

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ  
імені О.О. ШАПІРОВА»

На правах рукопису

САВИЦЬКИЙ АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ

УДК 616.37-006-07-089.12

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОТОВОКУ  
АДЕНОКАРЦИНОМУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ  
МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН

14.01.03 – хірургія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії

Науковий керівник  
доктор медичних наук  
професор Шкарбан В.П.

Київ – 2025

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ                                                                                                                                                          | 5  |
| ВСТУП                                                                                                                                                                              | 6  |
| РОЗДІЛ 1 Сучасні принципи діагностики та хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з залученням магістральних судин (огляд літератури) |    |
| 1.1 Історичні аспекти хірургічного лікування хворих на пухлини підшлункової залози з судинними резекціями                                                                          | 11 |
| 1.2 Епідеміологія протокового раку підшлункової залози                                                                                                                             | 12 |
| 1.3 Сучасні підходи до інструментальної діагностики пухлин правого анатомохірургічного сегменту підшлункової залози з судинною інвазією                                            | 13 |
| 1.4 Хірургічне лікування місцеворозповсюджених форм протокового раку головки підшлункової залози                                                                                   | 21 |
| 1.5 Сучасні аспекти проведення патоморфологічної діагностики протокової аденокарциноми головки підшлункової залози                                                                 | 24 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ                                                                                                                                                       |    |
| 2.1 Загальна клінічна характеристика хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози                                                                                | 33 |
| 2.2. Клініко-лабораторні методи обстеження пацієнтів з протоковим раком підшлункової залози                                                                                        | 38 |
| 2.3. Інструментальні методи обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози                                                                              | 38 |
| 2.4. Патоморфологічні методи дослідження протокової аденокарциноми головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин                                                     | 42 |
| 2.5. Методи оперативного лікування протокового раку головки підшлункової залози із залученням магістральних судин                                                                  | 44 |
| 2.6. Методи статистичної обробки даних                                                                                                                                             | 45 |

### РОЗДІЛ 3 ПЕРИОПЕРАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПРОТОВОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози                                              | 47 |
| 3.2. Інформативність інструментальних методів дослідження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з підозрою на інвазію магістральних судин | 52 |
| 3.3. Радіологічні критерії інвазії судин портomezентеріальної осі у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин | 68 |
| 3.4. Порівняльна оцінка ефективності діагностичних критеріїв судинної інвазії у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози                     | 72 |
| 3.5. Прогнозування радикального хірургічного лікування в об'ємі R0 згідно розробленого лікувально-діагностичного алгоритму                                         | 74 |

### РОЗДІЛ 4 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОТОВОУ АДЕНОКАРЦИНОМУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З ІНВАЗІЄЮ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ТА ЗАЛУЧЕННЯМ СУДИННИХ КРАЇВ РЕЗЕКЦІЇ

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1. Передопераційне лікування пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин               | 78 |
| 4.2 Характер оперативних втручань у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин    | 84 |
| 4.3. Методика розширення резекційних меж у хворих на місцеворозповсюджені форми протокової аденокарциноми головки підшлункової залози | 86 |
| 4.4. Способи резекції ВБВ/ВВ та методи портопластики у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з               | 92 |

|                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ураженням магістральних судин                                                                                                                                                         |     |
| 4.5. Топічна локалізація пухлинного росту та її взаємозв'язок з розповсюдженням на судини портомезентеріальної осі.                                                                   | 97  |
| <b>РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ПРОТОКОВОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ТА ЗАЛУЧЕННЯ СУДИННИХ КРАЇВ РЕЗЕКЦІЇ</b>                   |     |
| 5.1 Загальна морфологічна характеристика протокової аденокарциноми підшлункової залози.                                                                                               | 102 |
| 5.2 Вплив інтраопераційного визначення ступеню фіброзу та кількості ацинарних клітин на розвиток післяопераційного панкреатиту та неспроможності панкреатеноанастомозу                | 107 |
| 5.3 Визначення чистоти судинних країв резекції та судинної інвазії                                                                                                                    | 112 |
| 5.4 Зміни інвазивного краю протокової аденокарциноми на молекулярно-генетичному рівні                                                                                                 | 116 |
| <b>РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА НАЙБЛИЖЧИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ПРОТОВУ АДЕНОКАРЦИНОМУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН</b> | 121 |
| 6.1 Загальна характеристика післяопераційних ускладнень у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози                                                              | 121 |
| 6.2 Методи профілактики та лікування післяопераційних ускладнень у пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози                                                           | 128 |
| 6.3 Віддалені результати лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози                                                                                     | 131 |
| <b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.</b>                                                                                                                                | 135 |
| <b>ВИСНОВКИ</b>                                                                                                                                                                       | 148 |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>                                                                                                                                                     | 150 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|         |                                                   |
|---------|---------------------------------------------------|
| ВБА     | верхня брижова артерія                            |
| ВБВ     | верхня брижова вена                               |
| ВВ      | ворітна вена                                      |
| ВСДК    | великий сосочок дванадцятипалої кишки             |
| ГПП     | головна панкреатична протока                      |
| ДІ      | довірчий інтервал                                 |
| ДПК     | дванадцятипала кишка                              |
| ДС      | діагностична специфічність                        |
| ДЧ      | діагностична чутливість                           |
| ЗЖП     | загальна жовчна протока                           |
| ЗПП     | загальна печінкова протока                        |
| ЕУС     | ендоскопіна ультрасонографія                      |
| ІОУС    | інтраопераційна ультрасонографія                  |
| МРТ     | магнітнорезонансна томографія                     |
| МСКТ    | мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія |
| ОЧП     | органи черевної порожнини                         |
| ПЗ      | підшлункова залоза                                |
| ПДЕ     | панкреатодуоденектомія                            |
| ППА     | права печінкова артерія                           |
| РАФ     | раково-асоційований фібробласт                    |
| РЕА     | раковомембріональний антиген                      |
| СА      | селезінкова артерія                               |
| СВ      | селезінкова вена                                  |
| УЗД     | ультразвукове дослідження                         |
| ЧЧХС    | черезшкірна черезпечінкова холангіостомія         |
| ЧС      | черевний стовбур                                  |
| СА 19-9 | carbohydrate antigen 19-9                         |
| HR      | <i>Hazard ratio</i>                               |
| OR      | <i>Odds ratio</i>                                 |

## ВСТУП

**Актуальність теми:** Протокова аденокарцинома підшлункової залози одне з найбільш агресивних злоякісних захворювань шлунково-кишкового тракту, що має вкрай несприятливий прогноз [1, 47, 101]. П'ятирічна виживаність хворих на протоковий рак головки підшлункової залози після проведення хірургічного лікування не перевищує 30%, а середня виживаність з наступним проведенням адьювантної хіміотерапії у таких пацієнтів за різними даними складає 39,5 місяців [2, 31, 76]. Показники виживаності напряму корелюють із статусом радикальності проведеного оперативного втручання. Мікроскопічно позитивні краї резекції (R1) після проведеного оперативного лікування асоціюються з виникненням раннього рецидиву та низькою загальною виживаністю [3, 67, 99]. Загальна виживаність у пацієнтів з місцево-розповсюдженими формами пухлин головки підшлункової залози зі статусом резекцій R0, без попереднього проведення неоадьювантної хіміотерапії в світовій літературі складає за різними даними від 24 до 36 місяців, а 5 – річна виживаність від 20 до 30% [4, 56, 101].

Визначення статусу резектабельності пухлин головки підшлункової залози в передопераційному періоді є ключовим етапом діагностичного алгоритму та залежить від залучення в процес магістральних судин печінки та судин портomesентеріальної осі [5, 65]. Складна судинна анатомія, що спричинена ембріологічним розвитком зв'язки гачкоподібного відростка, також відомого, як мезопанкреас, та розповсюдженість пухлин правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози, у значній кількості випадків зумовлюють позитивні судинні краї резекції за результатами планового патоморфологічного дослідження препарату [6, 60, 93].

Протокова аденокарцинома головки підшлункової залози відрізняється дуже високим ступенем периневральної та лімфваскулярної інвазії, що за різними світовими даними сягає більше 90% випадків прооперованих хворих [7, 84]. Значна кількість нервових стовбурів та лімфатичних протоків, що супроводжують основні магістральні судини панкреатобіліарної зони

призводять до необхідності розширення оперативного втручання для досягнення радикальності лікування [89, 103].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до тематичного плану науково-дослідних робіт Національного наукового центру хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України і є фрагментом комплексних тем: «Розробити комплексну діагностичну-лікувальну програму для хворих з кістозними новоутвореннями підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0123U103131).

**Мета і завдання дослідження.** Покращення результатів хірургічного лікування хворих на пухлини головки підшлункової залози із залученням магістральних судин шляхом підвищення ефективності діагностики та розробки показів до конкретного методу лікування з урахуванням біологічних властивостей пухлини (агресивність та інвазивність).

Відповідно до поставленої мети сформульовані наступні **завдання дослідження**.

1. Визначити частоту, тип та ступінь судинної інвазії у хворих на протокову аденокарциному головки ПЗ, дослідити їх вплив на операбельність пухлини.
2. Провести аналіз діагностичних критеріїв інвазії судинної стінки пухлинами головки ПЗ, розробити нові та удосконалити існуючі.
3. Дослідити значення гістологічних та імуногістохімічних маркерів, що впливають на інвазивність та ступінь агресивності протокової аденокарциноми головки ПЗ.
4. Розробити покази для розширеного хірургічного методу лікування хворих на протокову аденокарциному головки ПЗ з інвазією магістральних судин, з урахуванням типу і ступеню інвазії, та біологічних властивостей пухлини (інвазивність та агресивність пухлини).

5. Довести ефективність запропонованої тактики шляхом порівняльного аналізу результатів лікування хворих основної групи та групи порівняння.

*Об'єкт дослідження:* протокова аденокарцинома головки підшлункової залози.

*Предмет дослідження:* клінічні ознаки пухлин головки підшлункової залози, можливості різних методів діагностики протокової аденокарциноми головки підшлункової залози, вплив судинної інвазії на вибір методу лікування, найближчі та віддалені результати хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози.

*Методи дослідження:* клініко–лабораторні, інструментальні методи (ультразвукове дослідження, мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія, магніторезонансна томографія, доплерографія судин портальної системи, ендоскопічна ультрасонографія), патоморфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На основі аналізу результатів комплексного обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози визначена інформативність специфічних лабораторних та інструментальних методів діагностики, на підставі цього створений сучасний діагностичний алгоритм комплексного обстеження пацієнтів при наявності пухлин головки підшлункової залози із залученням магістральних судин.

Проаналізовано ефективність морфологічних та імуногістохімічних методів обстеження пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози. Визначені специфічні діагностичні ознаки для визначення ступеню судинної інвазії та можливості проведення радикального хірургічного лікування.

Розроблені нові та вдосконалені існуючі методи оперативних втручань у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, що дозволило покращити найближчі та віддалені результати лікування. Визначені показання до використання конкретного виду оперативного втручання залежно від ступеню поширеності пухлинного процесу на судинні краї резекції та магістральні судини.



Визначені прогностичні фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози та розроблені ефективні методи їх профілактики.

На основі проведеного мультиваріантного аналізу визначені незалежні прогностичні фактори впливу на показники виживаності хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, на їх основі розроблено індивідуальну тактику хірургічного лікування пацієнтів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначення інформативності специфічних лабораторних та інструментальних досліджень дозволило покращити якість передопераційної діагностики у пацієнтів з пухлинами головки підшлункової залози. Впровадження розробленого сучасного діагностичного алгоритму у пацієнтів при підозрі на наявність судинної інвазії пухлин головки підшлункової залози та розробленої на його основі лікувальної тактики забезпечило покращення найближчих результатів хірургічного лікування даних пацієнтів, збільшило частоту виконання радикальних оперативних втручань з приводу місцеворозповсюджених форм протокової аденокарциноми, покращило віддалені результати лікування.

Введення системного підходу до попередження ранніх післяопераційних ускладнень у хворих з пухлинами головки підшлункової залози, забезпечило достовірне зменшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень.

Розроблення та впровадження нових методів оперативних втручань дозволило зменшити частоту ранніх післяопераційних ускладнень, об'єм інтраопераційної крововтрати, покращити віддалені результати лікування.

Імплементация в клінічну практику розробленого оптимального діагностично-лікувального моніторингу пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози, дозволило покращити доопераційну діагностику, вибрати оптимальний вид та метод оперативного втручання, покращити віддалені результати лікування.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Здобувач самостійно визначив мету і завдання дослідження, обрав методи дослідження, провів патентний пошук та аналіз літератури за темою

роботи. Дисертант самостійно зібрав клінічний матеріал та проаналізував його з використанням сучасних методів статистичної обробки даних. Викладені в роботі дані отримані автором особисто. Дисертант брав участь у більшості оперативних втручань.

Здобувач особисто розробив та впровадив в клінічну практику нові методи оперативних втручань.

Дисертант особисто розробив сучасну діагностично-лікувальну тактику у пацієнтів на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з підозрою на залучення магістральних судин та судинних країв резекції.

Автор проаналізував та теоретично узагальнив результати проведених досліджень, обґрунтував висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи та результати дослідження викладені й обговорені на: Науково-практичній конференції з міжнародною участю - Актуальні питання сучасної хірургії: загальна, судинна та пластична (м. Київ 2021); European pancreatic club (м. Київ 2022); European – African Hepato – Pancreato – Biliary Association (Lyon, France 2023).

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковані 8 наукових праць, в тому числі 4 – у вигляді статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 4 – у вигляді тез і доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних з'їздів, конгресів та конференцій. Видані методичні рекомендації для хірургів, інтернів та студентів старших курсів медичних університетів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 20 таблицями, 24 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 143 посилання, в тому числі 10 – кирилицею, 133 – латиною.

## **РОЗДІЛ 1**

# **СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОТОВУ АДЕНОКАРЦИНОМУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН (огляд літератури)**

### **1.1. Історичні аспекти хірургічного лікування хворих на пухлини підшлункової залози з судинними резекціями**

Досвід хірургічного лікування злоякісних пухлин підшлункової залози налічує, більш ніж, 140 років. Перші резекції підшлункової залози були виконані Trendelenburg (1882), Bilioth (1884) і Монастирським Н.Д. (1887), Шалімовим О.О., (1970). В 1935 році А.О. Whipple розробив концепцію радикальної гастропанкреатодуоденектомії (ГПДЕ) (Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R., 1935) [10 - 11]. Автор вперше сформував основні технічні принципи операції, під його керівництвом до 1946 року було виконано 64 ГПДЕ. Вперше була досягнута п'яти річна виживаність у хворих з периампулярним раком та переконливо доведена радикальність таких операцій (Whipple A.O., 1943, 1946) [12].

Багато років існувала загальноприйнята точка зору, згідно якій резекція підшлункової залози показана при локалізованих пухлинах підшлункової залози без залучення магістральних судин [11, 13]. C.G. Child, et al. (1950) вперше виконали перев'язку ворітної вени при пухлині гепатопанкреатобіліарної зони. В експерименті було показано, що перев'язка ворітної вени призводила до шоку і швидкої смерті піддослідних тварин [14]. В той же час, максимальний час перетиснення ворітної вени у людини без використання by-pass, можливе на 30 хвилин [15]. Розширений об'єм операцій в даній зоні з одномоментною судинною резекцією бере початок з 1951 року, коли G.E. Moore вперше успішно виконав резекцію верхньої брижової вени, наступною портопластикою з приводу раку підшлункової залози. В 1973 році американський хірург сформував концепцію «regional pancreatectomy», згідно з якою розширену ГПДЕ доповнюють резекцією ворітної вени [16].

## **1.2. Епідеміологія протокового раку підшлункової залози**

Протокова аденокарцинома підшлункової залози представляє собою злоякісну форму пухлин епітеліального фенотипу, що виникають з клітин епітеліальної вистілки протокової системи або ацинарних клітин підшлункової залози на фоні накопичення генетичних мутацій та хронічного запалення [17 - 19]. Захворюваність на протокову аденокарциному підшлункової залози становить лише 3% нових випадків раку щороку, однак, за даними різних джерел є четвертою та сьомою величиною по причині смертності від раку як для чоловіків так і для жінок [1-2, 20]. У всьому світі рак підшлункової залози є дванадцятим за поширеністю раком у чоловіків та одинадцятим за поширеністю раком у жінок [21]. Більшість із злоякісних пухлин це протокові аденокарциноми. Серед топічного ураження переважають пухлини головки підшлункової залози – до 80% випадків, за даними світових наукових праць [22 - 23]. На базі Міжнародного агентства з питань дослідження захворюваності на рак GLOBOCAN та за оцінками смертності, було зареєстровано 510992 нових випадків захворювання і 467409 смерті від раку підшлункової залози у всьому світі в 2022 році, що відповідає 2,5% усіх нових випадків раку та 4,5% усіх випадків смерті від раку. В 2022 році загальносвітові стандартизовані показники захворюваності та смертності від раку підшлункової залози становили 5,1 та 4,6 на 100 тисяч осіб відповідно [24]. За даними національного канцер-реєстру за 2023 рік захворюваність на рак підшлункової залози в Україні склала 3395 нових випадків, а показник смертності – 2505, відповідно [25].

Захворюваність на рак підшлункової залози зростає за останні десятиліття і прогнозується подальше її зростання [1, 26]. Наявні деякі причини, що призводять до збільшення рівня захворюваності, такі як тютюнопаління, ожиріння, цукровий діабет, гіподинамія та висококалорійна дієта, у поєднанні з поліпшенням клінічного розпізнавання та діагностики раку підшлункової залози, а також збільшенням тривалості життя населення планети [26 - 27]. Прогнозується, що рак підшлункової залози незабаром перевершить захворюваність на рак молочної залози в

Європейському Союзу і стане третьою за поширеністю причиною смерті від раку, як це вже сталося в США [28].

Агресивний характер захворювання в поєднанні з його неоднозначними проявами та відсутністю чіткого діагностичного маркера часто призводить до пізньої діагностики хвороби [21, 29]. Більш того, пухлини підшлункової залози мають тенденцію до безсимптомного перебігу протягом тривалого періоду часу, через що діагностуються на запущених стадіях, коли присутня інвазія магістральних судин, та/або наявність віддалених метастазів [30].

Хірургічне втручання це єдиний радикальний метод лікування раку підшлункової залози. Проте, лише 10-15% діагностованих випадків мають показання до хірургічного лікування, в той час, як інші вже рахуються не резектабельними [31 - 32]. Більшість пацієнтів, які перенесли радикальну операцію(R0), мають рецидив протягом двох років, що призводить до невтішної 5-річної виживаності хворих – 20-25% [34, 87]. У зв'язку з пізньою діагностикою та великою кількістю вже виявлених не резектабельних випадків, а також гранично-резектабельних або місцеворозповсюджених пухлин, що включають інвазію магістральних судин ведуться дискусії з приводу доцільності радикальних та агресивних методів оперативного лікування [35]. Неоднозначні результати попередніх досліджень щодо проведення операцій з приводу раку підшлункової залози з резекцією верхньої брижової/ворітної вени (ВБВ/ВВ) та її доцільністю викликані різною періодичністю, а також, на нашу думку, упущенню гістологічних та біологічних аспектів пухлинного росту [36, 43, 97]. Вищевказані дані показують доцільність поглибленого вивчення гістологічних та біологічних властивостей пухлинного росту, що має інвазію у магістральні судини, а також розробити оптимальні клініко-діагностичні показання до радикальних оперативних втручань на підшлунковій залозі з резекцією ВБВ/ВВ.

### **1.3. Сучасні підходи до інструментальної діагностики пухлин правого анатомохірургічного сегменту підшлункової залози з судинною інвазією**

На сьогоднішній день комп'ютерна томографія відіграє важливу роль у діагностиці та оцінці стадії раку підшлункової залози. КТ оцінка інфільтрації перипанкреатичних судин є важливим параметром, завдяки якому можна оцінити

резектабельність пухлини [37, 61, 107]. Деякі сучасні дослідники запропонували серії передопераційних КТ критерій для забезпечення більш точної та надійної оцінки інвазії пухлини в магістральні судини. Однак відмінності у практичній візуалізації, інтерпретації, місцевому досвіді та етнічній приналежності пацієнтів створили відмінності даних критерій [37 - 45]. Тому вкрай необхідно встановити загальноприйняті критерії ураження судин при пухлинах підшлункової залози з більшою точністю та багатим клінічним значенням. Хоча, NCCN встановили визначення критеріїв гранично резектабельних пухлин підшлункової залози (2014), в якому МСКТ візуалізація відіграє головну роль [41]. Але, на нашу думку, КТ візуалізація не дає 100% достовірності інфільтрації перипанкреатичних судин ступінь їх інвазії.

В таблиці № 1.1 представлені систематизовані критерії КТ для діагностики інфільтрації магістральних судин. Така інформація має сприяти розробці та вдосконаленню критеріїв КТ візуалізації пухлинного ураження судин при пухлинах підшлункової залози.

Таблиця № 1.1. Загальноприйняті критерії операбельності протокової аденокарциноми головки підшлункової залози.

| <b><u>Статус резектабельності</u></b> | <b><u>Артеріальний контакт</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b><u>Венозний контакт</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Резектабельна                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутній контакт пухлини із tr. Cealicus, super. Mesenteric artery, a. Hepatic comm.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутній контакт з v. mesenterica sup., v. portae, або контакт пухлини <math>\leq 180^\circ</math> без нерівності її контуру.</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| Гранично-резектабельна                | <p><u>Голівка та гачкоподібний відросток підшлункової залози:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Контакт пухлини із a. Hepatic comm. без її розповсюдження на tr. Cealicus або до біфуркації a. Hepatic comm., що дозволяє виконати безпечно резекцію та реконструкцію.</li> <li>Контакт пухлини з a. Mesenterica sup. <math>\leq 180^\circ</math>.</li> <li>Контакт пухлини з судинами варіативної артеріальної анатомії (accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, стандартне аномальне</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Контакт пухлини до v. mesenterica sup., v. portae <math>&gt; 180^\circ</math> з нерівністю контуру судини або тромбозом але зі збереженою проксимальною та дистальною ділянками вени для безпечної резекції та венозної реконструкції.</li> <li>Контакт пухлини до v. cava inferior</li> </ul> |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | розміщення або додаткові артерії); якщо наявний контакт необхідно враховувати ступінь інвазії артерії, що може вплинути на планування операції.<br><u>Тіло та хвіст підшлункової залози:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контакт пухлини до tr. Cealiacus <math>\leq 180^0</math></li> <li>• Контакт пухлини до tr. Cealiacus <math>&gt; 180^0</math> без залучення в процес аорти або а. Gastroduodenalis (можливість виконання DP-CAR)</li> </ul>                                 |                                                                                                                                                           |
| Місцево розповсюджена | <u>Голівка та гачкоподібний відросток підшлункової залози:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контакт пухлини до а. mesenterica superior <math>&gt; 180^0</math></li> <li>• Контакт пухлини до tr. cealiacus <math>&gt; 180^0</math></li> </ul> <u>Тіло та хвіст підшлункової залози:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контакт пухлини <math>&gt; 180^0</math> до а. mesenterica superior, tr. cealiacus або контакт з вищевказаними судинами та інвазією аорти</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неможливість резекції v. mesenterica sup./v. portae обумовленої інвазією пухлини або оклюзією судини.</li> </ul> |

Стадіювання протокової аденокарциноми підшлункової залози проводиться згідно загальноприйнятої системи TNM. Нижче наведені сучасні критерії встановлення клінічної стадії захворювання на основі визначення розміру первинної пухлини – Т та розповсюдженості пухлинного процесу. В таблиці № 1.2 наведені дані з приводу встановлення стадії злоякісного процесу.

### **Класифікація протокової аденокарциноми підшлункової залози згідно NCCN(2.2025)**

#### **TNM стадіювання AJCC**

#### **Т – первинна пухлина**

T<sub>x</sub> - Оцінка первинної пухлини не можлива;

T<sub>0</sub> - Первинна пухлина відсутня;

T<sub>is</sub> – Карцинома in situ (включає в себе PanIn – 3, ВПМН, ВТПН, Кістозно-муцинозну неоплазію з високим рівнем дисплазії);

T<sub>1</sub> – Пухлина ≤ 2см в найбільшому розмірі;

T<sub>1a</sub> - Пухлина ≤ 0.5см в найбільшому розмірі;

T<sub>1b</sub> - Пухлина >0.5см та ≤ 1см в найбільшому розмірі;

T<sub>1c</sub> - Пухлина 1-2см в найбільшому розмірі;

T<sub>2</sub> - Пухлина >2см та ≤ 4см в найбільшому розмірі;

T<sub>3</sub> – Пухлина >4см в найбільшому розмірі;

T<sub>4</sub> – Пухлина інвазує в tr. sealiacus, a. mesenterica sup., i/або a. hepatica  
comm. незалежно від розміру пухлини.

**N – Регіонарні л/в**

**M – Віддалені метастази**

N<sub>x</sub> – Регіонарні л/в оцінити не можливо

M<sub>0</sub> – Віддалені метастази відсутні

N<sub>0</sub> – Метастази в регіонарні л/в відсутні

M<sub>1</sub> – Наявні віддалені метастази

N<sub>1</sub> – Метастази від 1 до 3 регіонарних л/в

N<sub>2</sub> – Метастази в 4 і більше регіонарних л/в

Таблиця № 1.2. Визначення стадії захворювання відповідно до розміру  
пухлини та розповсюдженості пухлинного процесу

| Стадія     | T                                                | N              | M              |
|------------|--------------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>0</b>   | T <sub>is</sub>                                  | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| <b>IA</b>  | T <sub>1</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| <b>IB</b>  | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| <b>IIA</b> | T <sub>2</sub>                                   | N <sub>0</sub> | M <sub>0</sub> |
| <b>IIB</b> | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> |
| <b>III</b> | T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> | N <sub>2</sub> | M <sub>0</sub> |
|            | T <sub>4</sub>                                   | Будь-яке       | M <sub>0</sub> |
| <b>IV</b>  | Будь-яке                                         | Будь-яке       | M <sub>1</sub> |

**Характеристика існуючих КТ критеріїв інвазії магістральних судин при  
пухлинах підшлункової залози**

- Критерії Лойєра (1996р.)



Loyer et al. запропонували КТ критерії інфільтрації судинної стінки при карциномі підшлункової залози у 1996р. [38]. Ці критерії можна розділити на шість типів (тип А-F): тип А – жирова клітковина відокремлює пухлину від сусідніх судин; тип В – здорова паренхіма підшлункової залози відокремлює пухлину від сусідніх судин; тип С – гіподенсивні маси не відокремлені від судини, а в місці дотику утворюється втягнення судини в гіподенсивну клітковину; тип D – гіподенсивна пухлина не відокремлена від судини, а точки дотику формують звуження судини або частково оточують її; тип Е – гіподенсивні маси оточують прилягаючі судини та неможливо ідентифікувати границі між жировою клітковиною та пухлинними масами; тип F – пухлина, що обтурує просвіт судини.

З хірургічної точки зору для типів А та В коефіцієнт резектабельності досягає 100%. Для типу С – 89% без резекції ВВ. Для типу D показник резектабельності склав 47% та лише 7% без венозної резекції [38 - 39].

Критерії Лойера були першою спробою стратифікації пацієнтів із судинною інвазією та першою можливістю розрізнити явно не резектабельні випадки з резектабельними [39 - 40]. Дослідники розраховали коефіцієнт для включених хворих, що мало певне клінічне значення. Однак цей метод є складним та відносно суб'єктивним [43]. Більше того, Loyer et al. звернули увагу тільки на особливості візуалізації та не включили в дослідження інтраопераційні та гістологічні дані (такі як, глибина та довжина проростання) [43 - 44]. Це, можливо, і обмежило точність даної системи.

- **Критерії Лу (1997)**

У 1997р. Lu et al. оцінили 25 пацієнтів з протоковою аденокарциномою підшлункової залози, які перенесли оперативне лікування та розробили критерії резектабельності пухлини [42]. Особливості візуалізації перипанкреатичних судин та інвазії пухлини були розподілені за п'ятьма класами: 0 – відсутність пухлинного контакту із судиною; 1 – менше  $\frac{1}{4}$  окружності судини втягнуто в процес; 2 – від  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{2}$  окружності судини уражено пухлиною; 3 – від  $\frac{1}{2}$  до  $\frac{3}{4}$  окружності судини контактує з пухлиною; 4 – більше, ніж  $\frac{3}{4}$  окружності судини втягнуто в процес, або будь-яке звуження судини. У поєднанні з інтраопераційною оцінкою, встановлено – чим вищий клас за критеріями, тим нижчий коефіцієнт резектабельності.

Встановлено, що резектабельність пухлини за критеріями Лу можлива при залученні до  $\frac{1}{2}$  окружності судини, що призвело до чутливості у 84% та специфічності у 98%. Ці критерії згодом були визнані та використані багатьма науковцями [46 - 47]. Однак критерії Лу зосереджені лише на залученні окружності судини в процес, ігноруючи інші важливі параметри, такі як: довжина контакту або стеноз, що пояснює їх відносно низьку чутливість (84%).

