациенты были живы.

В группе панкреатических метастазов отмечено 3 летальных исхода (5%) вследствие осложнений в течение 90-дневного послеоперационного периода. Достоверной разницы в уровне летальности при вмешательствах на печени и ПЖ не обнаружено ($p = 0,23$).

Таким образом, хирургические вмешательства на печени и ПЖ по поводу метастазов РП сопровождаются удовлетворительными показателями продолжительности операции и интраоперационной кровопотери, приемлемым уровнем послеоперационных осложнений и допустимыми показателями ранней летальности. При сравнении непосредственных результатов операций на печени и ПЖ, представленных в настоящей работе, с данными мировой литературы, следует сделать вывод о том, что частота послеоперационных осложнений и летальности оказались сопоставимы.

Среди ретроспективных исследований, опубликованных с 2006 по 2018 гг. и посвящённых изучению хирургического лечения больных печёночными метастазами РП [13, 14, 30, 46, 49, 57, 66, 67, 68, 70, 72, 73], уровень послеоперационных осложнений варьировал от 16% [13] до 32% [46]. Относительный показатель послеоперационной летальности оценивался в различные сроки: от 6 дней [67] до 30 [46] и до 90 дней [73] от даты вмешательства. В ряде клинических серий послеоперационной летальности не отмечено [49, 30, 67, 70]. В отдельных работах данный показатель находится в диапазоне от 2 до 5% [13, 46, 66]. В одном исследовании послеоперационная летальность превысила 5%, составив 12% [73]. К более частым осложнениям следует отнести желчный свищ и билому. Также сообщается о пострезекционной печёночной недостаточности, внутрибрюшном кровотечении, внутрибрюшном абсцессе, раневых осложнениях, респираторных осложнениях, тромбоэмболии лёгочной артерии, фибрилляция предсердий, экссудативном плеврите [13, 46, 49, 66]. Сообщается о внутрибрюшном кровотечении, как основной причине

релапаротомии. Описаны следующие причины летальных исходов после вмешательств на печени: пострезекционная печёночная недостаточность [13]; инфекционные осложнения [46]; полиорганная недостаточность [73].

Частота осложнений после операций на ПЖ по данным различных авторов варьировала от 35 – 40% до 64 – 75% [42, 51, 80, 101, 108, 109, 113, 121, 123, 125]. Послеоперационная летальность при этом составляла от 0% до 5% [42, 101, 103, 109, 113, 123, 125]. В ряде работ она доходила до 6,4%, 7%, 7.5%, 9%, 11% [51, 108, 114, 118, 121]. К более частым осложнениям следует отнести панкреатическую фистулу (до 47%), абсцесс брюшной полости (до 25%), гастростаз (до 20%), раневые осложнения (до 18%), лёгочные осложнения (до 14%), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (до 10%) [103, 109, 113, 119, 123, 125]. В отдельных случаях встречались: перфорация желудка, синдром Мендельсона, инфаркт печени, кровотечение из селезёночной артерии после спленосохраняющей ДРПЖ, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий. Поводом к повторным операциям послужили: внутрибрюшное кровотечение, панкреатический свищ, не поддающийся лечению малоинвазивными вмешательствами, желчный свищ, нагноение послеоперационной раны с необходимостью выполнения некрэктомии [103, 113, 119, 123, 125].

Описаны следующие причины летальных исходов после вмешательств на ПЖ: тромбоэмболия лёгочной артерии [51, 125]; массивная аспирация, повлёкшая острую сердечно-сосудистую недостаточность [123]; острое желудочно-кишечное кровотечение [123, 125]; массивное внутрибрюшное кровотечение вследствие ятрогенного повреждения печени с последующим развитием сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности [123]; массивное кровотечение во время симультантной резекции печени с последующей острой почечной недостаточностью, сепсисом, полиорганной недостаточностью [123], септический шок, острый инфаркт миокарда, синдром полиорганной недостаточности [118]; несостоятельность дуоденоюноанастомоза пилоросохраняющей ПДР, перитонит, септический шок [118]; разрыв аневризмы

селезёночной артерии после спленосохраняющей ДРПЖ [108]; инфаркт миокарда [118].

6.4. Отдалённые результаты операций на печени и поджелудочной железе по поводу метастазов рака почки

Анализ отдалённых исходов лечения показал эффективность хирургического метода в достижении многолетней выживаемости больных метастазами РП в печени и ПЖ.

При сравнительной оценке установлено, что после операций на ПЖ отмечались достоверно более высокие показатели актуаральной ОВ ($p = 0,04$) и актуаральной ВБП ($p = 0,002$), чем после операций на печени. При печёночных метастазах РП показатели 3-, 5- и 8-летней актуаральной ОВ среди оперированных пациентов составили соответственно 69%, 62% и 33%, тогда как при панкреатических – 86%, 72% и 45%. Аналогичные показатели актуаральной ВБП при печёночных метастазах – 34%, 5% и 5%; при панкреатических – 50%, 37% и 16%.

Согласно данным мировой литературы, уровень 5-летней ОВ после операций на печени по поводу метастазов РП колеблется от 20% [Нау Н.М., 70] до 62% [Stahler M.D., 30]. В 5 работах показатель 5-летней ОВ находится в диапазоне от 38 до 43% [13, 49, 57, 67, 68]. Крайние значения медианы ОВ – от 23 мес. [Marudanayagam R., 73] до 142 мес. [Stahler M.D., 30]. В 6 публикациях сообщается о медиане ОВ в пределах от 36 до 50 мес. [13, 46, 57, 68, 70, 72]. Уровень 5-летней ВБП оценен в 3 работах и составил 11 – 26% [13, 46, 49]. На наш взгляд, значительный разброс показателей ОВ объясняется неоднородностью серий клинических наблюдений и различной частотой негативных прогностических факторов вследствие отсутствия стандартизированных подходов к определению показаний для хирургического лечения. Так, например, частота низкодифференцированного РП (G3 – G4) в различных клинических сериях варьировала от 28% [57] до 74% [13]. В исследовании Hatzaras I. с соавт. положительный статус регионарных по отношению к почке лимфоузлов (N1, N2) составил 84% [66].

Уровень 5-летней ОВ после операций на ПЖ, по литературным данным, колеблется от 52% [Tosoian J.J., 125] до 88% [Zerbi A., 113], медиана ОВ – от 58 мес. [Reddy S., 102] до 106 мес. [Grassi P., 118]. В большинстве же работ показатель ОВ находится в диапазоне от 61 до 72% [69, 80, 103, 104, 118, 119]. Показатель 5-летней ВВП оценен только в отдельных работах и варьирует от 35% [114] до 46% [103, 115].

Таким образом, отдалённые результаты диссертационного исследования в целом сопоставимы с работами, имеющимися в международных электронных медико-биологических базах.

