

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ИВ



Федеральное государственное учреждение

Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Б. Серпуховская ул., д.27, Москва, 115998, тел.(495)236-72-90, факс (495)236-61-30 <http://www.vishnevskogo.ru> E-Mail: doktor@ixv.comcor.ru
ОКПО 01897239 ОГРН 10377339528507 ИНН/КПП 7705034322 / 770501001

№ _____

на № _____ от _____

24.09.2009 г. № ДС - 15

В Федеральную службу по надзору в сфере
образования и науки

ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий» сообщает, что автореферат диссертации Мелехиной Ольги Вячеславовны «Прогнозирование течения рака поджелудочной железы в зависимости от местного распространения и регионарного метастазирования» по специальности 14.00.27 – хирургия, медицинские науки размещен на сайте Института 24 сентября 2009 года <http://www.vishnevskogo.ru>

Шифр диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий».

Ф.И.О. отправителя : Шаробаро В.И., ученый секретарь
диссертационного совета доктор медицинских наук ,

E-mail: Sharobaro@ixv.comcor.ru.

Директор ФГУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»

Академик РАМН

Федоров В.Д.

Сведения о предстоящей защите диссертации

Мелехина Ольга Вячеславовна

«Прогнозирование течения рака поджелудочной железы в зависимости от
местного распространения и регионарного метастазирования»

по специальности 14.00.27 – хирургия

медицинские науки

Д 208.124.01

ФГУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского Росмедтехнологий
117997, Москва, Б.Серпуховская, 27

телефон: 236.60.38 (<http://www.vishnevskogo.ru>).

E-mail: Sharobaro@ixv.comcor.ru

Предполагаемая дата защиты 29 октября 2009 года

Дата размещения на сайте 24 сентября 2009 года

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.124.01

Доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

На правах рукописи

МЕЛЕХИНА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТНОГО
РАСПРОСТРАНЕНИЯ И РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ**

14.00.27 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2009

Работа выполнена в ФГУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневого Росмедтехнологий»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Егоров Вячеслав Иванович

Научный консультант:

Кандидат биологических наук Копанцева Марина Робертовна

Официальные оппоненты:

Член корреспондент РАМН, доктор медицинских наук,
профессор Кубышкин Валерий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор Емельянов Сергей Иванович

Ведущая организация - ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Росмедтехнологий»

Защита состоится «___» _____ 200__ г. в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии им.
А.В.Вишневого Росмедтехнологий»

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д.27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института хирургии им.
А.В.Вишневого

Автореферат разослан «___» _____ 200__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук Шаробаро В.И.

Актуальность проблемы

Рак поджелудочной железы составляет 3% от всех ежегодно выявляемых злокачественных опухолей и является одной из самых частых причин онкологической летальности. Смертность практически равна заболеваемости и составляет для России около 13 тыс. (Кубышкин В.А., 2003; Давыдов М.И.,

2006; Патютко Ю.И., 2007), а для мира - около 230 тыс. случаев в год (Löhr J-M., 2005; Lowenfels A. B., 2008).

Большая часть злокачественных опухолей поджелудочной железы происходит из протокового эпителия и 80% рака поджелудочной железы представлено протоковой аденокарциномой, имеющей наиболее неблагоприятный прогноз. В 80% случаев опухоль локализуется в головке поджелудочной железы.

К моменту постановки диагноза опухоль резектабельна у 10% пациентов, медиана выживаемости (МВ) которых после стандартной панкреатодуоденальной резекции (ПДР) равна 15 - 19 мес.(Saif M.W., 2007).

Пятилетняя выживаемость после стандартной ПДР по поводу протоковой аденокарциномы (ПА) головки поджелудочной железы (ПЖ) варьирует от 0 до 41% (Патютко Ю.И., 2004; Wanebo H., 1996, Trede M., 1997), что зависит от многих факторов: стадии заболевания, использования разных классификаций, различной химиотерапии и методов расчета 5-летней выживаемости. Тем не менее, различия в показателях выживаемости в различных странах и клиниках не имеют простого объяснения, что требует дальнейшего изучения прогностических факторов, комплексная оценка которых способствует выбору адекватной лечебной тактики.

Использование стандартной ПДР не позволило существенно улучшить результаты хирургического лечения ПА головки ПЖ. С целью повышения эффективности этой операции в 80-х годах было предложено расширение объема ПДР за счет забрюшинной лимфодиссекции (Ishikawa O., 1988; Trede M., 1993; Neoptolemos J.P., 1997). В различных клиниках мира были выполнены проспективные рандомизированные исследования эффективности этих вмешательств (Pedrazzoli S., 1998; Yeo C.J., 2002, Farnell M.B., 2005;). В большинстве работ было показано, что расширенная лимфаденэктомия при ПДР не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность (Henne-Bruns D., 2003; Nagino M., 2006). Несмотря на то, что достоверное влияние расширенных ПДР на выживаемость было отмечено лишь Pedrazzoli S. (1998) при опухолях с метастазами в регионарные лимфатические узлы, степень влияния расширенной лимфодиссекции на продолжительность жизни определенных категорий больных остается неясной, равно как и значение факторов прогноза при стандартных и расширенных ПДР. Исследованию этого вопроса и посвящена настоящая работа.

Цель работы: улучшение диагностики и результатов лечения больных раком головки поджелудочной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить возможность прогнозирования течения рака головки поджелудочной железы на основании данных патогистологического исследования после стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций.

2. Оценить точность определения стадии заболевания при выполнении стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций.

3. Оценить ближайшие и отдаленные результаты стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций.

4. Оценить клиническую значимость обнаружения изолированных опухолевых клеток в костном мозге при раке головки поджелудочной железы с использованием методики их выявления методом иммуноцитохимии и исследовать новые маркёры для их выявления.

5. Оценить значимость факторов прогноза при стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекциях.

Научная новизна

В представленной работе на значимом клиническом материале проведено сравнение результатов стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы.

Проведен анализ осложнений стандартных и расширенных ПДР и предложены методы их профилактики.

Оценены факторы прогноза при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы на основании изучения патогистологических отчетов и отдаленных результатов лечения после расширенных и стандартных ПДР.

Впервые в отечественной практике предпринята попытка оценить клиническое значение выявления изолированных опухолевых клеток в костном мозге больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы.

Исследована возможность применения эмбриональных маркёров для выявления изолированных опухолевых клеток методами иммунофлюоресцентной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Обнаружены ростовые факторы, вызывающие эпителио-мезенхимальный переход в первичных культурах опухолей поджелудочной железы.

Практическая значимость

В рамках данной работы проведен сравнительный анализ морфологических характеристик удаленных препаратов при стандартных и

расширенных операциях и сопоставление их с отдаленными результатами лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Определены факторы риска развития осложнений при стандартных и расширенных ПДР.

На основании полученных данных обоснованы практические рекомендации, направленные на уменьшение вероятности выполнения нерадикальных вмешательств.

Охарактеризованы отдаленные результаты лечения больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы с оценкой структуры рецидивов при стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекциях.

Оценены факторы, влияющие на прогноз при стандартных и расширенных операциях, а также оценена эффективность, целесообразность и клиническая значимость использования иммуноцитохимии для определения изолированных опухолевых клеток в костном мозге при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Летальность и число осложнений после расширенной и стандартной ПДР сопоставимы.
2. Расширенная ПДР позволяет более точно стадировать и оценивать прогноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы по сравнению со стандартной.
3. При расширенных ПДР значимо ниже число нерадикальных операций и местных рецидивов заболевания, чем при стандартных.
4. У пациентов с размером опухоли от 2 до 4 см, а также при локализации опухоли в крючковидном отростке большая продолжительность жизни отмечена после расширенных ПДР.
5. Определение ИОК в костном мозге при помощи антител к цитокератинам не является специфичной методикой. Для достижения этой цели требуется поиск новых маркеров и новых способов выявления ИОК.

