

DOI: 10.16931/1995-5464.2017418-30

## Хирургия протокового рака поджелудочной железы

Патютко Ю.И.<sup>1</sup>, Котельников А.Г.<sup>1</sup>, Ястребова Е.В.<sup>3\*</sup>, Проскуряков И.С.<sup>1</sup>, Пономаренко А.А.<sup>4</sup>, Кудашкин Н.Е.<sup>1</sup>, Мороз Е.А.<sup>2</sup>, Поликарпова С.Б.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы,

<sup>2</sup> Отдел патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии лечебного факультета; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ “Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих” Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2, Российская Федерация

**Цель:** улучшение результатов лечения больных протоковым раком поджелудочной железы совершенствованием хирургического и применением адъювантного лечения.

**Материал и методы.** Оперировано 529 больных. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция выполнена на 85 пациентам, расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция – 7, стандартная модифицированная гастропанкреатодуоденальная резекция – 263, панкреатэктомия – 25, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы – 107, криодеструкция опухоли – 42. Резекция магистральных сосудов осуществлена 161 больному, адъювантное лечение – 335.

**Результаты.** Частота осложнений варьировала от 19% после криодеструкции опухоли до 100% после панкреатэктомии, летальность – от 2% после криодеструкции и дистальной субтотальной резекции железы до 12% после панкреатэктомии. Частота осложнений и летальность после стандартной модифицированной гастропанкреатодуоденальной резекции составили 54 и 6% соответственно. Стандартная модифицированная ГПДР с резекцией магистральных сосудов отличалась достоверно более высокими показателями кровопотери, продолжительности операции, осложнений, летальности. Наивысшие показатели выживаемости достигнуты при комбинированном лечении с адъювантной химиотерапией. В структуре комбинированного лечения лучшая выживаемость достигнута при адъювантной химиотерапии: пятилетняя выживаемость и медиана продолжительности жизни после стандартной модифицированной ГПДР с многокурсовой адъювантной химиотерапией составили  $21 \pm 4\%$  и 20 мес. Независимые факторы отдаленного прогноза: степень дифференцировки опухоли, гистологически доказанная инвазия сосудов, адъювантная химиотерапия.

**Заключение.** Практически у всех больных протоковым раком поджелудочной железы на этапе резекции органа есть метастазы в регионарных лимфоузлах, периневральная инвазия, а сама операция является микроскопически нерадикальной (R1). Необходимость сочетать резекцию органа с химиотерапией не имеет альтернативы.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, протоковая аденокарцинома, гастропанкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, дистальная субтотальная резекция, криодеструкция, комбинированное лечение, адъювантная радиотерапия, химиотерапия, выживаемость, прогноз.

**Ссылка для цитирования:** Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Ястребова Е.В., Проскуряков И.С., Пономаренко А.А., Кудашкин Н.Е., Мороз Е.А., Поликарпова С.Б. Хирургия протокового рака поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017; 22 (4): 18–30. DOI: 10.16931/1995-5464.2017418-30.

## Surgical Treatment of Pancreatic Cancer

Patyutko Yu.I.<sup>1</sup>, Kotel'nikov A.G.<sup>1</sup>, Yastrebova E.V.<sup>3\*</sup>, Proskuryakov I.S.<sup>1</sup>, Ponomarenko A.A.<sup>4</sup>, Kudashkin N.E.<sup>1</sup>, Moroz E.A.<sup>2</sup>, Polikarpova S.B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer,

<sup>2</sup> Department of Pathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Blokhin RCRC); 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

<sup>3</sup> Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>4</sup> Ryzhikh State Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya str., Moscow, 123423, Russian Federation

**Aim.** To improve the outcomes in patients with pancreatic cancer by improving of surgical techniques and adjuvant therapy administration.

**Material and Methods.** 529 pancreatic cancer patients underwent surgical treatment. Standard gastropancreaticoduodenectomy was performed in 85 patients, extended gastropancreaticoduodenectomy – in 7 cases, modified standard gastropancreaticoduodenectomy – in 263, pancreatectomy – in 25, distal pancreatectomy – in 107, cryodestruction of epy tumor in 42 patients. 161 (33%) patients underwent simultaneous resection of great vessels. Adjuvant therapy was carried out in 335 patients.

**Results.** Morbidity varied from 19% after cryodestruction up to 100% after pancreatectomy, while mortality was 2% after cryodestruction and distal pancreatectomy and 12% after pancreatectomy. Modified standard pancreaticoduodenectomy (GPDR) was followed by morbidity 54% and mortality 6%. GPDR with great vessels resection had significantly higher blood loss, time of surgery, morbidity and mortality. The highest rates of survival were achieved in case of adjuvant therapy. Herewith, adjuvant chemotherapy was associated with the most favorable survival: 5-year survival and median survival after modified standard GPDR followed by adjuvant chemotherapy were  $21 \pm 4\%$  and 20 months. Independent prognostic factors of overall survival were: low differentiated tumor, histologically confirmed vascular invasion, adjuvant chemotherapy.

**Conclusion.** Most of patients with pancreatic cancer undergoing pancreatectomy have metastases in lymph nodes, perineural invasion, while surgery is R1 resection. So, surgery followed by adjuvant chemotherapy is needed.

**Keywords:** *pancreas, pancreatic cancer, gastropancreaticoduodenectomy, pancreatectomy, distal pancreatectomy, cryodestruction, combined treatment, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, survival, prognosis.*

**For citation:** Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G., Yastrebova E.V., Proskuryakov I.S., Ponomarenko A.A., Kudashkin N.E., Moroz E.A., Polikarpova S.B. Surgical Treatment of Pancreatic Cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2017; 22 (4): 18–30. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2017418-30.

## Сведения об авторах [Authors info]

**Патютко Юрий Иванович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

**Котельников Алексей Геннадьевич** – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

**Ястребова Елена Вячеславовна** – аспирантка кафедры онкологии ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Проскуряков Илья Сергеевич** – аспирант хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

**Пономаренко Алексей Алексеевич** – канд. мед. наук, научный сотрудник хирургического отделения ФГБУ “ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих” Минздрава России.

**Кудашкин Николай Евгеньевич** – канд. мед. наук, научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

**Мороз Екатерина Анатольевна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

**Поликарпова Светлана Борисовна** – доктор мед. наук, профессор кафедры онкологии ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Для корреспонденции\*:** Ястребова Елена Вячеславовна – 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, комн. 1410, Российская Федерация. Тел.: 8-916-174-83-90. E-mail: alyona20.03@mail.ru

**Patyutko Yury Ivanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, Blokhin RCRC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Kotel'nikov Aleksey Gennad'evich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Leading Researcher in the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, N.N. Blokhin RCRC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Yastrebova Elena Vyacheslavovna** – Postgraduate Student, Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Proskuryakov Il'ya Sergeevich** – Postgraduate Student at the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, Blokhin RCRC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Ponomarenko Aleksey Alekseevich** – Cand. of Med. Sci., Researcher in the Surgical Department of Ryzhikh State Research Center of Coloproctology.