При выборе лечебной тактики у больных метастазами РП в печени необходимо учитывать, что показатели ОВ после операции, согласно настоящей работе, достоверно выше при наличии следующих прогностических факторов: стадия заболевания I – II на момент удаления первичной опухоли ($p = 0,02$); светлоклеточный вариант гистологического строения ($p = 0,04$) и метакронный характер метастазов в печени ($p = 0,03$); объём интраоперационной кровопотери не более 2000 мл ($p = 0,009$); отсутствие осложнений градации II – IV по шкале Clavien-Dindo ($p = 0,046$); использование хирургического метода для устранения последующего прогрессирования ($p = 0,01$).

С другой стороны, достоверно более низкие показатели ОВ отмечаются при III – IV стадии заболевания ($p = 0,02$), несветлоклеточных ($p = 0,02$) и синхронных ($p = 0,02$) печёночных метастазах, объёме интраоперационной кровопотери более 2000 мл ($p = 0,009$); продолжительности операций на печени более 180 мин. ($p = 0,02$); наличии осложнений градации II – IV по шкале Clavien-Dindo ($p = 0,046$); отсутствии хирургического метода при лечении последующего прогрессирования ($p = 0,01$). Не выявлено статистически значимого воздействия на ОВ таких факторов, как возраст на момент операции на печени ($p = 0,44$), наличие или отсутствие солитарных или единичных сочетанных метастазов других локализаций при условии их радикального удаления ($p = 0,68$), количество ($p = 0,44$) и размер ($p = 0,52$) метастазов в печени при условии их радикального удаления, объём операции на печени ($p = 0,31$). Исходя из этого, следует сделать

вывод, что применение хирургического метода возможно у больных старше 65 лет, при наличии более 1 метастаза в печени, больших размерах метастазов и необходимости выполнения обширных резекций печени, сочетанном поражении других органов.

К одним из наиболее дискуссионных аспектов при выборе хирургической тактики относятся количество метастазов в печени и наличие внепечёночных проявлений заболевания. В диссертационной работе не выявлено их негативного прогностического влияния на показатели ОВ при условии выполнения радикальной операции.

В международных медико-биологических базах найдено 7 ретроспективных исследований, в которых оценено воздействие на ОВ такого фактора, как количество метастазов РП в печени [13, 46, 49, 66, 67, 70, 73]. Ни в одном из них, как и в нашей работе, его негативное прогностическое значение не подтвердилось. При этом относительное количество оперированных пациентов с единичными и множественными метастазами в печени в зависимости от клинической серии колебалось от 22% [67] до 65% [13]. В публикации Staehler M.D. с соавт. у 22% оперированных пациентов в печени было от 4 до 10 опухолевых узлов, у 9% – более 10 [30]. В этой работе обнаружена тенденция ($p = 0.07$), согласно которой хирургическое лечение при множественных метастазах в печени позволяло достичь более высоких показателей ОВ, чем лекарственное.

Частота сочетанных внепечёночных метастазов у оперированных больных варьировала от 19% [13] до 94% [67]. Их влияние на ОВ оценено в 6 ретроспективных исследованиях [46, 49, 66, 67, 70, 73]. Авторы указывают, что выполнялось хирургическое удаление метастазов в других органах [67, 70, 73]. В 5 из указанных работ, как и в диссертационном исследовании, воздействия данного фактора на показатели ОВ не обнаружено [46, 49, 67, 70, 73]. Лишь в 1 исследовании отмечено его негативное прогностическое значение [66].

При выборе лечебной тактики у больных метастазами РП в ПЖ необходимо учитывать факторы благоприятного прогноза, способствующие длительной ОВ, которые были выявлены в диссертационном исследовании. К ним относятся:

объём кровопотери при операции на ПЖ не более 2000 мл ($p = 0,01$), отсутствие послеоперационных осложнений ($p = 0,02$), использование хирургического метода для устранения прогрессирования после операции на ПЖ ($p = 0,005$).

Кроме того, выявлена тенденция, согласно которой с более высокими показателями ОВ были ассоциированы такие факторы, как стадия заболевания I – II на момент удаления первичной опухоли ($p = 0,05$), продолжительность операции не более 200 мин. ($p = 0,066$), отсутствие послеоперационных осложнений градации II – IV по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,08$).

Отсутствие в анамнезе предшествовавших поражению ПЖ метастазов иных локализаций способствовало достоверному увеличению показателей ОВ в поздние сроки после операции (спустя 7 лет и более), $p = 0,006$.

После операций на ПЖ по поводу метастазов РП достоверно более низкие показатели ОВ отмечаются при объёме интраоперационной кровопотери на ПЖ более 2000 мл ($p = 0,01$), наличии послеоперационных осложнений ($p = 0,02$), при отсутствии хирургического метода в лечении прогрессирования после операции на ПЖ ($p = 0,005$). Наличие в анамнезе предшествовавших поражению ПЖ метастазов иных локализаций способствовало достоверному снижению показателей ОВ в поздние сроки после операции (спустя 7 лет и более), $p = 0,006$. Кроме того, выявлена тенденция, согласно которой с более низкими показателями ОВ были ассоциированы такие факторы, как стадия заболевания III – IV на момент удаления первичной опухоли ($p = 0,05$), продолжительность операции более 200 мин. ($p = 0,066$), наличие послеоперационных осложнений градации II – IV по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,08$).

У пациентов с метастазами РП в ПЖ не обнаружено статистически значимого влияния на ОВ следующих факторов: пол ($p = 0,77$), возраст на момент операции на ПЖ ($p = 0,12$), синхронный/метахронный характер метастазов в ПЖ ($p = 0,27$), наличие или отсутствие сочетанных метастазов других локализаций ($p = 0,64$), размер ($p = 0,51$) и количество ($p = 0,45$) панкреатических метастазов, объём операции на ПЖ ($p = 0,79$). Поэтому нет оснований для отказа от хирургического метода в случае панкреатических метастазов больших размеров,

множественного поражения ПЖ, наличия сочетанных солитарных и единичных метастазов в других органах (при условии их радикального удаления). Полученные результаты корреспондируют с данными зарубежных авторов. Так, в 5 исследованиях не выявлено влияния на показатели ОВ количества метастазов в ПЖ.

В международных медико-биологических базах обнаружено 8 ретроспективных исследований, в которых оценено воздействие на ОВ такого фактора, как размер панкреатических метастазов РП (более/менее 2 см, 2,5 см, 3 см, 4 см) [80, 102, 114, 118, 119, 121, 125]. В 7 из них его негативное прогностическое значение не подтвердилось [80, 102, 114, 118, 119, 121, 125]. Только в 1 работе размер метастазов в ПЖ (более 2,5 см) был ассоциирован со снижением показателей ОВ [121]. В 6 из 7 ретроспективных исследований не обнаружено достоверного влияния на показатели ОВ количества метастазов в ПЖ [80, 101, 114, 118, 119, 125]. В 1 работе достоверно более высокие показатели ОВ отмечены при солитарных панкреатических метастазах [121].

Влияние на ОВ такого фактора, как метастазы РП других локализаций, предшествовавшие поражению ПЖ, изучено в 3 работах; в 2 из них его влияния на ОВ не выявлено [118, 125], в 1 исследовании он был ассоциирован со снижением ОВ [114].