Апробация работы

Основные положения и результаты проведенного исследования доложены на следующих научных конференциях и симпозиумах: «Хирургическое лечение рака поджелудочной железы». II-я Международная научно-практическая конференция хирургов и урологов «Высокие технологии в медицине», г. Нижний Новгород, 15 - 16 мая 2008; «Непосредственные результаты расширенных и стандартных панкреатодуоденальных резекций» Международный конгресс по онкохирургии, г.

Краснодар, 28 мая - 1 июня 2008 г. ;«Рак поджелудочной железы или локальная форма аутоиммунного панкреатита. Можно ли поставить диагноз до операции?».

**Международный конгресс по онкохирургии, г. Краснодар, 28 мая - 1 июня 2008 г. ;
«Безопасно ли расширение границ панкреатодуоденальной резекции при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны?» VIII межрегиональная научно – практическая конференция «Актуальные вопросы интервенционной радиологии», г. Владикавказ, 26 - 27 июня 2008 г. ; «Непосредственные результаты стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций», Межрегиональная научно – практическая конференция «Актуальные проблемы хирургического лечения заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы», г. Рязань, 25 сентября 2008 г. ;**

«Непосредственные результаты расширенных и стандартных панкреатодуоденальных резекций при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы»XV

Международный Конгресс хирургов – гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», г. Казань, 17 - 19 сент 2008 г. ; «Непосредственные результаты стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций». Научно – практическая конференция хирургов Московской области «Хирургия 21 века: актуальные вопросы диагностики и лечения»,г. Раменское, 10 октября 2008 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ.

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 160 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 52 отечественных и 219 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами, 36 рисунками.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

В основу клинического раздела работы положен сравнительный анализ хирургического лечения 60 пациентов с гистологически доказанной протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы, госпитализированных в отдел абдоминальной хирургии ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского за период с 2004 по 2008 год.

План исследования предполагал анализ ближайших и отдаленных результатов 30 стандартных и 30 расширенных последовательно выполненных панкреатодуоденальных резекций. Набор больных был прекращен после достижения их запланированного количества в анализируемых группах. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов в группе пациентов со стандартной лимфаденэктомией составил $58,7 \pm 8,9$ лет (от 36 до 76 лет), в группе радикальных и расширенных радикальных ПДР $55,8 \pm 6,39$ (от 45 до 74 лет).

Стадирование рака поджелудочной железы проводили по TNM классификации Международного противоракового Союза (UICC 2002 г). Всем пациентам до операции определена стадия II (А –В) в связи с невозможностью дифференцировать неспецифическую и опухолевую лимфаденопатию. При обследовании ни в одном случае не выявлено признаков вовлечения в опухоль артериальных стволов.

Дооперационная комплексная диагностика включала определение уровня онкомаркера СА 19-9, ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерную томографию, эндоскопические методы. Всем пациентам с желтухой при уровне билирубина более 150 мкмоль/л первым этапом выполнялась декомпрессия желчных путей.

Объем вмешательства определялся до операции в зависимости от размеров опухоли, вовлечения сосудов и окружающих тканей, и окончательное решение принималось интраоперационно, исходя из возможности выполнения R0-резекции. Лимфодиссекция по ходу висцеральных артерий выполнялась после удаления панкреатодуоденального комплекса.

Использовались несколько модификаций панкреатодигестивного анастомоза (ПДА). Все анастомозы накладывались на одной петле и не стентировались.

При ограниченном вовлечении сосудов в опухолевый процесс выполнялась их резекция. В группе расширенных операций резекция сосудов выполнена у 9 пациентов, при стандартной ПДР - у 1 пациента.

Таблица 1

Вид реконструкции желудочно-кишечного соустья в анализируемых группах

Вид ПДР	Стандартные	Расширенные	Всего
ГПДР	11(36,7%)	15 (50%)	26 (43,3%)
пПДР	19 (63,3%)	15 (50%)	34 (56,7%)
Всего	30	30	60 (100%)

Во время операции производилась макроскопическая оценка удаленного препарата оперирующим хирургом и ассистентами для исключения R2-резекции. Морфологические исследования удаленных препаратов и биопсийного материала проводилось в отделе патоморфологии Института хирургии им. А.В.Вишневского. Для срочного гистологического исследования описывалась макроскопическая картина, маркировались границы резекции и участки, подозрительные на наличие опухоли. Удаляемые лимфатические узлы маркировались по группам (6-16). Отдельно исследовались задняя поверхность и срезы поджелудочной железы, желчного протока, двенадцатиперстной кишки и край препарата, прилежащий к правой стороне верхней брыжеечной артерии.

Определение изолированных опухолевых клеток в костном мозге

Характеристика пациентов и метода

У 27 пациентов с подозрением на рак поджелудочной железы производилась пункция костного мозга с целью обнаружения изолированных опухолевых клеток. Нозология заболеваний этой группы больных представлена в таблице 2.

Таблица 2

Заболевания, при которых был исследован костный мозг

Нозология	Количество пациентов
Протоковая аденокарцинома ПЖ	15 (55,6%)
Аденокарцинома БДС	2 (7,4%)
Солидно-псевдопапиллярная карцинома	3 (11,1%)
Хронический панкреатит	2 (7,4%)
НЭО	2 (7,4%)
Внутрипротоковая муцинозно-папиллярная опухоль	2 (7,4%)
Серозная цистаденома	1 (3,7%)
Всего	27 (100%)

При протоковой аденокарциноме ПЖ шести (40%) пациентам выполнены паллиативные операции в связи с диссеминацией процесса и 9 -расширенные радикальные вмешательства.

Для выделения из костного мозга клеток, экспрессирующих цитокератины, использован набор «Carcinoma Cell Enrichment and Detection Kit» фирмы Miltenyi Biotec. Для получения первичных культур использовали метод ферментативного переваривания тканей коллагеназой с последующим культивированием в среде Дульбеко-Хэм F12. Исследования морфологии клеток культур и маркёров их дифференцировки проводили методами фазово-контрастной и флюоресцентной микроскопии с использованием микроскопов Nikon Eclipse TE2000U и Zeiss AxioPhot с цифровой камерой Micromax (Princeton Instruments, США). Для иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы толщиной 3-4 мкм. Определение уровня цитокинов и ростовых факторов в кондиционированных средах проводили на приборе GENios Pro (Tecan, Австрия) с помощью коммерческих ELISA наборов Quantikine компании R&D Systems (США). Препараты суммарной РНК из полученных культур стромальных клеток и аспирата костного мозга получали с помощью стандартного метода с использованием Trizol реагента (Invitrogen, США). Синтез первых цепей кДНК проводился согласно стандартному протоколу, используя гексануклеотидный праймер ("Promega", США) и обратную транскриптазу PowerScript ("Clontech", США). Продукты PCR

анализировали электрофорезом. Различия в уровне транскрипции оценивали минимальным числом циклов, достаточных для надежного определения продукта PCR.

Для статистической обработки информации использовали пакет статистических программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. (USA).

Результаты гистологического исследования препаратов после стандартных и расширенных ПДР

Группы были сопоставимы по степени дифференцировки опухоли (табл. 3). Среднее количество удаленных лимфатических узлов (л/у) составило 28 ± 3 при расширенной операции и 16 ± 4 при стандартной ($p=0,04$).