**Kudashkin Nikolay Evgen'evich** – Cand. of Med. Sci., Researcher at the Surgical Department of Pancreatic and Liver Cancer, Blokhin RCRC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Moroz Ekaterina Anatol'evna** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher at the Department of Pathology, Blokhin RCRC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Polikarpova Svetlana Borisovna** – Doct. of Med. Sci., Professor, Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**For correspondence\*:** Yastrebova Elena Vyacheslavovna – Off. 1410, 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-916-174-83-90. E-mail: alyona20.03@mail.ru

## ● Введение

Лечение больных протоковым раком поджелудочной железы (ПЖ) характеризуется чрезвычайной трудоемкостью, высокими экономическими затратами и низкими показателями выживаемости. По данным ВОЗ, среди больных раком всех локализаций, переживших пятилетний рубеж вне зависимости от характера лечения, доля больных раком ПЖ составляет всего 0,7% – самый низкий показатель [1, 2]. Хирургическое лечение включает гастропанкреатодуоденальную резекцию (ГПДР) и ее варианты, панкреатэктомию (ПЭ), дистальную субтотальную резекцию ПЖ (ДСРПЖ), криодеструкцию опухоли.

## ● Материал и методы

Аналізу подвергли результаты лечения 529 больных. Наиболее многочисленная группа – 263 пациента (III группа), перенесшие стандарт-

ную модифицированную ГПДР (СМ ГПДР). СМ ГПДР отличается от расширенной сохранением фасциально-клетчаточного футляра верхней брыжеечной артерии по ее левой полуокружности, не производится парааортальная лимфаденэктомия. Стандартная ГПДР выполнена в 85 наблюдениях (I группа), расширенная ГПДР (РГПДР) – в 7 (II группа), ПЭ – в 25 (IV группа), ДСРПЖ – в 107 (V группа), криодеструкция – в 42 (VI группа). Основные характеристики оперированных больных представлены в табл. 1 и 2.

Оценка однородности сравниваемых групп проведена непараметрическим методом множественного дисперсионного анализа с поправкой Бонферонни. Вероятность ошибки менее 5% – только при критерии чувствительности  $p \leq 0,008$ . Представленные группы больных, перенесших различные операции по поводу протокового рака ПЖ, не являются однородными по возрасту,

**Таблица 1.** Характеристика оперированных пациентов

Показатель	Группа больных					
	I	II	III	IV	V	VI
Число мужчин, абс. (%)	50 (59)	4 (57)	140 (53)	11 (44)	39 (36)	20 (48)
Число женщин, абс. (%)	35 (41)	3 (43)	123 (47)	14 (56)	68 (64)	22 (52)
Средний возраст, лет	57	55	59	59	62	59
Средняя кровопотеря, мл	1500	3000	1200	2000	1300	350
Средняя продолжительность операции, мин	270	270	250	300	180	112

**Таблица 2.** Анализируемые показатели

Показатель	Число наблюдений, абс. (%)					
	I	II	III	IV	V	VI
Опухоль $\leq 2$ см	13 (15)	2 (29)	24 (9)	–	–	–
Опухоль 2,1–4 см	46 (54)	3 (43)	156 (59)	7 (28)	31 (29)	2 (5)
Опухоль $> 4$ см	26 (31)	2 (28)	83 (32)	18 (72)	76 (71)	40 (95)
Дифференцировка G1 и G2	53 (62)	3 (43)	208 (79)	17 (68)	84 (78)	36 (86)
Дифференцировка G3 и G4	32 (38)	4 (57)	55 (21)	8 (32)	23 (22)	6 (14)
Опухоль T1 и T2	–	–	20 (8)	2 (8)	10 (9)	1 (2)
Опухоль T3 и T4	85 (100)	7 (100)	243 (92)	23 (92)	97 (91)	41 (98)
Перинеуральная инвазия	85 (100)	7 (100)	245 (93)	22 (88)	81 (76)	–
Инвазия вены	23 (27)	3 (43)	62 (24)	13 (52)	22 (21)	17 (40)
Инвазия чревного ствола	–	–	–	–	15 (17)	27 (64)
Метастазы N1	19 (22)	7 (100)	184 (70)	12 (48)	41 (38)	27 (64)
Метастазы N2	2 (2)	4 (57)	9 (3)	–	–	–
Операция R1	52 (61)	7 (100)	196 (75)	21 (84)	52 (49)	42 (100)
Резекция ВВ/ВБВ:	27 (32)	3 (43)	80 (30)	16 (64)	27 (25)	–
– с инвазией сосудов	23	2	62	13	22	–
– без инвазии сосудов	4	1	18	3	5	–
Резекция чревного ствола и ОПА:	–	–	1 (0,4)	–	19 (18)	–
– с инвазией сосудов	–	–	–	–	14	–
– без инвазии сосудов	–	–	1	–	5	–
Резекция смежных органов	2 (2)	–	28 (11)	–	45 (42)	–
Пакреатоюноанастомоз	14 (16)	–	8 (3)	–	–	–
Панкреатикоюноанастомоз	32 (38)	5 (71)	68 (26)	–	–	–
Панкреатикогастроанастомоз	29 (34)	2 (29)	186 (71)	–	–	–
«Наглухо»	10 (12)	–	1 (0,4)	–	–	–
Адьювантная радиотерапия	28 (33)	–	16 (6)	–	12 (11)	6 (14)
Адьювантная химиотерапия	–	–	174 (66)	17 (68)	67 (63)	15 (36)

*Примечание:* ОПА – общая печеночная артерия; ВВ – воротная вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена.

размерам опухоли, степени дифференцировки, инвазии сосудов, частоте резекции прилежащих сосудов и смежных органов, интраоперационной кровопотере, продолжительности операции, адъювантному лечению. Что касается частоты метастазов в лимфоузлах, периневральной инвазии и резидуальной опухоли (R), то статистически определяемые различия по этим параметрам ( $p \leq 0,008$ ) являются кажущимися. Результаты углубленного, особенно тщательного патолого-анатомического исследования удаленных препаратов в последние годы свидетельствуют о действительной частоте экстрапанкреатической и интрапанкреатической периневральной инвазии, метастазов в регионарных лимфоузлах и частоте микроскопически нерадикальной операции (R1), близкой к 100%.

Адъювантную радиотерапию проводили в виде дистанционного лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного метастазирования пролонгированным курсом в режиме мелкого фракционирования дозы 5 раз в неделю до СОД 40–50 Гр. Использовали сочетанное тормозное излучение с энергией 18–25 МэВ и лучевое воздействие электронами с энергией 17–20 МэВ продольным методом.