Особенность вышеперечисленных исследований заключается в том, что в них проанализированы хирургические вмешательства преимущественно по поводу изолированного метастатического поражения ПЖ. Тогда как значительную долю материала диссертационной работы составляют клинические наблюдения сочетанного поражения ПЖ и других органов. Показатели ОВ между двумя этими группами оказались сопоставимы, как и в исследовании Fikatas F. с соавт. [119].

Несмотря на то, что приведённые выше факторы негативного прогноза при метастазах РП в печени и ПЖ ассоциированы с более низкими показателями ОВ, их наличие не является противопоказанием к хирургическому лечению.

Преимуществом хирургического метода является то, что он позволяет предупредить или радикально устранить осложнения, которые хотя и редко, но всё же встречаются при метастатическом поражении головки ПЖ как до начала, так и на фоне проведения лекарственного лечения: механическую желтуху, дуоденальный стеноз, дуоденальное кровотечение. Риск последнего осложнения, развивающегося вследствие опухолевой инвазии двенадцатиперстной кишки, является абсолютным показанием к ПДР.

В следующих клинических ситуациях хирургический метод не имеет равноценной альтернативы: 1) тотальный тип поражения, когда происходит полное замещение паренхимы органа опухолевой тканью (необходимо выполнять ПЭ); 2) большие размеры опухолевых узлов (в общей популяции в 15% наблюдений размер метастазов РП в ПЖ ≥ 6 см); 3) компрессия верхней брыжеечной/воротной вены (ВБВ/ВВ) с развитием регионарной портальной гипертензии; 4) инвазия верхней ВБВ/ВВ или селезёночной вены с формированием венозного опухолевого тромба.

Метастазы РП отличаются от протокового рака ПЖ высоким уровнем резектабельности вне зависимости от количества, локализации и размеров опухолевых узлов. Это обусловлено редкой инвазией магистральных сосудов.

В нашем опыте не отмечено случаев отказа от операции по причине технической невозможности выполнения радикального вмешательства на ПЖ.

Вместе с тем, следует учитывать, что резекции ПЖ по поводу метастазов РП ассоциированы с повышенной частотой специфических панкреатогенных осложнений: несостоятельности панкреатикодигестивного анастомоза, панкреатической фистулы и других. В значительной степени они обусловлены тем, что в большинстве случаев (до 93% по нашим данным) при вторичном поражении, в отличие от первичного протокового рака, имеют место такие факторы риска, как малый диаметр главного панкреатического протока вследствие отсутствия панкреатической гипертензии и "мягкая" паренхима ПЖ. В связи с этим хирургическое лечение предпочтительнее проводить в

специализированных клиниках, имеющих большой опыт хирургии ПЖ, включая профилактику послеоперационных осложнений.

Сравнительно большую выгоду от радикальной резекции ПЖ получают пациенты с изолированным метастатическим поражением этого органа, так как примерно у половины из них удаётся достичь выживаемости без прогрессирования (ВБП) в течение 5 лет. При сочетанном поражении показатели ВБП значительно ниже. Однако и у данной группы, в случае адекватного лечения последующего прогрессирования, включая повторное использование хирургического метода, достигаются сопоставимые показатели ОВ.

6.5. Сравнительная эффективность хирургического лечения и фармакотерапии по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе

Ранее, в исследовании М. Santoni с соавт., было показано, что при панкреатических метастазах РП хирургический метод позволяет достичь более высоких показателей ОВ по сравнению с таргетной терапией, однако статистически достоверной разницы не получено [42].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о более высокой эффективности радикального хирургического лечения в достижении многолетней ОВ по сравнению с лекарственной терапией таргетными и иммуноонкологическими агентами. Оперативное вмешательство позволяет одномоментно устранить все макроскопические проявления опухолевого процесса как в ПЖ, так и в других органах, и тем самым отсрочить или избежать длительного назначения дорогостоящих лекарственных препаратов и сопутствующих токсических эффектов. В то время как продолжительный период стабилизации и полная регрессия опухолевого процесса на фоне лекарственной терапии отмечаются редко.

Таким образом, необходимо сделать вывод о том, что использование хирургического метода при метастазах РП в ПЖ позволяет достичь достоверно более высоких показателей ОВ больных, чем применение современного лекарственного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатический рак почки остаётся актуальной проблемой онкологии. В большинстве случаев вторичное поражение носит множественный характер, вовлекая различные органы, и единственно возможным лечебным подходом является фармакотерапия. Но в отдельных случаях диагностируются потенциально резектабельные метастазы опухоли. В таких клинических ситуациях полноценной альтернативой лекарственной терапии может стать оперативное вмешательство. Несмотря на ограниченное количество наблюдений по данным зарубежной литературы и минимум отечественных публикаций, глубокий анализ накопленного нами опыта свидетельствует о перспективности использования хирургического метода при различных вариантах поражения печени и ПЖ метастазами РП.

Расширение диапазона лечебных возможностей за счёт внедрения хирургического метода закономерно предъявляет повышенные требования к диагностике. Недостаточно только установить факт метастатического поражения печени и ПЖ. Для выбора рациональной лечебной тактики необходимо точно ответить на ряд конкретных диагностических вопросов, что позволяют сделать разработанные алгоритмы. Учёт биологических и клинических факторов, благоприятное или негативное влияние которых на прогноз было продемонстрировано в диссертационном исследовании, даёт возможность принять взвешенное решение в отношении показаний к тому или иному методу лечения и тем самым сделать его более персонализированным.

Успешное осуществление вышеуказанных сложных задач и реализация хороших результатов лечения возможны только при тесной и слаженной работе мультидисциплинарной команды, включающей лучевых диагностов, онкохирургов, химиотерапевтов, патоморфологов и других специалистов.

ВЫВОДЫ

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

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

2. Хирургические вмешательства на печени и ПЖ по поводу метастазов РП сопровождаются приемлемым уровнем послеоперационных осложнений (30% и 52% соответственно) и послеоперационной летальности (2% и 5% соответственно). Медиана продолжительности операций на печени – 140 мин., на ПЖ – 190 мин. Медиана объёма кровопотери при операциях на печени – 700 мл, на ПЖ – 950 мл. Осложнения градации IV – V по классификации Clavien-Dindo, включая печёночно-почечную недостаточность, достоверно чаще отмечаются после обширных резекций печени по сравнению с экономными ($p < 0,01$). Уровень осложнений не зависит от объёма вмешательства на ПЖ, однако панкреатические свищи достоверно чаще встречаются после атипичных операций на ПЖ по сравнению с ДРПЖ ($p = 0,02$).

3. При печёночных метастазах РП показатели 3-, 5- и 8-летней ОВ среди всех оперированных пациентов составили соответственно 68%, 61% и 32%; при панкреатических – 86%, 72% и 45%. Аналогичные показатели ВБП при

печёночных метастазах – 34%, 11% и 5%; при панкреатических – 50%, 37% и 17%.

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

Независимые предикторы благоприятного прогноза при панкреатических метастазах: объём интраоперационной кровопотери не более 2000 мл ($p = 0,01$), использование хирургического метода для устранения проявлений прогрессирования опухолевого процесса после операций на ПЖ ($p = 0,03$).