После стандартных ПДР метастазы в л/у выявлены у 21 пациента (70%), после расширенных у 25 пациентов (83,3%) ($p=0,2$). В группе стандартных операций при обнаружении метастазов в регионарных л/у, изменения происходили только внутри II стадии заболевания (переход IIa во IIb стадию).

Таблица 3

Степень дифференцировки опухоли в исследуемых группах

Вид ПДР	Высоко Дифференцированные (G1)	Умеренно дифференцированные (G2)	Низкодифференцированные (G3)	Недифференцированные (G4)	Смешанный рак (CP)	Итого
Стандартные ПДР	4 (13,3%)	18 (60%)	4 (13,3%)	2 (6,6%)	2 (6,6%)	30
Расширенные ПДР	4 (13,3%)	19 (63,3%)	6 (20%)	0	1 (3,3%)	30
Всего	8 (13,3%)	37 (61,7%)	10 (16,7%)	2 (3,3%)	3 (5%)	60 (100%)

Из 25 пациентов с метастатическим поражением л/у в группе расширенных операций у 14 (46,6%) метастазы выявлены только в регионарных л/у (т.е. произошло изменение внутри II стадии заболевания), у 9 (30%) больных помимо регионарных выявлены метастазы в парааортальных л/у (что изменило стадию заболевания на четвертую), и у 2 (6,6%) выявлены метастазы в регионарных и в юкстарегинарных л/у, что также изменило стадию заболевания на четвертую. Стадии заболевания установленные после операции указаны в таблице 4.

Таблица 4

Распределение по стадиям в исследуемых группах((AJCC) 2002)

Стадия	Стандартные	Расширенные	всего
Стадия IA	5 (16,7%)	0	5 (8,3%)
Стадия IB	0	1 (3,3%)	1 (1,7%)
Стадия IIA	3 (10%)	5 (16,7%)	8 (13,3%)
Стадия IIB	22(73,3%)	13 (43,3%)	35 (58,4%)
Стадия III	0	0	0
Стадия IV	0	11 (36,7%)	11 (18,3%)
Всего	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)

В отношении распределения по стадиям группы стали достоверно различаться после операции по II b и IV стадии ($p=0,0005$).

При стандартных операциях резекции R0 была выполнена у 18(60%) пациентов, при расширенных - у 25 (83,3%) ($p=0,04$), R2- резекций не было, так как при вовлечении вен всегда производилась их резекция, и в одном случае потребовалась резекция ВБА.

Средний размер опухоли в группе стандартных операций составил $37,3\pm 16,1$ мм (от 15 до 80мм), в группе радикальных $42\pm 11,9$ мм (от 25 до 70мм) ($p=0,2$). Размер опухоли до 2 см (T1) при стандартных операциях встретился в 5(16,6%) случаях, в группе радикальных операций опухолей до 2 см в диаметре не было.

При стандартных операциях экстрапанкреатическая периневральная инвазия (ЭПИ) выявлена у 19 (63,3%), а при расширенных - у 20 (66,6%) больных ($p=0,7$).

Результаты гистологического исследования опухоли у пациентов, которым проводилось исследование костного мозга

При протоковой аденокарциноме 9 пациентам выполнены резекции поджелудочной железы и 6 - паллиативные вмешательства в связи с отдаленными метастазами. У 5 пациентов аденокарцинома была низко - и у 4 - умереннодифференцированной. При паллиативных операциях диагноз аденокарциномы подтвержден без указания степени дифференцировки опухоли.

При солидно-псевдопапиллярной карциноме у двух пациенток были множественные метастазы в печени, у одной - опухолевый тромбоз селезеночной вены и прорастание в желудок и ворота селезенки. При этом поражения л/у не отмечено ни в одном случае.

При раке большого дуоденального сосочка, аденокарцинома в одном случае была высоко-, а во втором - умереннодифференцированной, метастазов

в л/у не выявлено. В двух случаях выявлена высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома без метастатического поражения л\у.

Непосредственные результаты лечения

Непосредственные результаты расширенных и стандартных операций сравнивались по следующим параметрам: время операции, объем кровопотери и трансфузии препаратов крови, резекция сосудов, уровень летальности и послеоперационных осложнений, послеоперационный койко-день, а также до- и послеоперационная концентрация альбумина и псевдохолинэстеразы.

Для определения влияния периоперационного уровня альбумина на частоту послеоперационных осложнений определялась его концентрация в первые 5 дней после операции. Уровень альбумина и общего белка достоверно не отличался в обеих группах до- и после операции, равно как и уровень псевдохолинэстеразы, как при осложненном, так и при неосложненном послеоперационном периоде.

Объем кровопотери, перелитой эритроцитарной массы и плазмы достоверно не отличался в обеих группах, а продолжительность расширенных операций была значимо больше ($p=0,00007$) (табл. 5.)

Таблица 5

Периоперационные параметры в исследуемых группах

Вид ПДР	Время операции (мин)	Кровопотеря (мл)	Трансфузия эр.массы (мл)	Трансфузия плазмы (мл)
Расширенная ПДР	511± 73	1445±1043	557±445	1169±698
Стандартная ПДР	405±115	1225±818	412±313	988±465
p	0,00007	0,36	0,1	0,14

В послеоперационном периоде умерло 3 (10%) пациента в группе расширенных операций и 4 (13,3%) - в группе стандартных ($p>0,05$). При резекции вен умерли 2 пациента (20%). Общий уровень послеоперационной летальности составил 11,6%. Летальность, послеоперационные осложнения и послеоперационный койко-день не различались в обеих группах (табл. 6 и 7).

Таблица 6

Летальность и осложнения в исследуемых группах

Показатели	Стандартная ПДР	Расширенная ПДР	p	Всего
Летальность	4 (13,3%)	3 (10%)	>0,05	7 (11,6%)
Осложнения	24 (80%)	21 (70%)	0,5	45 (75%)
Хирургические осложнения	23 (76,6%)	18 (60%)	0,4	41(68,3%)

Таблица 7

Хирургические осложнения в исследуемых группах

Осложнения	Стандартная ПДР	Расширенная ПДР	p	Всего
Хирургические осложнения	23 (76,6%)	18 (60%)	>0,05	40 (66,6%)
Несостоятельность ПДА	7 (23,3%)	0	0,004	7 (11,6%)
Несостоятельность БДА	2 (6,6%)	1(3,3%)	>0,05	3 (5%)
Гастростаз	15 (50%)	5 (16,6%)	0,006	20 (33,3%)
Панкреатит	5 (16,6%)	1 (3,3%)	0,08	6 (10%)
Внутрибрюшное кровотечение	1 (3,3%)	3 (10%)	>0,05	4 (6,6%)
Внутрибрюшной абсцесс	1 (3,3%)	0	>0,05	1 (1,6%)
Жидкостное скопление	3 (10%)	2 (6,6%)	>0,05	5 (8,3%)
Нагноение раны	2 (6,6%)	0	>0,05	2 (3,3%)
Диарея	0	7 (23,3%)	0,004	7 (11,6%)
Лимфоррея	1 (3,3%)	7 (23,3%)	>0,05	8 (13,3%)
Перфоративная язва желудка	0	1 (3,3%)	>0,05	1 (1,6%)
Ранняя спаечная непроходимость	0	1 (3,3%)	>0,05	1 (1,6%)
ЖКК(о.эрозии)	2 (6,6%)	3 (10%)	>0,05	5 (8,3%)

Несостоятельность ПДА была самой частой причиной хирургических послеоперационных осложнений в группе стандартных ПДР, где она выявлена у 7 пациентов (23,3%). В то же время, в группе расширенных ПДР несостоятельность ПДА не выявлена.