- **Критерії Лі (2005)**

Li et al. повідомляли про послідовні дослідження у 2005 та 2006 роках та розробку набору критеріїв артеріальних та венозних інвазій при пухлинах підшлункової залози за особливостями КТ-візуалізації та інтраопераційних висновках [43, 47, 78]. Критерії Лі можна розділити за чотирма ознаками: А – артерії входять в пухлинні маси або наявні заблоковані вени; В – наявне вrostання більше, як  $180^0$  окружності судини; С – нерівність стінки магістральної судини; D – стеноз просвіту судини; зокрема ознака для ВБВ; Е – двостороннє звуження у вигляді «пісочного годинника». Було рекомендовано розглядати окремо артеріальну та венозну інвазію з комбінацією вищезазначених критеріїв. Неоднорідність критеріїв Лі є прийнятною, але ця система мала низьку чутливість при використанні для оцінки ураження артерій та вен. Дослідники встановили, що венозна та артеріальна інвазія має різні КТ ознаки вrostання, оскільки венозна стінка тонша і м'язовий шар вени слабший від такого в артеріальних судинах. Якщо вена оточена пухлиною або має вrostання, стінка має тенденцію до нерівності та просвіт стає вужчим. Також, якщо пухлина проникає через венозну стінку, завдяки повільнішому току крові виникає тромбоз, що у свою чергу викликає портальну гіпертензію і провокує появу венозних колатералей [78, 102].

- **Критерії Клаусса (2008)**

У 2008 році Klauss et al. запропонували нову систему оцінки КТ-ознак інвазії для визначення статусу резектабельності пухлин панкреатодуоденальної зони на основі відношення перипанкреатичних судин до пухлини, а також підтвердив результати інтраопераційними висновками та гістологічними заключеннями. В даній системі проводиться оцінка інвазії артерій та вен окремо. Порівняно з попередньо описаними версіями, критерії Клаусса включають більше ознак та

деталей судинної інвазії. Наприклад, критерії венозної інвазії включають довжину контакту з пухлиною, залучення окружності судини в пухлинний процес, а також інші патологічні ознаки [48 - 50]. Крім того, ця система забезпечує відповідний бал для кожного пункту, а загальний бал оцінюється в підсумку за сумою всіх балів. Як правило загальний бал використовується для оцінки статусу резектабельності пухлини. У заключенні, встановлено, що 11 балів являються граничною точкою, яка вказує на судинну інвазію. Чутливість та специфічність даного методу досягає 100%. Однак Klauss et al. заявили, що їх критерії мали ряд обмежень, у тому числі факт доброякісних пухлин, що також викликають стиснення магістральних судин, що може призвести до діагностичних помилок [51]. Основні ознаки та індексація балів згідно даних критеріїв наведені в таблиці № 1.3.

Таблиця № 1.3. Основні критерії судинної інвазії за Klauss et al.

| <b>Довжина<br/>інвазії, (мм)</b> | <b>Окружність<br/>інвазії, (°)</b> | <b>Інші патологічні<br/>ознаки</b>                              | <b>Бали</b> |
|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------|
| 0                                | 0                                  |                                                                 | 1           |
| <5                               | 1-45                               |                                                                 | 2           |
| 5-10                             | 46-90                              |                                                                 | 3           |
| 11-20                            | 91-180                             | Звуження просвіту                                               | 4           |
| 21-40                            | 181-270                            | Довгий сегмент<br>нерівності контуру вени                       | 5           |
| >40                              | >270                               | Облітерація просвіту<br>або значна деформація<br>контуру судини | 6           |

- **Критерії Маріеллі (2014)**

Система критерій розроблена Marinelli et al. призначена для оцінки перипанкреатичної венозної інвазії таких судин, як ВВ та ВБВ, з метою вибору відповідного лікувального підходу після точної передопераційної діагностики. Яка має призвести до поліпшення лікування та прогнозу у пацієнтів з гранично-резектабельними пухлинами. У порівнянні з іншими системами критеріїв конструкції

даної системи є більш складними. Обрані наступні: ознаки пухлинного контакту з венозною стінкою, довжина контакту, втягнення окружності судини в пухлинний процес та ступінь оклюзії просвіту. Ознаки пухлинного контакту були інтерпретовані аналогічно критеріям Лойєра (А та В об'єднані в один пункт, так як немає суттєвої різниці з хірургічної точки зору) [52 - 53]. Градація критеріїв та оцінені параметри вказані в таблиці № 1.4.

Таблиця № 1.4. Основні критерії судинної інвазії за Marinelli et al.

| <b>Клас інвазії</b> | <b>КТ ознаки контакту судини з пухлиною</b> | <b>Довжина контакту судини з пухлиною, (мм)</b> | <b>Окружність інвазії, (°)</b> | <b>Ознаки стенозу</b> |
|---------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| <b>1</b>            | Ступінь А-В                                 | 0                                               | 0                              | -                     |
| <b>2</b>            | Ступінь С                                   | <5                                              | 0-90                           | -                     |
| <b>3</b>            | Ступінь С-D                                 | >5                                              | 0-90                           | Звуження              |
| <b>4</b>            | Ступінь D                                   | >5                                              | 91-180<br>>180                 | Оклюдія та тромбоз    |
| <b>5</b>            | Ступінь E-F                                 | -                                               | 181-270                        | -                     |

Перевагою критерій Маріеллі над критеріями Клаусса, є той факт, що система оцінки Маріеллі відноситься до конкретної клінічної ситуації замість підрахунку балів [41, 54]. Для інвазії ВБВ/ВВ чутливість та специфічність цього методу досягла 100% і 94%, відповідно. Інновація цього методу полягала в аналізі загальної виживаності пацієнтів за відповідними класами інвазії. Для пацієнтів з інфільтрацією ВВ загальний час виживаності був обернено пропорційний до класу по критерію. Також дослідники припускають, що інвазія ВБВ/ВВ пов'язана з віддаленими метастазами та/або позитивним краєм резекції при оперативному лікуванні [55].

#### • Критерії Терамура (2016)

Teramura et al. оцінили чи можливо діагностувати наявність патологічної інвазії у ВБВ/ВВ за допомогою передопераційної КТ – діагностики та зробити вибір пацієнтів які матимуть більшу загальну виживаність після радикального

оперативного лікування [56]. Дослідники встановили стандарт КТ – діагностики по ступеню судинної інвазії, інтраопераційним даним та результатам гістологічного дослідження. Критерії даного методу аналогічні критеріям Лойера[7] та ділиться на п'ять типів (Тип 0 - 4): тип 0 вказує на наявність жирової клітковини або здорової тканини підшлункової залози, що розділяє пухлину та судину; тип 1 описує, що між пухлиною та судиною є ущільнені м'які тканини.; тип 2 - між пухлиною та прилягаючою судиною відсутні здорові тканини, а в місці дотику має місце випуклість стінки судини в сторону новоутворення; тип 3 – ВБВ/ВВ деформована, звужена або стенозована; тип 4 – ВБВ/ВВ повністю блокована пухлинними масами [57, 61].

Дослідження показало, що прогноз стосовно загальної виживаності суттєво відрізнявся для пацієнтів групи 0 та групи 3/4, але не для групи 1/2, де значна різниця не спостерігалася. П'яти-річна виживаність для типів 0, 1/2, 3/4 становила 23,1%, 11,4% та 3,2% відповідно. Хоча істотна різниця в п'яти-річній виживаності не значилася між групами 1/2 та 3/4, проте більший відсоток хворих групи 1/2 прожили відмітку у 36 місяців(10/35 проти 1/32). Отже, цей метод дозволяє оцінити за даними КТ, чи кожен конкретний пацієнт потребує радикального оперативного лікування з резекцією ВБВ/ВВ, або йому показана неoadьювантна хіміотерапія [43]. Проте, чутливість становить – 97,%, діагностика відсутності інвазії – 97,5%, наявності інвазії – 61,2% а специфічність лише 60% [61 – 62, 74, 87].

#### **1.4. Хірургічне лікування місцеворозповсюджених форм протокового раку головки підшлункової залози**

Резектабельність протокової аденокарциноми залишається предметом дискусії, особливо в тих випадках коли пухлина вражає крупні судинні структури. Пухлина з інвазією у ВБВ/ВВ по даним МСКТ з в/в контрастуванням, включаючи коротку оклюзію сегмента вени та достатньою довжиною для реконструкції класифікується, як гранично резектабельна [58 - 59]. Таким чином, Міжнародною дослідницькою групою підшлункової залози (ISGPS), рекомендовано первинну оперативну експлорацію та послідовну резекцію пухлини за наявності можливості для реконструкції ураженої порто-мезентеріальної осі [60 - 61].

Дослідження останніх десятиліть резекцій правого або лівого анатомічних сегментів підшлункової залози з резекцією ВБВ/ВВ підтверджують дану концепцію. Загальна виживаність та рівень післяопераційних ускладнень в порівнянні зі стандартними оперативними втручаннями при проведенні у спеціалізованих центрах достовірно не відрізняються [62, 77, 101]. Хоча, резекцію венозної магістралі сьогодні, слід розглядати, як стандартну процедуру при ураженні даних структур, проте, немає єдиної думки щодо ідеального методу реконструкції судин. Клиновидна резекція з первиною венорафією, сегментарна резекція з первинним анастомозом кінець в кінець та інтерпозиційний ауто- або алотрансплантант є найпоширенішими методами венозної реконструкції [65, 107, 121].

Подібну класифікацію пропонує ISGPS, але на сьогодні кореляцію між різними методами хірургічних операцій, передопераційними факторами ризику та впливу на загальну виживаність не встановлено. Також, вплив глибини інвазії пухлини в судинну стінку залишається не ясним. В деяких дослідженнях було показано, що глибина інвазії пухлинними масами в судинну стінку корелює з негативним прогностичним фактором та нижчою загальною виживаністю, і навпаки інші дослідження мають припущення, що залучення сегменту ВВ не впливає на загальну виживаність [34, 61, 67].

Суттєвої різниці між розмірами пухлин або кількості вражених лімфатичних вузлів не виявлено, проте лімфоваскулярна та периневральна інвазія частіше зустрічалася у пацієнтів з циркулярною резекцією, що потребувала протезування вени [66, 103]. В даному дослідженні встановлено, що вид реконструкції не впливає на стаціонарну смертність, проте у пацієнтів з циркулярною резекцією з наступним первинним анастомозом або протезуванням вени частіше виникав тромбоз ВБВ/ВВ [68, 113].

Багато досліджень вказують на позитивний вплив резекції ВБВ/ВВ на загальну виживаність при відсутності пухлинної інвазії, пояснюючи це тим, що внаслідок резекції судини покращується показники лімфо- та нейродисекції [91, 97, 102].

Більшість спостережень підтримують консервативний підхід до величини резекції вени при операціях на правих та лівих анатомічних сегментах підшлункової залози, а також підтверджують, що резекція судин є безпечною і може збільшити

частоту резекцій R0, коли макроскопічно не можливо відрізнити істину інвазію пухлини в судинну стінку від запальної інфільтрації [69, 81, 105]. Якими б не були технічні стратегії, негайний гістологічний аналіз стінки судини, в той час, коли пересічена вена перетискається інтраопераційно не можливий [100]. Тому край резекції пересіченої вени залишається невідомим до результату планового гістологічного дослідження, що наводить на висновок більш агресивного підходу до резекції судини [69, 100]. Ця двозначність змушує хірурга відмовитися від розсічення пухлини і виконати резекцію вени на достатній відстані між раковими клітинами [41, 70]. У випадку коли дистальний та проксимальний кінці вени після циркулярної резекції не дотягуються один до одного є можливість забезпечити зменшення натягу з однієї сторони за допомогою прийому Cattel-Braasch та, мобілізацією зв'язочного апарату печінки, з іншого, що потрібно виконувати завчасно. Також необхідно проводити прецизійну дисекцію латерального краю ВБА у всіх випадках для зменшення дистанції між пухлинними клітинами та ВБА [71].

Незалежні дослідження підтверджують, що глибина інвазії в судинну стінку є важливим фактором, який прямо впливає на загальну виживаність після операцій на підшлунковій залозі з приводу протокової аденокарциноми із супутньою резекцією ВБВ/ВВ [31, 72, 107]. Як і випадку із станом краю резекції вени R0, глибина інвазії не може бути визначена інтраопераційно. Проте запідозрити контакт між пухлиною і судинною стінкою та потребу у венозній резекції можливо за допомогою КТ з в/в контрастуванням [73, 100]. Тому необхідно точно планувати операцію до входу в операційну. Схоже, що наявність інвазії судин є показником агресивної біологічної складової пухлини, тому потрібно чітко визначати групи пацієнтів яким необхідно в першу чергу проводити передопераційну хіміотерапію та/або променеву терапію [74, 86, 106].

По даним досліджень німецьких медичних центрів за участі 72 хірургів наявні деякі цікаві відомості щодо вподобань хірургів під час резекції ВБВ/ВВ. Резекцію вени самостійно виконували 75% хірургів, 22% вважають за краще звернутися за допомогою до судинного хірурга або трансплантолога, 2% ніколи не виконували дану маніпуляцію самостійно [75]. Перетискання проксимального та дистального

кінця вени виконували 95% хірургів. Перевагу використанню трупного графту над аутовенозним графтом віддавали 18% хірургів. Гепаринізацію використовували 30% спеціалістів. Інтраопераційне вимірювання швидкості кровотоку у ВВ провели 12% хірургів (допустима норма 150-900мл/хв). Перитисання ВБА з метою запобігання венозної конгестії кишечника та наступного ураження печінки використали 18% хірургів [76].

Однією з малодосліджених анатомічних ділянок правого анатомо-хірургічного сегменту ПЗ є мезопанкреас або «зв'язка» гачкоподібного відростка. У світових панкреатологічних центрах ведуться дискусії з приводу меж дисекції та анатомічних границь даної структури [15, 77, 88, 101]. В процесі ембріогенезу мезопанкреас відіграє роль редукованої брижі вентрального зачатку ПЗ. За даними різних досліджень після хірургічної резекції протокової аденокарциноми головки підшлункової залози параневральна інвазія нервових сплетень вищезазначеної зони досягає 90-95%, а метастазування в лімфатичні вузли 14 групи коливається в межах 60-90% [101, 109]. Радикальну мезопанкреатектомію пропонують деякі автори в своїх дослідженнях із статистично значим впливом на загальну виживаність після хірургічного лікування даної патології, проте чітких меж видалення мезопанкреатичної зв'язки та рівня скелетизації магістральних судин для досягнення радикальності лімфонефродисекції не зазначається [88, 109].

#### **1.5. Сучасні аспекти проведення патоморфологічної діагностики протокової аденокарциноми головки підшлункової залози**

Протокол планового патоморфологічного дослідження є ключовим етапом в завершенні діагностично-лікувального алгоритму у хворих на протокову аденокарциному. Результати прямим чином впливають на прогнозування перебігу захворювання. Якісно проведене дослідження є запорукою успіху у визначенні стадії та призначення системної адьювантної поліхіміотерапії [4, 78, 91, 102]. Визначальними краями резекції панкреатодуоденального комплексу є судинні краї, що довгий час були упущенні з планового патоморфологічного дослідження [79 - 80]. Лише у 1992 році Ishikawa et al. запропонували визначати розповсюдженість пухлинного процесу вздовж венозної борозни ВБВ/ВВ, а в 2002 році дослідники MD Anderson University (Texas, USA) провели ретроспективне дослідження судинних



країв резекції панкреатодуоденального комплексу і прийшли до висновку, що дані краї вражаються частіше пухлинними клітинами та являються частим місцем локального рецидиву [81]. Складна топографічна анатомія панкреатобіліарної зони та безпосередня близькість розташування ключових магістральних судин є основою проблематики відсутності можливості розширення резекційних меж з боку венозного та артеріального краю панкреатодуоденального комплексу [81, 109]. Починаючи з 2006 року Verbeke et al. імплементують в практику стандартизований протокол патоморфологічного дослідження з визначенням судинних країв резекції. Запропонована мінімальна відстань для мікроскопічно негативного краю резекції у 1 мм, що взята за зразок з гістологічного визначення негативного краю резекції серед пухлин коло-ректальної локалізації [82]. Проте дане питання являється предметом дискусії, адже дисперсність розмаху пухлинного росту протоковій аденокарциноми значно ширша за такий у пухлин коло-ректального раку, а отже, може локалізуватися за межами запропонованої відстані в 1 мм. Також дисперсність розмаху пухлинного росту збільшується після позитивної відповіді на неоадьювантну терапію [83, 111].

Важливим аспектом, що впливає на стадіювання пухлинного процесу та загального прогнозу виживаності є параневральна та лімфваскулярна інвазія, що за даними різних досліджень досягає 90-95 % випадків у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози [84, 99, 108].

Слід зазначити ключові рівні розповсюдження протоковій аденокарциноми головки підшлункової залози за ураженням лімфатичних вузлів, що відповідають систематизованим рівням лімфодисекції. Локальні лімфатичні вузли головки підшлункової залози, регіонарні – лімфатичні вузли загальної печінкової артерії, гепатодуоденальної зв'язки, пілоричного відділу шлунку та судин портomesентеріальної осі, а також віддалені, першого порядку – лімфатичні вузли черевного стовбуру та аортокавального проміжку, що у випадку ураження відповідають віддаленому метастазуванню – M<sub>1</sub> [85].

З початком систематизованого підходу до аналізу панкреатодуоденального комплексу світовою асоціацією створено протокол дослідження, що включає ключові краї резекції, наявність параневральної, лімфваскулярної інвазії та кількості

уражених лімфатичних вузлів [86, 88]. Згідно даного протоколу не існує прямої кореляції між ураженням локальних та регіонарних лімфатичних вузлів, проте є прямий зв'язок між їх кількістю: у випадку ураження більше 4-х лімфатичних вузлів даних локалізацій встановлюється N<sub>2</sub>, що напряду впливає на стадію захворювання та прогноз виживаності [87].

### **College of American Pathologists (CAP); ver. 4.2.0.0**

Згідно даного протоколу проводиться макроскопічний та мікроскопічний аналіз. Під час дослідження оцінюються наступні характеристики: оперативне втручання, анатомічна область пухлинної прогресії, гістологічний тип, ступінь диференціації пухлини, розмір пухлини, інвазія в сусідні органи та магістральні судини, ефект від неоадьювантної терапії (якщо така проводилася), лімфаскулярна та периневральна інвазія, статус краю резекції та дистанція до здорових тканин, кількість вражених л/в та наявність віддалених метастазів [87]. В даному огляді розкриті деякі з них.

#### **Гістологічні типи протокової аденокарциноми**

- Протокова аденокарцинома
- Колоїдна карцинома
- Дизкогезивна карцинома
- Внутрішньо-протокова папілярно-муциозна неоплазія асоційована з інвазивною карциномою
  - Внутрішньо-протокова папілярно-кістозна неоплазія асоційована з інвазивною карциномою
  - Внутрішньо-протокова папілярно неоплазія асоційована з інвазивною карциномою
    - Кістозно-муциозна неоплазія асоційована з інвазивною карциномою
    - Медулярна карцинома
    - Аденосквамозна карцинома
    - Гепатоїдна карцинома
    - Велико-клітинна карцинома з рабдоїдним фенотипом
    - Недиференційована карцинома

- Недиференційована карцинома з гігантськими остеокластоподібними клітинами

### **Край резекції, що досліджується**

- Проксимальна паренхіма підшлункової залози
- Дистальна паренхіма підшлункової залози
- Шийка підшлункової залози (SMV groove)
- Зв'язка гачкоподібного відростка(латеральний край ВБА – SMA та ретроперитонеальний край)
  - Загальна жовчна протока
  - Проксимально (шлунок або ДПК)
  - Дистально (ДПК або тонка кишка)

Протокова аденокарцинома підшлункової залози є однією з провідних причин смертності від раку в США та у всьому світі. За підрахунками у 2019 році, рак підшлункової залози було діагностовано у близько 56770 американців, а 45750 пацієнтів померло [89]. У більшості пацієнтів рак підшлункової залози діагностують на запущених стадіях, коли як правило, наявне метастатичне ураження печінки або інвазія пухлини у магістральні судини. І лише 10% пацієнтів мають локальний розвиток захворювання [90, 91].

З 1990-х років виконується резекція ВБВ/ВВ під час панкреатодуоденектомії при інвазії пухлини у вищезазначені судини за протоколом. До цього часу повідомляється про неоднозначні результати з приводу передопераційної тактики лікування та післяопераційної виживаності у таких пацієнтів [92, 97, 112]. Особливе значення мають показання до неoad'ювантної хіміотерапії з одного боку та паліативного оперативного лікування з іншого [93].

Ці неоднорідні результати можуть бути спричинені різними гістологічними та біологічними властивостями пухлини, які упущені при аналізі на клінічному рівні. В останні роки, деякі дослідження були зосереджені на детальних гістопатологічних параметрах і, доведено, що морфологічно справжня інфільтрація венозної стінки раковими клітинами не завжди наявна, на що вказує передопераційна діагностика, також збільшення глибини інвазії судинної стінки обернено пропорційне із

загальною виживаністю. На скільки нам відомо глибоких досліджень на предмет біологічних особливостей пухлинних клітин, що інвазують у ВБВ/ВВ немає [94, 96].

Агресивність протокової аденокарциноми підшлункової залози є очевидною в силу деяких факторів, проте, було висловлено гіпотезу, що висока поширеність венозної інвазії пояснює швидку появу метастазів, отже, і агресивність даного захворювання [95]. Поширеність венозної інвазії при вищевказаній патології досягає 65%, що в рази вище, ніж при інших пухлинах органів черевної порожнини [97]. Оскільки венозний відтік підшлункової залози направлений безпосередньо в печінку, венозна інвазія може пояснити швидкий розвиток метастазів печінки [104].

Судинна інфільтрація протокової аденокарциноми має своєрідну морфологію. Новоутворені клітини раку підшлункової залози в просвіті вени заміняють ендотеліальні клітини судини та ростуть, як добре орієнтовані просвітоутворюючі клітини вздовж внутрішньої стінки судини, що гістологічно подібні до клітин внутрішньо-епітеліальної неоплазії підшлункової залози [112, 114]. Під час гістологічного дослідження було виявлено, що пухлинні клітини перетинають стінку вени не окремими клітинами, а формуючи хорди або трубчасті структури. При виявленій інвазії новоутворені клітини перетинають м'язову венозну стінку в декількох точках вздовж судини та в деяких місцях пов'язані з наявністю ендотеліальних клітин, підвищуючи ймовірність того, що пухлинна інвазія проходить через слабкі місця в стінці судини, які вже створені існуючими капілярними структурами (*vas vasorum*) [116]. Такі неоднозначні результати вказують на інвазивність пухлинного росту протоковій аденокарциноми навіть за відсутності інвазії судинної стінки, а лише при наявності клітинного контакту.

Артеріальна інвазія була виявлена набагато рідше та проявлялася наявністю поодиноких пухлинних клітин в просвіті судини та не спостерігалось росту в м'язовому шарі стінки судини. Венозна інвазія відбувається у переважній більшості випадків протокової аденокарциноми підшлункової залози, для якої потрібен, як показують деякі дослідження епітеліально-мезенхімальний перехід [117].

## **Епітеліально-мезенхімальний перехід, як важливий маркер судинної інвазії**

Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) – це процес клітинної пластичності, який сприяє інвазивності ракових клітин та властивості до метастазування, що показано в багатьох експериментальних моделях [118]. Так звана «бутонізація» або «брунькування» пухлини розглядається, як клінічна кореляція ЕМП [118 - 119]. Мікроінвазія відіграє ключову роль на прогресування пухлинного процесу та прогнозування віддалених результатів [113, 117].

В деяких дослідженнях проводилася оцінка ролі ЕМП та Раково-асоційованих фібробластів (РАФ) у інвазії ВБВ/ВВ. Досліджувались наступні критерії: наявність пухлинних клітин на краях резекції вени, глибину судинної інвазії(адвентиція, медіа або інтима), наявність пухлинної бутонізації. Під час імуногістохімічного дослідження вивчалися наступні маркери ЕМП: Е-кадгерин,  $\beta$ -катенін та Віментин. Також в дослідження було включено вивчення активності Раково-асоційованих фібробластів(РАФ) [120]. Е-кадгерин відіграє важливу роль у міжклітинній адгезії, розпізнаванні клітин та полярності епітелію. Втрата експресії Е-кадгерину клітиною вважається одним із ключових маркерів ЕМП [121]. Експресію Е-кадгерину та  $\beta$ -катеніну оцінювали позитивною, якщо більше 50% пухлинних клітин показували мембранне забарвлення, також окремо оцінено даний параметр в основній масі пухлини та на периферії, так званих, пухлинних «бруньках». Експресія Віментину оцінювалася, як позитивна, якщо більше 10% пухлинних клітин мали позитивне цитоплазматичне фарбування. «Бруньки» пухлини визначали, як ізольовані, якщо вони мали не менше п'яти когезійних клітин без контакту з основною масою пухлини. Під час дослідження виявлено, що наявність Е-кадгерину була незмінною в клітинному центрі пухлини, де вони формували добре орієнтовані шари, але експресія Е-кадгерину в неопластичних клітинах, що проходять через венозну стінку формуючи хорди та трубчаті структури була зменшена. Спостерігалися невеличкі язички клітин, що виступали з пухлинних мас у строму судини. Новоутворені клітини в глобулярних масах мали експресію Е-кадгерину, тоді як в сформованих клітинами язичках експресія Е-кадгерину була відсутня. Також було виявлено, що клітини, які перетнули судинну стінку мали дифузну експресію Е-кадгерину та

формували добре орієнтовані шари клітин, що характеризує тканину, як епітеліальну та говорить про зворотній процес [121, 123]. Поєднані результати клітинної морфології, свідчать про виникнення ЕМП, який потрібен для проходження венозної стінки, після чого пухлинні клітини реекспресують маркери диференціації епітелію і проходить зворотній процес МЕР [122].

Для оцінки РАФ визначали стромальну активність відповідно до Ha et al [124]. Зрілі, інактивовані фібробласти визначали, як тонкі фібробласти з дрібними веретеноподібними клітинами, не зрілі, активні фібробласти були визначені, як великі осередки з пухкою структурою та веретеноподібною формою. Оцінювали фенотип РАФ, як активний при наявності більше 50% не зрілих фібробластів [124, 130].

При узагальненні результатів встановлено, що експресія Е-кадгерину була позитивна у більшості пухлин і не відрізнялася в залежності від наявності інвазії ВБВ/ВВ або без неї, однак, виявлена значна втрата експресії Е-кадгерину на периферії, а саме так званих «бруньках» у випадках інвазії ВБВ/ВВ. Зміни експресії  $\beta$ -катеніну в центрі пухлини або на периферії не спостерігалися. Також встановлено позитивну експресію Віментину на периферії пухлини у випадках судинної інвазії. Морфологічно РАФ були оцінені, як активні у більшості пацієнтів з наявним вrostанням ВБВ/ВВ [130].

Резекція ВВ під час панкреатодуоденектомії стала рутинною процедурою у високоспеціалізованих центрах, проте, залишаються суттєві суперечності. Тривають обговорення з приводу переваг загальної виживаності між радикальним оперативним лікуванням та паліативним, показаннями до неoad'ювантної хіміотерапії та ролі біологічних та гістологічних аспектів протокової аденокарциноми підшлункової залози [54, 71-72, 104]. Більшість сучасних досліджень не припускають надмірного підвищення смертності у пацієнтів з резекцією ВВ [5, 78, 125]. Однак, найсвіжіші і на даний час найбільші багатоцентрові дослідження про які повідомляли Франція та Японія за участі понад 400 пацієнтів з резекцією ВВ, продемонстрували зниження загальної виживаності у пацієнтів яким було виконано резекцію ВБВ/ВВ та пропонують оцінити неoad'ювантну хіміотерапію, як альтернативу радикальній операції в подібних випадках [126].

Більш того, наявні деякі попередні дослідження, що демонструють однакову загальну виживаність між радикальними операціями у гранично-резектабельних випадках та паліативним оперативним лікуванням, які проводилися в неоперабельних випадках [127]. Виникає питання, чи ці неоднорідні результати можуть залежати від гетерогенних біологічних властивостей пухлини.

Найбільші за охоптом пацієнтів дослідження з приводу резекцій ВВ припускають, що ключовий вплив на загальну виживаність має глибина інфільтрації судинної стінки пухлинними клітинами [27, 87, 125, 128]. Проте, даних про біологічні та гістологічні аспекти інвазії протокової аденокарциноми підшлункової залози у магістральні вени дуже мало. Wang et al. дійшли висновку, що інвазія ВВВ/ВВ є фактором більш агресивної біологічної складової пухлини, що в свою чергу супроводжується підвищеною лімфваскулярною та периневральною інвазією та призводить до позитивних резекційних країв під час радикальних операцій [129].

Позитивний край резекції спостерігається у 28-31% досліджуваних випадках. Але у переважній кількості досліджень позитивний край резекції це мезопанкреатична ділянка резекції, а не венозна стінка [129, 137]. Такі дані вказують на розширення стандартних протоколів, що означало б необхідність резекції верхньої брижової артерії, проте про це суперечать сучасним поняттям резектабельності та рівня післяопераційних ускладнень, оскільки смертність збільшується в 5 разів та зменшується загальна виживаність порівняно зі стандартними резекціями [56, 71, 132]. Традиційно вважається, що ЕМП відіграє ключову роль у розповсюдженні пухлинних клітин із первинної локалізації та проникненні в кровоносні судини.