4. Радикальное хирургическое лечение при метастазах РП в печени и ПЖ, сопровождаясь приемлемыми непосредственными результатами, позволяет достичь многолетней ОВ. В связи с этим при определении тактики лечения больных печёночными и панкреатическими метастазами РП хирургический метод необходимо рассматривать в качестве возможного лечебного подхода.

5. Более высокие показатели ОВ больных панкреатическими метастазами РП отмечены в когорте хирургического лечения в сравнении с когортой современной фармакотерапии ($p = 0,01$). Так, 5-летняя ОВ оперированных больных составила 68%, проходивших лекарственное лечение – 35%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После радикального хирургического лечения по поводу локализованного РП пациентам необходимо пожизненное наблюдение, включающее выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства не реже одного раза в год. При этом следует учитывать, что метастатическое поражение печени и ПЖ может стать первым и единственным проявлением прогрессирования РП спустя многие годы после удаления первичной опухоли.

2. При выявлении объёмного образования печени и ПЖ у пациента, имеющего анамнестические данные о нефрэктомии или резекции почки по поводу опухоли, в дифференциально-диагностический ряд необходимо включать метастаз РП.

3. Диагностический поиск при подозрении на метастазы РП в печени и ПЖ целесообразно проводить в соответствии с представленными выше алгоритмами.

4. При определении лечебной тактики больные метастазами РП в печени и ПЖ должны рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для хирургического лечения. Решение о выборе метода лечения в каждом конкретном случае должно приниматься мультидисциплинарной командой с участием гепатопанкреатобилиарного хирурга и химиотерапевта. При этом целесообразно учитывать приведённые выше предикторы благоприятного и негативного прогноза, а также факторы, не оказывающие достоверного влияния на ОВ.

5. Абсолютным показанием к хирургическому лечению при панкреатических метастазах РП являются: а) дуоденальное кровотечение в анамнезе или риск развития такового по данным дуоденоскопии (опухолевая инвазия двенадцатиперстной кишки); б) декомпенсированный дуоденальный стеноз.

6. На предоперационном этапе требуется верификация диагноза метастазов РП в ПЖ путём чрескожной биопсии под УЗ-наведением или тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии с последующим

морфологическим/иммуноморфологическим исследованием. При невозможности решения данной задачи операция должна проводиться по принципам хирургического лечения первичных злокачественных опухолей ПЖ, если все опухолевые образования могут быть радикально удалены.

7. При определении показаний к хирургическому лечению по поводу печёночных и панкреатических метастазов РП необходимо учитывать, что оно может быть выполнено как при солитарных, так и при единичных, множественных метастазах.

8. Панкреатические метастазы РП в большинстве случаев развиваются на фоне интактной, «мягкой» паренхимы ПЖ и узкого главного панкреатического протока, что обуславливает повышенный риск специфических панкреатогенных осложнений. Поэтому вмешательства на ПЖ целесообразно выполнять в крупных специализированных центрах, имеющих большой опыт в профилактике осложнений.

9. Резектабельные солитарные и единичные метастазы РП в других органах не следует рассматривать в качестве противопоказания к резекциям печени и ПЖ, поскольку не выявлено их негативного влияния на ОВ. Они могут быть удалены первым этапом (до вмешательства на печени/ПЖ), одномоментно с метастазами в печени/ПЖ, либо вторым этапом. Важным условием является достижение R0-резекции.

10. Объём хирургического вмешательства на печени может быть как экономным, так и обширным, в зависимости от локализации и распространённости метастатического процесса. Оправдано применение как атипичных, так и анатомических резекций печени, а также радиочастотной термоабляции.

11. Объём хирургического вмешательства на ПЖ по поводу метастазов РП может варьировать в зависимости от распространённости опухолевого поражения от энуклеации или краевой резекции до панкреатэктомии. При выборе объёма вмешательства следует учитывать, что оправдано выполнение как стандартных операций (ДРПЖ, ПДР), так и атипичных. Панкреатэктомия является единственно возможным объёмом хирургического вмешательства при

диффузном (тотальном) поражении ПЖ и допустимым вариантом при поражении головки и тела ПЖ, головки и хвоста ПЖ. Однако в тех случаях, когда это возможно, необходимо отказываться от полного удаления ПЖ по причине тяжёлых функциональных последствий. Альтернативой панкреатэктомии являются атипичные операции на ПЖ, к которым мы относим паренхимосохраняющие (энуклеация, краевая резекция, капутокаудальная резекция, центральная резекция) и комбинированные (сочетание стандартных и паренхимосохраняющих).

12. При выполнении дистальной резекции ПЖ рекомендуется сохранять селезёнку, а при выполнении ПДР – привратник желудка, поскольку онкологических показаний к их хирургическому удалению при поражении ПЖ метастазами РП в большинстве случаев нет.

13. При сомнительной резектабельности панкреатических метастазов, обусловленной крупными размерами опухолевых узлов, рекомендуется решать вопрос в пользу операции, поскольку метастазы РП в ПЖ отличает высокая резектабельность, крайне низкая частота инвазии в магистральные сосуды и отсутствие влияния их размеров на показатели ОВ.

14. От лимфодиссекции при резекции ПЖ можно отказаться только при выполнении следующих условий: а) отсутствие поражения парапанкреатических лимфоузлов по данным предоперационного обследования и интраоперационной ревизии; б) наличие убедительной морфологической верификации метастазов РП, исключающей первичную экзокринную и нейроэндокринную природу опухоли ПЖ, когда частота поражения регионарных лимфоузлов высока.

15. От лимфодиссекции гепатодуоденальной связки при резекции печени по поводу метастазов РП можно отказаться при отсутствии поражения лимфоузлов этой зоны по данным предоперационного инструментального обследования и по данным интраоперационной ревизии.

16. Для устранения проявлений прогрессирования опухолевого процесса после операций на печени и ПЖ также рекомендуется использовать хирургический метод, если возможно выполнить радикальное вмешательство.

17. Во всех случаях операций на печени и ПЖ по поводу метастазов РП необходимо выполнять ИОУЗИ, которое является высокоинформативным в отношении определения количества и топике опухолевых узлов, взаимоотношений с сосудами и протоковыми структурами. Особое внимание при выполнении ИОУЗИ следует уделять исключению дополнительных очагов опухолевого роста в печени или ПЖ, которые могут быть не выявлены на дооперационном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО	— атипичная операция
АФП	— альфа-фетопротеин
БДА	— билиодигестивный анастомоз
ВБВ	— верхняя брыжеечная вена
ВБП	— выживаемость без прогрессирования
ВВ	— воротная вена
ГПП	— главный панкреатический проток
ДРПЖ	— дистальная резекция поджелудочной железы
ЛГГЭ	— левосторонняя гемигепатэктомия
Ме	— медиана
МКИ	— межквартильный интервал
МРТ	— магнитно-резонансная томография
мтс	— метастаз
н/д	— не достигнута
н/о	— не оценена
НЭ	— нефрэктомия
НЭО	— нейроэндокринная опухоль
ОВ	— общая выживаемость
ПАБ	— пункционная аспирационная биопсия
ПГГЭ	— правосторонняя гемигепатэктомия
п/о	— послеоперационный
ПДР	— панкреатодуоденальная резекция
ПДА	— панкреатикодигестивный анастомоз
ПКР	— почечно-клеточный рак
ПЖ	— поджелудочная железа
ПЭ	— панкреатэктомия
ПЭТ/КТ	— позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией
РКТ	— рентгеновская компьютерная томография