При унивариантном анализе несостоятельность ПДА не зависела от диаметра ГПП ($p=0,08$), состояния паренхимы остающейся части ПЖ ($p=0,8$), дооперационного уровня общего белка и альбумина. Только техника наложения анастомоза в нашем исследовании оказывала достоверное влияние на частоту развития несостоятельности ПДА ($p=0,001$). При использовании 2-х рядного терминолатерального панкреатоюноанастомоза с прецизионным вшиванием протока и однорядного инвагинационного анастомоза конец-в-конец не отмечено ни одного случая несостоятельности анастомоза.

Гастростаз отмечен в 5 (16,6%) случаях после расширенной и в 14 (46,6%) - после стандартной ПДР, после ППДР у 12 (34,2%) больных и после ГПДР - у 8 (32%) ($p=0,85$). При несостоятельности ПДА и панкреатите гастростаз зарегистрирован у 5 пациентов (41,6%). При отсутствии панкреатита и несостоятельности ПДА при ППДР гастростаз отмечен у 7(20%) пациентов, а при ГПДР - у 8 (32%). Среди пилоросохраняющих операций 41,6% случаев гастростаза развилось на фоне несостоятельности ПДА ($p=0,02$). Из этого следует, что сохранение привратника не увеличивает риск развития гастростаза.

Таблица 8

Причины релапаротомий в исследуемых группах

Причина релапаротомии	Стандартная ПДР	Расширенная ПДР	Итого
Внутрибрюшное кровотечение	1(3,3%)	3 (10%)	4 (6,7%)
Несостоятельность ПДА	1 (3,3%)	0	1(1,7%)
Желчный перитонит	1 (3,3%)	0	1 (1,7%)
Перфорация острой язвы	0	1 (3,3%)	1 (1,7%)
Ранняя спаечная непроходимость	0	1 (3,3%)	1 (1,7%)
Эксплоративная лапаротомия	0	1 (3,3%)	1 (1,7%)
Всего	3 (10%)	6 (20%)	9 (15%)

Длительность послеоперационного пребывания в стационаре в анализируемых группах достоверно не отличалась (табл.9).

Таблица 9

Средний послеоперационный койко-день в исследуемых группах

К/д при различных параметра	Стандартная	Расширенная	В целом
Средний к/д	21,8±10,9	21,9±6,9	21,9±9,1
Осложненное течение	23,7±11,4	24±7,2	23,9±9,6
Неосложненное течение	14,1±2,7	17,3±2,9	16±3,1
При несостоятельности ПДА	28,1±15,7		28,1±15,7
При отсутствии несостоятельности	19,9±8,5		21±7,6
При гастростазе	26,4±12,5	23±8,2	25,5±11,4
Без гастростаза	17,3±6,9	21,7±6,7	20±7

Специфическими осложнениями расширенных операций были диарея и лимфорея. Диарея и лимфорея при расширенных операциях отмечены в 7 случаях (23,3%), для каждого осложнения. После стандартных операций только у одного пациента наблюдалась лимфорея в течение 2-х недель. В группе расширенных ПДР релапаротомия потребовалась шести пациентам (20%), а в группе стандартных - двум (6,6%) (табл. 8).

Отдаленные результаты стандартных и расширенных ПДР. Оценка значимости факторов прогноза при стандартных и расширенных ПДР

Мы проследили результаты лечения 53 пациентов в сроки от 6 до 68 мес. При анализе отдаленных результатов 3-х и 5-тилетняя актуриальная выживаемость в общей группе составила 12%, 1-летняя 45%, 2-х летняя 34%, медиана выживаемости (МВ) 13,4 мес. (рисунок 1)

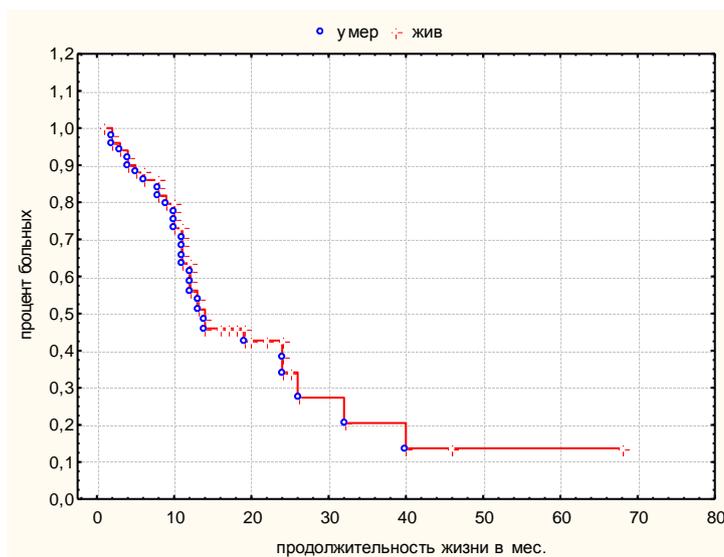


Рис. 1. Актуриальная выживаемость в общей группе.

При оценке актуальной (фактической выживаемости) 1 летняя выживаемость составила 43,3%, 2-х летняя - 21,6%, 3-х летняя - 5%, 5-летняя - 1,6%, и еще 13 пациентов находятся в процессе наблюдения на разных сроках после операции без признаков рецидива. Несмотря на то, что достоверного влияния расширенной лимфодиссекции на выживаемость в общей группе не выявлено ($p=0,3$, МВ при расширенных операциях составила 12 мес., при стандартных - 10 мес.), 3-х и 5-ти летняя выживаемость достигнута только после расширенных ПДР.

Влияние объема операции на выживаемость в зависимости от стадии заболевания. Обнаружено, что при II стадии лимфодиссекция значимо влияет на выживаемость ($p=0,007$), Общая МВ 11,5 мес., при стандартных операциях - 9 мес., при расширенных - 19 мес.

Расширение объема лимфодиссекции достоверно влияло на выживаемость при II b стадии ($p=0,006$): МВ при расширенных операциях составила 16,5 мес., и 9 мес.- при стандартных. Это может быть связано как с преимуществами лимфодиссекции, так и со скрытой IV стадией среди пациентов в группе стандартных операций.

Анализ внутри I и IV стадии не проводился из-за малого количества пациентов в каждой группе. Первая стадия установлена 6 (10%) больным. У 5 (8,3%) из них диагностирована Ia, и у одного (1,6%) - Ib стадия. Пациенту с Ib стадией выполнена расширенная операция. По данным на февраль 2009 года он жив спустя 68 месяцев после операции без признаков рецидива. Пациенты с I a стадией живы в сроки от 18 до 22 мес. без признаков рецидива. Следует

отметить, что у 4 (66,6%) пациентов с I стадией опухоль была высоко-, и у 2 (33,3%) умереннодифференцированной. Ни у одного из этих больных не выявлено ЭПИ.

После операции IV стадия заболевания диагностирована у 11 пациентов после расширенных ПДР, вследствие обнаружения метастазов в отдаленных л/у. Максимальная продолжительность жизни этих больных составила 13 мес., и 9 (81,8%) пациентов умерли в течении года. Два пациента, при появившихся в последствии метастазах в печени, живы спустя 6 и 10 мес. после операции. При IV стадии не выявлено высокодифференцированных форм опухоли, у 4 (36,3%) больных обнаружена низко-, у 6 (54,5%) – умеренно- и у одного(9%) - низкодифференцированная аденокарцинома и недифференцированный полиморфноклеточный рак (диморфный рак). ЭПИ выявлена у 9 (81,8%) пациентов с IV стадией.