Типовою подією під час ЕМП являється втрата міжклітинної адгезії молекули Е-Кадгерину і його партнера по зв'язуванню  $\beta$ -катеніну із мембрани клітини. В дослідженнях продемонстровано значну кореляцію між інвазією ВВ і втратою мембранного Е-Кадгерину в пухлинних «бруньках», але не в центральній частині пухлини. Експресія мембранного  $\beta$ -катеніну в центрі пухлини або в її бруньках не корелювала з інвазією ВВ через повну його інактивацію. Активовані РАФ морфологічно були значно вищі у пацієнтів з інвазією ВВ, що відповідають іншими

дослідженнями які показують роль РАФ та його активації в прогресії раку підшлункової залози [130].

Дані висновки підтверджують, що експресія в периферичних зачатках пухлини, але не в центрі, була незалежним показником виживаності після панкреатодуоденектомії з приводу протокової аденокарциноми [131]. Наприклад, Onder et al. помітили, що втрата Е-кадгерину ініціювала множинні фактори транскрипції, включаючи Twist, що призвело до метастатичного розповсюдження [132]. Аналогічним чином Brabletz et al. повідомляють про гетерогенність ЕМП на фоні інвазивного колоректального раку. Дослідники виявили наявність мезенхімальних генів на так званих пухлинних «бруньках», в той час коли центральна частина пухлини зберігала епітеліальний фенотип [133]. Також нещодавно Ligorio et al. повідомляють про дослідження моделювання раку підшлункової залози на піддослідних мишах. В даних дослідженнях втрата експресії Е-кадгерину на виступаючих хордах ракових клітин передбачає тимчасовий характер та може швидко змінитися на протилежний епітеліальний фенотип, коли пухлинні клітини проникають у просвіт вени [134].

В даному дослідженні вивчалися поєднання морфологічних характеристик (втрата клітинами властивості формування добре орієнтованих шарів), втрата експресії Е-кадгерину, поява експресії Віментину та  $\beta$ -катеніну для визначення наявності ЕМП [135]. Можливо, використання маркерів ЕМП, таких як Twist та інших, в майбутньому допоможуть з'ясувати механізми, що лежать в основі венозної інвазії протокової аденокарциноми підшлункової залози.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.

#### **2.1. Загальна клінічна характеристика хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози**

В основу даної роботи покладено результати обстеження та хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України з 2019 по 2024 роки.

Проаналізовано 98 історій хвороби, 98 пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози із інвазією магістральних судин та залученням судинних країв резекції, що за даними планового патоморфологічного дослідження мали гістологічний тип пухлини – протокова аденокарцинома. Всім пацієнтам були виконані радикальні оперативні втручання в об'ємі панкреатодуоденктомія або тотальна панкреатоспленектомія, без попереднього проведення неоадьювантної хіміотерапії. Пацієнти, що мали інвазію ключових артеріальних судин целиакомезентеріального басейну в дослідження не розглядалися, так як вважаються не резектабельними за внутрішніми та міжнародними рекомендаціями. Серед всіх хворих чоловіків було 52 (53,1%), жінок 46 (46,9%). Вік хворих коливався від 39 до 81 років, в середньому, складаючи  $(62,57 \pm 1,96)$  років. Розподіл хворих за віком та статтю представлений в таблиці № 2.1.

З наведеного розподілу даних видно, що у всіх вікових групах окрім віку в 60 – 69 років переважала кількість чоловіків над жінками, що ми пояснюємо демографічними особливостями захворювання підшлункової залози та периапулярної зони. Подавляюча більшість 70 (71,4%) пацієнтів належала до осіб працездатного віку, що підтверджує соціальну значимість даної патології.

Серед вікової групи хворих переважали особи віком старше 40 років, що зумовлювало наявність значної кількості супутніх захворювань. У 47 (48,0%) пацієнтів на момент госпіталізації відмічали одне чи декілька супутніх захворювань.

Таблиця 2.1. Розподіл хворих за віком та статтю

| Вік, роки   | Кількість хворих |       |       |       |       |      |
|-------------|------------------|-------|-------|-------|-------|------|
|             | чоловіки         |       | жінки |       | разом |      |
|             | Абс.             | %     | Абс.  | %     | Абс.  | %    |
| 30–39       | 0                | 0     | 1     | 2,2   | 1     | 1,0  |
| 40–49       | 4                | 7,7   | 0     | 0     | 4     | 4,1  |
| 50–59       | 21               | 40,4  | 8     | 17,4  | 29    | 29,6 |
| 60–69       | 13               | 25,0  | 27    | 58,7  | 40    | 40,8 |
| 70 і більше | 14               | 26,9  | 10    | 21,7  | 24    | 24,5 |
| Всього      | 52               | 100,0 | 46    | 100,0 | 98    | 100  |

Наявність супутньої патології зумовлювала, як тяжкість стану пацієнта, так і, в деяких випадках, впливала на лікувальну тактику. Дані про характер і поширеність супутньої патології представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2. Характер та частота виявлення супутньої патології у досліджуваних хворих

| Супутня патологія                                                     | Кількість хворих |      |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|------|
|                                                                       | абс.             | %    |
| Захворювання серцево–судинної системи                                 | 19               | 40,4 |
| Хвороби дихальних шляхів                                              | 5                | 10,6 |
| Хвороби сечостатевої системи                                          | 3                | 6,4  |
| Захворювання шлунково–кишкового тракту                                | 3                | 6,4  |
| Цукровий діабет                                                       | 12               | 25,5 |
| Інші ендокринологічні захворювання                                    | 2                | 4,3  |
| Пухлини іншої локалізації                                             | 2                | 4,3  |
| Інші (ревматоїдний поліартерит, захворювання опорно-рухового апарату) | 1                | 2,1  |
| Разом...                                                              | 47               | 100  |

Серед пухлин іншої локалізації діагностовано синхронний рак лівої нирки - в 1 хворого, лейоміому матки - в 1 хворої, оперований рак правої молочної залози – в 1 хворої.

У 37 хворих було діагностовано одне супутнє захворювання або захворювання однієї системи органів; у 10 хворих було виявлено супутню патологію 2-х та більше систем органів, що значно ускладнювало передопераційну та післяопераційну корекцію змін, викликаних супутніми розладами. Всі пацієнти були госпіталізовані в плановому порядку. Хірургічне лікування проведено всім хворим.

Ускладнений перебіг основного захворювання був у 80 (81,6%) хворих із 98. Механічна жовтяниця виникла у 75 хворих, стеноз ДПК з розвитком субкомпенсованої дуоденальної непрохідності виник у 4 хворих, у 1 пацієнта були рецидивуючі шлунково-кишкові кровотечі з розвитком анемії внаслідок інвазії пухлини в медіальну стінку ДПК. В залежності від наявності або відсутності обструктивної жовтяниці, а також проявів гіпербілірубінемії та печінкової недостатності хворі розподілені на дві групи: пацієнти, що прооперовані в один етап – 34 (34,7%) хворих та 64 (65,3%) хворих, які потребували попереднього дренивання біліарного дерева. На нашу думку, відсутність проявів механічної жовтяниці обумовлено більш латеральним розміщенням пухлинного росту в анатомічних відділах підшлункової залози, що не прилягає до дистального відділу загальної жовчної протоки, а саме перешийок та гачкоподібний відросток. Пацієнти, що проходили двох-етапне лікування розподілені на три групи за способом дренивання біліарного дерева. Перше група – хворі яким виконано едобіларне стентування, склали 18 (18,4%), 38 (38,8%) хворим проведено через-шкірну через-печінкову холангіостомію, а також група пацієнтів, яким виконано внутрішні білідигестивне шунтування або зовнішнє дренивання загальної жовчної протоки – 8 (8,1%). Спосіб дренивання впливав на технічні аспекти оперативного лікування, а також ведення пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді.

Хворих з місцево-розповсюдженими та гранично-резектабельними пухлинами головки підшлункової залози розподілено за топічною локалізацією пухлинного росту на доопераційному етапі, а саме: головка ПЗ, перешийок та гачкоподібний відросток згідно хірургічної анатомії і закладці вентрального та дорзального зачатків примітивної кишки, що, на нашу думку, впливає на безпосередній контакт з судинами порто-мезентеріальної осі. Розподіл пацієнтів за локалізацією представлено у таблиці № 2.3.

Таблиця 2.3. Розподіл хворих за топічною локалізацією пухлин головки підшлункової залози

| Основне захворювання                               | Локалізація пухлини |           |                         |
|----------------------------------------------------|---------------------|-----------|-------------------------|
|                                                    | Головка             | Перешийок | Гачкоподібний відросток |
| Протокова<br>аденокарцинома<br>підшлункової залози | 73                  | 18        | 7                       |

Для порівняння результатів в нашій роботі пацієнтів розділено на дві групи. Основна група склала 51 (52,0%) хворих, яким ПДЕ доповнена венозною резекцією, група порівняння – 47 (48,0%) хворих, що за даними планового патоморфологічного дослідження мали позитивний венозний край резекції.

В своїй роботі з метою стадіювання на доопераційному етапі ми користувалися загальноприйнятою міжнародною класифікацією пухлин ПЗ American Joint Committee on Cancer (AJCC) за системою TNM 8-мого видання 2017 року на основі даних МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням. Групи пацієнтів були співставленні за стадіями захворювання. Стадія Ia визначене лише у 2 (4,3%) хворих групи порівняння, стадія Ib (T2N0M0) була у 16 (31,4%) хворих основної групи та 14 (29,8%) хворих групи порівняння, стадія IIa (T3N0M0) – 1 (1,9%) хворого тільки основної групи, стадія IIb (T1-3N1M0) – 34 (66,7%) хворих основної групи та 31 (65,9%) хворих групи порівняння. Пацієнти, що мали стадію III, яка відповідає T4N0-2M0 або T1-3N2M0 не були включені в дослідження, адже, розмір пухлини T4 означає інвазію в магістральні артеріальні судини, що є протипоказанням до оперативного лікування, а клінічно встановити кількість уражених лімфатичних вузлів, що відповідає N2 неможливо. Розподіл хворих за стадією та розміром пухлини на клінічному етапі по групах представлений в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4. Розподіл хворих за стадією захворювання та розміру пухлини по групам

| Показники                                       | І група    |            | ІІ група |            |
|-------------------------------------------------|------------|------------|----------|------------|
| Розмір пухлини за системою TNM до операції      | T1a(0,5см  | 0          | T1a      | 1(2,1%);   |
|                                                 | T1c(1-2см) | 5(9,8%);   | T1c      | 3(6,4%);   |
|                                                 | T2(2-4см)  | 34(66,7%); | T2       | 37(78,7%); |
|                                                 | T3(>4см)   | 12(23,5%); | T3       | 6(12,8%);  |
| Стадія захворювання за системою TNM до операції | Ib         | 16(31,4%); | Ia       | 2(4,3%);   |
|                                                 | IIa        | 1(1,9%);   | Ib       | 14(29,8%)  |
|                                                 | IIb        | 34(66,7%); | IIb      | 31(65,9%); |

Відсутність специфічних клінічних проявів, пізня діагностика та несвоєчасне звернення хворих по медичну допомогу, обумовило той факт, що нерідко пацієнти зверталися із запущеними стадіями, з інвазією пухлини в суміжні органи та (або) магістральні судини. Безпосереднє розміщення пухлинного росту ближче до лівого анатомічного сегменту ПЗ, а саме в перешийку та гачкоподібному відростку ПЗ і контакт з верхніми мезентеріальними судинами у пацієнтів нашої когорти дослідження зумовило відсутність обструкції ЗЖП та виникнення механічної жовтяниці. Серед усіх пацієнтів вищевказану локалізацію мали 25 (25,5%) хворих. На нашу думку, вищевказаний фактор відіграє важливу роль у пізній діагностиці захворювання. Розподіл хворих по тривалості захворювання від появи перших симптомів до госпіталізації в спеціалізоване відділення наведений в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5. Розподіл хворих по тривалості захворювання

| Тривалість захворювання | Кількість спостережень | %    |
|-------------------------|------------------------|------|
| До 1 місяця             | 36                     | 36,7 |
| 1-3 місяці              | 28                     | 28,6 |
| 3 місяці – 1 рік        | 24                     | 24,5 |
| Більше 1 року           | 10                     | 10,2 |
| Всього                  | 98                     | 100  |

## **2.2 Клініко-лабораторні методи обстеження пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози**

На доопераційному етапі пацієнти обстежені в повному обсязі. Спектр інструментальних досліджень склав: клінічні та лабораторні дослідження, езофагогастродуоденоскопія, УЗД, мульти-спіральна комп'ютерна томографія, ендоскопічна ультрасонографія, доплерографія судин портальної системи, а також додаткові дослідження з приводу супутньої патології.

Загально-клінічне обстеження мало на меті встановити симптоми, що відповідають пухлинному ураженню головки підшлункової залози та органів панкреатодуоденальної зони, звертали увагу на тривалість захворювання, наявність та ступінь ускладнень основного захворювання, пухлинне ураження сусідніх органів, наявність та характер супутньої патології, перенесені раніше оперативні втручання.

Лабораторні дослідження включали загальні аналіз крові та сечі, коагулограму, біохімічне дослідження крові: рівень загального білка – за методом біуретової реакції, білкової фракції – методом електрофорезу на папері, вміст білірубину – калориметричним діазометодом (за Ієндрашиком), активність трансаміназ методом Райтмана-Френкеля (спектрофотометрія), лужної фосфатази методом Боданської, амілази – методом Каравея, рівень креатиніну – методом Яффе, сечовини – кінетичним методом, а також електроліти крові за допомогою газоаналізатора. Вказані дослідження проведені всім хворим. Показання до застосування вищезазначених інструментальних методів визначали індивідуально на основі клінічної симптоматики і даних скринінгових методів обстеження.

У пацієнтів обох груп дослідження, оцінено рівень онкомаркеру СА 19-9 в крові після корекції проявів гіпербілірубінемії.

## **2.3. Інструментальні методи обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози**

Комплекс доопераційного обстеження включав електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях, оглядову рентгенографію органів грудної та черевної порожнин.

Скринінговим методом обстеження вважали УЗД ОЧП. Для дослідження використовували ультразвукові апарати, укомплектовані конвексними та лінійними датчиками з різними частотними характеристиками (3,5 – 5 МГц). Всі прилади забезпечували проведення дослідження в режимі «реального» часу, що дозволяло чітко візуалізувати рухомі органи та досліджувати їх структуру. Два останніх сканери оснащені спеціалізованими лінійними пункційними датчиками 3,5 МГц, з бічним прорізом, для виконання інвазивних втручань. УЗД при вивченні патології панкреатодуоденальної зони виконували за загальноприйнятою методикою сонографічних досліджень: суворо натщесерце, після 2–3 денної ферментної підготовки. Дослідження проводили в положенні хворого лежачи на спині, на лівому та правому боці. Вивчали стан печінки, жовчних протоків, підшлункової залози, отримували дані про характер супутньої патології органів черевної порожнини. Прямою ознакою наявності пухлини головки підшлункової залози вважали наявність гіпоехогенного утворення на рівні якого візуалізується конусовидне звуження дистального відділу загальної жовчної протоки. До непрямих ознак було віднесено розширення печінкових жовчних протоків, збільшення розмірів жовчного міхура, у випадку спільного співустя із загальною жовчною протокою – наявність розширення головної панкреатичної протоки.

Основною сонографічною ознакою при пухлинах головки підшлункової залози є наявність гіпоехогенного утворення неправильної форми відносно розширення загальної жовчної протоки. У випадках наявності обструктивної жовтяниці діагностика пухлинного утвору за даним методом спрощується за рахунок візуалізації пухлинних мас у місці «обриву» загальної жовчної протоки.

Також звертали увагу на наявність збільшених регіонарних та відділених лімфатичних вузлів. Про метастатичне ураження лімфатичних вузлів робили висновок у випадку наявності наступних ознак: кругле або овальне гомогенне, гіпоехогенне утворення більше 10 мм з чіткими контурами, або наявності «пакетів» гіпоехогенних утворень вздовж магістральних судин. Підозру інвазії у крупні артеріальні або венозні магістралі оцінювали за рахунок наявності прилеження гіпоехогенних мас до стінки судини з нерівністю судинною стінки або «муфтоподібне» окутування судини. Метод простий у використанні і практично не має протипоказань.

Для через-шкірно через-печінкового дренирування жовчних протоків під УЗД контролем використовували холангіостомний набір, що включав голку 16-18 J, дріт-провідник,

пластиковий джлятатор-буж для формування ходу в м'яких тканинах, дренажну трубку. Дренування проводилося за наступною методикою: після фармакологічної премедикації під місцевим знеболенням в місці планового дренування під контролем УЗД виконували пункцію розширеного сегментарного жовчного протоку, після отримання жовчі через пункційну голку в жовчну протоку заводили дротяний провідник до перешкоди. Голка видалялась. Проводили бужування ходу навколо провідника в м'яких тканинах до печінки. По провіднику проводили в жовчну протоку дренажну трубку. Провідник видалявся. Після отримання по дренажу відтоку жовчі та після контрольного УЗД, що дозволяло визначити місце розташування дренажу, останній фіксується до шкіри.

Усі пацієнти проходили ендоскопічне дослідження шлунку та ДПК, у випадках труднощів діагностики – виконували ЕРПХГ. Діагностику проводили за допомогою дуоденоскопів з прямою та боковою оптикою «IF-1T» та «IF1T10» з діаметром робочого каналу – 1,7 мм, з використанням електронно-оптичного перетворювача. Дослідження проводило суворо натще, в положенні хворого на лівому боці, після попередньої анестезії задньої стінки глотки та внутрішньо-венної седатії «Пропофлом». Оцінювали стан слизової шлунку, ДПК, пілоро-дуоденальний перехід, наявність пухлинної інвазії у стінку шлунку, ДПК або компресії їх ззовні, особливу увагу звертали на розмір та структуру ВДС. При необхідності дослідження доповнювали біопсією. У випадку декомпресії жовчних шляхів методом едобіліарного стентування використовували покритий полімерний стент 8,5 Fr. Після проведення ендоскопічної папілотомії через ВСДК встановлювали едобіліарний стент у загальну жовчну протоку, при адекватному відтоку жовчі проводили холангіографію, перевіряючи місце розташування. Дослідження завершувалось остаточним гемостазом ділянки ВДС. В якості контрастної речовини використовували 76% розчин кислоти діатризоєвої.

Перевагу, як основному методу дослідження, пухлин головки підшлункової залози надавали мультиспіральній комп'ютерній томографії на апараті із 128 – зрізовою здатністю. В своїй роботі використовували протокол радіологічного дослідження за міжнародними рекомендаціями по шаблону дослідження пухлин підшлункової залози Society of Abdominal Radiology та American Pancreatic Association. Діагностику проводили за методом подвійного контрастування з використанням MIP, що доповнювали 3D реконструкцією. Виконували діагностику трьох зон з метою виключення вторинного ураження: органи черевної, грудної



порожнини та порожнину малого тазу. Сканування проводили при колімації рентгенівського випромінювання 0,5 – 1 мм та товщині реконструкції в аксіальній проекції 2 – 5 мм. Протокол включав попереднє нативне дослідження та наступне з контрастним підсиленням. В якості підсилення використовували контрастну речовину, що містить іони йоду в дозі 300 мг/мл, враховуючи супутню ниркову патологію, якщо вона наявна. Оральний контраст не використовували. Затримка початку сканування для отримання артеріальної фази визначалася автоматично по програмі Bolus tracking. В середньому вона складала 20 с від початку введення контрастної речовини. За протоколом паренхіматозну фазу підшлункової залози отримували в інтервал 40-50 с, що має найкращі умови для візуалізації та диференціювання пухлинного утворення. Венозна портальна фаза очікувалася на 65-70с дослідження після введення контрастного препарату. На плівках отримували зображення внутрішніх органів в поперечному зрізі із заданим інтервалом їх товщини. Оцінювали наявність ураження регіональних та віддалених лімфатичних вузлів, наявність інвазії пухлини у суміжні органи, особливо інвазії у брижу поперечно-ободового відділу товстого кишківника та брижу тонкого кишечника. Прискіпливу увагу надавали інвазії та прилежанню пухлинних мас до магістральних судин, особливо до портоспленомезентеріальної осі. Контакт з магістральними судинами класифікували за загально-прийнятими стандартами, як резектабельні, гранично-резектабельні та місцево-розповсюджені випадки. Також в роботі порівняно дві фундаментальні критерії резектабельності, а саме NCCN та DPCG, що мають різницю між градусом контакту по судині.

MPT проводили на магнітно-резонансному томографі з напруженням магнітного поля 3,0 Тесла з використанням катушки для усього тіла. За необхідності використовували режим панкреатохолангіографії з визначенням повільно-текучих рідин для отримання сильно зважених за T2 зображень з наступною 3D реконструкцією.

Ендоскопічну ультрасонографію проводили з як з метою верифікації діагнозу, так і для визначення рівня інвазії пухлини та наявності регіонарного метастазування. При наявності органічного стенозу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту дослідження не проводилося. Діагностику проводили апаратом GF-UM20 з радіальним датчиком, в режимі 7,5-12 МГц, глибиною penetрації ультразвукових хвиль від 1 до 12 см. Даний спосіб діагностики дозволяв оцінити наявність та ступінь інвазії магістральних судин, регіонарних лімфатичних вузлів, стан

паренхіми підшлункової залози та Віргунгового протоку, а також характер та структуру пухлинного утворення.

Також за допомогою даного методу діагностики проводили пункційно-аспіраційну біопсію пухлин головки підшлункової залози з метою гістологічної верифікації діагнозу у пацієнтів з диференціальним діагнозом між хронічним панкреатитом та злоякісним ураженням органу. Проте, найбільшу частку таких хворих склали пацієнти з не резектабельними пухлинами підшлункової залози з інвазією магістральних судин без вторинного ураження печінки для подальшого проведення неоадьювантної хіміотерапії.

З метою оцінки стану спланхнічного кровотоку, наявності судинної інвазії або пухлинних тромбів в магістральних судинах проводили динамічне ультразвукове дуплексне сканування на апараті з використанням електронного конвексного датчика частотою 3,5-5,0 МГц. Дослідження проводили строго натще. В артеріальних судинах визначали показники пікової систолічної та діастолічної швидкості кровотоку, індекси пульсації та опору. У венозних судинах оцінювали максимальну, середню та об'ємну швидкість кровотоку протягом одного дихального циклу. Також звертали увагу на нерівність судинної стінки, наявність пухлинного тромбу в просвіті судини, наявність венозних колатералей.

#### **2.4. Патоморфологічні методи дослідження протокової аденокарциноми головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин**

Патоморфологічне дослідження проводили згідно міжнародного протоколу College of American Pathologist за версією 4.0.2.0 2022 року. Після видалення органокomплексу, його поміщали в 5% розчин формаліну – з метою фіксації тканин та попередженню розкладання. Після доставки матеріалу в патолого-анатомічне бюро в першу чергу виконували макроскопічне дослідження препарату, визначали розміри та характеристики видалених органів, оцінювали розмір пухлини, її топічну локалізацію, наявність інвазивного росту та пухлинного підростання до країв резекції. Лікар – патогістолог наступним етапом відбирає найбільш інформативні та необхідні частини тканин після чого поміщає їх у спеціальні електронні касети, що чітко пронумеровані електронним номером. Обов'язковими для дослідження частинами органокomплексу за вищевказаним протоколом включені наступні краї: край резекції загальної жовчної протоки, край резекції підшлункової залози, край резекції тонкої кишки, край резекції шлунку/дванадцятипалої кишки, передня та задня поверхні

підшлункової залози та окремо судинні краї резекції – верхньої брижової вени та верхньої брижової артерії. Також окремим зразком виділялася сама пухлинна тканина. В такі самі електронні касети поміщали всі видалені лімфатичні вузли по групам.

Після виділення необхідних тканинних зразків виконується повторна фіксація та зневоднення у спеціальному розчині – фіксаторі Орта, що займає 1-2 доби. З метою надання тканині міцності та форми після фіксації зразки заливаються парафіном. Коли парафінові блоки застигають та охолоджуються, за допомогою роторного мікротому виготовляються зрізи тканини товщиною від 3 мкм до 5 мкм, що поміщаються на предметні скельця для мікроскопічного дослідження. Наступним етапом зрізи тканини проходять депарафінізацію у розчині ксилолу протягом 5 – 6 хв. Етап підготовки тканинних зразків займає не більше двох робочих днів. Після закінчення підготовки виконується фарбування предметних скелець із гістологічним препаратом за стандартною методикою гематоксиліном та еозином.

Далі, лікар-патогістолог приступає до мікроскопічного вивчення гістологічного препарату. Визначався гістологічний тип пухлинного росту, ступінь диференціації протокового раку, наявність лімфаскулярної та периневральної інвазії. В групі пацієнтів з резекцією ворітної/верхньої брижової вени визначено наявність пухлинної інвазії та глибину проростання в судинну стінку. Також визначалася радикальність проведеного оперативного лікування за вищезазначеними краями зрізів. R 0 статус було визначено, як відсутність пухлинних клітин на відстані більше 1 мм від резектованого краю.

Особливу увагу було приділено судинному краю резекції вздовж верхньої брижової/ворітної вени. Однією з цілей науково-дослідницької роботи було визначити клітинні зміни на молекулярно-генетичному рівні, що дає можливість пухлинним масам інвазувати в магістральні судини та обумовлює біологічну агресивність даного виду раку.

Було проведено імуногістохімічне дослідження основних клітинних та міжклітинних змін в процесі канцерогенезу. В двох групах порівняно характер пухлинного росту позитивного венозного краю резекції із зразками наявної інвазії в стінку ворітної/верхньої брижової вени. Оцінено наявність та ступінь пухлинного «брунькування» на інвазивному краю злоякісного новоутворення. В нашій роботі виконано імуногістохімічне фарбування окремо міжклітинних та клітинних структур з метою визначення білків екстрацелюлярного матриксу та внутрішньоклітинних антигенів, що запускають процеси інвазивності та можливості

проникати в судинне русло з подальшою дисемінацією злоякісних клітин протокої аденокарциноми підшлункової залози.

Імуногістохімічне дослідження проводилося за методикою вестерн-блотінг, яке дозволяло визначити білки, що безпосередню беруть участь у сигнальних шляхах за реакцією антиген-антитіло. В клітинному середовищі було визначено ступінь змін від епітеліального до мезенхімального фенотипу на основі підвищення експресії мезенхімальних білків-антигенів та зниження експресії епітеліальних маркерів. У міжклітинному матриксі було визначено специфічні білки, що впливають на інвазивність та несуть свій вплив на процеси реплікації ДНК в ядрі пухлинних клітин протокової аденокарциноми.

## **2.5. Методи оперативного лікування протокового раку головки підшлункової залози із залученням магістральних судин**

Наявність злоякісних форм пухлин головки підшлункової залози є прямим показом до резекційного хірургічного лікування. В нашому дослідженні проведено аналіз діагностики та хірургічного лікування 98 хворих на протокову аденокарциному правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози. Органозберігаючі оперативні втручання у пацієнтів з даною патологією не розглядаються. Серед двох груп дослідження основним резекційним методом була операція Whipple, що склала – 46 (46,9%) випадків. Предметом вибору в нашому дослідженні була пілорусзберігаюча панкреатодуоденектомія, у випадку відсутності розповсюдження пухлинного процесу на праві шлунково-чепцеві судини, такий варіант панкреатодуоденектомії виконаний у 45 (45,9%) пацієнтів. Локалізація пухлин правого анатомо-хірургічного сегменту в перешийку підшлункової залози потребувала проведення трансекції паренхіми підшлункової залози дистальніше, ніж при стандартній методиці – на рівні відходження селезінкової артерії від черевного стовбуру (WATSA – Whipple at the splenic artery), що було здійснено у 20 (20,4%) хворих. Однак, у випадку розповсюдження пухлинного процесу до тіла та хвоста залози або наявності дисплазії важкого ступеня (PanIN - 3) та інвазивних форм аденокарциноми на фоні попереднього IPMN центрального типу, була виконана тотальна панкреатодуоденоспленектомія, що склала – 7 (7,2%) випадків. Стандартизація методу вибору оперативного лікування не залежала від груп

порівняння, тобто, від наявності судинної інвазії. Детальний розподіл пацієнтів за характером оперативного лікування висвітлено в таблиці № 2.6.

Таблиця № 2.6 Спектр оперативних втручань за групами

| Резекційний метод                                              | Основна група |      | Група порівняння |      | Всього |      |
|----------------------------------------------------------------|---------------|------|------------------|------|--------|------|
|                                                                | Абс.          | %    | Абс.             | %    | Абс.   | %    |
| Гастропанкреатодуоденектомія за Whipple                        | 26            | 51,0 | 20               | 42,6 | 46     | 46,9 |
| Пілорус-зберігаюча панкреатодуоденектомія за Traverso-Longmire | 19            | 37,2 | 26               | 55,3 | 45     | 45,9 |
| Тотальна панкреатодуоденоспленектомія                          | 6             | 11,8 | 1                | 2,1  | 7      | 7,2  |
| Загальна кількість                                             | 51            | 100  | 47               | 100  | 98     | 100  |

Пацієнтам основної групи дослідження ПДЕ проведена за розробленою методикою оперативного втручання та доповнена резекцією ВБВ/ВВ.