Адъювантную химиотерапию проводили гем-цитабином 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 30 мин на 1, 8 и 15-й день, 28-дневный цикл, всего 6 циклов.

### ● Результаты

Непосредственные результаты операций по поводу протокового рака ПЖ представлены в табл. 3.

Для оценки однородности групп по осложнениям использован непараметрический метод дисперсионного анализа множественного сравнения с поправкой Бонферонни. Различия между группами достоверны, т.е. группы разнородны при  $p \leq 0,008$ . Минимальный уровень осложнений отмечен в группе криодеструкции опухоли – 19%, что достоверно меньше, чем в группе ДСРПЖ. Различия между группами по летальности недостоверны. При сравнении частоты отдельных осложнений достоверные различия между группами отмечены только для следующих осложнений. Более часто отмечали кровотечение из острых язв желудочно-кишечного тракта во II группе после расширенной ГПДР по сравнению с другими группами оперированных, была выше частота панкреатического свища –

Таблица 3. Непосредственные результаты операций

Показатель	Число наблюдений, абс. (%)					
	I	II	III	IV	V	VI
Число осложнений	42 (49)	6 (86)	143 (54)	25 (100)	50 (47)	8 (19)
Число летальных исходов	9 (11)	–	16 (6)	3 (12)	2 (2)	1 (2)
Несостоятельность ПДА	6 (7)	1 (14)	17 (6)	–	–	–
Несостоятельность БДА	4 (5)	1 (14)	24 (9)	2 (8)	–	–
Панкреонекроз	2 (2)	–	13 (5)	–	2 (2)	–
Кровотечение из зоны операции	5 (6)	1 (14)	11 (4)	2 (8)	3 (3)	–
Кровотечение из язв ЖКТ	8 (9)	3 (43)	21 (8)	–	1 (1)	1 (2)
Кишечный свищ	3 (4)	1 (14)	5 (2)	–	–	–
Панкреатический свищ	3 (4)	–	14 (5)	–	30 (28)	1 (2)
Диарея	1 (1)	5 (71)	4 (2)	–	6 (6)	1 (2)
Пневмония	11 (13)	1 (14)	15 (6)	4 (16)	6 (6)	–
Гастростаз	–	–	43 (16)	2 (8)	–	–
Мезентериальный тромбоз	–	–	3 (1)	1 (4)	2 (2)	–
Внутрибрюшной абсцесс	16 (19)	2 (29)	13 (5)	1 (4)	11 (10)	1 (2)
Сахарный диабет	1 (1)	–	4 (2)	25 (100)	3 (3)	–
Причина летальных исходов						
Панкреонекроз	2 (2)	–	3 (1)	–	–	–
Кровотечение из зоны операции	2 (2)	–	1 (0,5)	1 (4)	1 (1)	–
Сепсис	1 (1)	–	4 (2)	1 (4)	1 (1)	–
Мезентериальный тромбоз	–	–	2 (1)	1 (4)	–	–
Кровотечение из язв ЖКТ	–	–	1 (0,5)	–	–	1 (2)
Инфаркт миокарда	1 (1)	–	1 (0,5)	–	–	–
ТЭЛА	2 (2)	–	1 (0,5)	–	–	–
Острая ССН	1 (1)	–	2 (1)	–	–	–
ППН	–	–	2 (1)	–	–	–

Примечание: ПДА – панкреатодигестивный анастомоз; БДА – билиодигестивный анастомоз; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ССН – сердечно-сосудистая недостаточность; ППН – печеночно-почечная недостаточность.

в V группе, послеоперационной диареи – во II группе, гастростаза – в III группе, внутрибрюшного абсцесса – в I группе, сахарного диабета – в IV группе.

При анализе причин летальных исходов во всех группах обращает внимание следующий факт: причиной смерти 55% больных являются осложнения в культе ПЖ. Превалирующей причиной летальности является сепсис, обусловленный несостоятельностью панкреатикодигестивного и билиодигестивного соустья. Далее с убывающей частотой регистрировали тромбоэмболию легочной артерии, сердечно-сосудистые осложнения и печеночно-почечную недостаточность, не связанную с сепсисом, тромбоз брыжеечных сосудов и кровотечение из острых язв желудочно-кишечного тракта.

Резекция сосудов выполнена в 161 наблюдении. Из 35 больных с резекцией магистральных сосудов в группе ДСРПЖ 19 выполнена резекция чревного ствола и общей печеночной артерии. Из числа последних 15 больным ангиопластику не осуществляли. Данные об уровне интраоперационной кровопотери, продолжительности операции, осложнениях и летальности в зависимости от резекции сосудов представлены в табл. 4–6.

Здесь и ниже сравнение осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни (U) и теста  $\chi^2$  (с поправкой Йейтса). Различия достоверны при  $p \leq 0,05$ , т.е. при вероятности ошибки не более 5%. Как следует из приведенных данных, показатели кровопотери, продолжительности операции, уровня осложнений и летальности в группе с резекцией сосудов достоверно превышали таковые в группе аналогичной операции без резекции прилежащих магистральных сосудов.

Несмотря на достоверно больший объем интраоперационной кровопотери и большую продолжительность операции в группе ДСРПЖ с резекцией сосудов, уровень осложнений и летальности между группами достоверно не различался.

Показатели общей выживаемости после всех видов ГПДР с резекцией прилежащих магистральных сосудов при подозрении на их инвазию, но без гистологического подтверждения инвазии сосудов (пятилетняя –  $17 \pm 8\%$ , медиана – 23 мес) статистически достоверно превосходят результаты перенесших ГПДР с резекцией сосудов, у которых инвазию сосудов подтвердили гистологически (пятилетняя –  $11 \pm 4\%$ , медиана – 11 мес) ( $p = 0,04$ ). Сводные данные о показателях выживаемости больных протоковым

**Таблица 4.** Характеристика СМ ГПДР с резекцией и без резекции сосудов

Показатель	Группа больных		<i>p</i>
	С резекцией сосудов ( <i>n</i> = 80)	Без резекции сосудов ( <i>n</i> = 183)	
Средняя кровопотеря, мл (квартили)	2000 (1200, 3350)	1200 (800, 1850)	0,00001
Средняя продолжительность операции, мин (квартили)	280 (240, 330)	240 (210, 300)	0,00002
Число осложнений, абс. (%)	55 (69)	99 (50)	0,005
Число летальных исходов, абс. (%)	10 (12,5)	8 (4)	0,01

**Таблица 5.** Характеристика ПЭ с резекцией и без резекции сосудов

Показатель	Группа больных		<i>p</i>
	С резекцией сосудов ( <i>n</i> = 16)	Без резекции сосудов ( <i>n</i> = 9)	
Средняя кровопотеря, мл (квартили)	2000 (1900, 3000)	2100 (1900, 2450)	1,0
Средняя продолжительность операции, мин (квартили)	300 (240, 330)	260 (210, 300)	1,0
Число осложнений, абс. (%)	8 (50)	4 (44)	0,7
Число летальных исходов, абс. (%)	2 (13)	–	0,8

**Таблица 6.** Характеристика ДСРПЖ с резекцией и без резекции сосудов

Показатель	Группа больных		<i>p</i>
	С резекцией сосудов ( <i>n</i> = 35)	Без резекции сосудов ( <i>n</i> = 72)	
Кровопотеря, мл (квартили)	1600 (1200, 2000)	1150 (645, 1600)	0,003
Продолжительность операции, мин (квартили)	185 (170, 220)	160 (140, 190)	0,007
Число осложнений, абс. (%)	17 (49)	33 (46)	0,5
Число летальных исходов, абс. (%)	1 (3)	1 (1)	0,8

раком ПЖ после различных видов хирургического и комбинированного лечения с адъювантной терапией представлены в табл. 7.