В общей группе **экстрапанкреатическая периневральная инвазия** достоверно влияла на продолжительность жизни ($p=0,001$), МВ без ЭПИ ($n=20$) составила 19,5 мес., при ее наличии ($n=31$) - 10 мес. В группе расширенных операций ЭПИ также достоверно влияла на выживаемость ($p=0,001$). МВ при ее наличии ($n=17$) составила 11 мес., без нее ($n=10$) - 24 мес. В группе стандартных операций достоверного влияния ЭПИ на выживаемость не отмечено ($p=0,1$), что может быть связано с недостаточным удалением тканей вокруг головки и ВБА.

По данным литературы, чаще всего причиной R1 резекций является именно экстрапанкреатическая периневральная инвазия (Nakao A, 2004; Nagakawa T, 1992; Nakao A, 1996). В нашем исследовании при корреляционном анализе в общей группе отмечена достоверная связь между статусом R и ЭПИ ($p=0,0003$). У всех пациентов с R1 резекцией выявлена ЭПИ. При наличии ЭПИ резекция R0 при расширенных операциях выполнена у 60% больных, а при стандартных только у 38,8%. Это объясняется скелетированием висцеральных артерий и удалением забрюшинной клетчатки, нейро- и лимфодиссекцией. Можно было бы предположить, что при R1 будет преобладать местный рецидив заболевания. Однако, оказалось, что это предположение подтверждается только в случаях расширенных ПДР (табл. 10).

Таблица 10

Частота местного рецидива заболевания в исследуемых группах

Статус резекции	Общая группа	Стандартные	Расширенные
R0	29,7%	60%	9%

R1	54,4%	57%	50%
p	P=0,03	P>0,05	P=0,004

Это, вероятнее всего, свидетельствует о более радикальном удалении пораженных тканей при расширенных операциях, а так же о неадекватной оценке краев резекции при стандартных операциях.

Если статус R зависит преимущественно от ЭПИ, то частота местного рецидива при ЭПИ и R1-резекции должна иметь близкие значения. Однако, по нашим данным развитие местного рецидива не зависело от ЭПИ (табл. 10 и 11): при стандартных ПДР рецидив возникал в 66-69% случаев, при расширенной в 11-17% случаев. Это может объясняться удалением большего массива перипанкреатических и перивазальных тканей при расширенных ПДР, а так же невозможностью адекватной оценки ЭПИ при стандартных ПДР.

Корреляционный анализ показал, что при экстрапанкреатической периневральной инвазии значимо чаще выявлялся отдаленный рецидив заболевания (табл. 12). Очевидно, это связано с естественным развитием опухоли, что подтверждает анализ зависимости частоты ЭПИ от размеров опухоли (p=0,001). ЭПИ выявлена в 62,5% случаев при размере опухоли от 2 до 4 см, в 82,6%- при размерах более 4 см и отсутствовала при опухолях менее 2 см. Кроме того, ЭПИ выявлена у 78,2% пациентов с метастазами в л/у, и не обнаружена у 78,5% пациентов без метастазов в л/у.

Таблица 11

Частота местного рецидива в зависимости от ЭПИ

ЭПИ	Общая группа	Стандартные ПДР	Расширенные ПДР
Есть ЭПИ	40%	69,2%	17,6%
Нет ЭПИ	27,7%	66,6%	11,1%

Таблица 12

Частота отдаленного рецидива в зависимости от ЭПИ

ЭПИ	Общая группа	Стандартные ПДР	Расширенные ПДР
Есть ЭПИ	70%	69,9%	70,5%
Нет ЭПИ	33,3%	33,3%	33,3%

Веские аргументы в пользу того, что периневральная инвазия и лимфогенное метастазирование являются независимыми процессами (Kane H. 1986: Takahashi T, 1997), не нашли подтверждения в нашей работе. Мы

объясняем это прогрессирующим ЭПИ, связанной с развитием опухоли, в т.ч. ее лимфогенным метастазированием. Это подтверждает достоверная корреляция размеров опухоли с метастатическим поражением л/у ($p=0,003$) (табл. 13). То есть ЭПИ и метастазы в л/у могут развиваться независимо друг от друга, но оба этих фактора зависят от размера опухоли.

Таблица 13

Взаимосвязь между размером опухоли и метастатическим поражением л/у

Размер опухоли	Общая группа		Стандартная ПДР		Расширенная ПДР		
	N0	N1	N0	N1	N0	N1	N2
До 2 см	100%	-----	100%	-----	----	----	-----
2-4 см	28,1%	71,8%	25%	75%	31,2%	43,7%	25%
Более 4 см	0%	100%	0%	100%	0%	50%	50%
p	0,003		0,0003		0,03		

Размер опухоли

Как и в других работах, в нашем исследовании размер опухоли оказывал достоверное влияние на выживаемость ($p=0,03$). МВ в общей группе при опухолях T1 составила 20 мес., при размере опухоли от 2 до 4 см (T2) -13,5 мес. и при опухолях более 4 см -10 мес. Интересно, что при размере опухоли от 2 до 4 см отмечалась большая продолжительность жизни после расширенных операций: МВ в группе стандартных операций составила 10 мес., а в группе расширенных – 19 мес. ($p=0,01$), что может объясняться взаимосвязью размера опухоли с такими факторами прогноза, как ЭПИ и метастазы в л/у.

При размере опухоли менее 2-х см мы не могли оценить влияние лимфаденэктомии на выживаемость из-за отсутствия таких новообразований в группе расширенных ПДР. В рандомизированных контролируемых исследованиях (Pedrazzoli S., 1998; Farnell M.V., 2005; Yeo C.J., 2002) группы пациентов с размером опухоли менее 2 см были так же слишком малы для анализа.

Выявлена связь между размерами опухоли и степенью ее дифференцировки: 60% опухолей размером до 2 см были высоко-, а 40% - умереннодифференцированными. Подобные же данные были получены и в других исследованиях (Pongprasobchai S., 2008; Manabe T., 1988). При размере опухоли от 2 до 4 см и более 4 см различий в отношении степени дифференцировки не выявлено. Высокодифференцированные опухоли составили 9,3% и 8,7%, соответственно, умереннодифференцированные -62,5%

и 65,2%, низко- и недифференцированные - 21,8% и 21,7%, смешанный рак - 6,2% и 4,3%.

Степень дифференцировки опухоли. Продолжительность жизни при высокодифференцированных опухолях была достоверно выше чем при менее дифференцированных($p=0,01$): МВ - 24 и 11 мес. Сравнение выживаемости при опухолях с различной степенью дифференцировки не выявило преимуществ расширенной лимфодиссекции($p=0,4$).

Таблица 14

Соотношение между размером опухоли и степенью дифференцировки

Степень дифференцировки	До 20 мм	От 20 до 40 мм	Более 40 мм	Всего
Высокодифференцированные	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)	8 (13,3%)
Умереннодифференцированные	2 (5,5%)	20 (54%)	15 (40,5%)	37 (61,7%)
Низкодифференцированные	0	5 (50%)	5 (50%)	10 (16,7%)
Недифференцированные	0	2 (100%)	0	2 (3,3%)
Смешанные	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (5%)
Всего	5 (8,3%)	32 (53,3%)	23 (38,3%)	60 (100%)

Из таблицы 14 видно, что, несмотря на то, что 60% опухолей размером менее 2 см были высокодифференцированными, они примерно с одинаковой частотой встречались и при других размерах. При высокодифференцированных опухолях размер ее не оказывал влияния на выживаемость ($p=0,4$), что может говорить о том, что степень дифференцировки новообразования может оказаться более важным фактором прогноза чем его размер. При высокодифференцированных опухолях статистически реже отмечалась ЭПИ, метастазы в л/у и отдаленный рецидив заболевания (табл. 15 и 16).