В основній групі пацієнтів, резекцію ВБВ/ВВ було виконано 51 (52,0%) пацієнтів, з них 26 (51,0%) пацієнтів проведено тангенціальну резекцію ВБВ/ВВ та 25 (49,0%) – циркулярну. Портопластика в даній групі дослідження включала всі 4 види, що представлені згідно класифікації International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS):

- I. Первинне ушивання дефекту – 25 (49,0%);
- II. Портопластика з використанням аутовенозної заплати – 1 (2,0%);
- III. Портопластика по типу анастомоз кінець-в-кінець – 24 (47,0%);
- IV. Портопластика по типу анастомоз кінець-в-кінець з використанням аутовенозного графту – 1 (2,0%).

## 2.6. Методи статистичної обробки даних

Отримані дані було комп'ютеризовано та зведено в загальну базу даних.

Для оцінення потенційних факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень застосовували методи математичної обробки даних. Наявність зв'язку

між зазначеними факторами і частотою ускладнень вивчали за допомогою аналізу таблиць часток і пропорцій із застосуванням критерію відповідності хі-квадрат. Нульова гіпотеза полягала в тому, що рівень частоти ускладнень не залежить від значення факторів, що вивчалися. Розрахунки проводили за формулою Брандта-Снедекера для таблиць типу 2kх за формулою:

$$\chi^2 = n^2 / m(n-m) \cdot [\sum_{i=1}^k (m_i^2/n_i - m^2/n)]$$

Де:  $\chi^2$  – розрахункове значення критерію відповідності

n – загальна кількість хворих

m – кількість хворих, у яких розвилися ускладнення.

Розрахункове значення  $\chi^2$  порівнювали із табличним значенням, взятим з (k–1) ступенем свободи і заданим рівнем значимості. В разі, якщо розрахункове значення було більше табличного, то нульова гіпотеза відкидалась, і приймалась гіпотеза про наявність вірогідного зв'язку між фактором, що вивчався і частотою виникнення ускладнень.

З метою з'ясування тісноти взаємозв'язку між показниками двох вибірок визначали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена r. При вивченні розбіжностей по ряду клінічних показників, що були отримані шляхом проведення експертних оцінок використовували непараметричний критерій Вілкоксона для незалежних сукупностей.

Достовірність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стюдента (t).

Для оцінки найближчих результатів хірургічного лікування ми користувалися показниками госпітальної летальності, а також відсотком хворих із ускладненим перебігом.

Всі розрахунки проводились за допомогою пакетів прикладного програмного забезпечення MS Excel та Socstatistic.com.

## РОЗДІЛ 3

# ПЕРИОПЕРАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПРОТОКОВОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН

### **3.1. Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози**

Задачі сукупності методів передопераційної діагностики у хворих на пухлини головки підшлункової залози ґрунтувалися першочергово на діагностиці основного захворювання та його ускладнень, що могли призводити до тяжкості стану хворого, а також дообстеження, що потребували за наявності супутньої патології. Схильність до безсимптомного перебігу пухлин підшлункової залози протягом тривалого періоду часу та пізнє виникнення специфічних симптомів призводить до проведення комплексу діагностичних заходів на запущених стадіях з наявністю вторинного ураження органів та/або інвазією магістральних судин [136]. Тенденція до пізньої діагностики даної патології призводить до несприятливого прогнозу хворих на пухлини головки підшлункової залози [137].

Клінічне та лабораторне обстеження було проведено всім хворим, незалежно від групи дослідження.

Більшість пацієнтів мали неспецифічні симптоми, що не дозволяло чітко встановити вірний діагноз. Клінічна картина залежала від загальної інтоксикації, інвазії або компресії суміжних органів пухлинним процесом.

Перша група симптомів була представлена болем, дискомфортом у верхніх відділах живота, симптомами інтоксикації – слабкістю, нудотою, схудненням, анорексією. В залежності від компресії або інвазії сусідніх анатомічних структур виникали відповідні симптоми. На момент госпіталізації неспецифічні симптоми склали 67 (68,4%) випадків.

Значну частину склали хворі на пухлини головки підшлункової залози, що мали обструкцію жовчовивідних шляхів – 82 (83,7%) випадків, з них 75 (91,5%) з клінікою обтураційної жовтяниці та 7 (8,5%) з ознаками біліарної гіпертензії. Серед таких пацієнтів основною групою скарг були класичні симптоми механічної

жовтяниці: іктеричність шкіри та склер, свербіж, потемніння сечі, ахолічний стілець, загальна гіпербілірубінова інтоксикація з розвитком енцефалопатії. В залежності від ступеня компресії жовчного дерева – жовтяниця могла носити інтермітуючий характер або поступово прогресувати. У випадку наявності інфекційного агенту жовчовивідних протоків виникала клініка холангіту з ознобами та підвищенням температури тіла до фебрильних цифр. На етапі передопераційної діагностики хворі, що мали клініку холангіту склали 21 (21,4%) випадків.

У деяких випадках внаслідок порушення відтоку жовчі виникав вторинний холедохолітаз, через що клінічна картина була змазана та потребувала ретельного інструментального дообстеження. В таких епізодах при направленні пацієнта в нашу клініку і виконаного вже дренування біліарного дерева диференціальна діагностика була вкрай ускладнена, між доброякісною патологією – жовчнокам'яною хворобою, псевдотуморозним панкреатитом та пухлинним процесом. Відсутність блоку ЗЖП та розширення жовчних протоків створювала складності для інтерпретації інструментальних методів дослідження. Складна діагностична ситуація з наявністю вторинного холелітіазу на фоні протокової аденокарциноми головки підшлункової залози була діагностована у 2 (2,0%) хворих.

При пухлинній інвазії у верхні відділи ШКТ виникала клініка часткової або повної високої тонко-кишкової непрохідності – нудота, блювота. Вищеописані диспептичні симптоми на фоні дуоденальної непрохідності виявлено у 14 (14,3%) пацієнтів.

У випадку компресії або інвазії судин порто-мезентеріальної осі виникали симптоми портальної гіпертензії, внаслідок варикозного розширення вен стравоходу, шлунку, гемороїдальних вен, як результат – кровотечі з вищезазначених судин, що було виявлено у 2 (2%) хворих. Асцит на фоні інвазії ВБВ/ВВ діагностовано у 2 (2%) випадків.

У 1 (1,0%) пацієнтів маніфестація симптомів пухлини головки підшлункової залози почалася з хронічної ШКК в ділянці розпаду пухлини, що інвазувала в стінку ДПК з наявністю мелени та анемією.

Біль частіше локалізувався в епігастральній та правій підреберній ділянці, мав не значну інтенсивність та носив переміжний характер. В ділянці лівого підребер'я



біль виникав внаслідок розвитку гострого або хронічного панкреатиту, мав оперізуючий характер з іррадіацією в ліву поперекову ділянку, підлопаткову зону, ліве плече. Больовий синдром було виявлено у 83 (84,7%) випадків.

Пацієнти, що мали виражений больовий синдром були розділені на дві групи в залежності від етіологічної причини болю. В першій групі хворих біль був обумовлений блоком Вірсунгової протоки, що призводило до виникнення хронічного панкреатиту. Окрім больового синдрому такі хворі мали симптоми зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози – порушення дефекації, здуття, повільно прогресуюче схуднення, внаслідок розвитку мальдигестії. Другу групу хворих на виражений больовий синдром склали пацієнти, що мали пухлинну інвазію у нервові сплетіння по ходу судин ціліакомезентеріального басейну. В таких випадках біль погано купувався прийомом НПЗП та вимагав призначення наркотичних анальгетиків.

Таблиця № 3.1 Частота виникнення симптомів у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози із залученням магістральних судин

| Симптоми                    | Загальна кількість n = 98 |      |
|-----------------------------|---------------------------|------|
|                             | Абс.                      | %    |
| Больовий синдром            | 83                        | 84,7 |
| Жовтяниця                   | 75                        | 76,5 |
| Втрата маси тіла            | 44                        | 44,9 |
| Виражена загальна слабкість | 21                        | 21,4 |
| Нудота                      | 25                        | 22,5 |
| Блювота                     | 9                         | 9,2  |
| Підвищення температури тіла | 21                        | 21,4 |
| Мелена                      | 1                         | 1,0  |
| Асцит                       | 2                         | 2,0  |

Для пацієнтів з місцево-розповсюдженими та гранично-резектабельними пухлинами головки підшлункової залози можна виділити ряд симптомів, що з певною вірогідністю свідчать про розповсюдженість процесу. Виражений больовий синдром при інвазії нервових гангліїв черевного стовбуру та верхньої брижової артерії, схуднення, виражена загальна слабкість. Вищезазначені симптоми виникли у 12 (12,3%) хворих. Аналіз даних за частотою виникнення симптомів основного захворювання представлений в таблиці № 3.1.

### **Клініко-лабораторне обстеження**

Усім пацієнтам включеним в дослідження було виконано загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, коагулограму, біохімічний аналіз крові з визначенням загального рівня білка, альбуміну, загального білірубіну та його фракцій, активності печінкових ферментів, амілазу, сечовину та креатинін, електроліти, а також концентрацію глюкози крові. На доопераційному етапі визначали рівень онкомаркеру СА 19-9 в крові, у випадку відсутності механічної жовтяниці та холангіту.

В першу чергу патологічні зміни загального, біохімічного аналізів крові та коагулограми стосувалися проявів печінкової недостатності, як наслідок холестазу.

Підвищення рівня білірубіну зафіксовано у 75 (76,5%) випадків. Рівень цитолітичних ферментів свідчив про ступінь та характер змін функції печінки. Підвищення аланін амінотрансферази (АЛТ) зафіксовано у 77 (78,6%) хворих, аспартат амінотрансферази (АСТ) у 75 (76,5%) випадків.

Одним із проявів печінкової недостатності було зниження білково-синтетичної функції печінки. Зниження загального рівня білку виявлено у 11 (11,2%) хворих, гіпоальбумінемія діагностована у 12 (12,2%) випадків. Коагулопатію за даними МНВ та ПІ було діагностовано у 34 (34,7%) випадків у хворих з обструктивною жовтяницею.

Відмічалися порушення електролітного балансу у пацієнтів з повною або частковою обструктивною високою тонкокишковою непрохідністю та 5 (5,1%) пацієнтів з повною зовнішньою жовчно норицею. Гіпокаліємію та/або гіпонатріємію було діагностовано у 14 (14,3%) хворих. Корекція вищезазначених показників

відіграють важливу роль у підготовці пацієнта до оперативного лікування в об'ємі панкреатодуоденктомії.

За рахунок обструкції Вірсунгової протоки підвищений рівень амілази крові виявлено у 6 (6,1%) пацієнтів.

Вперше діагностований цукровий діабет II типу на фоні пухлинного утворення та фіброзно-дегенеративних змін підшлункової залози виявлено у 13 (13,3%) пацієнтів.

Зміни загального аналізу крові зі зміщенням лейкоцитарної формули вліво частіше стосувалися запальних явищ, порушення відтоку жовчі та запалення жовчних протоків внаслідок розвитку холангіту. Підвищення рівня лейкоцитів крові діагностовано у 27 (27,6%) пацієнтів.

Зниження концентрації гемоглобіну та еритроцитів виявлено у 11 (11,5%) хворих внаслідок загально-інтоксикаційних явищ та 3 (3,1%) хворих, внаслідок ШКК.

Рівень СА 19-9 крові визначався у пацієнтів, що перед оперативним втручанням не мали проявів обструктивної жовтяниці або клініки холангіту в першу чергу з прогностичною метою. Підвищення карбогідратного антигену виявлено у 62 (88,6%) хворих з 70 (71,4%) обстежених. Рівень СА 19-9 являється важливим прогностичним маркером, а також має велику діагностичну цінність. При рівні карбогідратного антигену більше 500 од/мл, можна запідозрити розповсюдженість протокового раку підшлункової залози, що відносить пацієнта у групу високого ризику. Основні патологічні зміни згідно лабораторних показників крові наведено в таблиці № 3.2.

Необхідність визначення реальної клінічної картини з комплексом симптомів та анамнезу основного захворювання є важливим діагностичним фактором для вирішення подальшого алгоритму лікування. Передопераційна підготовка хворого також значною мірою залежить від результатів проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження. Ретельне дослідження лабораторних показників дало змогу обрати правильну лікувальну тактику, що має була націлена на купування ускладнень спровокованих основним захворюванням та визначення факторів ризику післяопераційних ускладнень, що дало можливість їм запобігти.

Таблиця № 3.2 Патологічні зміни систем органів збоку лабораторних показників

| Лабораторні показники | Кількість випадків |      |
|-----------------------|--------------------|------|
|                       | Абс.               | %    |
| Загальний білірубін   | 75                 | 76,5 |
| АЛТ                   | 77                 | 78,6 |
| АСТ                   | 75                 | 76,5 |
| Загальний білок       | 11                 | 11,2 |
| МНВ                   | 34                 | 34,7 |
| Амілаза               | 6                  | 6,1  |
| K <sup>+</sup>        | 11                 | 11,2 |
| Na <sup>+</sup>       | 3                  | 3,1  |
| Глюкоза               | 13                 | 13,3 |
| Еритроцити            | 11                 | 11,2 |
| Гемоглобін            | 11                 | 11,2 |
| Лейкоцити             | 27                 | 27,6 |

### **3.2. Інформативність інструментальних методів дослідження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з підозрою на інвазію магістральних судин**

Комплекс інструментальних методів дослідження був направлений на встановлення остаточного основного діагнозу, його стадії, визначення ступеня розповсюдженості процесу та характеру ускладнень. Такі дані мали ключову роль, що визначали подальшу тактику лікування. Ряд інструментальних методів проводився скринінгово та мав на меті дообстеження з приводу супутньої патології. Важливою задачею інструментальних методів дослідження було визначення варіантної судинної анатомії гепатопанкреатобіліарної зони та відношення пухлинного утворення відносно сусідніх органів, що забезпечувало ретельне планування оперативного втручання.

Одним із основних завдань нашого дослідження була діагностика інвазії судин портomesентеріальної осі на передопераційному етапі. Для поставленої задачі були

використані наступні інструментальні методи візуалізації: УЗД ОЧП, Доплерографія судин портальної системи, ендосонографія, МРТ ОЧП, МСКТ ОЧП та ОГК з в/в контрастуванням.

Обстеження з приводу супутньої патології різнилися в залежності від супутніх захворювань, проте ряд досліджень було виконано усім пацієнтам зі скринінговою метою. Такі обстеження склали групу додаткових і включали: ЕКГ, ЕхоКГ, та ЕФГДС. Методи діагностики пухлин головки підшлункової залози представлені в таблиці № 3.3.

Таблиця № 3.3 Методи обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози із залученням магістральних судин

| Метод обстеження                   | Кількість обстежень у хворих по групах |       |                         |       |
|------------------------------------|----------------------------------------|-------|-------------------------|-------|
|                                    | Основна група n = 51                   |       | Група порівняння n = 47 |       |
|                                    | Абс.                                   | %     | Абс.                    | %     |
| УЗД                                | 51                                     | 100,0 | 47                      | 100,0 |
| ЕФГДС                              | 51                                     | 100,0 | 47                      | 100,0 |
| КТ ОЧП з в/в контрастуванням       | 51                                     | 100,0 | 47                      | 100,0 |
| МРТ ОЧП з в/в контрастуванням      | 20                                     | 39,2  | 14                      | 29,8  |
| ЕУС                                | 12                                     | 23,5  | 2                       | 4,3   |
| Дуоденоскопія                      | 17                                     | 33,3  | 14                      | 29,8  |
| Доплерографія судин ВБВ/ВВ системи | 12                                     | 23,5  | 1                       | 2,1   |

Скринінговим методом інструментального дослідження в нашій роботі являється УЗД ОЧП. Використаний у всіх без виключення пацієнтів основної групи та групи порівняння. Дане дослідження дозволяло діагностувати топічну локалізацію пухлини, стан паренхіматозних органів, наявність вторинного ураження печінки, лімфаденопатію. При використанні сонографії добре візуалізуються внутрішньопечінкові та зовнішньопечінкові жовчні протоки, а також Вірсунгова протока. У випадках наявності обтураційної жовтяниці у пацієнтів з пухлинами головки підшлункової залози візуалізація новоутворення була краща. Гіпоехогенне утворення підшлункової залози локалізувалося в області «обриву» розширеної загальної жовчної протоки (рис. 3.1). Отже, ми виявляли прямі ознаки наявності

пухлиноподібного утворення головки підшлункової залози, що було діагностовано у 41 (80,4%) першої групи пацієнтів та 34 (75,6%) другої групи. Загалом чутливість методу склала 76,5%. Достовірність та специфічність методу не включена в наше дослідження, оскільки хибно позитивні та істино негативні результати не були розглянуті в дослідженні.



Рис. 3.1 Гіпоехогенне утворення головки підшлункової залози у хворого на протокову аденокарциному.

За відсутності візуалізації пухлини діагностували вторинні сонографічні ознаки пухлин головки підшлункової залози, такі як: розширення загальної жовчної протоки та/або розширення Вірсунгової протоки, що свідчать про наявність механічного блоку.

В деяких випадках за допомогою УЗД ОЧП можливо візуалізувати вторинне ураження печінки або лімфаденопатію, що візуалізувалася у вигляді округлих або овальних гіпоехогенних утворень більше 10 мм з топічною локалізацією вздовж ключових магістральних судин. За даними УЗД ОЧП лімфаденопатію діагностовано у 44 (44,9%).

Наявність портальної гіпертензії з розвитком венозних колатералей могла свідчити про наявність пухлинної інвазії або компресії ВБВ/ВВ. Інвазію або

прилежання пухлинних мас за даними УЗД ОЧП була діагностована у випадку прилежання гіпоехогенного утворення до судин портomesентеріальної осі, наявності гіпоехогенних тяжів, що розповсюджуються від пухлини головки через перешийок або гачкоподібний відросток підшлункової залози на вищевказані судини, такі ознаки являлися не прямими (рис 3.2). Прямими ознаками можна вважати пухлинний тромбоз ВБВ/ВВ з розвитком венозних колатералей.

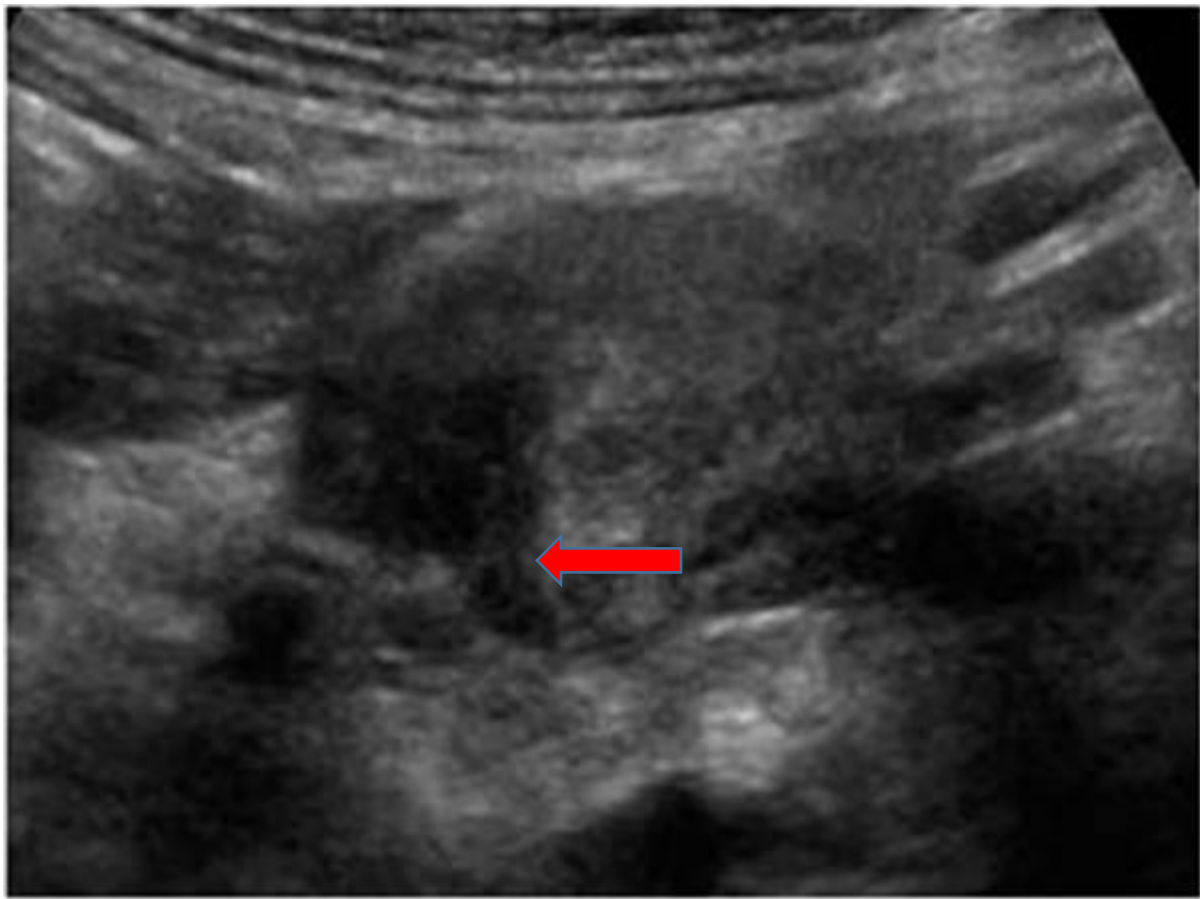


Рис. 3.2. Сонографічні ознаки наявності контакту гіпоехогенного утворення із стінкою ВБВ.

Серед проведених 98 досліджень венозну інвазію було діагностовано у 21 (21,4%) пацієнтів. Чутливість методу в діагностиці судинної інвазії склала лише 21,4%. Достовірність та специфічність даного методу склала 95,5% та 93,3% відповідно. Що до діагностики судинної інвазії у хворих на пухлини головки підшлункової залози - то УЗД є низько-чутливим методом. Даний метод є простим у використанні та, майже, немає протипоказань. За рахунок вищевказаних переваг даний метод дослідження проведений всім хворим нашого дослідження.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів черевної та грудної порожнини (МСКТ ОЧП та ОГК) з в/в контрастуванням черевної порожнини була

проведена 98 (100%) пацієнтів. МСКТ ОЧП дозволяла чітко візуалізувати пухлинний процес в головці підшлункової залози, визначити ступінь поширеності патологічного процесу на суміжні органи та анатомічні структури, особливості анатомії гепатопанкреатобіліарної зони та вивчити варіативну судинну анатомію кожного пацієнта, що дозволяло на доопераційному етапі визначити оптимальний об'єм та методику оперативного лікування.

Пухлини головки підшлункової залози були діагностовані у вигляді гіповаскулярного, гіподенсивного утворення неправильної форми та без чітких меж на фоні зміненої прилеглої паренхіми підшлункової залози у вигляді втрати дольчатої структури (рис. 3.3). За даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням діагноз пухлини головки підшлункової залози встановлено у 95 (96,9%) випадків. 3 (3,1%) випадків склали пацієнти з хибно негативними результатами. Чутливість до діагностики пухлин головки підшлункової залози склала 96,9%.

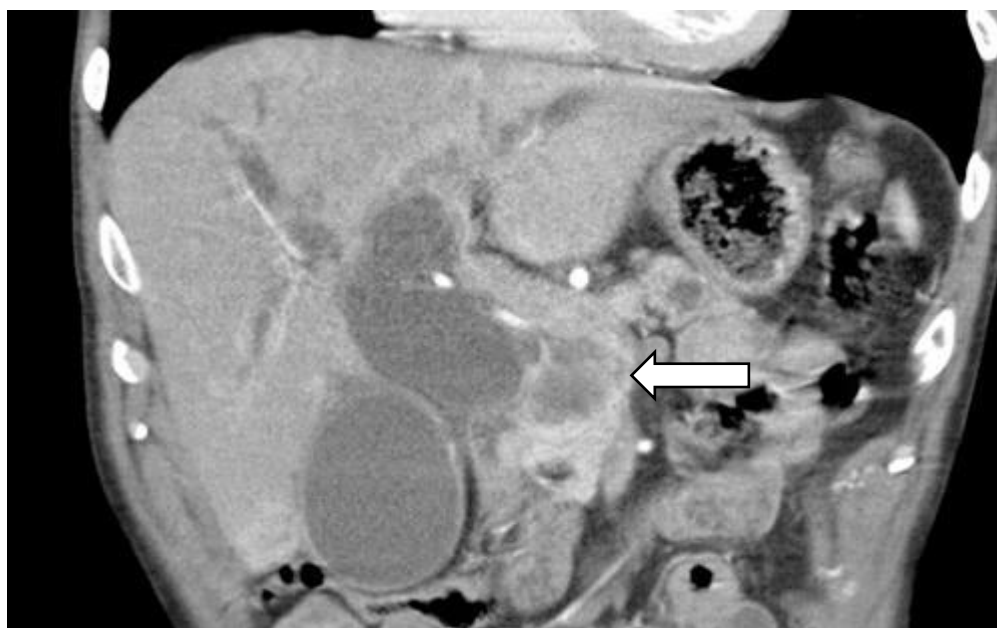


Рис. 3.3 Гіповаскулярне гіподенсивне утворення головки підшлункової залози.

Також звертали увагу на вторинні ознаки: розширення загальної жовчної протоки та Вірсунгової протоки, наявність атрофії паренхіми підшлункової залози дистальніше стенозу протокової системи (рис. 3.4 – 3.5). Дилатація ЗЖП та ГПП діагностовано у 75 (76,5%) випадків.

Важливим результатом МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням є візуалізація пухлинної інвазії в суміжні органи, що напряду впливає на вибір операційної тактики.



В нашому дослідженні було діагностовано пухлинну інвазію в низхідний та нижньо-горизонтальний відділ ДПК у 31 (31,6%) пацієнтів, антральний відділ шлунку 21



Рис. 3.4 Дилятація загального жовчного протоку.

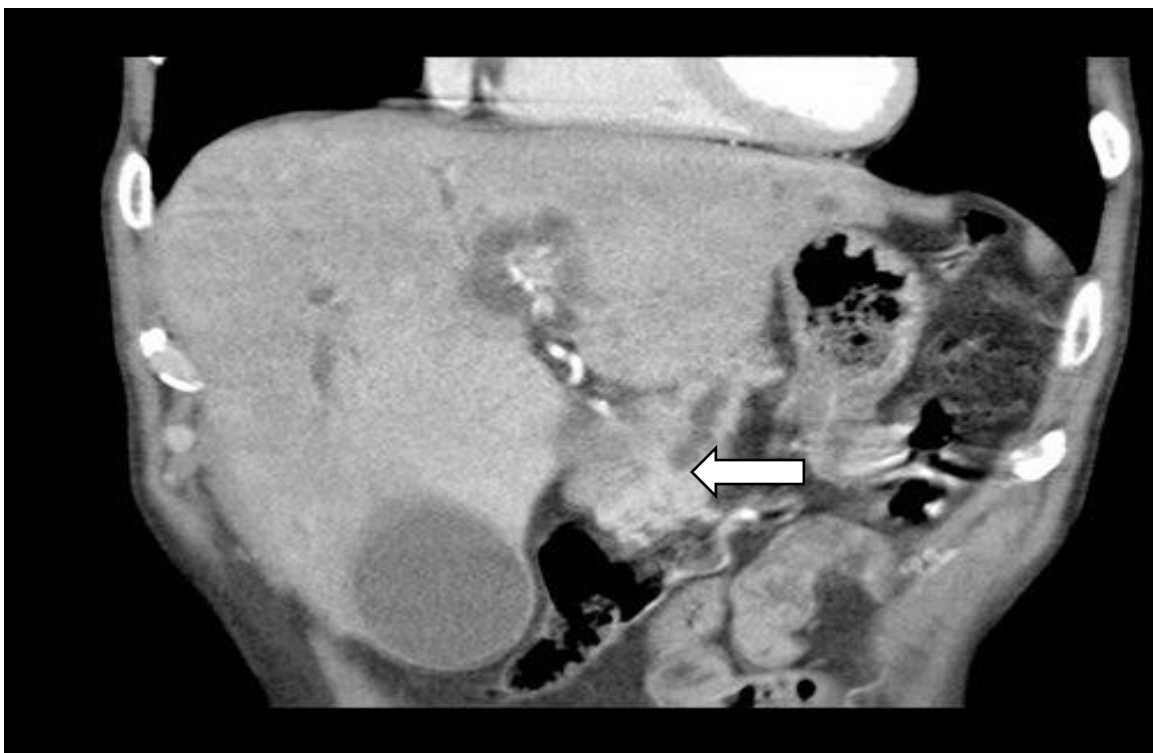


Рис. 3.5 Дилятація ГПП.