Прежде чем представить сравнительный анализ показателей выживаемости при конкретных видах лечения, целесообразно сравнить выживаемость между группами больных, перенесших однотипные резекции ПЖ без адъювантного лечения и с адъювантным лечением вне зависимости от характера адъювантного лечения. Так, показатели выживаемости после комбинированного лечения в виде любой ГПДР и ПЭ с адъювантной терапией были наивысшими: однолетняя –  $72 \pm 3\%$ , трехлетняя –  $27 \pm 3\%$ , пятилетняя –  $16 \pm 3\%$ , медиана – 18 мес. Выживаемость после ГПДР и ПЭ без адъювантного лечения: однолетняя –  $45 \pm 4\%$ , трехлетняя –  $11 \pm 3\%$ , пятилетняя –  $7 \pm 3\%$ , медиана – 10 мес, различия статистически достоверны ( $p = 0,000001$ ). Показатели выживаемости при комбинированном лечении по поводу протокового рака тела и хвоста ПЖ в виде ДСРПЖ с адъювантной терапией составили: однолетняя –  $63 \pm 6\%$ , трехлетняя –  $26 \pm 6\%$ , пятилетняя –  $12 \pm 5\%$ , медиана – 16 мес, что статистически достоверно превосходит показатели выживаемости после хирургического лечения в виде ДСРПЖ без адъювантной терапии: однолетняя –  $37 \pm 9\%$ , трехлетняя –  $21 \pm 8\%$ , пятилетняя –  $7 \pm 6\%$ , медиана – 8 мес ( $p = 0,001$ ). Показатели выживаемости после криодеструкции рака тела и хвоста ПЖ с адъювантным лечением: однолетняя –  $29 \pm 9\%$ , медиана – 9 мес, что статистически достоверно превосходит результаты криодеструкции без

адъювантного лечения: однолетняя –  $10 \pm 7\%$ , медиана – 6 мес ( $p = 0,02$ ).

Как следует из табл. 7, наивысшие показатели выживаемости достигнуты после комбинированного лечения в виде СМ ГПДР и адъювантной химиотерапии: пятилетняя –  $21 \pm 4\%$ , медиана – 20 мес, что статистически достоверно превосходит показатели выживаемости как после указанной операции ( $p = 0,002$ ), так и после комбинированного лечения в виде СМ ГПДР с адъювантной радиотерапией ( $p = 0,017$ ).

Показатели выживаемости после ПЭ с адъювантной химиотерапией: однолетняя выживаемость –  $74 \pm 11\%$ , трехлетняя –  $22 \pm 13\%$ , пятилетняя выживаемость не достигнута, медиана – 18 мес, что статистически достоверно больше показателей выживаемости после хирургического лечения в виде указанной операции ( $p = 0,018$ ).

Комбинированное лечение в виде ДСРПЖ с адъювантной химиотерапией обуславливает наивысшие показатели выживаемости: пятилетняя –  $16 \pm 6\%$ , медиана – 19 мес, что статистически достоверно больше показателей выживаемости после хирургического лечения в виде указанной операции ( $p = 0,0005$ ) и комбинированного лечения в виде ДСРПЖ с адъювантной радиотерапией ( $p = 0,02$ ).

Данные о факторах, потенциально влияющих на отдаленную выживаемость, представлены в табл. 8.

Независимая прогностическая роль в многофакторном анализе подтверждена только для степени дифференцировки опухоли, инвазии сосудов, адъювантной химиотерапии.

**Таблица 7.** Выживаемость после хирургического и комбинированного лечения

Вид лечения	Выживаемость, М ± m (%)			Медиана выживаемости, мес
	однолетняя	трехлетняя	пятилетняя	
Хирургическое лечение				
ГПДР	37 ± 6	6 ± 3	2 ± 1	7
РГПДР	33 ± 19	17 ± 15	16 ± 15	7
СМ ГПДР	53 ± 6	15 ± 6	10 ± 6	13
ПЭ	16 ± 14	–	–	7,4
ДСРПЖ	37 ± 9	21 ± 8	8 ± 7	8
Криодеструкция	8 ± 7	–	–	6
Комбинированное лечение				
ГПДР и радиотерапия	64 ± 9	11 ± 6	3 ± 2	13
СМ ГПДР и радиотерапия	67 ± 12	20 ± 11	9 ± 8	13
СМ ГПДР и химиотерапия	73 ± 4	31 ± 4	21 ± 4	20
ПЭ и химиотерапия	74 ± 11	22 ± 13	–	18
ДСРПЖ и радиотерапия	54 ± 15	–	–	12
ДСРПЖ и химиотерапия	63 ± 7	31 ± 7	16 ± 6	19
Криодеструкция и радиотерапия	17 ± 15	–	–	8
Криодеструкция и химиотерапия	33 ± 12	–	–	10

Таблица 8. Факторы отдаленного прогноза больных протоковым раком ПЖ

Фактор	Однофакторный анализ ( <i>p</i> )	Многофакторный анализ ( <i>p</i> )
Пол	0,29	—
Возраст	0,39	—
Степень дифференцировки опухоли	0,004	0,008
Категория Т опухоли	0,09	—
Категория N опухоли	0,5	—
Размеры опухоли	0,15	—
Перинеуральная инвазия	0,01	0,09
Инвазия сосудов (вены/артерии)	0,0001	0,01
Инвазия чревного ствола	0,00001	0,08
Характер операции	0,04	0,09
Резекция смежных органов	0,2	—
Адьювантная радиотерапия	0,08	—
Адьювантная химиотерапия	0,000001	0,00001
Резидуальная опухоль (R)	0,8	—
Продолжительность операции	0,04	0,6
Объем потери крови	0,008	0,8
Резекция сосудов	0,6	—
Резекция артерий	0,06	—
Обработка ПЖ	0,6	—
Послеоперационные осложнения	0,3	—

## ● Обсуждение

Современным стандартом в хирургии протокового рака головки ПЖ является открытая операция. Преимущества лапароскопической панкреатодуоденальной резекции представляются сомнительными [3, 4]. Ведущим фактором, определяющим переносимость больными проксимальной резекции ПЖ, справедливо считают обработку культи ПЖ и формирование анастомоза между ПЖ и пищеварительным трактом. Вторым по важности фактором, влияющим на непосредственные результаты операции, является резекция и пластика вовлеченных в опухоль магистральных сосудов.