РП	— рак почки
РПГГЭ	— расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
РЛГГЭ	— расширенная левосторонняя гемигепатэктомия
РЧТА	— радиочастотная абляция
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
СКК	— сцинтиграфия костей скелета
ТИП	— тонкоигольная пункция
ТЭ	— тромбэктомия
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФТ	— фармакотерапия таргетными и иммуноонкологическими агентами
ХЛ	— хирургическое лечение
эндоУЗИ	— эндоскопическое УЗИ
ASA	— American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)
СА 19-9	— Cancer Antigen 19-9
t	— время
NCRNNLM	— non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Bray, F. 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: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, N 6. – P. 394 – 424.
- 2) Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 236 с.
- 3) Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. // М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 250 с.
- 4) Siegel, R.L. Cancer statistics. / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, N 1. – P. 7 – 30.
- 5) Scelo, G. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. / G. Scelo, T.L. Larose // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, N 36. – P. 3574 –3581.
- 6) Заридзе, Д.Г. Профилактика злокачественных новообразований. / Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т.4, №2. – С. 8 – 25.
- 7) Brierley, J.D. The TNM classification of malignant tumours, Eight Edition. / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind // Oxford: Wiley Blackwell. – 2017. – P. 272.
- 8) Thorstenson, A. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005–2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. / A. Thorstenson, M. Bergman, A.H. Scherman-Plogell et al. // Scandinavian Journal of Urology. – 2014. – Vol. 48, N 3. – P. 231–238.
- 9) Заридзе, Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака почки. / Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, №3. – С. 107 – 119.

- 10) Haas, N.B. Hereditary kidney cancer syndromes. / N.B. Haas, K.L. Nathanson // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2014. – Т. 21, N1. – С. 81 – 90.
- 11) Заридзе, Д.Г. Прогностическая роль экспрессии маркера PBRM1 при светлоклеточном раке почки. / Д.Г. Заридзе, Н.Н. Мазуренко, С.Д. Бежанова и др. // *Онкоурология*. – 2019. – Т. 15, №1. – С. 23 – 31.
- 12) Носов, А.К. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге. / А.К. Носов, П.А. Лушина // *Сибирский онкологический журнал*. – 2017. – Т. 16, №5. – С. 95 – 103.
- 13) Thelen, A. Liver Resection for Metastases from Renal Cell Carcinoma. / A. Thelen, S. Jonas, C. Benckert et al. // *World Journal of Surgery*. – 2007. – Vol. 31, N4. – P. 802 – 807.
- 14) Lehner, F. Leberresektion bei nicht kolorektalen, nicht neuroendokrinen Lebermetastasen – ist die Resektion im Rahmen des „onkochirurgischen“ Therapiekonzeptes gerechtfertigt? / F. Lehner, W. Ramackers, H. Bektas et al. // *Zentralblatt Für Chirurgie*. – 2009. – Vol. 134, N5. – P. 430 – 436.
- 15) Патютко, Ю.И. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: диагностика и лечение. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак и др. // *Вестник хир. гастроэнтерологии*. – 2007. – №2. – С. 5 – 12.
- 16) Кригер, А.Г. Метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу. / А.Г. Кригер, О.В. Паклина, А.В. Кочатков и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2012. – № 9. – С. 26-31.
- 17) Сетдикова, Г.Р. Вторичные опухоли поджелудочной железы: описание случаев и обзор литературы. / Г.Р. Сетдикова, О.В. Паклина, Д.Л. Ротин // *Злокачественные опухоли*. – 2014. – №2. – С. 11 – 23.
- 18) Шатверян, Г.А. Изолированные метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу. / Г.А. Шатверян, Н.К. Чардаров, Н.Н. Багмет и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – №12. – С. 36 – 40.
- 19) Maldazys, J.D. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. / J.D. Maldazys, J.V. deKernion. // *J Urol*. – 1986. – Vol. 136, N2. – P. 376 – 379.

- 20) McNichols, D.W. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. / D.W. McNichols, J.W. Segura, J.H. DeWeerd // J Urol. – 1981. – Vol. 126, N1. – P. 17 – 23.
- 21) Motzer, R.J. Renal-cell carcinoma. / R.J. Motzer, N.H. Bander, D.M. Nanus // NEngl J Med. – 1996. – Vol. 335, N12. – P. 865 – 875.
- 22) Karam, J.A. Metastasectomy After Targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. / J.A. Karam, B.I. Rini, L. Varella et al. // The Journal of Urology. – 2011. – Vol. 185, N2. – P. 439 – 444.
- 23) Palmowski, M. Metastasis to the Pancreas: Characterization by Morphology and Contrast Enhancement Features on CT and MRI. / M. Palmowski, N. Hacke, S. Satzl et al. // Pancreatology. – 2008. – Vol. 8, N2. – P. 199 – 203.
- 24) Amato, R.J. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: arandomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. / R.J. Amato, R.E. Hawkins, H.L. Kaufman et al. // Clin Cancer Res. – 2010. – Vol. 16, N22. – P. 5539 – 5547.
- 25) Hartmann, J.T. Chemotherapy for renal cell carcinoma. / J.T. Hartmann, C. Bokemeyer. // Anticancer Res. – 1999. – Vol. 19, N2. – P. 1541 – 1543.
- 26) Papac, R. J. Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen. / R.J. Papac, M.F. Keohane. // European Journal of Cancer. – 1993. – Vol. 29, N7, 997 – 999.
- 27) Bianchi, M. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. / M. Bianchi, M. Sun, C. Jeldres et al. //Ann Oncol. – 2012. – Vol. 23, N4. – P. 973 – 980.
- 28) Brufau, B.P. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT. / B.P. Brufau, C.S. Cerqueda, L.B. Villalba et al. // RadioGraphics. – 2013. – Vol. 33, N6. – P. 1691 – 1716.
- 29) Sandock, D.S. A new protocol for the follow up of renal cell carcinoma based on pathological stage. / D.S. Sandock, A.D. Seftel, M.I. Resnick // J Urol. – 1995. – Vol. 154, N1. – P. 28 – 31.