(21,4%) пацієнтів, паранефральну клітковину справа у 4 (4,1%) пацієнтів, брижу попереково-ободової кишки 5 (5,1%) випадків, (рис. 3.6).

На передопераційному етапі МСКТ дозволяла діагностувати залучення у процес лімфатичних вузлів.

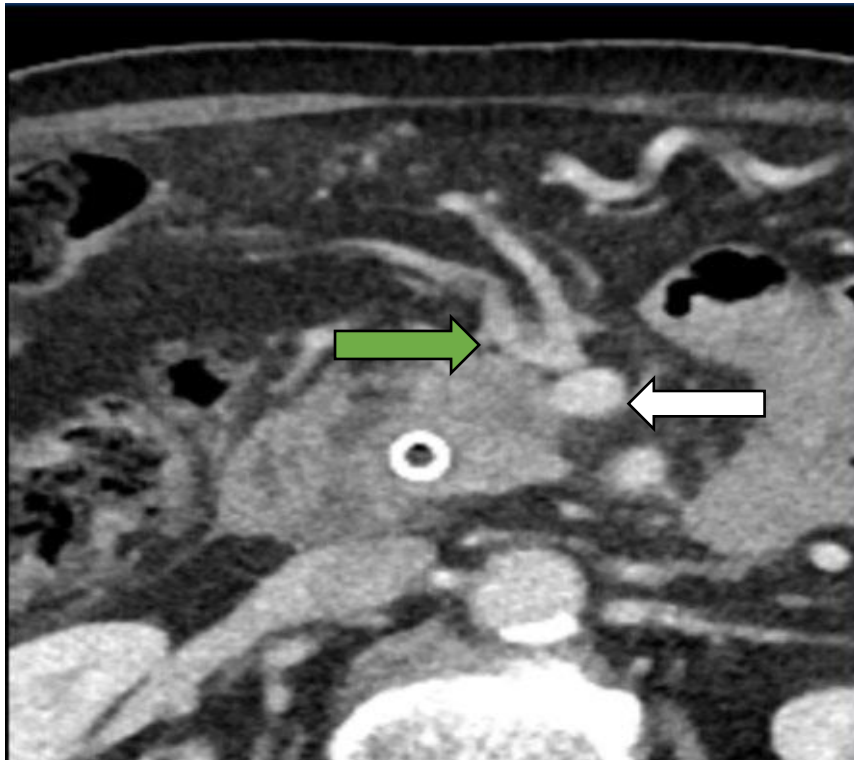


Рис. 3.6 Інвазія пухлини в брижу попереково-ободової кишки. Біла стрілка – ВБВ; Зелена стрілка – пухлинна інвазія в магістральні гілки tr. Genle (праву та серединну товсто-кишкові вени), що проходять в корені брижі попереково-ободової кишки.

Вторинне ураження лімфатичних вузлів визначали за наступними ознаками: гіподенсивна тканина округлої форми розміром більше 10 мм по короткій осі або наявність зони центрального некрозу (рис. 3.7). Також, важливо розрізняти регіонарну та екстрарегіонарну лімфаденопатію. В нашій роботі, патологічно змінені лімфатичні вузли лівої напівокружності абдомінального відділу аорти, лівої напівокружності верхньої брижової артерії та вздовж черевного стовбуру розцінювали, як відділені метастази та відносили пацієнтів у групу високого ризику. Такі хворі потребували додаткового обстеження у вигляді інтраопераційної cito – біопсії на предмет виключення віддаленого ураження протокової аденокарциноми. Проведено порівняльний аналіз результатів. За даними планового патоморфологічного дослідження вторинна лімфаденопатія діагностована у 77 (78,5%) пацієнтів. За даними МСКТ ОЧП ураження лімфатичних вузлів діагностовано у 61 (78,2%) випадків. Таким чином, чутливість МСКТ ОЧП з в/в

контрастуванням до визначення вторинної лімфаденопатії склала 77,2%. Достовірність склала 85,9%. Даний метод мав низький рівень специфічності, а саме 47,4%. Причина такої низької специфічності в тому, що дрібні регіонарні лімфатичні могли містити метастази без рентгенологічних ознак патологічних змін, хибно негативні випадки – 18 (22,7%), тоді як збільшені лімфатичні вузли можуть бути реактивно зміненими за рахунок запальних змін, хибно позитивні випадки – 10 (52,6%).



Рис. 3.7 Лімфаденопатія аорто-кавального проміжку (Стрілкою вказано л/в 16а групи).

Наступним етапом оцінки розповсюдження злоякісного процесу була діагностика периневральної інвазії, що також являється важливим прогностичним фактором несприятливого прогнозу. За результатами МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням периневральна інвазія була візуалізована у вигляді інфільтрації м'яких тканини від краю пухлини вздовж відомих специфічних нервових шляхів, які розміщуються між головою підшлункової залози, верхньою брижовою артерією, черевним стовбуром та загальною печінковою артерією (рис. 3.8). Патологічне ураження нервових сплетень має важливий діагностичний вплив на резектабельність кожного окремого випадку у хворих на пухлини головки підшлункової залози. Навіть при невеликих розмірах первинної пухлини це може призвести до не операбельного

випадку. Периневральна інвазія за даними МСКТ діагностована у 17 (17,4%) випадків.

Важливим моментом КТ діагностики в нашому дослідженні являється визначення онкологічної доцільності оперативного лікування у вигляді досягнення радикальності операції, тому результати діагностики лімфваскулярної та периневральної інвазії напряду впливали на передопераційне визначення методики операції або можливого вибору іншої лікувальної тактики.

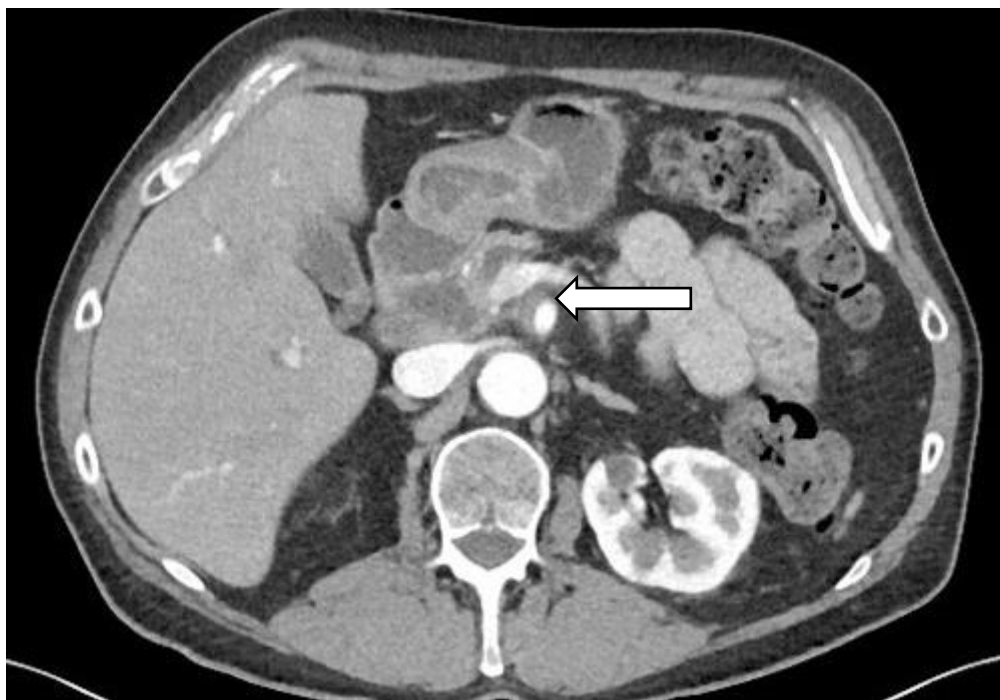


Рис. 3.8 Периневральна інвазія вздовж ВБА (Стрілкою вказано муфтоподібне охоплення судини).

МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням в нашому дослідженні є основним методом діагностики протокової аденокарциноми головки підшлункової залози та ступеню розповсюдження даного процесу. Інвазію ВБВ/ВВ оцінювали за стандартною методикою на основі прилежання та протяжності пухлинного процесу відносно венозного стовбуру. Таким чином судинна інвазія на передопераційному етапі за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням склала 53 (54,1%) випадків. Докладні дані з приводу діагностики розповсюдження пухлинного процесу представлені в таблиці № 3.4.

Додатковим методом діагностики хворих на пухлини головки підшлункової залози ми застосовували МРТ ОЧП з в/в контрастуванням та холангіо-панкреатографією. Дослідження дозволило провести диференційну діагностику, у

хворих з обтураційною жовтяницею, між пухлинами дистального відділу загальної жовчної протоки, кістозними пухлинами підшлункової залози, холедохолітіазом, хронічним псевдотуморозним панкреатитом та протоковим раком головки підшлункової залози. МРТ є обов'язковим інструментальним методом дослідження у хворих, що мають підозру на вторинне ураження печінки. Також даний метод дозволив визначити рівень блоку та візуалізувати стан протокової системи печінки, що також впливає на операційну тактику.

Таблиця № 3.4 Методи обстеження хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози із залученням магістральних судин

| МСКТ – ознаки розповсюдження пухлинного процесу | Кількість випадків |      |
|-------------------------------------------------|--------------------|------|
|                                                 | Абс.               | %    |
| Ураження лімфатичних вузлів                     | 61                 | 62,2 |
| Перинеуральна інвазія                           | 17                 | 17,4 |
| Інвазія брижі товстої кишки                     | 5                  | 5,0  |
| Інвазія ДПК та антрального відділу шлунку       | 51                 | 52,0 |
| Дилатація ЗЖП та ГПП                            | 75                 | 76,5 |
| Інвазія ВБВ/ВВ                                  | 53                 | 54,1 |

На МРТ зображеннях частіше рак підшлункової залози візуалізувався гіпоінтенсивним утворенням в режимі Т 1 з пригніченням прилеглої жирової клітковини та ізоінтенсивним або в деяких випадках гіперінтенсивним сигналом на Т 2 зваженому режимі (рис. 3.9). За допомогою DWI режиму вогнище патологічного процесу в головці підшлункової залози описували, як гіперінтенсивне утворення не правильної форми та без чітких меж.

Для діагностики вторинного ураження печінки методом вибору було МРТ ОЧП з в/в контрастуванням. Утворення візуалізувалися, як гіпоінтенсивні вогнища в порівнянні із здоровою паренхімою печінки в режимі Т 1 та, як гіперінтенсивні в режимі Т 2 (рис. 3.10).

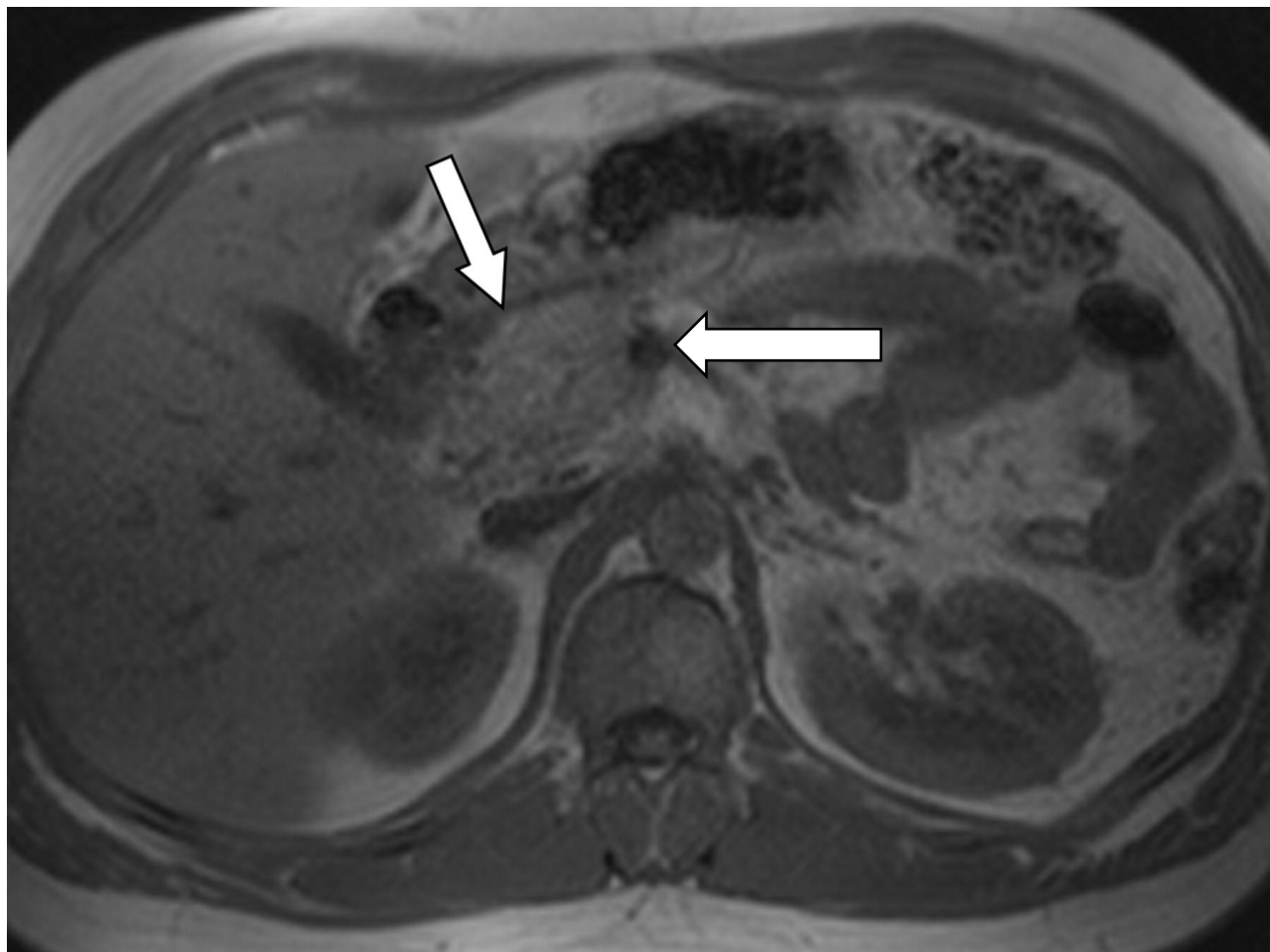


Рис. 3.9 Гіпоінтенсивне утворення головки підшлункової залози з інвазією у ВБВ, у Т 1 зваженому режимі (Стрілками вказано пухлину та ВБВ).

З метою визначення рівня та протяжності обструкції загальної жовчної протоки використовували візуалізацію в'яло текучих рідин за допомогою МРПХГ (рис. 3.11). Даний метод давав достовірну інформацію про протокову систему печінки та підшлункової залози, що впливало на подальшу хірургічну тактику.

МРТ ОЧП виконано у 34 (35,4%) пацієнтів. Діагноз пухлини головки підшлункової залози вдалося встановити у 34 (100,0%) випадків. Інвазію ВБВ/ВВ було діагностовано у 20 (58,8%) пацієнтів, дані підтверджено гістологічно.

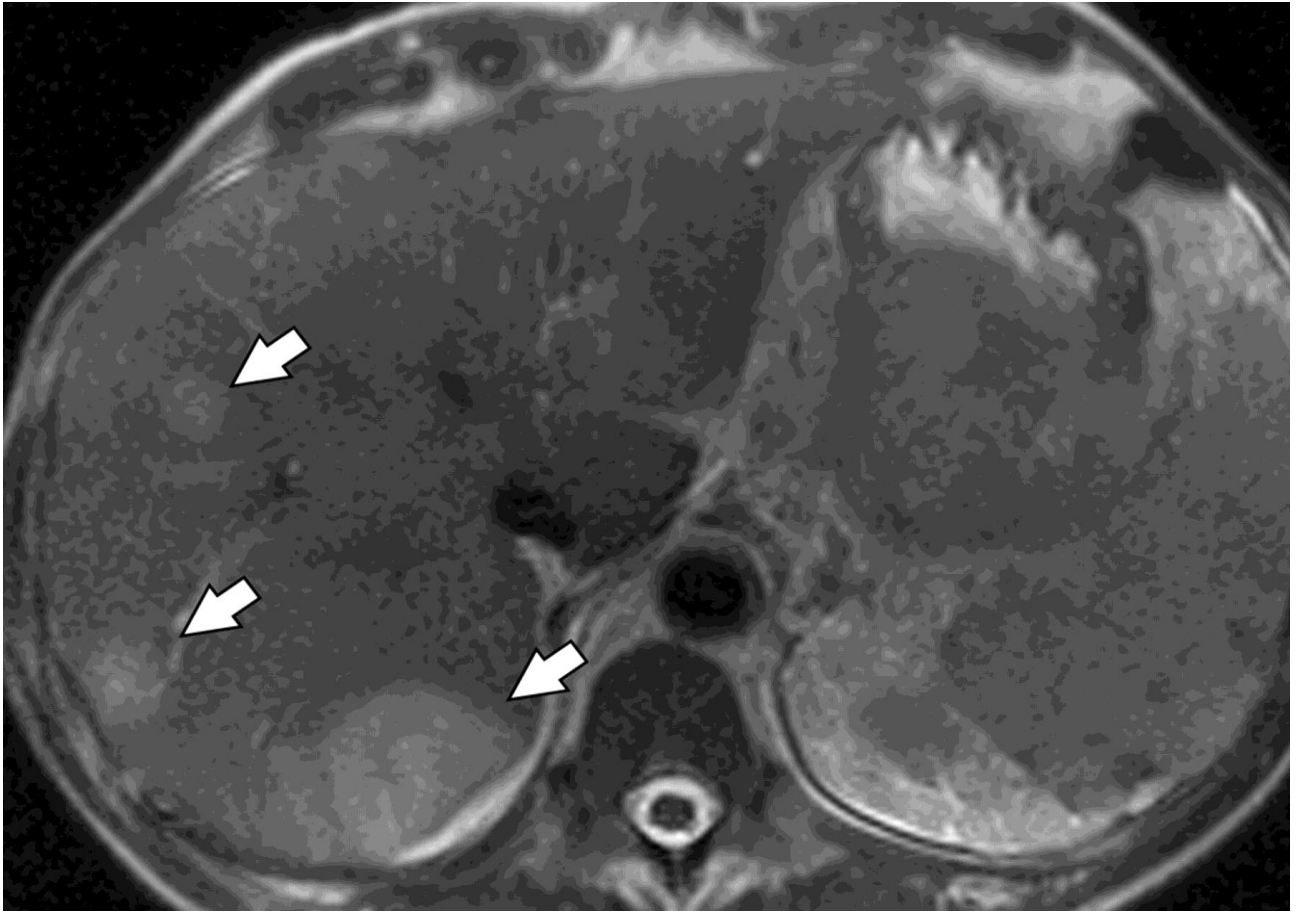


Рис. 3.10 Вторинне ураження печінки гіперінтенсивні вогнища правої долі, у Т2 зваженому режимі.





Рис. 3.11 Наявність механічного блоку загальної жовчної протоки та Вірсунгового протоку за даними холангіопанкреатографії.

МРТ ОЧП не являється специфічним для діагностики пухлин головки підшлункової залози. Використання даного методу дало змогу виключити вторинне ураження печінки у хворих, що мали підозру на метастази за даними інших інструментальних досліджень. Однак, у всіх пацієнтів була отримана чітка візуалізація протокової системи печінки та підшлункової залози та її відношення до пухлини. Чутливість до виявлення судинної інвазії склала 58,8%, що порівняно нижче, ніж за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням. Даний метод ми розглядаємо, як додатковий та необхідний у випадках диференційної діагностики та виключення вторинного ураження.

Дуоденоскопію проведено 25 (26,0%) хворим на пухлини головки підшлункової залози, 15 (29,4%) пацієнтам основної групи та 10 (22,7%) групи порівняння. Показанням до проведення дуоденоскопії була наявність механічної жовтяниці без виявлення пухлини головки підшлункової залози. Непрямими ознаками наявності пухлини вважали компресію ДПК ззовні, прямими – інвазію в медіальну стінку (в таких випадках була взята біопсія), (рис 3.12). Інвазію в низхідний або нижньо-горизонтальний відділ ДПК діагностовано у 4 (4,1%) пацієнтів, що підтверджено гістологічно. Компресію ДПК ззовні діагностовано у 27 (27,6%) пацієнтів. Дуоденальний стеноз з необхідністю встановлення зонда для ентерального харчування було виявлено у 3 (3,1%) хворих.

Дуоденоскопію, за потреби дренивання біліарного дерева, доповнювали папілосфінктеротомією, холангіографією та ендобіларним стентуванням. У випадку наявності механічної жовтяниці за умови операбельності пухлини та чітко встановленого діагнозу ми надавали перевагу зовнішньому транспечінковому дренированию жовчних протоків, що в подальшому полегшує дисекцію гепатодуоденальної зв'язки та має менший відсоток післяопераційних ускладнень. Якщо протоковий рак головки підшлункової залози розвивався на фоні перед існуючої ВПМН центрального типу можна було візуалізувати симптом «риб'ячого роту» - дилатація ВСДК з виділенням муцинозного слизу - 2 (2,0%) випадків (рис. 3.13).



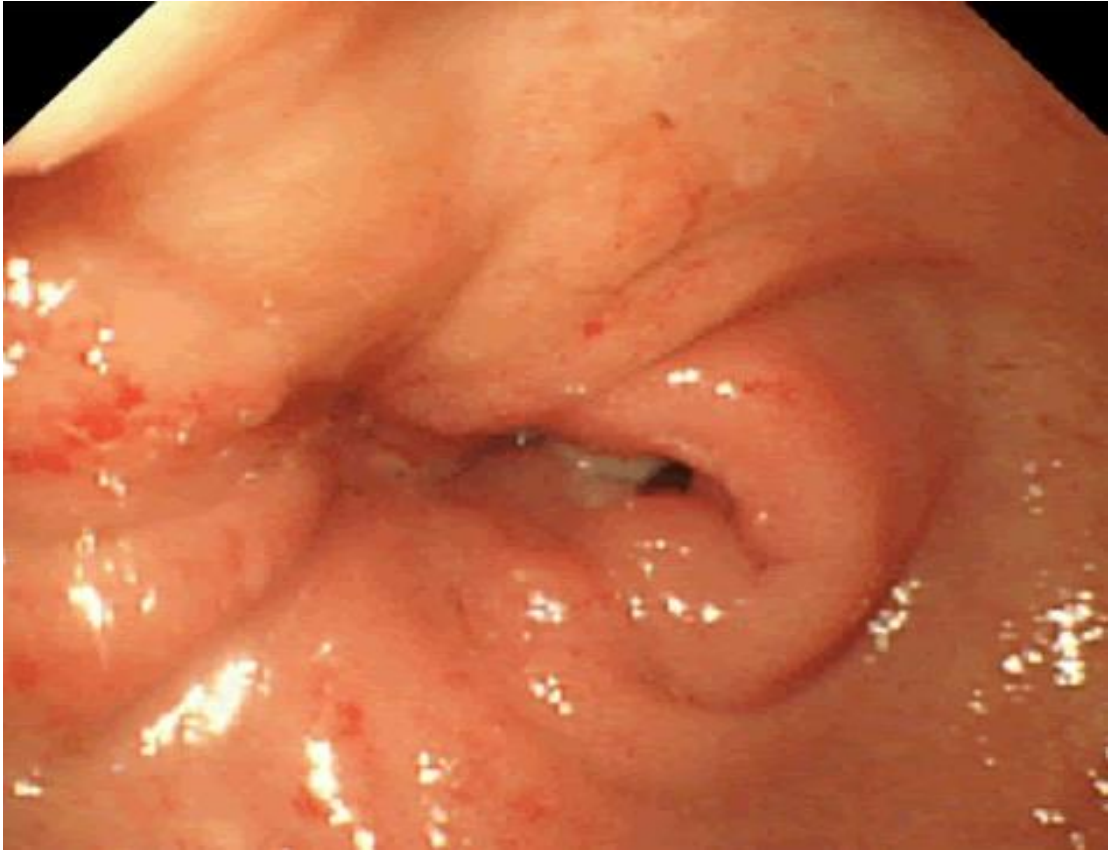


Рис. 3.12. Компресія низхідного відділу ДПК пухлиною головки підшлункової залози з інвазією в медіальну стінки.

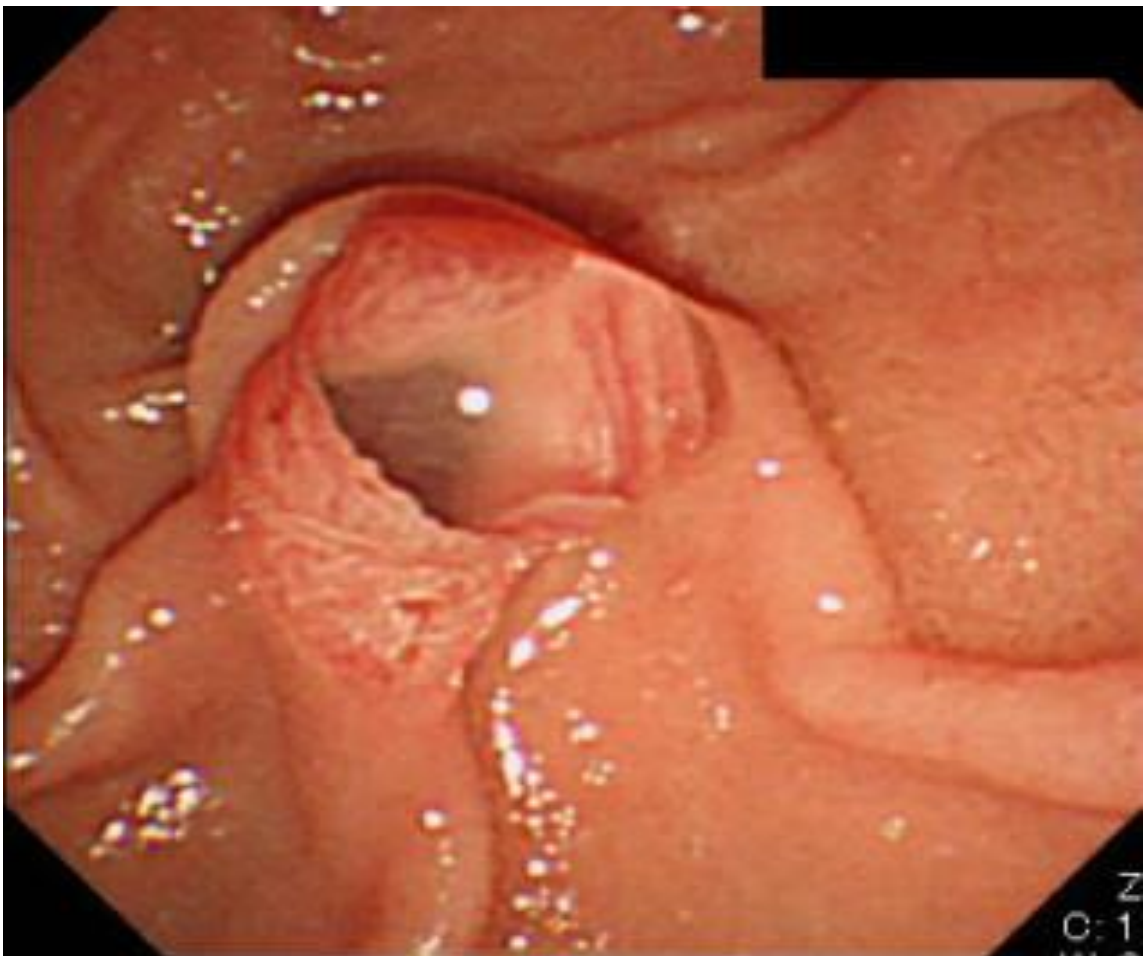


Рис. 3.13. Пухлина головки підшлункової залози на фоні передіснюючої ВПМН. Симптом «риб'ячого роту».

За допомогою даного методу за непрямыми та прямими ознаками пухлину головки підшлункової залози діагностовано у 17 (68,0%). В нашій роботі чутливість для даного методу доволі висока, проте він має низьку специфічність. Дослідження не являється методом вибору, однак у певних ситуаціях має свої переваги.

ЕФГДС виконано всім пацієнтам з метою виключення виразкової патології шлунку і ДПК та зі скринінговою метою. Не специфічні ознаки пухлини головки підшлункової залози – компресія антрального відділу шлунку діагностовано у 17 (17,7%) випадків, пухлинна інвазія виявлена у 3 (3,1%) випадків.

Серед інших інструментальних методів дослідження у хворих з підозрою на інвазію ВБВ/ВВ було проведено доплерографію судин порто-мезентеріальної осі у 24 (25,0%) пацієнтів. У 24 (96,0%) пацієнтів було діагностовано порушення венозної прохідності у вигляді зниження швидкості кровотоку, що дозволяло діагностувати судинну інвазію, або її компресію. Результати дослідження дали змогу оцінити прохідність та швидкість кровотоку в портальній системі, визначити компресію або інвазію стінки судини. Такі результати враховувалися для планування судинної резекції та реконструкції, можливості відновлення достатнього рівня відтоку до системи ВВ та печінкового кровотоку. Отримані результати було підтверджено інтраопераційно.