Целесообразность формирования анастомоза между ПЖ и пищеварительным трактом у всех без исключения больных обсуждают ввиду устойчивого сохранения панкреонекроза. В этой связи предлагают профилактическую ПЭ при нефиброзированной культе ПЖ и узком протоке ПЖ [5]. Допуская исключения, стандартом следует считать формирование панкреатико- или панкреатодигестивного анастомоза. При этом развитие осложнений в культе ПЖ и панкреатикодигестивном анастомозе считаем следствием тактической или технологической ошибки. Экстирпация культи ПЖ с лечебной целью при панкреонекрозе или аррозивном кровотечении может оказаться спасительной.

Частота несостоятельности анастомоза между ПЖ и пищеварительным трактом не превышает 12%. Частота панкреонекроза, несостоятельности панкреатикодигестивного анастомоза и панкреатических свищей достоверно меньше после

ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ по сравнению с аналогичной операцией по поводу рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Очевидно, только при достижении приемлемых непосредственных результатов операции возможно сосредоточиться на поиске путей улучшения отдаленной выживаемости. Таких путей два: разработка вариантов ПДР, обеспечивающих наиболее продолжительный безрецидивный период, и разработка комбинированного лечения.

Имея в виду профилактику локорегионарного рецидива как главную задачу, которую решают с помощью операции, важнейшим является выбор объема вмешательства, который в свою очередь имеет две основных составляющих — это выбор объема так называемой лимфо- и нейродиссекции и резекция прилежащих крупных сосудов.

**Стандартная ГПДР** подразумевает удаление следующих групп лимфоузлов: перипилорические лимфоузлы, вокруг общего желчного протока, по верхнему краю головки ПЖ, по нижнему краю головки железы, передние панкреатодуоденальные, задние панкреатодуоденальные, лимфоузлы позади верхней брыжеечной вены [6]. При ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ частота резекций сосудов варьирует от 21 до 89%, в среднем — 26%, при левосторонней резекции ПЖ в среднем — 35% [7, 8]. Средняя продолжительность открытой стандартной ГПДР варьирует от 4 до 6,5 ч, сопровождается объемом кровопотери от 450 до 3000 мл. Продолжительность операции и объем кровопо-

тери всегда больше в сериях больных с резекцией прилежащих магистральных сосудов [7, 9–13].

Выполнение так называемой профилактической резекции магистральных сосудов без их гистологически подтвержденной инвазии увеличивает риск осложнений по сравнению с группой без резекции сосудов, хотя небезосновательны данные, отмечающие у таких больных больший безрецидивный период и более высокие показатели выживаемости [14–16]. Формирование панкреато- или панкреатикодигестивного и гепатикоюноанастомоза осуществляют в соответствии с принципами прецизионной хирургической техники [17]. Стандартная ГПДР сопровождается частотой осложнений 31–70%. Уровень послеоперационной летальности варьирует от 3 до 9%, в 50% наблюдений она связана с осложнениями в культе ПЖ. Другая половина приходится на острые сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения. При резекции сосудов у половины умерших причина летальности – тромбоз сосудов [8, 11]. Важнейшим критерием непосредственных результатов ГПДР является частота несостоятельности панкреатикодигестивного анастомоза, которая составляет 6% при протоковом раке головки ПЖ в клиниках, в которых систематически выполняют ГПДР [18]. Частота несостоятельности билиодигестивного соустья не превышает 10%. Показатели пятилетней выживаемости после стандартной ГПДР без адьювантного лечения – не более 10%, медиана продолжительности жизни – 11–22 мес [19–23].

**РГПДР** подразумевает удаление, помимо указанных, следующих групп лимфоузлов: вокруг трубчатых структур проксимального отдела печеночно-двенадцатиперстной связки, вокруг чревного ствола, по левой полуокружности верхней брыжеечной артерии, вокруг средних толстокишечных сосудов, парааортальных лимфоузлов от уровня чревного ствола вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу и от ворот правой почки до условной границы, соответствующей вертикальной линии, отстоящей от левого контура аорты на 2 см. ПЖ пересекают на уровне тела органа. Лимфаденэктомию всегда сопровождают нейродиссекцией. Выполнение расширенной операции в значительной степени продиктовано подтвержденными данными о четкой зависимости частоты метастазов в парааортальных лимфоузлах от поражения лимфоузлов регионарных коллекторов [6, 24]. Если учесть, что метастазы в регионарных группах лимфоузлов обнаруживают не менее чем у 75% оперированных больных на так называемой резектабельной стадии рака ПЖ, то вероятность опухолевого поражения юкстарегинарных коллекторов очень велика. Переносимость больными РГПДР не является удовлетворительной по

причине высокого уровня послеоперационных осложнений, достигающего 87–100%, главным образом за счет послеоперационной диареи [25, 26]. Показатели пятилетней выживаемости после хирургического лечения в виде РГПДР – 16–25% [6, 16, 27, 28].

Особое место в хирургическом лечении больных протоковым раком головки ПЖ занимает **ПЭ**. Считают, что ПЭ приводит к достоверному увеличению показателей выживаемости, но R-статус операции все равно не подтверждается как независимый фактор отдаленного прогноза [8, 29, 30].

Лимфоузловой коэффициент рассматривают как независимый прогностический фактор. Отдаленный прогноз при лимфоузловом коэффициенте более 0,1 достоверно хуже [31, 32]. Микроскопический радикализм резекции не подтвердился как независимый фактор отдаленного прогноза во многих исследованиях [32–36]. Однако в крупном метаанализе G. Garcea и соавт. (2008) показано значимое преимущество в выживаемости при R0-резекции: медиана выживаемости при R1 – 10,3 мес, при R0 – 20,3 мес. Это доказывает необходимость стремиться к операции R0, чему служит известный доступ к брыжеечной артерии на этапе мобилизации “artery first” [13, 37, 38].

**Адьювантная химиотерапия** основывается на совместном применении двух методов лечения: хирургического и лекарственного. На первом этапе выполняют ГПДР в стандартном варианте, дистальную субтотальную резекцию ПЖ или ПЭ, на втором этапе – многокурсовую химиотерапию. Современные данные о биологии метастазирования подтверждают необходимость периперационной системной химиотерапии, демонстрируют ограниченную роль “ранней диагностики рака” и таких методов локального воздействия, как расширенная операция, радиотерапия, а также применение способа мобилизации “no-touch isolation technique” [39–42].