Таблица 15

Взаимосвязь между степенью дифференцировки опухоли, поражением л/у и перинеуральной инвазией

Степень дифференцировки опухолей	Поражение регионарных л/у	Экстрапанкреатическая перинеуральная инвазия
Высокодифференцированные	37,5%	37,5%
Умереннодифференцированные	81%	62,1%
Низкодифференцированные	90%	100%
Недифференцированные	100%	100%
Смешанные	66,6%	33,3%

Таблица 16

Взаимосвязь между степенью дифференцировки опухоли и структурой рецидива заболевания

Степень дифференцировки опухолей	Нет рецидива	Местный	Отдаленный	Комбинированный
Высокодифференцированные	42,8%	28,5%	14,2%	14,2%

Умереннодифференцированные	32,1%	17,8%	39,2%	10,7%
Низкодифференцированные	12,5%	-	50%	37,5%
Недифференцированные	-	50%	-	50%
Смешанные	-	-	66,6%	33,3%

В нашем исследовании поражение **регионарных** л/у оказывало достоверное влияние на выживаемость ($p=0,0005$): МВ при N0 составила 22 мес., при N1 - 10,5 мес. Как было показано, частота поражения л/у связана с размером и степенью дифференцировки опухоли ($p=0,06$). Поражение л/у выявлено в 37,5% наблюдений при высокодифференцированных, в 81% - при умеренно -, в 90% - при низко-, в 100% - при недифференцированных опухолях и при смешанном раке - в 66,6%.

Поражение л/у одинаково достоверно влияло на продолжительность жизни как при стандартных, так и при расширенных операциях ($p=0,01$). Однако МВ при отсутствии метастазов в л/у в группе стандартных операций составила 19 мес., а в группе расширенных 40 мес. ($p=0,3$). При выявлении поражения л/у вообще (без разделения на регионарные и отдаленные), не выявлено различий в продолжительности жизни после стандартных (МВ 8,5 мес.) и расширенных (МВ 11,5 мес) ПДР ($p=0,1$). В то же время, при поражении только регионарных лимфоузлов продолжительность жизни после расширенных операций была значимо больше. Это может объясняться как преимуществами расширенной лимфодиссекции при поражении регионарных л/у, так и неадекватным стадированием при стандартных операциях.

Метастазы в отдаленные л/у оказались значимым фактором прогноза в группе расширенных операций, так как при стандартных операциях они не оценивались. МВ при поражении отдаленных л/у составила 11 мес, и 81,8% пациентов умерли в течении года. Это соответствует данным, полученным другими авторами (Yoshida T., 2004; Doi R., 2007).

Локализация опухоли. По данным некоторых авторов локализация опухоли в крючковидном отростке является неблагоприятным прогностическим фактором (Коханенко Н.Ю., 2001). В нашем исследовании ни при стандартных, ни при расширенных ПДР это не подтвердилось. Оказалось также, что при локализации опухоли в крючковидном отростке отмечена большая продолжительность жизни после расширенных операций ($p=0,02$). Это, вероятно, объясняется тем, что при поражении крючковидного отростка достаточно рано развивается экстрапанкреатическая перинеуральная инвазия,

которая распространяется, инфильтрируя связку крючковидного отростка, вдоль ВБА. Нейро- и лимфодиссекция вдоль ВБА, выполняемая при расширенных ПДР, может объяснить полученные результаты.

Нами не получено достоверных отличий в выживаемости при сравнении ГПДР и ППДР, МВ при ППДР составила 12 мес., при ГПДР - 11 мес. ($p=0,6$). В группе стандартных операций МВ при ГПДР была 8 мес., при ППДР - 12мес. ($p=0,1$). При расширенных операциях разницы в выживаемости при ГПДР и ППДР также не получено ($p=0,6$): МВ при ГПДР и ППДР составила 12 мес.

Не отмечено влияния на выживаемость «больших» послеоперационных осложнений ($p=0,5$): несостоятельность анастомозов, панкреонекроз, гастростаз, тяжелая диарея и других осложнений, повлекших за собой тяжелые функциональные нарушения и увеличение сроков пребывания в стационаре. МВ у пациентов с послеоперационными осложнениями составила 12 мес., без них- 11,5 мес.

Всем больным была рекомендована **адьювантная химиотерапия (ХТ)**. Однако, в силу различных обстоятельств, не зависящих от исследователей, химиотерапию гемзаром получили только 80% больных, при значительных колебаниях времени проведения и дозы. ХТ оказывала достоверное влияние на выживаемость в группе расширенных операций с тенденцией к увеличению продолжительности жизни при выполнении более 2 курсов ХТ ($p=0,005$; МВ при использовании адьювантной ХТ составила 13 мес., при отсутствии 7 мес.), в то время как при стандартных операциях достоверного влияния ХТ на выживаемость не получено ($p=0,4$; МВ при проведении ХТ ($n=16$) составила 10,5 мес., без ХТ ($n=6$) 10 мес.).

Это может говорить о возможно большей эффективности ХТ после расширенных операций, что связано с более полным удалением опухолевой ткани при расширенных операциях. Это подтверждают данные, полученные при оценке эффективности ХТ в зависимости от радикальности выполненной операции: МВ при R0 составила 14 мес., при R1-10 мес. ($p=0,01$). Такие же данные получены при оценке эффективности ХТ в зависимости экстрапанкреатической периневральной инвазии: МВ при ЭПИ МВ составила 11 мес., без нее 22 мес. ($p=0,005$).

Из-за малого количества наблюдений оценить степень влияния ХТ на выживаемость при I и II а стадии было невозможно. Не выявлено достоверного

влияния ХТ на выживаемость при II b стадии ($p=0,1$), в то время как при 4 стадии это влияние зафиксировано ($p=0,04$). МВ при проведении ХТ составила 11 мес., без нее - 3 мес. В общем, малая выборка больных не позволяет сделать вывод об эффективности адьювантной химиотерапии.

Объем перелитой эритроцитарной массы в нашем исследовании не оказывала влияние на продолжительность жизни ($p=0,9$), ровно как и объем кровопотери ($p=0,4$).

Резекция вен, вовлеченных в опухоль, также не оказывала достоверного влияния на выживаемость после ПДР ($p=0,4$) при сравнении с ПДР при опухолях той же стадии, но без вовлечения вен. Большинство таких резекций было выполнено при расширенных операциях. Резекции вен были выполнены у 9 пациентов, артерии (ВБА) - у одного. У 3 пациентов диагностирована IV стадия (поражение парааортальных л/у), у 6 – II b и у одного - II a стадия. МВ составила 10,5 мес., два пациента живут 24 мес. без признаков рецидива.

Прорастание интимы выявлено у 3 пациентов. Одна пациентка умерла в послеоперационном периоде на фоне полиорганной недостаточности, два пациента с 4 стадией (метастазы в парааортальных л/у) прожили 2 и 3 мес. и у обоих через месяц после операции выявлены метастазы в печень.

После резекции ВБА (прорастание до мышечного слоя) пациентка прожила 13 мес., несмотря на метастатическое поражение парааортальных л/у, и умерла на фоне комбинированного рецидива. Резекция вены при ПДР (при отсутствии прорастания интимы) не влияла на частоту отдаленного рецидива ($p=0,4$).

Стадия заболевания в общей группе достоверно влияла на выживаемость: МВ при IV стадии составила 11 мес., при других стадиях - 13,5 мес. ($p=0,03$). В группе расширенных операций МВ при 4 стадии составила 11 мес., при остальных стадиях - 21,5 мес. ($p=0,001$).