Пацієнтам, що мали підозру на місцево-розповсюджений процес з метою визначення ступеня та характеру інвазії ВБВ/ВВ обстеження доповнювали ендоскопічною ультрасонографією. За рахунок безпосередньої близькості УЗ-датчика до головки підшлункової залози даний метод дає можливість чітко візуалізувати анатомічні структури периампулярної зони та розміщення новоутворення. Ендоскопічна ультрасонографія в порівнянні зі звичайним УЗД на порядок спрощує візуалізацію крупних магістральних судин даної зони, що дозволяє з високою вірогідністю діагностувати пухлинну інвазію в стінку ВБВ/ВВ.

Пухлину визначали, як гіпоехогенне утворення неправильної форми на фоні не зміненої паренхіми підшлункової залози. Судинну інвазію оцінювали, як розповсюдження гіпоехогенних мас на стінку судини (рис. 3.14). Даний метод

дозволяє більш чітко візуалізувати регіонарну лімфаденопатію, а також патологічно змінені заочеревинні лімфатичні вузли аорто-кавального проміжку, що може свідчити про віддалені метастази та відносить пацієнта у групу високого ризику.

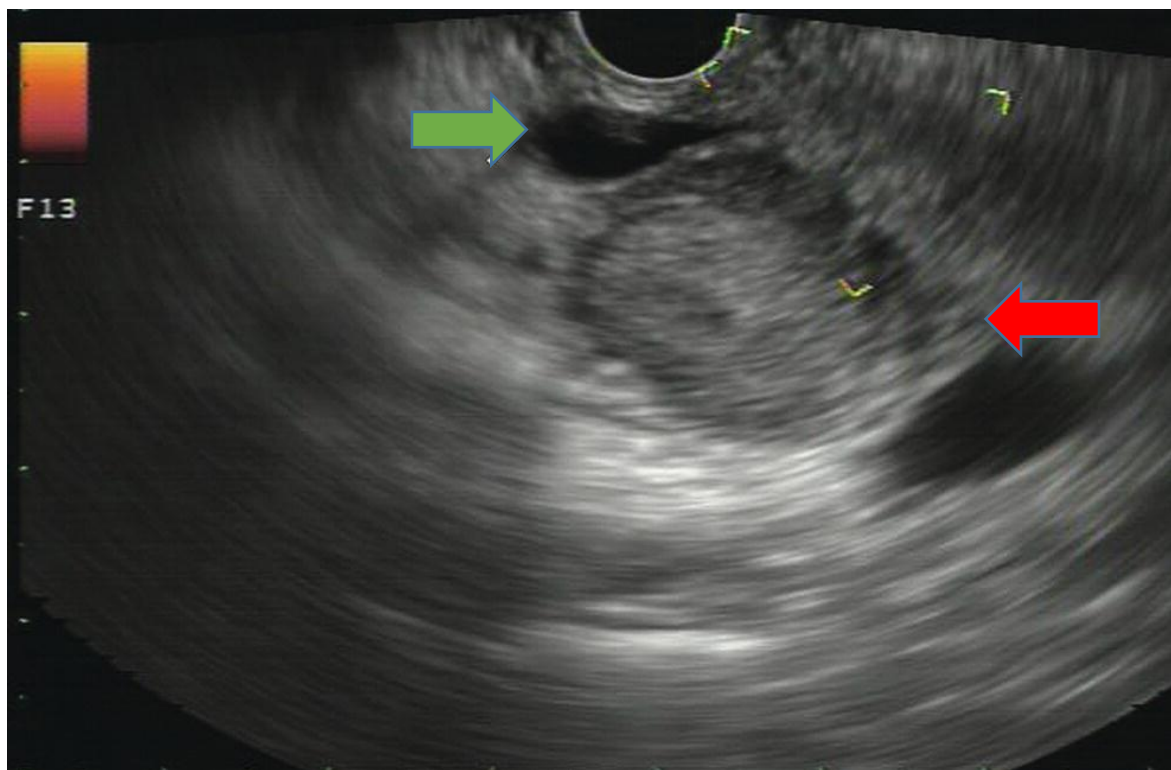


Рис. 3.14 ЕУС пухлина головки підшлункової залози, що інвазує у ВБВ. Місце інвазії вказано червоною стрілкою. Зеленою стрілкою позначено загальну жовчну протоку.

Дослідження виконано 18 (18,8%), у всіх випадках підтверджено діагностичні дані пухлини головки підшлункової залози, а венозну інвазію діагностовано у 15 (83,3%). Отже чутливість методу до діагностики пухлин головки підшлункової залози 100%, а чутливість методу до верифікації судинної інвазії 83,3%.

### **3.3. Радіологічні критерії інвазії судин портomezентеріальної осі у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин**

Ключовою метою нашої роботи була діагностика інвазії ВБВ/ВВ у хворих на пухлини головки підшлункової залози. Пухлини головки підшлункової залози на КТ візуалізуються, як гіподенсивне гіповаскулярне вогнище без чітких меж та контурів. Пухлинну інвазію ми розглядали, як розповсюдження гіподенсивних мас на стінки судини. Розміщення новоутворення в анатомічних сегментах підшлункової залози, що безпосередньо контактують з ВБВ/ВВ таких, як перший або гачкоподібний

відросток підвищувало ймовірність пухлинної інвазії, навіть за умови невеликих розмірів самого утворення (рис. 3.15).

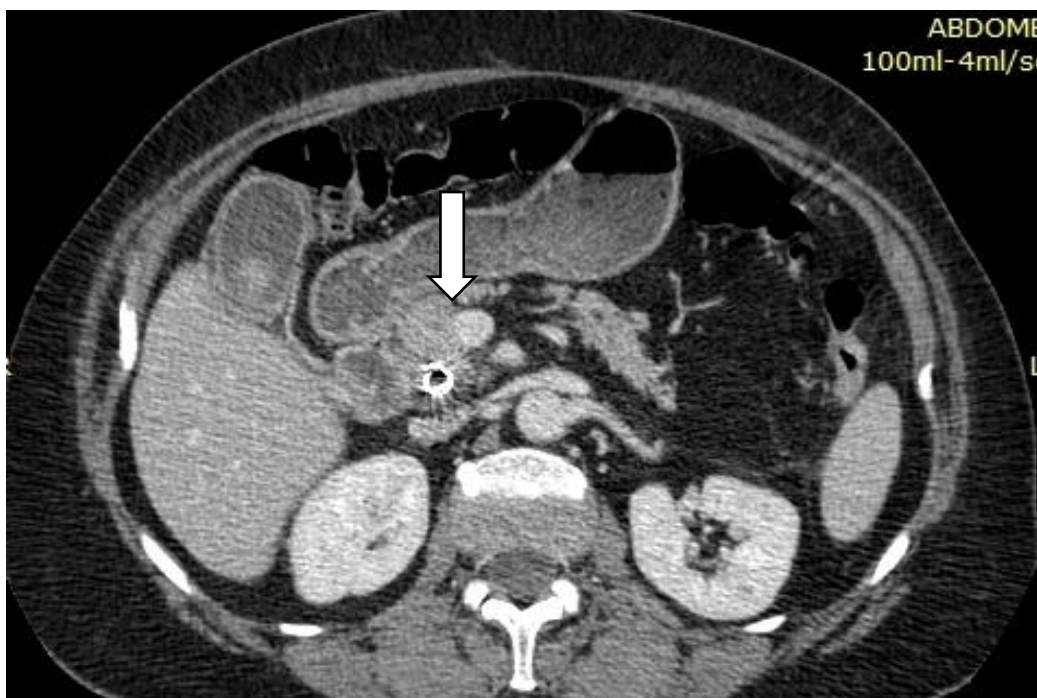


Рис. 3.15 Пухлина гачкоподібного відростка підшлункової залози, що контактує з ВВВ (Стрілкою вказано пухлинний контакт із стінкою ВВВ).

Важливо оцінювати наявність судинної інвазії за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням у всіх проєкціях: аксіальній, фронтальній та сагітальній. Також венозна інвазія найкраще візуалізується у пізній портальній фазі. Така комплексна оцінка дає змогу визначити протяжність та окружність інфільтрації судинної стінки, що впливає на спосіб резекції та реконструкції ураженої судини. Оцінка окружності ураження порто-мезентеріальної осі проводилася з кроком у  $90^{\circ}$ . У випадку контакту  $\leq 180^{\circ}$  розцінювали, як «прилежання», контакт  $> 180^{\circ}$  класифікували, як «охоплення». За нашими даними ймовірність інвазії судинної стінки становить 11 (20,8%) для «прилежання» та 42 (79,2%) для «охоплення».

З метою покращення чутливості МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням до визначення судинної інвазії нами розроблено додаткові критерії інвазії ВВВ/ВВ, які було включено в наше дослідження:

- Краплеподібна ознака – зміна форми судини від круглої або овальної до краплеподібної в аксіальній проєкції, що може свідчити про інвазію пухлинних мас в судинну стінку в місці деформації просвіту (рис. 3.16);



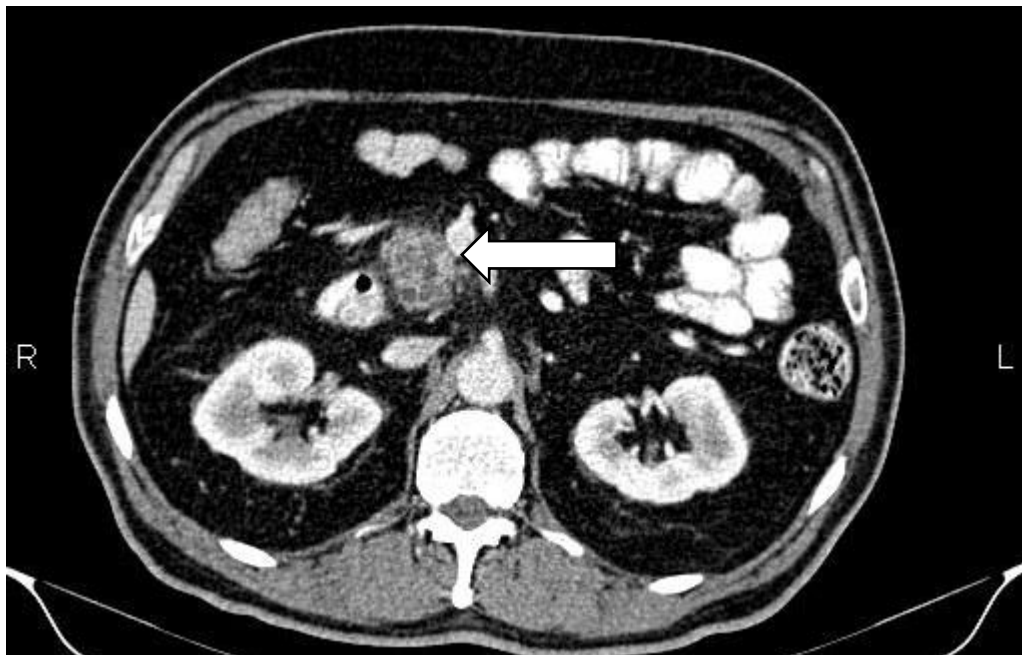


Рис. 3.16 Пухлина головки підшлункової залози з характерним втягінням стінки ВБВ - краплеподібна ознака.

- Нерівність судинної стінки (краще візуалізується у фронтальній проекції), що більш специфічна для артеріальної інвазії за рахунок більш масивної товщини судинної стінки (рис. 3.17);



Рис. 3.17 Пухлина головки підшлункової залози з нерівністю латеральної стінки портоспленомезентеріального конфлюенсу.

- Звуження просвіту ВБВ/ВВ вказує на жорстку компресію венозного стовбуру та може свідчити про пухлинну інвазію (рис 3.18).

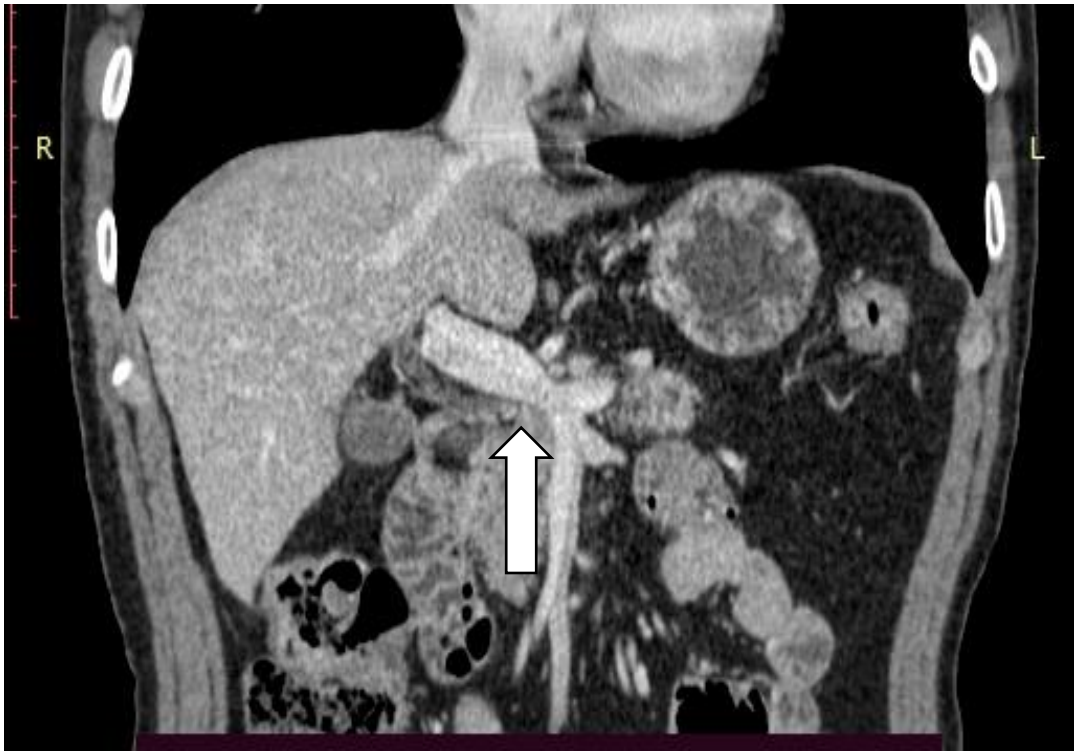


Рис. 3.18 Пухлина головки підшлункової залози зі звуженням ВВ.

- Оклюзія ВБВ/ВВ (3.19);



Рис. 3.19 Пухлина головки підшлункової залози з інвазією портоспленомезентеріальний конфлюєнс та його оклюзією.

- Тромбоз стовбура ВБВ/ВВ або магістральних притоків з розвитком венозних колатералей, що також може свідчити про інвазію портоспленомезентеріальної осі (рис. 3.20).

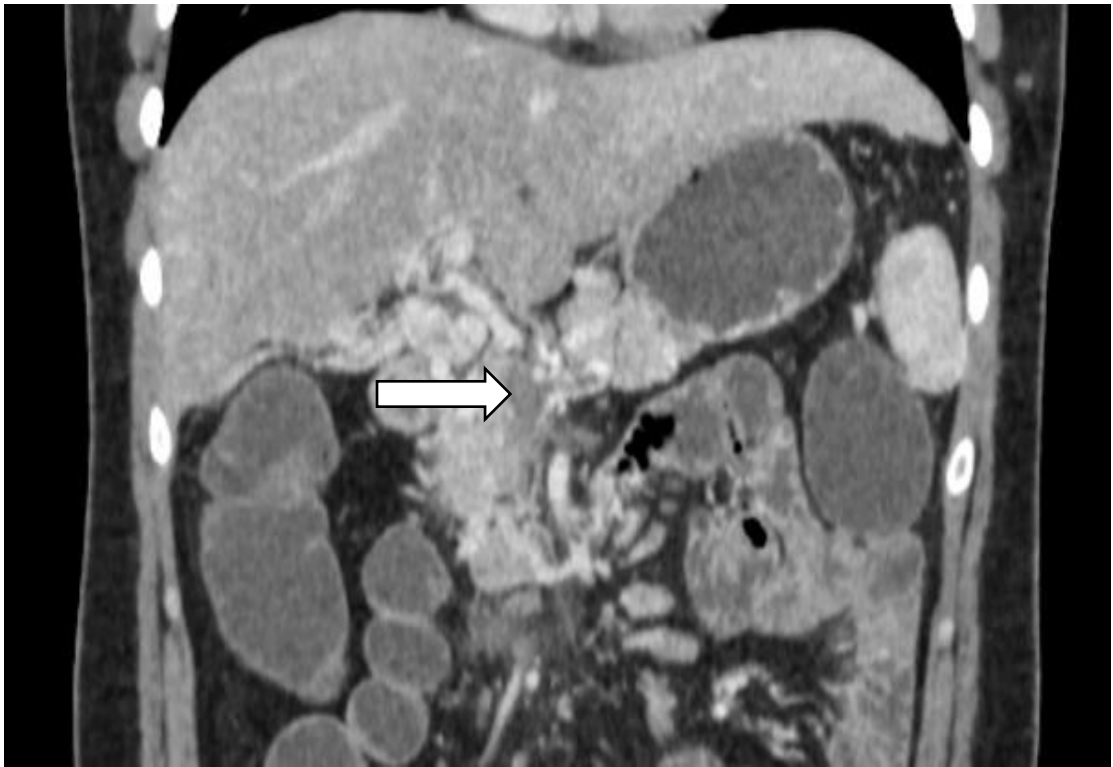


Рис. 3.20 Місцево-розповсюджене утворення головки підшлункової залози з інвазією та пухлинним тромбозом ВБВ/ВВ.

#### **3.4. Порівняльна оцінка ефективності діагностичних критеріїв судинної інвазії у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози**

В нашому дослідженні були враховані всі вище зазначені критерії судинної інвазії. При виявленні хоча б однієї з ознак даних критеріїв контакт вважався позитивним. З метою встановлення чутливості та точності критеріїв судинної інвазії проведено порівняльний аналіз передопераційної КТ – діагностики за розробленими критеріями, стандартним діагностичним методом, що заключається у визначенні ступня окружності пухлинного контакту та плановим патоморфологічним дослідженням. Кількість випадків діагностики кожного з вище описаних критеріїв представлено в таблиці 3.5.

За даними планового патоморфологічного дослідження судинну інвазію було підтверджено у 89 (92,7%) пацієнтів. Наявність інфільтрації судинної стінки визначали, як позитивну при наявності пухлинного росту від адвентиції до інтими та злоякісний ріст з боку судинного краю, отже, пацієнти групи порівняння, що мали пухлинні комплекси аденокарциноми з боку венозного краю резекції були включені в групу діагностованої венозної інвазії. Докладні дані з приводу діагностики критеріїв судинної інвазії наведені в таблиці 3.6.

Таблиця № 3.5 Кількість випадків критеріїв судинної інвазії

| Критерії                                  | Основна група | Група порівняння | Разом      |
|-------------------------------------------|---------------|------------------|------------|
| Краплеподібна ознака                      | 15 (29,4%)    | 11 (24,4%)       | 26 (27,0%) |
| Нерівність судинної стінки                | 12 (23,6%)    | 12 (26,7%)       | 24 (25,0%) |
| Звуження просвіту ВБВ/ВВ                  | 8 (15,7%)     | 3 (6,7%)         | 11 (11,5%) |
| Оклюзія ВБВ/ВВ                            | 4 (7,8%)      | 1 (2,2%)         | 5 (5,2%)   |
| Тромбоз стовбура ВБВ/ВВ                   | 4 (7,8%)      | 0                | 4 (4,2%)   |
| Кількість діагностованої судинної інвазії | 43 (84,3%)    | 27 (60,0%)       | 70 (72,9%) |

Таблиця № 3.6 Порівняльна оцінка критеріїв судинної інвазії зі стандартною методикою визначення окружності пухлинного прилежання.

| Критерії порівняння                                 | Діагностовано | Не діагностовано |
|-----------------------------------------------------|---------------|------------------|
| Судинні альтерації                                  | 70 (71,4%)    | 26 (26,5%)       |
| Підозра на пухлинне прилежання оцінена в окружності | 53 (54,1%)    | 43 (43,9%)       |

У 7 (7,3%) пацієнтів судинна інвазія не виявлена під час проведення планового патоморфологічного дослідження і на етапі передопераційного обстеження за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням не було діагностовано судинних альтерацій, проте, в 4 (57,1%) випадках діагностовано пухлинне прилежання до порто-мезентеріальної осі. Такі дані підкреслюють діагностичну цінність судинних альтерацій у виявленні судинної інвазії.

Проведено статистичний аналіз порівняння двох методів діагностики судинної інвазії. Розроблені нами критерії мали більшу діагностичну цінність та статистичну значимість –  $\chi^2$  – 6,538,  $p$  – 0,010559. В першу чергу судинні альтерації вказують на зміни судинної стінки, що



може свідчити про пухлинну інвазію. Визначення окружності прилежання потребує додаткової диференціальної діагностики, так як неможливо радіологічно визначити істинне пухлинне прилежання з перитуморальним запаленням або вторинними змінами паренхіми підшлункової залози. Отже, за результатами нашого дослідження можна вважати, що для протокового раку підшлункової залози притаманний агресивний інфільтративний ріст вздовж магістральних судин. Судинна інвазія не потребує чіткого пухлинного прилежання, а розповсюджується дрібними пухлинними кластерами з малою дисперсністю, що відрізняє протокову аденокарциному підшлункової залози від інших залозистих раків органів черевної порожнини. Розроблені критерії були включені в алгоритм діагностики судинної інвазії.

### **3.5. Прогнозування радикального хірургічного лікування в об'ємі R0 згідно розробленого лікувально-діагностичного алгоритму**

Враховуючи результати проведених досліджень, чутливість, достовірність та специфічність кожного з методів, розроблено діагностичний алгоритм для хворих на пухлини головки підшлункової залози з підозрою на інвазію ВБВ/ВВ (рис. 3.21).

Клінічна картина пацієнтів з пухлинами головки підшлункової залози складається з різноманітних симптомів. Тому, всім пацієнтам зі скаргами на дискомфорт та біль у верхніх відділах живота, загальну слабкість, схуднення протягом короткого періоду часу, печію, нудоту, жовтушність шкіри та склер, свербіж, порушення акту дефекації необхідно зі скринінговою метою виконувати УЗД ОЧП для розуміння загальної картини та тактики подальшого дообстеження. Вперше діагностований цукровий діабет II типу також являється показом до проведення скринінгового обстеження, адже випадки гіперглікемії можуть свідчити про зміни паренхіми підшлункової залози на фоні пухлинного росту, що призводить до внутрішньо-секреторної недостатності підшлункової залози. УЗД ОЧП являється зручним і доступним методом та майже немає протипоказань. Однак, даний метод має низьку чутливість для виявлення судинної інвазії.

Проведення лабораторного обстеження крові пацієнта має бути обов'язковим для визначення функціонального стану органів, що можуть підлягати вторинному ураженню та оцінки загально-соматичного стану. Обов'язковим, вважаємо визначення: загального білірубіну, печінкових проб, сечовини, креатиніну, амілази,

глюкози, загального рівня білка, альбуміну та показників коагулограми. Також, необхідна оцінка рівня онкомаркеру СА 19-9 крові з прогностичною метою або виключення пацієнтів з групи високого ризику, враховуючи обмеження з приводу низької діагностичної інформативності, при наявності обструктивної жовтяниці або клініки холангіту.

Після проведення клініко-лабораторного обстеження та скринінгу за допомогою УЗД ОЧП при наявності гіпоехогенного утворення головки підшлункової залози або при візуалізації непрямих ознак пухлинного росту, таких як: біліарна гіпертензія або Вірсунгоєктазія обов'язковим методом діагностики вважаємо комп'ютерну томографію органів черевної та грудної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням. Також, для проведення диференційної діагностики у хворих на жовчно-кам'яну хворобу та хронічний панкреатит за відсутності ефективності консервативного лікування. За розробленою методикою КТ – діагностики було важливим визначення не тільки ураження магістральних судин, а й візуалізація лімфоваскулярної та периневральної інвазії вздовж судин порт-мезентеріальної осі, що було критерієм проведення розширених панкреатодуоденальних резекцій. У випадках розповсюдження периневральної інвазії на ліву напівокружність верхньої брижової артерії або наявності екстрарегіонарної лімфаденопатії надавалась перевага у проведенні першочергової неоадьювантної хіміотерапії, враховуючи високий ризик мікроскопічно позитивних країв резекції.

Інші інструментальні методи обстеження розглядаємо, як допоміжні у випадках складності діагностики вторинного ураження печінки або диференційній діагностиці кістозних утворень підшлункової залози внаслідок перенесеного гострого та прогресуючого хронічного панкреатиту.

Ендосонографія проведена ряду пацієнтів показала доволі високу чутливість до діагностики судинної інвазії, проте мала нижчу діагностичну цінність, ніж КТ, тому була виконана в більшості випадків з метою встановлення диференційного діагнозу між злоякісним пухлинами головки підшлункової залози та хронічним панкреатитом з кістозними утвореннями.

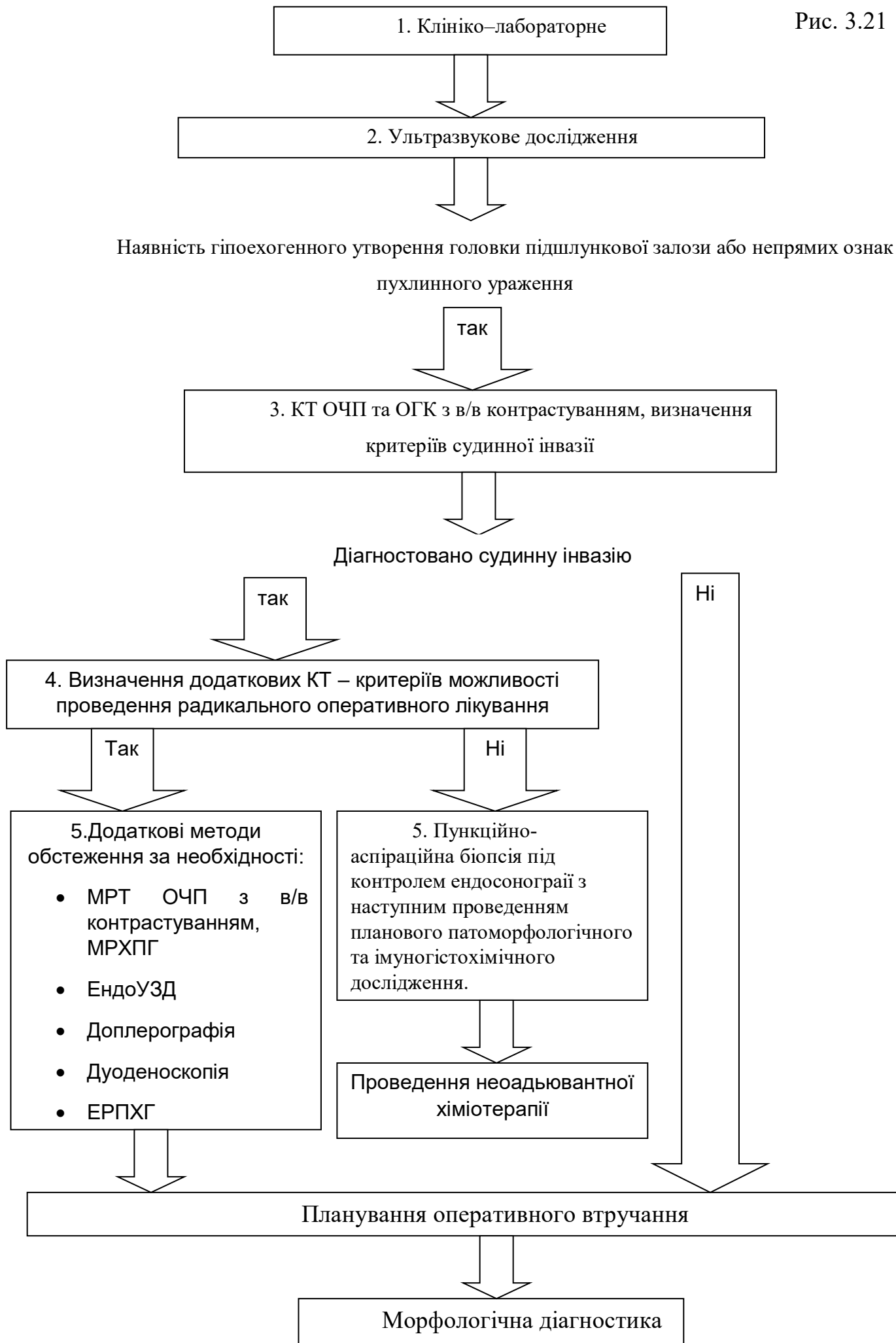


Рисунок 3.21 Розроблений діагностичний алгоритм для пацієнтів з місцеворозповсюдженими формами протокового раку головки ПЗ.