Из завершенных к настоящему времени 12 рандомизированных исследований, посвященных уточнению роли адьювантного лечения больных протоковым раком ПЖ, следует, что адьювантная многокурсовая монокимиотерапия гемцитабином или производными фторпиримидиновых антиметаболитов демонстрирует устойчивое преимущество. Применение комбинированной адьювантной химиотерапии, в частности комбинации гемцитабина и капецитабина (GEMCAP), может улучшить пятилетнюю выживаемость до 28% [43], но возросшая токсичность уменьшает и без того неширокий круг больных, получающих абсолютно необходимое адьювантное лечение. Считают, что роль послеоперационной конкурентной радиотерапии возрастает при доказанной резидуальной опухоли



и метастазах в регионарных лимфоузлах, но не отменяет целесообразность последующей многокурсовой системной химиотерапии [44, 45]. Медиана выживаемости после комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией составляет 21,6–28 мес, пятилетняя выживаемость – 19–28%. После комбинированного лечения с адъювантной радиохимиотерапией медиана выживаемости составляет 16,9–28,5 мес, пятилетняя выживаемость – 11–24% [16, 46–48].

### ● Заключение

Практически у всех больных протоковым раком ПЖ на этапе резекции органа есть метастазы в регионарных лимфоузлах, периневральная инвазия, операция микроскопически нерадикальна (R1). Пациента с протоковым раком ПЖ на так называемой резектабельной стадии заболевания с учетом современных данных о биологии метастазирования рассматривают как больного первично-генерализованным раком. Это требует к комбинированного лечения, в котором удаление опухоли неизбежно сочетается с системной многокурсовой химиотерапией. Резекцию воротной и верхней брыжеечной вен следует выполнять при подозрении на их инвазию, не прибегая к срочной биопсии. Подозрение на вовлечение в опухоль артерии при протоковом раке почти всегда свидетельствует о значительном внеорганном распространении опухоли, исключая, как правило, даже макроскопически радикальный характер операции. При этом левосторонняя резекция ПЖ с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии обеспечивает стойкий анальгетический эффект.

Абсолютно необходимое адъювантное лекарственное противоопухолевое лечение не может быть проведено у трети оперированных по причине послеоперационных осложнений. Это является главной причиной неoadъювантной химиотерапии.

### ● Список литературы

1. Злокачественные заболевания в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
2. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: издательская группа РОНЦ, 2015. 680 с.
3. Хатьков И.Е., Хисамов А.А., Израйлов Р.Е., Цвиркун В.В. Протокол fast-track при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: первый опыт. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (4): 71–75.
4. Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Карельская Н.А., Ветшева Н.Н., Смирнов А.В. Технические аспекты и результаты робот-ассистированных операций на поджелудочной железе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20 (3): 94–101.
5. Егоров В.И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике

и лечении осложнений резекции поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (2): 9–13.

6. Shrikhande S.V., Barreto S.G. Extended pancreatic resection and lymphadenectomy: an appraisal of the current evidence. *World J. Gastrointest. Surg.* 2010; 2 (2): 39–46. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i2.39.
7. Siriwardana H.P., Siriwardana A.K. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (6): 662–673. DOI: 10.1002/bjs.5368.
8. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е., Агафонова М.Г. Резекция сосудов в хирургии рака поджелудочной железы. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2012; 3: 21–32.
9. Танг Д., Джанг Д.-К., Ванг Д.-П. Отдаленные результаты резекции поджелудочной железы в сочетании с резекцией воротной вены и верхней брыжеечной вены по поводу рака поджелудочной железы: системный обзор. *Гепатогastroэнтерология (российское издание)*. 2011; 2: 382–391.
10. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Giaccaglia V., Nigri G., Ravaioli M., Cescon M., Cucchetti A., Del Gaudio M. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (4): 817–825. DOI: 10.1245/s10434-008-0281-8.
11. Giovinazzo F., Turri G., Katz M.H., Heaton N., Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2016; 103 (3): 179–191. DOI: 10.1002/bjs.9969.
12. Bachellier Ph., Rosso E., Lucesu I., Oussoultzoglou E., Tracey J., Pessaux P., Ferreira N., Jaeck D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (1): 75–84. DOI: 10.1002/jso.21769.
13. Katz M.H.G., Lee J.E., Pisters P.W., Skoracki R., Tamm E., Fleming J.B. Retroperitoneal dissection in patients with borderline resectable pancreatic cancer: operative principles and techniques. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 215 (2): e11–e18. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.015.
14. Расулов Р.И., Шелехов А.В., Манькова Т.Л., Неустроев В.Г. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция: углубленный клинический и патологоанатомический анализ. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008; 19 (1): 64–70.
15. Turrini O., Ewald J., Barbier L., Mokart D., Blache J.L., Delpero J.R. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann. Surg.* 2013; 257 (4): 726–730. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d23c.
16. Sinn M., Bahra M., Denecke T., Travis S., Pelzer U., Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 8 (3): 248–257. DOI: 10.4253/wjgo.v8.i3.248.
17. Лапкин К.В. Прецизионная хирургическая техника и современные шовные материалы в хирургии желчных путей. *Анналы хирургической гепатологии*. 1998; 3 (1): 62–72.
18. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (3): 9–14.
19. Kalser M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.* 1985; 120 (8): 899–903. PMID: 4015380.

20. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahnoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennipman A., Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.* 1999; 230 (6): 776–782. PMID: 10615932.
21. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friese H., Bassi C., Dunn J.A., Hickey H., Beger H., Fernandez-Cruz L., Dervenis C., Lacaïne F., Falconi M., Pederzoli P., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Büchler M.W. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (12): 1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa032295.
22. Ueno H., Kosuge T., Matsuyama Y., Yamamoto J., Nakao A., Egawa S., Doi R., Monden M., Hatori T., Tanaka M., Shimada M., Kanemitsu K. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101 (6): 908–915. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605256.
23. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1473–1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201.
24. Schmidt C.M., Glant J., Winter J., Kennard J., Dixon J., Zhao Q., Howard T.J., Madura J.A., Nakeeb A., Pitt H.A., Cameron J.L., Yeo C.J., Lillemoe K.D. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2007; 142 (4): 572–580. DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.016.
25. McDowell Br.D., Chapman C.G., Smith B.J., Button A.M., Chrischilles E.A., Mezhir J.J. Pancreatectomy predicts improved survival for pancreatic adenocarcinoma (result of an instrumental variable analysis). *Ann. Surg.* 2015; 261 (4): 740–745. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000796.
26. Sakai M., Nakao A., Kaneko T., Takeda S., Inoue S., Kodera Y., Nomoto S., Kanazumi N., Sugimoto H. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery.* 2005; 137 (6): 606–611. DOI: 10.1016/j.surg.2005.02.009.
27. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138 (1): 8–13. DOI: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
28. Neuzillet C., Sauvanet A., Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Visc. Surg.* 2011; 148 (4): 232–243. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2011.07.007.
29. Delitto D., Black B.S., Cunningham H.B., Sliesoraitis S., Lu X., Liu C., Sarosi G.A., Thomas R.M., Trevino J.G., Hughes S.J., George T.J. Jr., Behrns K.E. Standardization of surgical care in high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer. *Am. J. Surg.* 2016; 212 (2): 195–201.e1. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.001.
30. Fatima J., Schellendorfer T., Barton J., Wood C.M., Wiste H.J., Smyrk T.C., Zhang L., Sarr M.G., Nagorney D.M., Farnell M.B. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. Implications of positive margin on survival. *Arch. Surg.* 2010; 145 (2): 167–172. DOI: 10.1001/archsurg.2009.282.
31. Magistrelli P., Antinori A., Cruciti A., La Greca A., Masetti R., Coppola R., Nuzzo G., Picciocchi A. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2000; 74 (1): 36–40. PMID: 10861607.
32. Cleary S.P., Gryfe R., Guindi M., Greig P., Smith L., Mackenzie R., Strasberg S., Hanna S., Taylor B., Langer B., Gallinger S. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 198 (5): 722–731. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.01.008.
33. Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C., Wang H., Wolff R.A., Crane C.H., Hwang R., Vauthey J.N., Abdalla E.K., Lee J.E., Pisters P.W., Evans D.B. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2007; 246 (1): 52–60. DOI: 10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b.
34. Garcea G., Dennison A.R., Pattenden C.J., Neal C.P., Sutton C.D., Berry D.P. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP.* 2008; 9 (2): 99–132. PMID: 18326920.
35. Weitz J.W., Rahbari N., Koch M., Buchler M.W. The “Artery first” approach for resection of pancreatic head cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2010; 210 (2): e1–e4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019.
36. Ishicawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (8): 320–325. PMID: 8714223.
37. Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G., DiMagno E.P., Burgart L.J., Dahl T.R., Foster N., Sargent D.J. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005; 138 (4): 618–628. DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044.
38. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sohn T.A., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J., Abrams R.A., Hruban R.H. Pancreatoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* 2002; 236 (3): 355–366. DOI: 10.1097/01.SLA.0000027272.08464.0B.
39. Tuveson D.A., Neoptolemos J.P. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 21–23. DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.021.
40. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M., Maitra A., Bailey J.M., McAllister F., Reichert M., Beatty G.L., Rustgi A.K., Vonderheide R.H., Leach S.D., Stanger B.Z. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 349–361. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.025.
41. Haeno H., Gonen M., Davis M.B., Herman J.M., Iacobuzio-Donahue C.A., Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 362–375. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.060.
42. Hirota M., Kanemitsu K., Takamori H., Chikamoto A., Tanaka H., Sugita H., Sand J., Nordback I., Baba H. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am. J. Surg.* 2010; 199 (5): 65–68. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.06.035.
43. Neoptolemos J.P., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., Meyer T., Anthony A.,

- Glimelius B., Falk S., Segersvard R., Izbicki J.R., Middleton G.W., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T.D.L., Psarelli E.E., Hammel P., Buchler M.W. ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (suppl.; abstr. LB 4006).
44. Liu Z., Luo G., Guo M., Jin K., Xiao Z., Liu L., Liu C., Xu J., Ni Q., Long J., Yu X. Lymph node status predicts the benefit of chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2015; 15 (3): 253–258. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.03.12>
  45. Rutter Ch.E., Park H.S., Corso Ch.D., Lester-Coll N.H., Mancini B.R., Yeboa D.N., Johung K.L. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the cancer data base. *Cancer.* 2015; 121 (23): 4149–4149. DOI: 10.1002/cncr.29652.
  46. Liao W.-Ch., Chien K.-L., Lin Yu.-L., Wu M.S., Lin J.T., Wang H.P., Tu Y.K. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (11): 1095–2103. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7.
  47. Neuzillet C., Sauvent A., Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Visc. Surg.* 2011; 148 (4): e232–243. DOI: 10.1016/j.jvisc.2011.07.007.
  48. Cid-Arregue A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9297.
9. Tang D., Dzhang D.-K., Vang D.-R. Long-term results of pancreatic resection with simultaneous resection of portal and superior mesenteric vein for pancreatic cancer: systemic review. *Gepatogastrojenterologija (Rossijskoe izdanie).* 2011; 2: 382–391. (In Russian)
10. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Giaccaglia V., Nigri G., Ravaioli M., Cescon M., Cucchetti A., Del Gaudio M. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (4): 817–825. DOI: 10.1245/s10434-008-0281-8.
  11. Giovinazzo F., Turri G., Katz M.H., Heaton N., Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2016; 103 (3): 179–191. DOI: 10.1002/bjs.9969.
  12. Bachellier Ph., Rosso E., Lucesu I., Oussoultzoglou E., Tracey J., Pessaux P., Ferreira N., Jaeck D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (1): 75–84. DOI: 10.1002/jso.21769.
  13. Katz M.H.G., Lee J.E., Pisters P.W., Skoracki R., Tamm E., Fleming J.B. Retroperitoneal dissection in patients with borderline resectable pancreatic cancer: operative principles and techniques. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 215 (2): e11–e18. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.015.
  14. Rasulov R.I., Shelekhov A.V., Man'kova T.L., Neustroev V.G. Advanced gastropancreaticoduodenectomy: in-depth clinical and pathological analysis. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2008; 19 (1): 64–70. (In Russian)
  15. Turrini O., Ewald J., Barbier L., Mokart D., Blache J.L., Delpero J.R. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann. Surg.* 2013; 257 (4): 726–730. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d23c.
  16. Sinn M., Bahra M., Denecke T., Travis S., Pelzer U., Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 8 (3): 248–257. DOI: 10.4253/wjgo.v8.i3.248.
  17. Lapkin K.V. Precision surgical technique and up-to-date suture materials in biliary surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 1998; 3 (1): 62–72. (In Russian)
  18. Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotel'nikov A.G. Different types of pancreatodigestive anastomoses in pancreaticoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2013; 18 (3): 9–14. (In Russian)
  19. Kalsner M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.* 1985; 120 (8): 899–903. PMID: 4015380.
  20. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahnoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennipman A., Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.* 1999; 230 (6): 776–782. PMID: 10615932.
  21. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friese H., Bassi C., Dunn J.A., Hickey H., Beger H., Fernandez-Cruz L., Dervenis C., Lacaune F., Falconi M., Pedersoli P., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Büchler M.W. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (12): 1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa032295.