При анализе **структуры рецидивов** последние разделялись: на местные (куда включали и регионарные), отдаленные и комбинированные. Структура рецидивов достоверно различалась при стандартных и расширенных операциях ($p=0,01$). В группе стандартных операций местный рецидив выявлен в 59% случаях, по сравнению с 15,3% - в группе расширенных операций.

Отдаленный рецидив выявлен у 54,5% в группе стандартных, и у 57,6% в группе расширенных операций. Из этих пациентов комбинированный рецидив зарегистрирован у 31,8% в группе стандартных и у 7,6% в группе расширенных ПДР.

Мультивариантный анализ показал, что только ЭПИ ($p=0,05$) и ХТ ($p=0,003$) влияли на выживаемость.

В процессе исследования мы выявили закономерность клинической картины заболевания, которую считаем необходимым отметить: у 90% больных первым симптомом рака головки ПЖ были дискомфорт или боли в эпигастрии, а механическая желтуха в большинстве случаев появлялась спустя несколько недель или месяцев. При размере опухоли 2 см и менее механическая желтуха была выявлена у 20% пациентов, а при размере опухоли более 2 см - у 85,5%. Это говорит о том, что безболевая желтуха не является первым и ранним симптомом рака головки ПЖ. Ранними симптомами следует считать постоянный или рецидивирующий дискомфорт или боль в эпигастрии, и на них есть смысл ориентироваться для выявления раннего рака ПЖ.

Анализ клинической значимости определения ИОК в костном мозге

Костный мозг исследован у 27 больных, у 15 из которых была диагностирована ПА ПЖ. Изолированные опухолевые клетки (ИОК) в костном мозге (КМ) были выявлены у всех пациентов с ПА.

Шести больным выполнены паллиативные операции в связи с диссеминацией и девяти выполнены радикальные вмешательства. У 6 пациентов была диагностирована Пв и у 9 -IV стадия. Анализ выявил корреляцию между количеством определяемых ИОК и стадией заболевания (критерий Пирсона: $p=0,03$).

Только у одного пациента со II b стадией было выявлено менее 10 ИОК. Этот пациент живет без рецидива 15 месяцев. В группу с количеством ИОК от 10 до 20 входят больные как с II b стадией, так и с IV стадией. Более 20 ИОК в КМ обнаружено только при IV стадии.

Продолжительность жизни больных с количеством ИОК более 10, включая тех, у которых была установлена II b стадия, не превысила 1 года после операции, и в последующем у всех были выявлены отдаленные метастазы. У 5 пациентов с IV стадией, установленной до операции, количество ИОК в костном мозге колебалось от 17 до 50 в 2 мл биоптата. Максимальная продолжительность жизни после паллиативных вмешательств в этой группе составила 3 месяца. У 3 пациентов IV стадия была установлена после расширенных радикальных ПДР на основании выявленного метастатического поражения отдаленных л/у. Количество выявленных ИОК в

костном мозге у этих больных колебалось от 5 до 20 и максимальная продолжительность жизни составила 11 мес. Достоверной корреляции между количеством выявленных ИОК и появлением в течение полугода отдаленных метастазов не выявлено (критерий Пирсона: $p=0,08$). Продолжительность жизни у в группе с количеством ИОК от 10 до 20 оказалась приблизительно одинаковой, несмотря на то, что в нее входили больные как с IV так и с IIb стадией. Это может говорить о большей чувствительности метода для стадирования и прогноза заболевания.

При хорошей чувствительности метода ложноположительные результаты отмечены в двух случаях хронического панкреатита, где были выявлены 20 - 30 цитокератинпозитивных клеток в КМ.

Таким образом, наличие цитокератинпозитивных ИОК в КМ может быть прогностическим фактором при ПА. Однако, специфичность метода является серьезной проблемой, поскольку даже в малой выборке отмечаются ложнопозитивные результаты. Работа носит поисковый характер в отношении новых подходов к выявлению диссеминации. Одним из таких подходов является определение альтернативного маркера, относящегося к эмбриональным факторам транскрипции – гена PDX -1. Выбор этого гена основан на литературных данных, свидетельствующих о том, что метастамам более свойственны эмбриональные белки, чем белки терминальной дифференцировки, к которым относятся цитокератины. В нашем исследовании ИОК выявляли с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии во всём биоптате костного мозга после лизиса эритроцитов, для чего нами был разработан специальный протокол. Мы обнаружили, что клетки, содержащие ген PDX -1, были значительно меньше по размеру цитокератинпозитивных. Экспрессия гена PDX -1 в клетках костного мозга также подтверждена методом RT-PCR .

Нами также было показано иммуногистохимически на парафиновых срезах, что активация экспрессии гена PDX -1 происходит во всех исследованных нами случаях аденокарцином, а также при панкреатите, но при панкреатите белок локализован в цитоплазме дифференцированных протоков, а при аденокарциноме – в ядрах мальформированных недифференцированных протоков, а также в отдельных клетках, расположенных в стромальном окружении опухоли. Такое же распределение PDX -1 было обнаружено и в отдалённых метастазах. Клетки с ядерной

локализацией существенно меньше дифференцированных эпителиальных клеток по размеру, и их значительно больше в более агрессивных низкодифференцированных опухолях. Т.е., было показано, что клетки, выявленные в первичных опухолях аденокарцином поджелудочной железы и в отдалённых метастазах, обнаруживаются также в костном мозге этих больных, что характеризует ген PDX -1 как маркёр метастазирования.

Исследование ростовых факторов в кондиционированных средах первичных культур, приготовленных из опухолей оперированных больных, показало, что наиболее значимыми для аденокарцином являются факторы роста TGFb1, HGF и IGF. Эти ростовые факторы известны как индукторы эпителио-мезенхимального перехода при добавлении их в культуру клеток, поэтому их обнаружение в кондиционированных средах может свидетельствовать о спонтанном эпителио-мезенхимальном переходе в культурах аденокарцином, способствующем приобретению эпителиальными клетками инвазивных свойств. Процент PDX -1 позитивных клеток в первичных культурах на первых пассажах был достаточно высок, что показано как иммунофлюоресцентным методом, так и методом RT-PCR. Это свидетельствует о влиянии опухолевой стромы не только на регуляцию пролиферативной активности опухолевого эпителия, но и на метастазирование через индукцию мезенхимального фибробластоподобного фенотипа и дедифференцировку.

Выводы

1. Выполнение расширенных ПДР при раке головки поджелудочной железы не увеличивает числа послеоперационных осложнений и летальность по сравнению со стандартными вмешательствами.
2. После расширенных ПДР возможно более точное стадирование протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы, чем это происходит после стандартных ПДР
3. Точность прогноза рака при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы возрастает после выполнения расширенных ПДР, что обусловлено более детальной оценкой таких прогностических факторов как поражение лимфатических узлов и периневральная инвазия.
4. Расширенная ПДР при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы позволяет значительно уменьшить число местных рецидивов и увеличить продолжительность жизни при размере опухоли от 2 до 4 см и при ее локализации в крючковидном отростке.

5. Выявляемые в костном мозге при помощи иммуноцитохимического окрашивания цитокератин-позитивные клетки могут говорить о метастатическом потенциале опухоли, однако специфичность метода недостаточна для использования в клинической практике.

6. Выживаемость после ПДР с резекцией воротной и (или) верхней брыжеечной вен при их изолированном прорастании опухолью не отличается от выживаемости после ПДР, не потребовавших резекции вен при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы той же стадии.