Також даний метод діагностики був використаний для пункційно-аспіраційної біопсії у хворих з неоперабельними пухлинами. МРТ ОЧП з DWI режимом в першу чергу використовували для виключення або підтвердження метастатичних вогнищ печінки. Чутливість до визначення розповсюдженості злоякісного процесу та судинної інвазії за нашими спостереженнями істотно нижча, ніж при проведенні КТ. Доплерографія портальної системи була виконана пацієнтам з порушенням прохідності ВБВ/ВВ та її основною метою було визначити рівень спланхнічного кровотоку. Дуоденоскопія та ретроградна холангіопанкреатографія мала місце при діагностиці дуоденальної непрохідності з метою встановлення зонда для ентерального харчування або виконанні ендобіларного стентування першим етапом лікування обтураційної жовтяниці.

За розробленим діагностичним алгоритмом на передопераційному етапі стало можливо визначити можливість виконання радикального оперативного втручання за рахунок венозної резекції та розширеної судинно-орієнтованої лімфонеїродисекції.

Головною метою нашої роботи являється проведення оперативного лікування у хворих на пухлини головки підшлункової залози з підозрою на інвазію ВБВ/ВВ в межах здорових тканин в об'ємі R0, тому задачею передопераційного обстеження була діагностика інвазії судин портomesентеріальної осі та визначення ступеня і характеру розповсюдженості процесу. За розробленими критеріями судинної інвазії та проведений ретроспективній порівняльній оцінці результатів лікування хворих основної та групи порівняння достовірно вдалося на доопераційному етапі діагностувати патологічні зміни в судинній стінці та збільшити відсоток радикально прооперованих хворих.

## **РОЗДІЛ 4**

# **ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРОТОВОКУ АДЕНОКАРЦИНОМУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ТА ЗАЛУЧЕННЯМ СУДИННИХ КРАЇВ РЕЗЕКЦІЇ**

Основним методом лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози є радикальне хірургічне втручання. Враховуючи агресивні біологічні властивості та високий ступінь інвазивних властивостей даної форми раку, мова іде про максимально можливу радикальну резекцію головки підшлункової залози. Основою ефективності хірургічного лікування при місцеворозповсюджених формах протокового раку є видалення органокомплекс з усіма прилеглими анатомічними структурами, що формують складну панкреатобіліарну зону в процесі ембріогенезу [138]. Враховуючи складність кровопостачання, іннервації та лімфовідтоку, а також безпосередню близькість магістральних судин ціліакомезентеріального басейну в даній анатомічній області, розповсюдженість пухлинних клітин відіграє ключову роль у визначенні радикальності хірургічного лікування. Ступінь параневральної та лімфаскулярної інвазії у пацієнтів з даною патологією складає більше 90%, тому важливим, в процесі оперативного лікування, радикально видаляти локальні та регіонарні периневральні сплетення та лімфатичні колектори [139]. Запропонований діагностичний алгоритм дозволяє в більшості випадків визначити на передопераційному етапі можливість виконання оперативного лікування в об'ємі R0. Хірургічне лікування даної патології включає в себе мультимодальний підхід, який передбачає в переважній кількості випадків попередження або купування симптомів ускладнень, що виникли внаслідок прогресії пухлинного процесу до проведення резекційного етапу.

### **4.1 Передопераційне лікування пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин**

Після встановлення діагнозу пухлини головки підшлункової залози за запропонованим діагностичним алгоритмом першочергово проводилося стадіювання

пухлинного процесу та виключення віддаленого вторинного ураження. Ключовим етапом вирішення питання про виконання панкреатодуоденектомії стало визначення можливості проведення радикальної резекції в об'ємі R0. Після прийнятого рішення та планування хірургічного лікування, хворі на місцево-розповсюджені форми протокового раку головки підшлункової залози проходили доопераційну підготовку, що має свої особливості.

Головною задачею передопераційної підготовки хворих на пухлини головки підшлункової залози було попередження або зменшення ризиків ранніх післяопераційних ускладнень та уникнення післяопераційної летальності.

Для досягнення поставлених задач усім пацієнтам нашого дослідження проводилася корекція порушень систем гемостазу та метаболічних процесів, що були спровоковані, як основним захворюванням і його ускладненнями, а також супутніми патологіями.

Об'єм та тривалість доопераційної підготовки визначалися тяжкістю та тривалістю основного захворювання, а також ступенем та характером ускладнень, що призвели до порушення функцій організму.

Основні ускладнення у пацієнтів з даною патологією стосувалися розповсюдження пухлинного росту на прилеглі органи та структури. Найбільш частим ускладненням, яке впливало на передопераційну підготовку була наявність обтураційної жовтяниці, що була діагностована у 75 (76,5%) випадках. При виявленні обтураційної жовтяниці або біліарної гіпертензії на ранніх етапах було можливо проведення радикального оперативного лікування в один етап. Серед всіх хворих, 11 (11,2%) пацієнтам, що мали стеноз інтрапанкреатичного відділу загальної жовчної протоки, виконали одноетапне радикальне хірургічне лікування, оскільки, вони не мали вираженої печінкової недостатності, коагулопатії та порушень білково-синтетичної функції печінки. 64 (65,3%) хворих, у зв'язку, з вираженими проявами механічної жовтяниці та розладами з боку інших систем та органів потребували першочергового дренивання біліарного дерева.

Вибір методу декомпресії жовчних протоків залежав від подальшої діагностично-лікувальної тактики. У випадку планування радикального резекційного втручання перевагу надавали черезшкірній черезпечінковій холангіостомії, що

виконували під контролем УЗД. Такий вибір обумовлений ризиком виникнення гострого післяопераційного панкреатиту внаслідок проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Відсутність рефлюкс-холангіту та запальних змін тканин дозволила зробити вибір на користь зовнішнього дренивання, оскільки саме ці фактори безпосередньо впливають на виникнення ранніх ускладнень. Саме зовнішнє дренивання жовчних протоків забезпечило можливість своєчасного виконання радикального оперативного втручання.

5 (5,1%) пацієнтам, що були направлені до нашого центру, попередньо була проведена декомпресія жовчних протоків за рахунок формування білідигестивних анастомозів – гепатикоентеростомія – 1 (1%) випадок, холедоходуоденостомія – 1 (1%), холецистоентеростомія – 3 (3,1%) пацієнтам, відповідно. Вважаємо недоцільним формування білідигестивних анастомозів для відновлення фізіологічного пасажу жовчі у пацієнтів з резектабельними формами раку підшлункової залози, оскільки збільшується тривалість прогресії основного захворювання в період післяопераційного відновлення, а також створює додаткові складності та, в окремих випадках, розширює об'єм оперативного втручання.

Другим, за частотою виявлення, ускладненням було діагностовано стеноз дванадцятипалої кишки, за рахунок здавлення ззовні або інвазії її медіальної стінки у 10 (10,2%) пацієнтів, з різними клінічними проявами від компенсованої форми до стадії декомпенсації та розвитку саркопенічного синдрому у 5 (5,1%) хворих, що потребувало першочергового встановлення зонда для ентерального харчування, компенсації метаболічних порушень та гіпопротеїнемії.

Поширення пухлинного процесу на суміжні органи, що стосувалося наступної групи ускладнень, безпосередньо вплинуло на хірургічну тактику, хоча й не потребувало особливих передопераційних заходів. Таким чином, незначну кількість пацієнтів – 5 (5,1%) – складала група хворих із поширенням пухлинного процесу на корінь брижі попереково-ободової кишки. Ця обставина потребувала застосування осмотичних проносних засобів та ретельної очистки товстого кишківника у зв'язку з його потенційною резекцією.

Ускладнення, пов'язані з судинною інвазією, які впливали на вибір методу венозної резекції та портопластики, розглядалися в усіх 51 (52,0%) пацієнта основної

групи. Серед них особливу увагу привернули 4 (4,1%) хворих із тромбозом портальної системи. Дані пацієнти потребували ретельного передопераційного дослідження печінкового кровотоку системи ворітної вени. Пацієнтів із тотальною оклюзією ворітної (ВВ) або верхньої брижової (ВБВ) вени та кровотоком, що підтримується виключно венозними колатераллями, визнавали неоперабельними у певних ситуаціях. Такою ситуацією була необхідність перев'язки основних колатералей гепатодуоденальної зв'язки під час панкреатодуоденектомії, оскільки це призводило до повного припинення печінкового кровотоку. Це, у свою чергу, несло високий ризик летальності через розвиток гострої ішемії печінки з подальшою гострою печінковою недостатністю в ранньому післяопераційному періоді.

У 13 (13,3%) пацієнтів обох груп спостерігалось одне чи більше ускладнень, зумовлених основним захворюванням.

Докладні дані з приводу ускладнень основного захворювання наведені в таблиці № 4.1.

Таблиця № 4.1 Характер ускладнень обумовлених основним захворюванням

| Характер ускладнень                  | Основна група |      | Група порівняння |      | Всього |      |
|--------------------------------------|---------------|------|------------------|------|--------|------|
|                                      | Абс.          | %    | Абс.             | %    | Абс.   | %    |
| Обтураційна жовтяниця                | 40            | 78,4 | 35               | 74,5 | 75     | 76,5 |
| Дуоденальна непрохідність            | 7             | 13,7 | 3                | 6,3  | 10     | 10,2 |
| Інвазія брижі товстої кишки          | 4             | 7,8  | 1                | 2,1  | 5      | 5,1  |
| Тромбоз портальної системи           | 4             | 7,8  | -                | -    | 4      | 4,1  |
| Пацієнти з 2 та більше ускладненнями | 10            | 19,6 | 3                | 6,4  | 13     | 13,3 |
| Всього                               | 45            | 88,2 | 36               | 76,6 | 81     | 82,7 |

Аналіз виникнення ускладнень основного захворювання підтверджує необхідність мультимодального підходу до лікування хворих на протоковий рак правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози. Більшість пацієнтів обох груп дослідження – 81 (82,7%) потребували складної специфічної



передопераційної підготовки. Раціональний індивідуалізований підхід дозволяв уникнути ранніх передопераційних ускладнень та оптимізувати наступну хірургічну тактику. Хірургічна корекція клінічних проявів ускладнень основного захворювання в першу чергу стосувалася купування симптомів обтураційної жовтяниці та декомпресії біліарного дерева. Вид хірургічної корекції даної патології наведено в таблиці № 4.2.

Таблиця № 4.2 Характер декомпресії біліарного дерева

| Вид декомпресії       | Основна група |      | Група порівняння |      | Всього |      |
|-----------------------|---------------|------|------------------|------|--------|------|
|                       | Абс.          | %    | Абс.             | %    | Абс.   | %    |
| ЧЧХС                  | 16            | 31,4 | 23               | 48,9 | 39     | 39,8 |
| ЕБС                   | 11            | 21,6 | 7                | 14,9 | 18     | 18,4 |
| Гепатикоентеростомія  | 1             | 1,9  | -                | -    | 1      | 1,0  |
| Холедоходуоденостомія | 1             | 1,9  | -                | -    | 1      | 1,0  |
| Холецистоентеростомія | 2             | 3,9  | 1                | 2,1  | 3      | 3,1  |
| ЗДХ                   | 2             | 3,9  | -                | -    | 2      | 2,0  |
| Загальна кількість    | 33            | 64,7 | 31               | 65,9 | 64     | 65,3 |

Метод декомпресії біліарного дерева у пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози залежав від подальшої хірургічної тактики. Основним методом підготовки до радикальної резекції була транспечінкова холангіостомія під контролем УЗД, що склала 39 (39,8%) випадків. Вона дозволяла повністю візуалізувати печінкові протоки та провести їх санацію за необхідності, а головне — запобігти розвитку холангіту. Це ускладнення вимагає тривалої передопераційної підготовки, ретельного підбору антибіотикотерапії і суттєво підвищує ризик післяопераційних ускладнень, зокрема холангіогенного сепсису. Показом до ендоскопічного біліарного стентування були нерезектабельні форми протокової аденокарциноми у поєднанні з наявністю анатомічних особливостей, що робили транспечінкове дренивання технічно неможливим. Низка хворих, що направлені до

нашої клініки з операбельними формами протокового раку головки підшлункової залози мали в анамнезі вже проведене ендобіліарне стентування, що суперечить нашому діагностично-лікувальному алгоритму. Слід наголосити, що перевагу надавали саме малоінвазивним методикам, проте, 25 (25,5%) пацієнтів були направлені в клініку з попередньо сформованими білідигестиними анастомозами – 5 (5,1%) випадків, ендобіліарним стентуванням – 18 (18,4%) та зовнішнім дрениванням загальної жовчної протоки – 2 (2,0%) випадках відповідно, що в свою чергу ускладнювало подальший етап хірургічної експлорації. Для прикладу наводимо показовий клінічний випадок.

Пацієнт Б. 1961 року народження (№ IX 2564/2022) звернувся в клініку з проявами обтураційної жовтяниці та втратою маси тіла, близько 5 кг за попередні 2 місяці. Обстежувався за місцем проживання, за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням діагностовано новоутворення головки підшлункової залози, що обтурає дистальний відділ ЗЖП. Направлений до нашого центру. В клініці обстежений в повному обсязі клінічно, лабораторно, інструментально. Прояви гіпербілірубінемії та печінкової недостатності високі: загальний білірубін – 462,3 ммоль/л, прямий білірубін – 392,7 ммоль/л, АЛТ – 478 од/л, АСТ – 561 од/л. Прийнято рішення про першочергову декомпресію біліарного дерева. В ході передопераційного обстеження у пацієнта діагностовано первинно-склерозуючий холангіт з деформацією та склеротичними змінами внутрішньопечінкових жовчних протоків. У зв'язку з морфологічними змінами технічна можливість для УЗ – контрольованої транспечінкової холангіостомії відсутня. Двічі спроба транспечінкової холецистостомії – безуспішні у зв'язку з порушенням пасажу жовчі по міхуровій протоці. Ендоскопічне транспапілярне дренивання неможливе через інвазію пухлини в медіальну стінку ДПК та фізіологічні особливості розміщення ВСДК в дивертикулі ДПК. В ході проведених всіх інструментальних методів обстеження та можливості малоінвазивних методів декомпресії жовчних протоків – прийнято рішення про дренивання ЗЖП у лапароскопічному варіанті.

Етап передопераційної підготовки є не менше важливим, ніж етап послідовної та коректної діагностики хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин. Компетентна корекція ускладнень

основного захворювання дозволила уникнути ранніх післяопераційних ускладнень та скоротити термін перебування хворих на стаціонарному лікуванні.

#### **4.2. Характер оперативних втручань у хворих на протокову аденокарциноми головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин**

Проведено аналіз хірургічного лікування 98 хворих на протокову аденокарциному правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози. Органозберігаючі оперативні втручання у пацієнтів з даною патологією не розглядаються. Серед двох груп дослідження основним резекційним методом була операція Whipple, що склала – 46 (46,9%) випадків. Предметом вибору в нашому дослідженні була пілорусзберігаюча панкреатодуоденектомія, у випадку відсутності розповсюдження пухлинного процесу на праві шлунково-чепцеві судини, такий варіант панкреатодуоденектомії виконаний у 45 (45,9%) пацієнтів. Локалізація пухлин правого анатомо-хірургічного сегменту в перешийку підшлункової залози потребувала проведення трансекції паренхіми підшлункової залози дистальніше, ніж при стандартній методиці – на рівні відходження селезінкової артерії від черевного стовбура (WATSA – Whipple at the splenic artery), що було здійснено у 20 (20,4%) хворих. У випадку розповсюдження пухлинного процесу до тіла та хвоста залози або наявності дисплазії важкого ступеня (PanIN - 3) та інвазивних форм аденокарциноми на фоні попереднього IPMN центрального типу, була виконана тотальна панкреатодуоденоспленектомія, що склала – 7 (7,2%) випадків. Стандартизація методу вибору оперативного лікування не залежала від груп порівняння, тобто, від наявності судинної інвазії. Спектр оперативних втручань представлений в таблиці № 4.3.

Реконструктивний етап з послідовним формуванням анастомозів для відновлення пасажу травних соків та хімусу виконували в двох модифікаціях на одній петлі тонкої кишки за Child. В другому варіанті проводили формування гастроентероанастомозу на окремій петлі тонкої кишки виключеної за Ру з наступним ентероентеро анастомозом бік-в-бік. В попередніх роботах нашого центру доведено зменшення виникнення клініки гастростазу при пасажі хімусу на окремій петлі.

Таблиця № 4.3 Спектр оперативних втручань за групами

| Резекційний метод                                              | Основна група |      | Група порівняння |      | Всього |      |
|----------------------------------------------------------------|---------------|------|------------------|------|--------|------|
|                                                                | Абс.          | %    | Абс.             | %    | Абс.   | %    |
| Гастропанкреатодуоденектомія за Whipple                        | 26            | 51,0 | 20               | 42,6 | 46     | 46,9 |
| Пілорус-зберігаюча панкреатодуоденектомія за Traverso-Longmire | 19            | 37,2 | 26               | 55,3 | 45     | 45,9 |
| Тотальна панкреатодуоденоспленектомія                          | 6             | 11,8 | 1                | 2,1  | 7      | 7,2  |
| Загальна кількість                                             | 51            | 100  | 47               | 100  | 98     | 100  |

Ключовим етапом реконструкції є формування панкреатоеюноанастомозу, що є основним джерелом виникнення післяопераційних ускладнень у вигляді неспроможності панкреатоеюноанастомозу, формуванні панкреатичної фістули та панкреатогенних рідинних скупчень з наступними життєзагрожуючими станами. З метою попередження даних ускладнень нами розроблено інтраопераційний діагностично-оперативний алгоритм спрямований на вибір методу формування панкреатоеюноанастомозу в залежності від рівня фіброзу тканини підшлункової залози та кількості ацинарних клітин на одиницю об'єму паренхіми, що визначали на етапі трансекції підшлункової залози та проведення cito – гістологічного дослідження «чистоти зрізу».

В своїй роботі ми використовували три способи формування панкреоеюноанастомозів:

1. Duct-to-mucosa;
2. Інвагінаційний;
3. Duct-to-mucosa на зовнішньому дренажі.

Розподіл за способом формування панкреатоеюноанастомозу представлено в таблиці № 4.4.

Факторами ризику виникнення панкреатичної фістули вважали фіброз тканини підшлункової залози менше 20%, наявність ацинарних клітин більше 60%, а також діаметр Вірсунгового протоку менше 3 мм.

Таблиця № 4.4 Способи формування панкреатоєюноанастомозу

| Вид<br>панкреатоєюноанастомозу           | Кількість випадків | %    |
|------------------------------------------|--------------------|------|
| Duct-to-mucosa                           | 23                 | 45,1 |
| Інвагінаційний                           | 13                 | 25,5 |
| Duct-to-mucosa на<br>зовнішньому дренажі | 15                 | 29,4 |

Даний алгоритм імплементовано в практику у хворих основної групи дослідження. Наявність хоча б одного з вищевказаних факторів ризику спонукало до формування інвагінаційного анастомозу кінець-в-кінець, що було виконано у 13 (25,5%) пацієнтів. Формування панкреатоєюноанастомозу з дренажною трубкою ГПП, яке виконували при виявленні більше двох несприятливих ознак, було методом вибору та було застосоване у 15 (29,4%) випадках.

#### **4.3. Методика розширення резекційних меж у хворих на місцево-розповсюджені форми протокової аденокарциноми головки підшлункової залози.**

Основною метою нашого дослідження було покращення результатів хірургічного лікування хворих на місцево-розповсюджені форми протокової аденокарциноми головки підшлункової залози. Для досягнення поставлених задач на основі проведених досліджень визначено чіткі анатоμο-ембріологічні межі правого анатоμο-хірургічного сегменту підшлункової залози.

Відомо, що підшлункова залоза формується з вентрального зачатку, який має безпосередній зв'язок із ембріональним гепатобіліарним зародком, та дорзального зачатків, що знаходяться на протилежних сторонах примітивної кишки. В процесі злиття підшлункової залози, гастродуоденальна (ГДА) та нижня панкреатодуоденальна артерії є ключовими точками ротації кишкової трубки, від чого залежить досить варіабельна анатомія целиакомезентеріального басейну. Так, регресія однієї або іншої із вищезгаданих артерій призводить до формування аберантних та заміщуючих артерій гепатопанкреатобіліарної зони. Наявність повних

та неповних артеріальних дуг навколо воріт печінки та підшлункової залози свідчить про наявність парної білатеральної системи кровопостачання в брижі вентрального зачатку примітивної кишки, що зберігається після народження у вигляді редукованої брижі, відомої як, мезопанкреас [83, 85]. Таким чином, можна стверджувати, що правий анатоμο-хірургічний сегмент підшлункової залози має незалежне кровопостачання, незалежну іннервацію та лімфовідтік.

Підшлункова залоза в кінцевому етапі ембріогенезу знаходиться мезоперитонеально, проте задні межі вентрального зачатку підшлункової залози менш чіткі та потребують прецизійної дисекції в ході експлорації для дотримання канонів видалення панкреатодуоденального комплексу en-block в межах ембріонально-зародкових листків. Задньою межею є зливна фасція Тольда-Герота, що у випадку прецизійної дисекції під час розширеного маневру Кохера дозволяє, не пошкоджуючи паранефральну клітковину, досягнути аортокавального проміжку. Судини ціліако-мезентеріального басейну знаходяться попереду вищевказаних зародкових листків. Черевний стовбур та верхня брижова артерія пенетрують зливну фасцію Тольда-Герота у місці їх відходження від аорти. [56, 87]. Етап хірургічної експлорації в межах зливної фасції без її пошкодження було виконано у 35 (74,5%) пацієнтів групи порівняння та 48 (94,1%) хворих основної групи дослідження. Дані результати обумовлені впровадженням в практику розробленої методики видалення панкреатодуоденального комплексу в анатоμο-ембріональних межах. Відсутність можливості виконання резекції за розробленою методикою з пошкодженням фасції Тольда-Герота в 3 (5,9%) випадках основної групи дослідження було спричинено розповсюдженням пухлинного процесу в ретропанкреатичний простір.

В процесі ембріогенезу під час ротації кишкової трубки формується мезопанкреас – редукована брижа вентрального зачатку підшлункової залози та ДПК з ключовими гілками кровопостачання, іннервації та лімфовідтоку. Важливим питанням є визначення меж даного анатомічного формування. Згідно проведених патоморфологічних досліджень мезопанкреас обмежена ключовими судинами, що кровопостачають правий анатоμο-хірургічний сегмент підшлункової залози та визначають основні зони симпатичної та парасимпатичної вегетативної іннервації: краніально мезопанкреас обмежуються – ВПА та ЗПА, вздовж якої проходить

Pancreatic head plexus I, від ЗПА до гирла черевного стовбуру – Plexus celiacus; каудально - нижньою панкреатодуоденальною аркадою у місці відходження першої тонкокишкової артерії (у переважній кількості випадків). Латеральну межу визначено, як праву напівокружність ВБА, разом з нервовими сплетеннями Pancreatic head plexus II та нервовим сплетенням, що міститься у субадвентиціальному шарі ВБА – Plexus SMA [31, 51, 90]. В основній групі дослідження тотальну мезопанкреатектомію з видаленням вищезгаданих зон вегетативної іннервації було виконано у 100% випадків. Розповсюдження клітин протокової аденокарциноми в структури мезопанкреас за даними планового патоморфологічного дослідження було виявлено у 43 (84,1%) хворих. У пацієнтів групи порівняння структури мезопанкреатичної зв'язки видалені частково та склали наступну кількісну картину: Pancreatic head plexus I – 43 (91,5%) випадках, Pancreatic head plexus II у 29 (61,7%) пацієнтів. Нервові сплетення черевного стовбуру та ВБА у пацієнтів групи порівняння не було видалено. За даними планового патоморфологічного дослідження встановлено, що у 20 з 29 випадків (69,0%), у яких оцінювали сплетення Pancreatic head plexus II, тканини не мали чіткої межі, що свідчить про неповне видалення цієї зони іннервації.

За традиційною методикою панкреатодуоденектомії, резекцію головки підшлункової залози проводять в медіально-латеральному напрямку, без виконання систематичної дисекції, ймовірно, інфільтрованої пухлинними клітинами нервової та лімфатичної тканини, що розміщується між ВБА, черевним стовбуром (ЧС) та ВБВ/ВВ. Враховуючи, високий рівень позитивних судинних країв резекції та розповсюдження пухлинного процесу на судини портomesenterіальної осі нами розроблена технічна методика виконання панкреатодуоденектомії із наступною судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією, що відповідає видаленню комплексу в анатомічних межах, що обумовлені ембріологічними етапами формування структур панкреатобіліарної зони із зачатків примітивної кишки.

Хірургічний етап мобілізації панкреатодуоденального комплексу розпочинається з розширеного маневру Кохера. Широко мобілізували головку підшлункової залози разом з печінковим кутом товстої кишки в межах фасції Герота (маневр Cattell-Braasch, що забезпечило чіткий доступ до верхніх брижових судин та

достатню мобільність кореня брижі тонкої кишки у випадку сегментарної резекції портальної вени з її наступною реконструкцією. На цьому етапі стає можливим візуалізація судин портомезентеріальної осі в місці впадіння лівої ниркової вени в нижню порожнисту вену (НПВ) та визначення наявності пухлинного ураження магістральних судин. Дана методика хірургічної експлорації застосована у 73 (74,5%) пацієнтів, 51 (100%) хворого основної групи та 22 (46,8%) хворих групи порівняння. У групі порівняння цей метод не виконувався систематично; його застосовували лише за наявності сприятливих технічних умов чи при інтраопераційній підозрі на поширення пухлини на судини портомезентеріальної осі. За рахунок першочергового доступу до верхніх брижових судин, пухлинну інвазію на даному етапі хірургічної експлорації було діагностовано у 43 (84,3%) пацієнтів основної групи дослідження. Рання ідентифікація судинної інвазії дала змогу визначити статус резектабельності та підготуватися до судинної резекції шляхом контролю судин, прогнозування крововтрати та оцінки тривалості зупинки печінкового кровотоку.

Наступним кроком проводили дисекцію структур гепатодуоденальної зв'язки до воріт печінки, виділяли ГДА, що проходить над ВВ та позначає перешийок підшлункової залози. Ліва, права та загальна печінкова артерії виділені в процесі скелетизації гепатодуоденальної зв'язки, також ідентифіковано гирло ГДА. Лімфаденектомія вздовж ЗПА розширювали до ЧС. Процес скелетизації гепатодуоденальної зв'язки не відрізнявся між групами та був виконаний у 100% випадків.

Далі роз'єднували шлунково-ободову зв'язку, дисекцію проводили вздовж правих шлунково-чепцевих судин в межах зародкових листків між антральним відділом шлунку та брижею поперекового відділу товстої кишки до місця впадіння шлунково-ободового стовбуру (truncus Henle) у ВВВ, при технічній можливості була збережена права товстокишкова вена. Таким чином, по нижньому краю перешийка підшлункової залози виділена передня поверхня ВВВ. Ця стадія завершує етап хірургічної експлорації. На даному етапі у 45 (45,9%) випадках виключено розповсюдження пухлинного процесу на праві шлунково-чепцеві судини, що дало змогу зберегти антральний відділ шлунку. При впевненості у технічній



резектабельності пухлини, на цьому етапі можливе пересічення загальної жовчної протоки, ГДА та антрального відділу шлунку (цибулини ДПК).

Наступним етапом проводили дисекцію каудального відділу мезопанкреас, що технічно відповідає першочерговому доступу до ВБА (artery first approach) [140]. Разом з брижею тонкої та товстої кишки ВБА зміщується у напрямку лівого піддіафрагмального простору, що забезпечувало мобілізацію судини по задній поверхні (задній доступ). Передній доступ до ВБА здійснювали через корінь брижі тонкої кишки в місці її з'єднання з тілом підшлункової залози. На цьому етапі була можлива дисекція та лігування задніх верхньої та нижньої панкреатодуоденальних артерій. Скелетизація правої напівокружності ВБА проводилася гострим способом зверху до низу та знизу наверх від її гирла до рівня відходження першої тонкокишкової артерії де знаходиться нижній край мезопанкреатичної зв'язки разом з Pancreatic head plexus II. Кровотечі з адвентиціальної оболонки ВБА – *vas vasorum* ліквідували за допомогою біполярного пінцету. Технічні складності були обумовлені відходженням правої печінкової артерії від ВБА у 9 (17,7%) випадках основної групи дослідження та у 7 (14,9%) пацієнтів групи порівняння. В таких випадках варіантної анатомії судин целіако-мезентеріального басейну була кардинально змінена анатомія мезопанкреатичної зв'язки, що збільшувало тривалість часу її мобілізації. На завершальному етапі пересікали першу петлю тонкої кишки та відводили панкреатодуоденальний комплекс у праві відділи живота за методикою описаною Watanabe et al [141].