- 30) Staehler, M.D. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. / M.D. Staehler, J. Kruse, N. Haseke et al. // World Journal of Urology. – 2010. – Vol. 28, N4. – P. 543 – 547.
- 31) McDermott, D.F. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. / D.F. McDermott // Cancer. – 2009. – Vol. 115, N10. – P. 2298 – 2305.
- 32) Flanigan, R.C. Metastatic renal cell carcinoma. / R.C. Flanigan, S.C. Campbell, J.I. Clark et al. // Curr Treat Options Oncol. – 2003. – N4. – P. 385 – 390.
- 33) Swanson, D.A. Surgery for metastases of renal cell carcinoma. / D.A. Swanson // Scand J Surg. – 2004. – Vol. 93, N3. – P. 150 – 155.
- 34) Heng, D.Y. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. / D.Y. Heng, W. Xie, M.M. Regan et al. // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, N2. – P. 141 – 148.
- 35) Motzer, R.J. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. / R.J. Motzer, T.E. Hutson, P. Tomczak et al. // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27, N22. – P. 3584 – 3590.
- 36) Motzer, R.J. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. / R.J. Motzer, C.H. Barrios, T.M. Kim et al. // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32, N35. – P. 2765 – 2772.
- 37) Corwin, M.T. Renal cell carcinoma metastases to the pancreas: Value of arterial phase imaging at MDCT. / M.T. Corwin, R. Lamba, M. Wilson // Acta Radiologica. – 2013. – Vol. 54, N3. – P. 349 – 354.
- 38) Motzer, R.J. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open label, multicentre trial. / R.J. Motzer, T.E. Hutson, H. Glen et al. // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, N15. – P. 1473 – 1482.

39) Motzer, R.J. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. / R.J. Motzer, E. Jonasch, N. Agarwal. // J Natl Compr Canc Netw. –2017. – Vol. 15, N6. – P. 804 – 834.

40) Escudier, B. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27, N5. – P. 58 – 68.

41) Носов, Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. / Д.А. Носов, М.И. Волкова, О.А. Гладков и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. 8. – С. 440 – 446.

42) Santoni, M. 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, N6. – P. 2094 – 2100.

43) Oudard, S. Sequencing of therapeutic agents in the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on mechanism of action. / S. Oudard, A. Ravaud, B. Escudier // Ann Urol. – 2010. – N1. – P. 19 – 27.

44) Rini, B.I. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. / B.I. Rini, B. Escudier, P. Tomczak et al. // Lancet. – 2011. – Vol. 378, N 9807. – P. 1931 – 1939.

45) Motzer, R.J. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. / R.J. Motzer, B. Escudier, S. Oudard et al. // Lancet. – 2008. – Vol. 372, N 9637. – P. 449 – 456.

46) Aloia, T.A. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience. / T.A. Aloia, R. Adam, D. Azoulay et al. // HPB (Oxford). – 2006. – Vol. 8, N2. – P. 100 – 105.

47) Motzer, R.J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. / R.J. Motzer, M. Mazumdar, J. Bacik et al. // J Clin Oncol. – 199. – Vol. 17, N8. – P. 2530 – 2540.

- 48) Dineen, M.K. Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. / M.K. Dineen, R.D. Pastore, L.J. Emrich et al. // J Urol. – 1988. – Vol. 140, N2. – P. 277 – 279.
- 49) Ruys, A. T. Surgical Treatment of Renal Cell Cancer Liver Metastases: A Population-Based Study. / A.T. Ruys, P.J. Tanis, N.D. Iris et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2011. – Vol. 18, N7. – P. 1932 – 1938.
- 50) Peter, L. Molecular Imaging of Late Somatostatin Receptor – Positive Metastases of Renal Cell Carcinoma in the Pancreas by ⁶⁸Ga DOTATOC PET/CT. / L. Peter, J. Sanger, M. Hommann // Clinical Nuclear Medicine. – 2014. – Vol. 39, N8. – P. 713 – 716.
- 51) Moletta, L. Pancreatic Secondary Lesions from Renal Cell Carcinoma. / L. Moletta, A.C. Milanetto, V. Vincenzi et al. // World Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 38, N11. – P. 3002 – 3006.
- 52) Sikka, A. Magnetic resonance imaging of pancreatic metastases from renal cell carcinoma. / A. Sikka, S.Z. Adam, C. Wood et al. // Clinical Imaging. – 2015. – Vol. 39, N6. – P. 945 – 953.
- 53) Kim, S.H. A Retrospective Analysis of the Impact of Metastasectomy on Prognostic Survival According to Metastatic Organs in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. / S.H. Kim, W.S. Park, B. Park et al. // Front. Oncol. – 2019. – N9. – P. 1 – 11.
- 54) Saitoh, H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. / H. Saitoh //Cancer. – 1981. –Vol. 48, N6. – P. 1487 – 1491.
- 55) Stief, C.G. Surgery for Metachronous Solitary Liver Metastases of Renal Cell Carcinoma. / C.G. Stief, J. Jahne, J.H. Hagemann et al. // The Journal of Urology. – 1997. – Vol. 158, N2. – P. 375 – 377.
- 56) Schmelzle, M. Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver: Resection as a promising tool in the palliative management. / M. Schmelzle, C.F. Eisenberger, J.S. Am Esch et al. // Langenbecks Arch Surg. –2010. – Vol. 395, N3. – P. 227 – 234.

- 57) Adam, R. Hepatic Resection for Noncolorectal Nonendocrine Liver Metastases Analysis of 1452 Patients and Development of a Prognostic Model. / R. Adam, L. Chiche, T. Aloia et al. // *Ann Surg* . – 2006. – Vol. 244, N4. – P. 524 – 535.
- 58) Valderrama-Trevino, A.I. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. / A.I. Valderrama-Trevino, B. Barrera-Mera, J.C. Ceballos-Villalva et al. // *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 7, N2. – P. 166 – 175.
- 59) Weiss, L. Liver metastases. / L. Weiss, H.A. Gilbert. – Boston, MA: GK Hall Medical Publishers, 1982. – P. 368.
- 60) Hess, K.R. Metastatic patterns in adenocarcinoma. / K.R. Hess, G.R. Varadhachary, S.H. Taylor et al. // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106, N7. – P. 1624 – 1633.
- 61) Матвеев, В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12. / Матвеев Всеволод Борисович. – М., 2002. – 198 с.
- 62) Clark, A. Liver metastasis: Microenvironments and ex-vivo models. / A. Clark, M. Bo, D.L. Taylor et al. // *Exp Biol Med*. – 2016. – Vol. 241, N15. P. – 1639 – 1652.
- 63) Naito, S. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. / S. Naito, N. Yamamoto, T. Takayama et al. // *Eur Urol*. – 2010. – Vol. 57, N2. – 317 – 325.
- 64) Shinohara, N. A new prognostic classification for overall survival in Asian patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. / N. Shinohara, K. Nonomura, T. Abe et al. // *Cancer Sci*. – 2012. – Vol. 103, N9. – P. 1695 – 1700.
- 65) Motzer, R.J. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. / R.J. Motzer, J. Bacik, B.A. Murphy et al. // *J Clin Oncol*. – 2002. – Vol. 20, N1. – P. 289 – 296.
- 66) Hatzaras, I. A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. / I. Hatzaras, A.L. Gleisner, C. Pulitano et al. // *HPB (Oxford)*. – 2012. – Vol. 14, N8. – P. 532 – 538.
- 67) Langan, R.C. Liver Directed Therapy for Renal Cell Carcinoma. / R.C. Langan, R.T. Ripley, J.L. Davis et al. // *Journal of Cancer*. – 2012. – 3, – P. 184 – 190.