Практические рекомендации

1. При выборе способа ПДА в ходе реконструктивного этапа ПДР предпочтение следует отдавать 2-х рядному терминолатеральному панкреатоеюноанастомозу с прецизионным вшиванием протока и однорядному инвагинационному анастомозу конец в конец.

2. При опухолях, не распространяющихся на желудок и 12п.к и расположенных вне верхнего полюса головки ПЖ, рекомендуются пилоросохраняющие операции, которые онкологически оправданны и не увеличивают числа послеоперационных осложнений.

3. При размере опухоли от 2 до 4 см и при ее локализации в крючковидном отростке показано выполнение расширенных ПДР.

4. Скелетизация правой стенки ВБА должна стать стандартной процедурой при ПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы.

5. При вовлечении в опухоль поджелудочной железы воротной и верхней брыжеечной вен показана резекция пораженного участка при отсутствии признаков нерезектабельности.

6. Для выявления рака головки поджелудочной железы на ранних стадиях всем пациентам старше 40 лет, при болях и (или) дискомфорте в эпигастрии или правом подреберье в течение нескольких недель, при отсутствии значимых изменений на УЗИ и ЭГДС, показана четырехфазная КТ брюшной полости с в/в контрастированием.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Егоров В.И., Вишневский В.А., Козлов И.А., Кригер А.Г., Шевченко Т.В., Мелехина О.В. Непосредственные результаты стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций по поводу протоковой аденокарциномы

поджелудочной железы //Анналы хирургической гепатологии.- 2009. - № 1.- С. 24-28

2. Копанцев Е.П., Мелёхина О.В., Копанцева М.Р., Егоров В.И., Сборовская И.Б., Мочальникова В.В., Виноградова Т.В., Фёдоров А.В., Свердлов Е.Д. Секретируемые ростовые факторы стромальных фибробластов опухолей лёгкого и поджелудочной железы человека // Доклады академии наук. - 2009 (принято в печать)

3. Егоров В.И., Вишневский В.А., Козлов И.А., Кригер А.Г., Шевченко Т.В., Мелехина О.В., Козырин И.А. Непосредственные результаты расширенных резекций поджелудочной железы // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, 14-16 мая, Ташкент, 2008.- С. 296.

4. Егоров В.И., Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Щеголев А.И., Шевченко Т.В., Ефанов М.Г., Дубова Е.А., Мелехина О.В., Козырин И.А. Солидно – псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы. //Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, 14-16 мая 2008. Ташкент, 2008.- С. 296.

5. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Павлов К.А., Пугачева О.Г., Дубова Е.А., Свитина К.А., Мелехина О.В. Можем ли мы дифференцировать рак поджелудочной железы и локальную форму аутоиммунного панкреатита до операции? // Материалы первой международной конференции по торако– абдоминальной хирургии, Москва 5-6 июня 2008, М., 2008.- С.106

6. Егоров В.И., Козлов И.А., Вишневский В.А., Кригер А.Г., Мелехина О.В. Стандартные и расширенные панкреатодуоденальные резекции. Ближайшие послеоперационные результаты. // Материалы первой международной конференции по торако – абдоминальной хирургии, Москва 5-6 июня 2008, М. 2008.- С.106

7. Егоров В.И., Козлов И.А., Вишневский В.А., Кригер А.Г., Мелехина О.В. Непосредственные результаты стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций. // Материалы международного конгресса по онкохирургии, Краснодар 2008г. 28 мая – 1 июня, Краснодар, 2008.- С. 87

8. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Павлов К.А., Пугачева О.Г., Дубова Е.А., Свитина К.А., Мелехина О.В. Рак поджелудочной железы или локальная форма аутоиммунного панкреатита? Можно ли поставить диагноз до операции? //Материалы международного

конгресса по онкохирургии, Краснодар 28 мая – 1 июня 2008, Краснодар, 2008.- С. 87

9. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щастный А.Т., Шевченко Т.В., Ефанов М.Г., Мелехина О.В., Козырин И.А. Опыт применения двухрядного инвагинационного панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции. // Материалы XV международного конгресса хирургов – гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 17-19 сент., г. Казань, Ж. Анналы хирургической гепатологии, 2008, 13.- 3.- С. 161

10. Егоров В.И., Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Шевченко Т.В., Ефанов М.Г., Яшина Н.И., Дубова Е.А., Мелехина О.В., Козырин И.А. Солидно – псевдопапиллярные карциномы поджелудочной железы. // Материалы XV международного конгресса хирургов – гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 17-19 сент., г. Казань, Ж. Анналы хирургической гепатологии, 2008, 13.- 3.- С. 227

11. Егоров В.И., Вишневский В.А., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Щеголев А.И., Дубова Е.А., Шевченко Т.В., Мелехина О.В., Козырин И.А. Возможности методов визуализации для определения объема резекции поджелудочной железы при неинвазивной внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли ветвей главного панкреатического протока. // Материалы XV международного конгресса хирургов – гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 17-19 сент., г. Казань, Анналы хирургической гепатологии, 2008.- 13.- 3.- С. 226

12. Егоров В.И., Козлов И.А., Вишневский В.А., Кригер А.Г., Икрамов Р.З., Шевченко Т.В., Мелехина О.В., Козырин И.А. Непосредственные результаты расширенных и стандартных резекций поджелудочной железы. // Материалы XV международного конгресса хирургов – гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 17-19 сент., г. Казань, Анналы хирургической гепатологии, 2008.- 13.- 3.- С. 226 -227

13. Копанцева М.Р., Фёдоров А.В., Егоров В.И., Кригер А.Г., Копанцев Е.П., Мелёхина О.В. Факторы транскрипции в культурах стромальных клеток опухолей поджелудочной железы. // Материалы XV международного конгресса хирургов – гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 17-19 сент., г. Казань, Ж. Анналы хирургической гепатологии, 2008.- 13.- 3.- С. 57

14. Is it possible to differentiate local forms of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer before surgery? Egorov V.I., Vishnevsky V.A., Schegolev A.I., Karmazanovski G.G., Iashina N.I., Pavlov K.A., Dubova E.A., Melehina O.V. Thesis. International Conference on Pancreatology «Pancreatology “From bench to bedside”». September 28-29, 2007, Tashkent
15. Егоров В.И., Вишневский В.А., Мелехина О.В Опыт применения инвагинационного панкреатоэнтероанастомоза после резекций поджелудочной железы. International Conference on Pancreatology «Pancreatology “From bench to bedside”». September 28-29, 2007.P.71
16. Егоров В.И., Кочатков А.В., Гришанков С.А., Мелехина О.В. Однорядный непрерывный шов в хирургии хронического панкреатита. // Материалы XIV Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – С.-Петербург, 19-21 сентября 2007. С-Пб. 2007. -С.66-67
17. Молекулярный анализ стромальных фибробластов опухолей поджелудочной железы. Федоров А.В., Копанцева М.Р., Копанцев Е.П., Егоров В.И., Мелехина О.В.// Материалы XIV Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – С.-Петербург, 19-21 сентября 2007. С-Пб. 2007. -С.78
18. Short-Term Results of Pancreaticoduodenectomies Extended at the Expence of Lymphadenectomy, Vascular and Extensive Pancreatic Body Resection. V. Egorov, V. Vishnevsky, I. Kozlov, T. Shevchenko, O. Melekhina.// Thesis. Pancreatology 2009-Vol. 9, - P. 520
19. Short-Term Results of Pancreaticoduodenectomies Extended at the Expence of Lymphadenectomy, Vascular and Extensive Pancreatic Body Resection. V. Egorov, V. Vishnevsky, I. Kozlov, T. Shevchenko, O. Melekhina.// Thesis. HPB. – 2009 – Vol.11; - P. 118