## ● References

1. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. *Zlokachestvennyye zabolevaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality)]. P. Hertsen Moscow oncology Research Institute of the Ministry of Health of Russian Federation, 2014. 250 p. (In Russian)
2. M.I. Davydov. *Onkologiya. Klinicheskie rekomendacii* [Oncology. Clinical recommendations]. N.N. Blokhin RCRC, 2015. 680 p. (In Russian)
3. Khat'kov I.E., Khisamov A.A., Izrailov R.E., Tsvirkun V.V. Fast-track protocol after laparoscopic pancreaticoduodenectomy: first experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2014; 19 (4): 71–75. (In Russian)
4. Kriger A.G., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Karel'skaya N.A., Vetsheva N.N., Smirnov A.V. Technical aspects and results of robot-assisted pancreatic surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2015; 20 (3): 94–101. (In Russian)
5. Egorov V.I. Pancreatic stump extirpation and total pancreaticoduodenectomy in preventing and treatment of complications after pancreatic resections. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2014; 19 (2): 9–13. (In Russian)
6. Shrikhande S.V., Barreto S.G. Extended pancreatic resection and lymphadenectomy: an appraisal of the current evidence. *World J. Gastrointest. Surg.* 2010; 2 (2): 39–46. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i2.39.
7. Siriwardana H.P., Siriwardana A.K. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (6): 662–673. DOI: 10.1002/bjs.5368.
8. Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G., Kudashkin N.E., Agafonova M.G. Vascular resection in surgical treatment of pancreatic cancer. *Vestnik khirurgicheskoy gastrojenterologii.* 2012; 3: 21–32. (In Russian)

22. Ueno H., Kosuge T., Matsuyama Y., Yamamoto J., Nakao A., Egawa S., Doi R., Monden M., Hatori T., Tanaka M., Shimada M., Kanemitsu K. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101 (6): 908–915. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605256.
23. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1473–1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201.
24. Schmidt C.M., Glant J., Winter J., Kennard J., Dixon J., Zhao Q., Howard T.J., Madura J.A., Nakeeb A., Pitt H.A., Cameron J.L., Yeo C.J., Lillemoe K.D. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2007; 142 (4): 572–580. DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.016.
25. McDowell Br.D., Chapman C.G., Smith B.J., Button A.M., Chrischilles E.A., Mezhir J.J. Pancreatectomy predicts improved survival for pancreatic adenocarcinoma (result of an instrumental variable analysis). *Ann. Surg.* 2015; 261 (4): 740–745. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000796.
26. Sakai M., Nakao A., Kaneko T., Takeda S., Inoue S., Kodera Y., Nomoto S., Kanazumi N., Sugimoto H. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery.* 2005; 137 (6): 606–611. DOI: 10.1016/j.surg.2005.02.009.
27. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138 (1): 8–13. DOI: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
28. Neuzillet C., Sauvanet A., Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Visc. Surg.* 2011; 148 (4): 232–243. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2011.07.007.
29. Delitto D., Black B.S., Cunningham H.B., Sliesoraitis S., Lu X., Liu C., Sarosi G.A., Thomas R.M., Trevino J.G., Hughes S.J., George T.J. Jr., Behrns K.E. Standardization of surgical care in high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer. *Am. J. Surg.* 2016; 212 (2): 195–201.e1. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.001.
30. Fatima J., Schellendorfer T., Barton J., Wood C.M., Wiste H.J., Smyrk T.C., Zhang L., Sarr M.G., Nagorney D.M., Farnell M.B. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. Implications of positive margin on survival. *Arch. Surg.* 2010; 145 (2): 167–172. DOI: 10.1001/archsurg.2009.282.
31. Magistrelli P., Antinori A., Cruciti A., La Greca A., Masetti R., Coppola R., Nuzzo G., Picciocchi A. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2000; 74 (1): 36–40. PMID: 10861607.
32. Cleary S.P., Gryfe R., Guindi M., Greig P., Smith L., Mackenzie R., Strasberg S., Hanna S., Taylor B., Langer B., Gallinger S. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 198 (5): 722–731. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.01.008.
33. Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C., Wang H., Wolff R.A., Crane C.H., Hwang R., Vauthey J.N., Abdalla E.K., Lee J.E., Pisters P.W., Evans D.B. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2007; 246 (1): 52–60. DOI: 10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b.
34. Garcea G., Dennison A.R., Pattenden C.J., Neal C.P., Sutton C.D., Berry D.P. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP.* 2008; 9 (2): 99–132. PMID: 18326920.
35. Weitz J.W., Rahbari N., Koch M., Buchler M.W. The “Artery first” approach for resection of pancreatic head cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2010; 210 (2): e1–e4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019.
36. Ishicawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (8): 320–325. PMID: 8714223.
37. Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G., DiMagno E.P., Burgart L.J., Dahl T.R., Foster N., Sargent D.J. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005; 138 (4): 618–628. DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044.
38. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sohn T.A., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J., Abrams R.A., Hruban R.H. Pancreatoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* 2002; 236 (3): 355–366. DOI: 10.1097/01.SLA.0000027272.08464.0B.
39. Tuveson D.A., Neoptolemos J.P. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 21–23. DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.021.
40. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M., Maitra A., Bailey J.M., McAllister F., Reichert M., Beatty G.L., Rustgi A.K., Vonderheide R.H., Leach S.D., Stanger B.Z. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 349–361. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.025.
41. Haeno H., Gonen M., Davis M.B., Herman J.M., Iacobuzio-Donahue C.A., Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 362–375. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.060.
42. Hirota M., Kanemitsu K., Takamori H., Chikamoto A., Tanaka H., Sugita H., Sand J., Nordback I., Baba H. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am. J. Surg.* 2010; 199 (5): 65–68. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.06.035.
43. Neoptolemos J.P., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., Meyer T., Anthony A., Glimelius B., Falk S., Segersvard R., Izbicki J.R., Middleton G.W., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T.D.L., Psarelli E.E., Hammel P., Buchler M.W. ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (suppl.; abstr. LB 4006).
44. Liu Z., Luo G., Guo M., Jin K., Xiao Z., Liu L., Liu C., Xu J., Ni Q., Long J., Yu X. Lymph node status predicts the benefit of chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2015; 15 (3): 253–258. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.03.12>
45. Rutter Ch.E., Park H.S., Corso Ch.D., Lester-Coll N.H., Mancini B.R., Yeboa D.N., Johung K.L. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved

- overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the cancer data base. *Cancer*. 2015; 121 (23): 4149–4149. DOI: 10.1002/cncr.29652.
46. Liao W.-Ch., Chien K.-L., Lin Yu.-L., Wu M.S., Lin J.T., Wang H.P., Tu Y.K. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (11): 1095–2103. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7.
47. Neuzillet C., Sauvent A., Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Visc. Surg.* 2011; 148 (4): e232–243. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2011.07.007.
48. Cid-Arregue A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9297.

Статья поступила в редакцию журнала 14.02.2017.

Received 14 February 2017.