68) Sano, K. Outcomes of 1639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis. / K. Sano, M. Yamamoto, T. Mimura et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2018. – Vol. 25, N11. – P. 465 – 475.

69) Ito, T. Analysis of Prognostic Factors in Pancreatic Metastases. / T. Ito, R. Takada, S. Omoto et al. // *Pancreas.* – 2018. – Vol. 47, N8. – P. 1033 – 1039.

70) Hau, H.M. The value of hepatic resection in metastatic renal cancer in the Era of Tyrosinkinase Inhibitor Therapy. / H.M. Hau, F. Thalmann, C. Lübbert et al. // *BMC Surgery.* – 2016. – Vol. 16, N1 – P. 1 – 13.

71) Ghavamian, R. Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Pancreas: Clinical and Radiological Features. / R. Ghavamian, K.A. Klein, D.H. Stephens et al. // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2000. – Vol. 75, N6. – P. 581 – 585.

72) Schiergens, T.S. Liver Resection for Non-colorectal Non-neuroendocrine Metastases: Where Do We Stand Today Compared to Colorectal Cancer? / T.S. Schiergens, J. Lüning, B.W. Renz et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – Vol. 20, N6. – P. 1163 – 1172.

73) Marudanayagam, R. Hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcomametastasis: a single-centre experience. / R. Marudanayagam, B. Sandhu, M.T. Perera et al. // *HPB.* – 2011. – N13. – P. 286 – 292.

74) Gilbert, C.M. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration if metastases to the pancreas: A study of 25 cases. / C.M. Gilbert, S.E. Monako, S.T. Cooper et al. // *Cytojournal.* – 2011. – N8. – P. 1 – 7.

75) Raptopoulos, V. Multiphase contrast-enhanced helical CT of liver metastases from renal cell carcinoma. / V. Raptopoulos, S.P. Blake, K. Weisinger et al. // *European Radiology.* – 2001. – Vol. 11, N12. – P. 2504 – 2509.

76) Sekulic, M. Pancreatic involvement by metastasizing neoplasms as determined by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: A clinicopathologic characterization. / M. Sekulic, K. Amin, T. Mettler et al. // *Diagnostic Cytopathology.* – 2017. – Vol. 45, N5. – P. 418 – 425.

77) Hajj, E.I. Endoscopic Ultrasound – Guided Biopsy of Pancreatic Metastases. / E.I. Hajj, I.I. LeBlanc, J.K. Sherman et al. // *Pancreas*. – 2013. – Vol. 42, N3. – P. 524 – 530.

78) Jenssen, E. A metastatic hypernephroma to the pancreas. / E. Jenssen // *Acta Chir Scand*. – 1952. – Vol. 104, N2. – P. 177 – 180.

79) Sellner, F. Isolated pancreatic metastases from renal cell carcinoma: an outcome of a special metastatic pathway or of specific tumor cell selection? / F. Sellner // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 2018. – Vol. 35, N3. – P. 91 – 102.

80) Konstantinidis, I.T. Metastatic Tumors in the Pancreas in the Modern Era. / I.T. Konstantinidis, A. Dursun, H. Zheng et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2010. – Vol. 211, N6. – P. 749 – 753.

81) Smith, A.L. Solid tumor metastases to the pancreas diagnosed by FNA: A single-institution experience and review of the literature. / A.L. Smith, S.I. Odronic, B.S. Springer et al. // *Cancer Cytopathology*. – 2015. – Vol. 123, N6. – P. 347 – 355.

82) Jain, Y. Is dual-phase abdominal CT necessary for the optimal detection of metastases from renal cell carcinoma? / Y. Jain, S. Liew, M.B. Taylor et al. // *Clinical Radiology*. – 2011. – Vol. 66, N11. – 2011. – P. 1055 – 1059.

83) Li, Y. Clinical diagnosis and detection of genetic mutations of pancreatic metastases: A report of four cases and review of the literature. / Y. Li, Z. Zhang, Y. Zhang et al. // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 14, N1. – P. 1017 – 1024.

84) Кучерявый, Ю.А. Метастатические (вторичные) опухоли поджелудочной железы. / Ю.А. Кучерявый, Д.Г. Давыдов, С.В.Петухова. // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. – 2015. – Т.2, №1. – С. 14 – 15.

85) Mecho, S. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: multidetector CT findings. / S. Mecho, S. Quiroga, H. Cuellar et al. // *Abdom Imaging*. 2009;34(3):385 – 389.

86) Adsay, N.V. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. / N.V. Adsay, A. Andea, O. Basturk et al. // *Virchows Archiv*. – 2004. – Vol. 444, N6. – P. 527 – 535.

- 87) Kimura, Y. Histopathological aspects of pancreatic metastases in renal cell carcinoma: does the mode of invasion permit limited resections? / Y. Kimura, Y. Keira, M. Imamura et al. // 2014. – Pancreat Disord Ther. – Vol. 4, N2. – P. 1 – 5.
- 88) Facy, O. Interest of intraoperative ultrasonography during pancreatectomy for metastatic renal cell carcinoma. / O. Facy, C. Angot, B. Guiu // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2013. – Vol. 37, N5. – P. 530 – 534.
- 89) Hellman S. Oligometastases. / S. Hellman, R.R. Weichselbaum // J Clin Oncol. – 1995. – Vol. 13, N1. – P. 8 – 10.
- 90) Weichselbaum, R.R. Oligometastases revisited. / R.R. Weichselbaum, S. Hellman // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 8, N6. – P. 378 – 382.
- 91) Lussier, Y.A. Oligo- and Polymetastatic Progression in Lung Metastasis(es) Patients Is Associated with Specific MicroRNAs. / Y.A. Lussier, N.N. Khodarev, K. Regan et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N12. – P. 1 – 11.
- 92) Palma, D.A. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. / D.A. Palma, J.K. Salama, S.S. Lo et al. // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 11, N9. – P. 549 – 557.
- 93) Grassi, P. Clinical Impact of Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. / P. Grassi, L. Doucet, P. Giglione et al. // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, N4. – P. 1 – 13.
- 94) Paiella, S. Central pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic lesions - A single-center retrospective analysis of 116 cases. / S. Paiella, M. De Pastena, F. Faustini et al. // European Journal of Surgical Oncology. – 2018. – Vol. 45, N5. – P. 788 – 792.
- 95) Tan, Z. Clinical efficacy of middle pancreatectomy contrasts distal pancreatectomy: a single-institution experience and review of literature. / Z. Tan, P. Chen, Z. Dong et al. // ANZ Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 89, N5. – P. 184 – 189.
- 96) Lv, A. Is Central Pancreatectomy Truly Recommendable? A 9-Year Single-Center Experience. Digestive Surgery. / A. Lv, H.-G. Qian, H. Qiu et al. // Dig Surg. – 2017. – Vol. 35, N6. – P. 532 – 538.

- 97) Reber, H.A. Middle Pancreatectomy: Why I Rarely Do It. / H.A. Reber // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – Vol. 11, N6. – P. 730 – 732.
- 98) Namasivayam, S. Imaging of liver metastases: MRI. / S. Namasivayam, D. Martin, S. Saini // *Cancer Imaging*, – 2007. – Vol. 7, N1. – P. 2 – 9.
- 99) Beger, H.G. Benign Tumors of the Pancreas – Radical Surgery Versus Parenchyma-Sparing Local Resection – the Challenge Facing Surgeons. / H.G. Beger // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2018. – Vol. 22, N3. – P. 562 – 566.
- 100) Endo, Y. A Retrospective Analysis of Preoperative Evaluation and Surgical Resection for Metastatic Tumors of the Pancreas. / Y. Endo, H. Noda, F. Watanabe et al. // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 10, N2, P. 251 – 257.
- 101) Benhaim, R. 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, N1. – P. 135 – 140.
- 102) Reddy, S. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. / S. Reddy, B.H. Edil, J.L. Cameron et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2008. – Vol. 15, N3. – P. 3199 – 3206.
- 103) Strobel, O. Survival Data Justifies Resection for Pancreatic Metastases. / O. Strobel, T. Hackert, W. Hartwig et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2009. – Vol. 16, N12. – P. 3340 – 3349.
- 104) Hiotis, S.P. Results after pancreatic resection for metastatic lesions. / S.P. Hiotis, D.S. Klimstra, K.C. Conlon et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2002. – Vol. 9, N7. – P. 675 – 679.
- 105) Soreide, J.A. Improving pancreas surgery over time: Performance factors related to transition of care and patient volume. / J.A. Soreide, O.M. Sandvik, K. Soreide. // *International Journal of Surgery*. – 2016. – N32. – P. 116 – 122.
- 106) Grassi, P. Prognostic role of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: results from an Italian center. / P. Grassi, E. Verzoni, L. Mariani et al. // *Clin Genitourin Cancer*. – 2013. – Vol. 11, N4. – P. 484 – 488.
- 107) Yamaguchi, H. Central pancreatectomy in portal annular pancreas for metastatic renal cell carcinoma: a case report. / H. Yamaguchi, Y. Kimura, M.

Nagayama et al. // World Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 17, N1. – P. 1 – 6.

108) Yazbek, T. The Place of Enucleation and Enucleo-Resection in the Treatment of Pancreatic Metastasis of Renal Cell Carcinoma. / T. Yazbek, B. Gayet // JOP. Journal of the Pancreas. – 2012. – Vol. 13, N4. – P. 433 – 438.

109) Bassi, C. 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. – Vol. 90, N5. – P. 555 – 559.

110) Sweeney, A.D. Value of pancreatic resection for cancer metastatic to the pancreas. / A.D. Sweeney, W.E. Fisher, M.F. Wu et al. // J Surg Res. – 2010. – Vol. 160, N2. – P. 268 – 276.

111) Ballarin, R. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. / R. Ballarin, M. Spaggiari, N. Cautero et al. // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, N43. – P. 4747 – 4756.

112) Tanis, P.J. 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. – Vol. 96, N6. – P. 579 – 592.

113) Zerbi, A. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? / A. Zerbi, E. Ortolano, G. Balzano et al. // Ann Surg Oncol. – 2008. – Vol. 15, N4. – P. 1161 – 1168.

114) Schwarz, L. Long-term Survival After Pancreatic Resection for Renal Cell Carcinoma Metastasis / L. Schwarz, A. Sauvanet, N. Regenet // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21, N12. – P. 4007 – 4013.

115) Yuasa, T. Clinical outcome of patients with pancreatic metastases from renal cell cancer. / T. Yuasa, N. Inoshita, A. Saiura et al. // BMC Cancer. – 2015. – N 15. – P. 1 – 6.

116) Sellner, F. 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. – Vol. 13, N1. – P. 75 – 85.

117) Reddy, S. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. / S. Reddy, C.L. Wolfgang // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, N3. – P. 287 – 293.

118) Rückert, F. Retrospective analysis of survival after resection of pancreatic renal cell carcinoma metastases. / F. Rückert, M. Distler, D. Ollmann et al. // *International Journal of Surgery.* – 2016. – Vol. 26. – P. 64 – 68.

119) Fikatas, P. Long-term survival after surgical treatment of renal cell carcinoma metastasis within the pancreas. / P. Fikatas, F. Klein, A. Andreou et al. // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36, N8. – P. 4273 – 4278

120) Sperti, C. Metastatic tumors to the pancreas: The role of surgery. / C. Sperti, L. Moletta, G. Patanè // *World J Gastrointest Oncol.* – 2014. – Vol. 6, N10. – P. 381 – 392.

121) Volk, A. Surgical Therapy of Intrapancreatic Metastasis from Renal Cell Carcinoma. / A. Volk, S. Kersting, R. Konopke et al. // *Pancreatology.* – 2009. – Vol. 9, N4. – P. 392 – 397.

122) Brozzetti, S. Unexpected Prolonged Survival After Extended and Emergent Resection of Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma. / S. Brozzetti, A.V. Sterpetti // *Journal of Gastrointestinal Cancer.* – 2019. – Vol. 50, N4. – P. 1055 – 1058.

123) Lee, S.-R. Long-Term Outcomes of 98 Surgically Resected Metastatic Tumors in the Pancreas. / S.-R. Lee, G. Gemenetzi, M. Cooper // *Annals of Surgical Oncology.* – 2016. – Vol. 24, N3. – P. 801 – 807.

124) Faure, J.P. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. / J.P. Faure, J.J. Tuech, J.P. Richer et al. // *J Urol.* – 2001. – Vol. 165, N1. – P. 20 – 22.

125) Tosoian, J.J. 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. // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2013. – Vol. 18, N3. – P. 542 – 548.

126) Brozzetti, S. Unexpected Prolonged Survival After Extended and Emergent Resection of Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma. / S. Brozzetti, A.V. Sterpetti // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2019. – Vol. 50, N4. – P. 1055 – 1058.

127) Thomas, A.Z. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. / A.Z. Thomas, M. Adibi, L.D. Borregales et al. // *Current Opinion in Urology*. – 2015. – Vol. 25, N5. – P. 381 – 389.

128) Gajendra, S. Metastatic renal cell carcinoma: an unusual cause of bleeding pancreatic mass. / S. Gajendra, R. Sachdev, I. Mohapatra et al. // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9, N9. – P. 15 – 17.

129) Sellner, F. 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. – Vol. 13, N1. – P. 75 – 85.

130) Singla, N. Pancreatic Tropism of Metastatic Renal Cell Carcinoma. / N. Singla, Z. Xie, Z. Zhang et al. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 5, N7. – P. 1 – 15.

131) Janzen, N.K. 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. // *Urologic Clinics of North America*. – 2003. – Vol. 30, N4. – P. 843 – 852.

132) Fahlbusch, T. Lipomatous pancreas facilitates late onset of renal cell carcinoma metastases. / T. Fahlbusch, A.M. Luu, C. Braumann et al. // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2020. – N 5. – P. 1 – 6.

133) Madkhali, A.A. Pancreatectomy for a secondary metastasis to the pancreas. / A.A. Madkhali, S. Shin, K.B. Song. Et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, N42. – P. 1 – 8.