По перешийку була виконана резекція головки підшлункової залози над верхніми брижовими судинами. На цьому етапі були проведені ідентифікація Вірсунгової протоки та ушивання крупних панкреатичних артерій по площині зрізу підшлункової залози. Завершальним етапом видалення панкреатодуоденального комплексу є дисекція зв'язки гачкоподібного відростка (мезопанкреас) від ВБВ/ВВ та ВБА з лігуванням крупних венозних та артеріальних судин. В основній групі дослідження даний етап був доповнений резекцією ураженого сегменту ВБВ/ВВ з наступною первинною портопластикою або реконструкцією анастомозом кінець – в – кінець. Якщо пухлинна інфільтрація вражала вену на досить довгому протязі і після резекції первинний анастомоз сформувати не можливо за рахунок вираженого натягу,

була виконана судинна реконструкція аутовенозним графтом. Після скелетизації ВБВ/ВВ, дисекцію проводили по правій напівокружності ВБА у субадвентиціальному шарі en-block, враховуючи розміщення в ньому нервових волокон SMA Plexus (Рис.4.1)

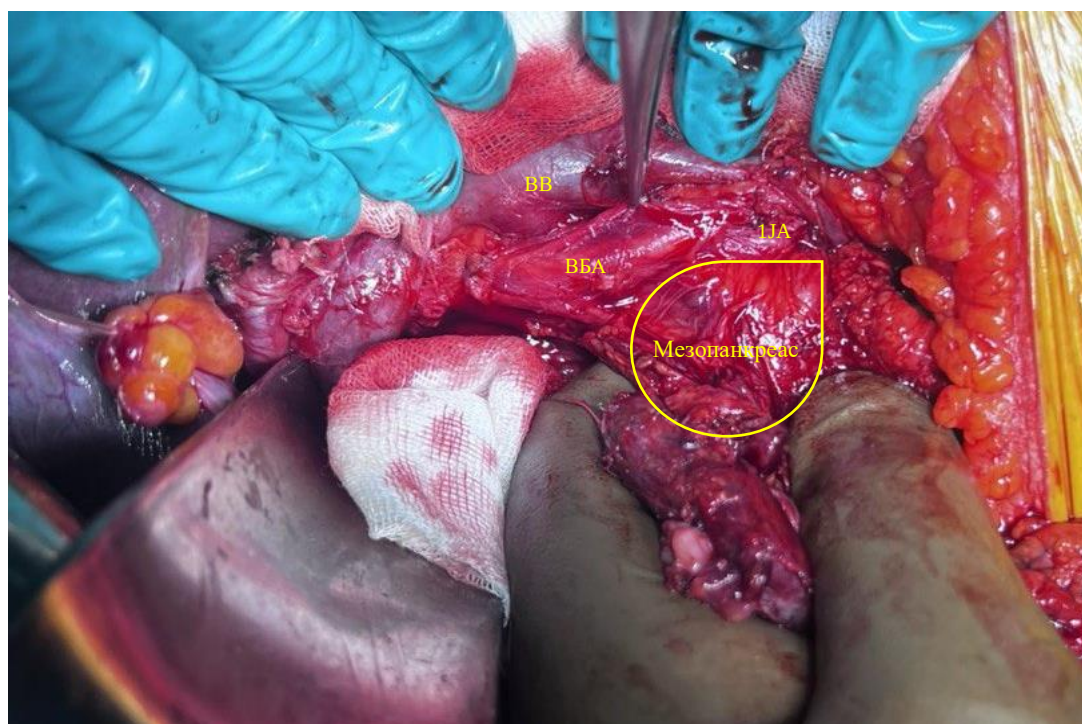


Рисунок 4.1. Дисекція мезопанкреас вздовж ВБА, скелетизуючи адвентиціальну оболонку.

Незважаючи на описану вище методику судинно-орієнтованої дисекції та оголення вентрального та правого латерального краю ВБА, значна частина лімфатичних та нервових тканин, що входять у склад мезопанкреас і, ймовірно, може бути інфільтрована пухлинними клітинами, залишається в просторі, що обмежений черевним стовбуром краніально, ВБА каудально і ВБВ/ВВ вентрально. Тому, наступним етапом ми виконували скелетизацію правої латеральної та передньої поверхні ЧС від залишку м'яких тканин до гирла селезінкової та ЗПА. Видалення лімфатичної та нервової тканини необхідно завершували в ділянці між ЧС та ВБА. ВБВ/ВВ вважалася вже скелетизованою за рахунок попередньої дисекції. Таким чином, було виконано видалення нервових сплетень та лімфатичних тканин з нервовими гангліями правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози: перше, що проходить вздовж ЗПА, бере свій початок від ЧС - Pancreatic head plexus I, друге - Pancreatic head plexus II, що розміщується вздовж правої напівокружності ВБА

від її гирла до рівня відходження першої тонко-кишкової артерії, третє, нервово-сплетення ЧС (Plexus celiacus) разом з мезентеріальним ганглієм з вентральної поверхні гирла ВБА, а також Plexus SMA, що видаляли в процесі судавентиціальної дисекції. Завершений резекційний етап показано на Рис. 4.2 – 4.3.

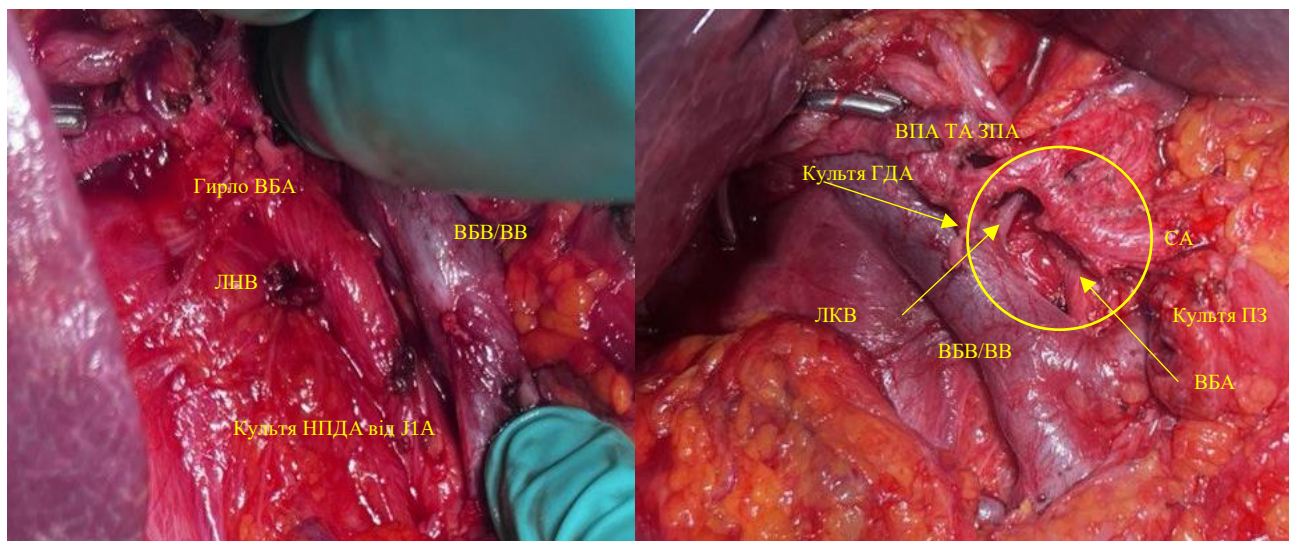


Рисунок 4.2. - 4.3. Кінцевий вигляд пострезекційного етапу панкреатодуоденектомії з розширеною судинно-орієнтованою лімфонеуродисекцією та субадвентиціальною дисекцією ВБА.

Разом з панкреатодуоденальним комплексом залишаються видаленими лімфатичні вузли: ЧС (9 група), ЗПА (8 група), усіх структур гепатодуоденальної зв'язки (12 група), верхніх брижових судин (14 група), антрального відділу шлунку (5 та 6 групи), а також локальні лімфатичні вузли головки підшлункової залози (13 та 17 групи). Дана хірургічна методика розширює дисекцію в даній області, яка являється частим вогнищем місцевого рецидиву.

Детальний аналіз порівняння технічних аспектів розширеної панкреатодуоденектомії із стандартною методикою наведений в таблиці 4.5.

Розроблена хірургічна методика забезпечила інтраопераційну діагностику судинної інвазії на початкових етапах хірургічної експлорації у 43 (84,3%) випадках. У 84,3% пацієнтів даний спосіб панкреатодуоденектомії доповнений резекцією ВБВ/ВВ і тотальною мезопанкреатектомією дозволив досягти радикальності оперативного втручання у потенційно позитивних випадках судинних країв резекції – ВБВ/ВВ – 47 (92,2%) та ВБА - 43 (84,3%) випадків відповідно.

Таблиця № 4.5. Порівняння технічних характеристик розробленої методики розширеної панкреатодуоденектомії.

| Характер дисекції та етапи хірургічної експлорації                                  | Основна група |      | Група порівняння |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|------------------|------|
|                                                                                     | Абс.          | %    | Абс.             | %    |
| Дисекція в межах фасції Герота                                                      | 48            | 94,1 | 35               | 74,5 |
| Першочерговий доступ до судин портomezентеріальної осі (Cattel-Braash maneur)       | 51            | 100  | 22               | 46,8 |
| Визначення судинної інвазії                                                         | 43            | 84,3 | -                | -    |
| Скелетизація структур гепатодуоденальної зв'язки                                    | 51            | 100  | 47               | 100  |
| Варіантна судинна анатомія (Заміщаюча або додаткова ППА)                            | 9             | 17,7 | 7                | 14,9 |
| Визначена інвазія шлунково-чепцевих судин                                           | 24            | 47,1 | 21               | 44,7 |
| Резекція ВБВ/ВВ                                                                     | 51            | 100  | -                | -    |
| Тотальна мезопанкреатектомія                                                        | 51            | 100  | -                | -    |
| Видалення Pancreatic head plexus I                                                  | 51            | 100  | 49               | 91,5 |
| Видалення Pancreatic head plexus II                                                 | 51            | 100  | 29               | 61,7 |
| Видалення Plexus SMA                                                                | 51            | 100  | -                | -    |
| Видалення локальних груп л/в (13 та 17 груп)                                        | 51            | 100  | 51               | 100  |
| Видалення регіонарних груп л/в (8, 12 та 14а, v груп)                               | 51            | 100  | 40               | 85,1 |
| Видалення екстраргіонарних груп л/в (16а <sub>1</sub> , 16а <sub>2</sub> та 9 груп) | 27            | 52,9 | -                | -    |

#### **4.4. Способи резекції ВБВ/ВВ та методи портопластики у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин**

Діагностику судинної інвазії на доопераційному етапі оцінено за даними радіологічних методів обстеження на основі відношення пухлини до судин порто-мезентеріальної осі. В групі пацієнтів з позитивним венозним краєм резекції проведено аналіз інтраопераційних даних відношення пухлини до ВБВ/ВВ. Рішення з приводу венозної резекції приймалося інтраопераційно.

Всім пацієнтам основної групи дослідження – 51 (100,0%), панкреатодуоденектомія з резекцією ВБВ/ВВ була виконана тотальна мезопанкреатектомія з судинно-орієнтованою лімфо-нейродисекцією.

На основі радіологічних методів обстеження та інтраопераційною діагностикою в залежності від протяжності та окружності охоплення ВБВ/ВВ було визначено спосіб резекції ураженої судини. Розподіл за способом резекції ВБВ/ВВ представлений в таблиці № 4.4.

Таблиця № 4.4 Розподіл за способом резекції.

| Спосіб резекції ВБВ/ВВ | Кількість випадків |      |
|------------------------|--------------------|------|
|                        | Абс.               | %    |
| Тангенціальна          | 26                 | 51,0 |
| Циркулярна             | 25                 | 49,0 |
| Всього                 | 51                 | 100  |

Найбільш складними з технічної точки зору вважаємо інвазію портоспленомезентеріального конfluence, враховуючи варіабельність анатомічних видів його формування та необхідність збереження ключових венозних притоків. Інвазія портоспленомезентеріального конfluence в основній групі дослідження склала – 14 (27,5%) випадків. Для прикладу наводимо показовий клінічний випадок.

Хвора М., 1950 року народження (ІХ №443/2021) на передопераційному етапі мала клінічний діагноз С-г caput pancreas cT2NxM0. Механічна жовтяниця, корегована ЕБС. Хронічний холангіт. За даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням



наявний патологічний пухлинний контакт з нерівністю судинної стінки ВБВ/ВВ, окружністю до 180° та протяжністю до 15 мм на рівні портоспленомезентеріального конфлюенсу. Інтраопераційна картина відрзнялася в гіршу сторону: протяжність судинної інвазії до 25 мм та охоплення вищевказаного судинного сегменту до 270°. Анатомічною особливістю даного клінічного випадку є формування ВВ одразу із трьох магістральних притоків – ВБВ, НБВ та СВ. Прийнято рішення про виконання циркулярної венозної резекції. З метою запобігання лівосторонньої портальної гіпертензії у випадку лігування СВ та НБВ або підвищеного ризику тромбозу у випадку складної судинної реконструкції із включенням в кровотік СВ, завчасно передбачаючи дану ситуацію, на передопераційному етапі нами розроблений метод циркулярної резекції портоспленомезентеріального конфлюенсу з наступною портопластикою по типу кінець-в-кінець та збереженням усіх притоків ВВ.

У даному випадку використано діагональне розсічення судинної стінки венозного конфлюенсу в проксимальному напрямку зі збереженням судинного «містка» між ВВ та СВ та аналогічним способом в дистальному напрямку між ВБВ та НБВ. Наступним етапом проведено пластику портоспленомезентеріального конфлюенсу по типу кінець-в-кінець. Інтраопераційний вигляд судинної реконструкції наведено на Рисунку 4.4.

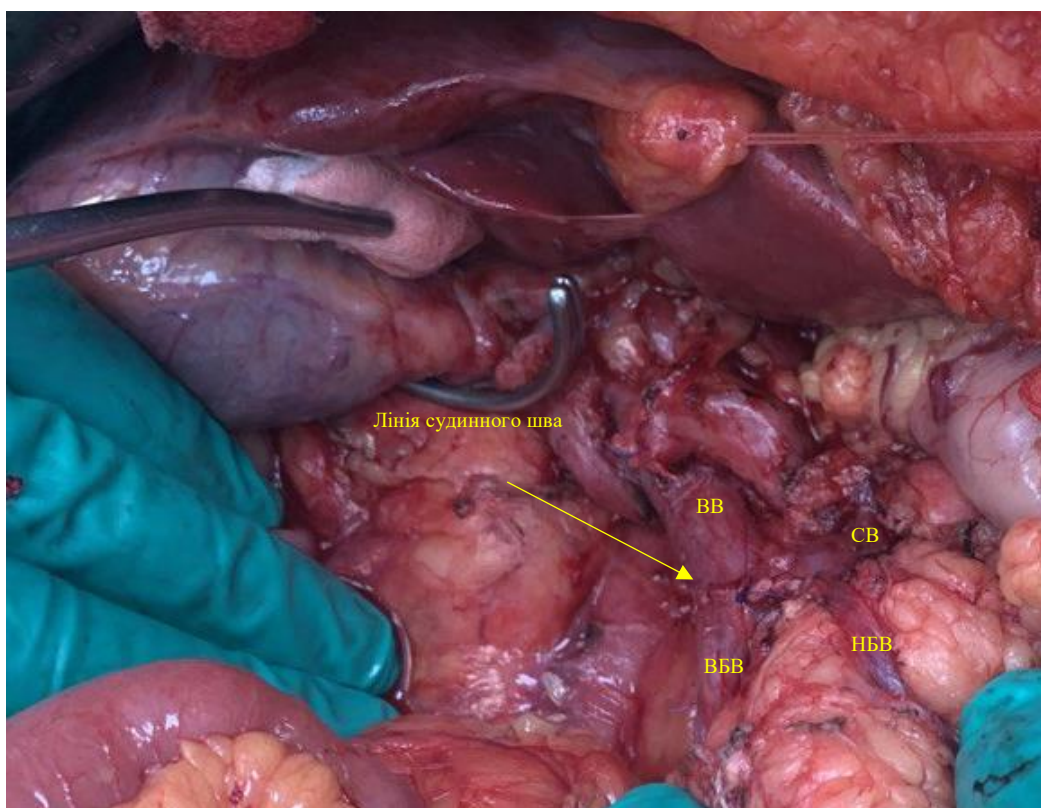


Рисунок 4.4. Методика циркулярної резекції портоспленомезентеріального конfluence з наступною реконструкцією та збереженням всіх венозних притоків.

В основній групі дослідження використано всі методи портопластики, що представлені за даними International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Таким чином розподіл за способом портопластики наведений в Таблиці №4.6.

Таблиця № 4.6 Способи портопластики.

| Способи резекції                        | Способи портопластики                |            |                                                        |          |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|----------|
| Тангенціальна резекція ВБВ/ВВ - 26(51%) | Первинне ушивання дефекту (type I)   | 25(96,2%); | Пластика за допомогою аутовенозної заплати (type II)   | 1(3,8%); |
| Циркулярна резекція ВБВ/ВВ – 25(49%)    | Анастомоз кінець-в-кінець (type III) | 24(96,0%); | Аутовенозна пластика по типу кінець-в-кінець (type IV) | 1(4,0%); |

Нами проведено порівняльний аналіз способів венозних резекцій та визначено основні фактори вибору конкретного методу резекції. Хірургія панкреатобіліарної зони дуже варіабельна та залежить від конкретної клінічної ситуації та особливостей судинної анатомії, як описано в клінічному випадку, проте визначено основні фактори, що вимагають виконання циркулярних венозних резекцій, а саме:

1. Окружність інвазії  $> 180^\circ$ ;
2. Протяжність інвазії  $> 25$  мм;

Детальний аналіз факторів, що впливають на спосіб резекції ВБВ/ВВ наведено на Рисунку 4.5.

Окружність інвазії понад  $180^\circ$  спостерігалася у 27 пацієнтів (52,9%), і 23 з них (85,2%) потребували циркулярної венозної резекції. Тоді як серед 24 пацієнтів (47,1%) з інвазією менше  $180^\circ$ , циркулярну резекцію виконали лише у 2 випадках (8,3%). Протяжність інвазії також мала значний вплив на спосіб резекції. Окружність

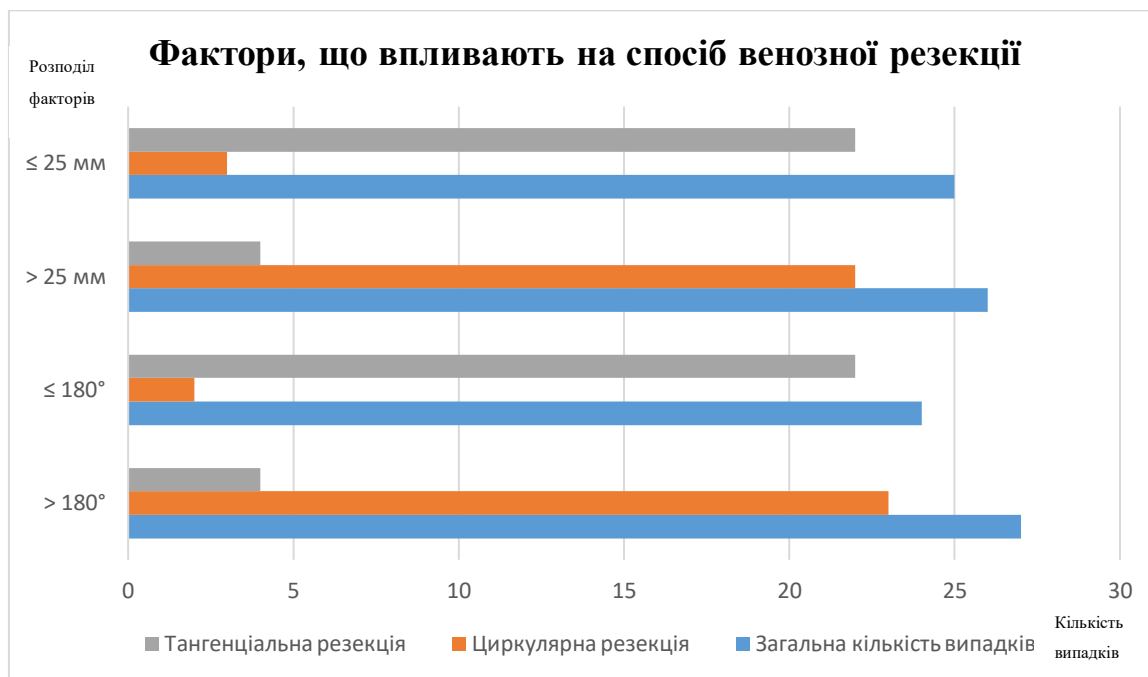


Рисунок 4.5. Фактори, що впливають на спосіб венозної резекції.

інвазії понад 180° спостерігалася у 27 пацієнтів (52,9%), і 23 з них (85,2%) потребували циркулярної венозної резекції. Тоді як серед 24 пацієнтів (47,1%) з інвазією менше 180°, циркулярну резекцію виконали лише у 2 випадках (8,3%). Протяжність інвазії також мала значний вплив на спосіб резекції. У групі з протяжністю інвазії понад 25 мм циркулярну резекцію виконали у 22 з 26 пацієнтів (84,6%). Натомість, серед пацієнтів з інвазією менше 25 мм циркулярна резекція знадобилася лише 4 (15,4%) хворим.

Окремим, важливим етапом є вибір раціонального методу портопластики. Після висічення ураженої ділянки судини в межах здорових тканин, макроскопічно, постає необхідність в короткі терміни відновити печінковий кровотік через виникнення венозної конгестії тонкого та товстого кишківника та ішемії печінки. Вважаємо за необхідність відновлення портального кровотоку в межах 15 – 20 хвилин. Якщо етап судинної резекції та реконструкції передбачає більший проміжок часу необхідно використовувати обхідні венозні катетери а також перетискання ВБА. Проте, у випадку виконання таких оперативних втручань в спеціалізованих центрах, вважаємо даний час достатнім для виконання судинної резекції та судинної пластики.

Для досягнення успішної портопластики попередньо були виконані підготовчі етапи, такі як виділення та фіксація судин, що формують



портоспленомезентеріальний конfluence, на судинні трималки. Це забезпечувало контроль на випадок кровотечі. При проведенні тангенціальної резекції визначали ступінь звуження венозної магістралі після портопластики, у випадку обширної резекції та значного звуження судини після венорафії з порушенням адекватного портального кровотоку, використовували аутовенозний графт – заплату з *v. saphena magna* (Велика підшкірна вена), що була виконана у 1 (3,8%) пацієнта.

Більші складності викликала обширна циркулярна резекція ВБВ/ВВ. Для запобігання натягу проксимального та дистального кінців при формуванні анастомозу виконували повний маневр Cattell-Braash з метою мобілізації брижі тонкого та товстого кишківника і мобільності дистального кінця ВБВ а також мобілізацію зв'язочного апарату печінки. Мобілізація брижі тонкого кишківника та печінки забезпечила можливість первинної портопластики кінець-в-кінець у 10 (19,6%) випадках. В 24 (96%) випадках цього було достатньо для формування анастомозу кінець-в-кінець без натягу. У 1 (4%) пацієнта було використано аутовенозну вставку з *v. saphena magna* – заміщена ділянка протяжністю 50 мм.

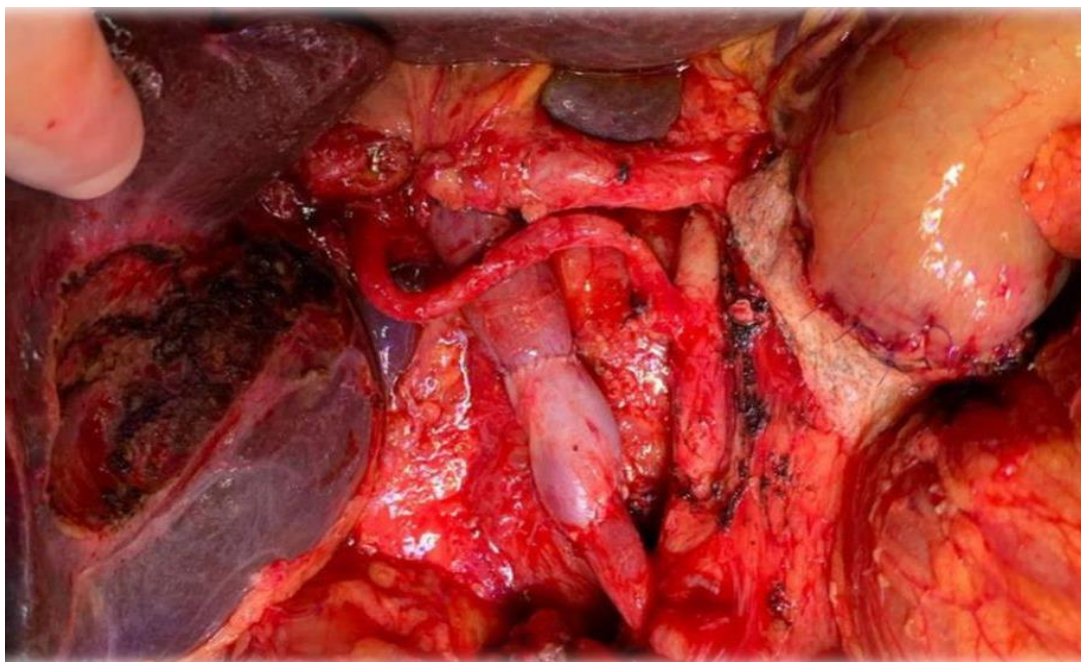


Рисунок 4.6. Циркулярна резекція ураженої ділянки портоспленомезентеріального конfluence з наступною реконструкцією аутовенозним графтом з *v. saphena magna*.

Для венорафії та циркулярного анастомозу використовували нитку Prolene 5-0 або Prolene 6-0 з голкою C-1. Циркулярний анастомоз формували за «парашутною»

технікою, завжди за допомогою двох ниток на дві напівкожності - 180° щоб уникнути синдрому «пісочного годинника» - ділянку підвищеного ризику тромбозу, враховуючи відсутність властивостей ламінарного кровотоку в порівнянні з артеріальними судинами та наявністю турбулентного потоку крові. Клінічний випадок з циркулярною резекцією ВБВ/ВВ, лігуванням СВ та наступною портопластикою з аутовенозною вставкою з *v. saphena magna* представлено на рисунку 4.6.

#### **4.5. Топічна локалізація пухлинного росту та її взаємозв'язок з розповсюдженням на судини портомезентеріальної осі.**

Правий анатомохірургічний сегмент головки підшлункової залози, як відомо, складається з вентрального та дорзального зачатків. В нашому дослідженні виділено три анатомічні області правого анатомохірургічного сегменту підшлункової залози:

1. Головка ПЗ;
2. Гачкоподібний відросток ПЗ;
3. Перешийок ПЗ.

Враховуючи анатомічну локалізацію пухлини на етапі передопераційної діагностики та інтраопераційних даних приймалося рішення про розширення резекційних меж для досягнення мікроскопічно негативних країв резекції, а також видалення суміжних структур, ймовірно, уражених пухлинним процесом. Головка підшлункової залози – це частина вентрального зачатку підшлункової залози, що розміщується між перешийком та гачкоподібним відростком. Перешийок підшлункової залози визначено, як тканина залози, що розміщується між передньою панкреатодуоденальною аркадою від ГДА до СА, тобто тканина підшлункової залози, що розміщується над верхніми брижовими судинами. Гачкоподібний відросток локалізовано, як область паренхіми підшлункової залози, що розміщується нижче умовної лінії, що проведена від підборіддя підшлункової залози (*mentum pancreas*) в місці проходження правих шлунково-сальникових судин до ВБВ.

Розподіл за топічною локалізацією пухлин правого анатомохірургічного сегменту підшлункової залози за інтраопераційними даними пацієнтів основної групи дослідження та групи порівняння представлені в таблиці № 4.6.

Таблиця № 4.7 Топічна локалізація пухлин правого анатомохірургічного сегменту підшлункової залози пацієнтів основної групи.

(Інтраопераційні дані).

| Локалізація пухлини        | Основна група |       | Група порівняння |       |
|----------------------------|---------------|-------|------------------|-------|
|                            | Абс.          | %     | Абс.             | %     |
| Головка                    | 25            | 49,0% | 32               | 68,1% |
| Перешийок                  | 12            | 23,5% | 8                | 17,0% |
| Гачкоподібний<br>відросток | 14            | 27,5% | 7                | 14,9% |
| Всього                     | 51            | 100%  | 47               | 100%  |

У пацієнтів основної групи дослідження стандартна панкреатодуоденектомія була доповнена венозною резекцією та розширеною судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією з тотальною мезопанкреатектомією. Близько половини основної групи 25 (49,0%) випадків мали пухлинний процес, що локалізований в головці підшлункової залози, проте мав розповсюдження на судини портomezентеріальної осі з боку перешийку або дорзального зачатку, що спонукало до судинної резекції та видалення правого анатомохірургічного сегменту підшлункової залози в анатомоембріональних межах. У 26 (51,0%) пацієнтів інтраопераційно топічну локалізацію пухлинного процесу діагностовано у перешийку та гачкоподібному відростку за рахунок менших об'ємних розмірів пухлини та безпосереднього контакту з портomezентеріальним венозним сегментом.

Етап тотальної мезопанкреатектомії доповнений тангенціальною резекцією ВВ у пацієнта основної групи дослідження з локалізацією пухлини у перешийку ПЗ зображений на рисунку 4.7.

В залежності від топічної локалізації пухлинного процесу вважаємо за необхідність доповнювати панкреатодуоденектомію тотальною мезопанкреатектомією з судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією у випадку пухлин перешийка, гачкоподібного відростка підшлункової залози або розповсюдження злоякісного процесу на судини портomezентеріальної осі.

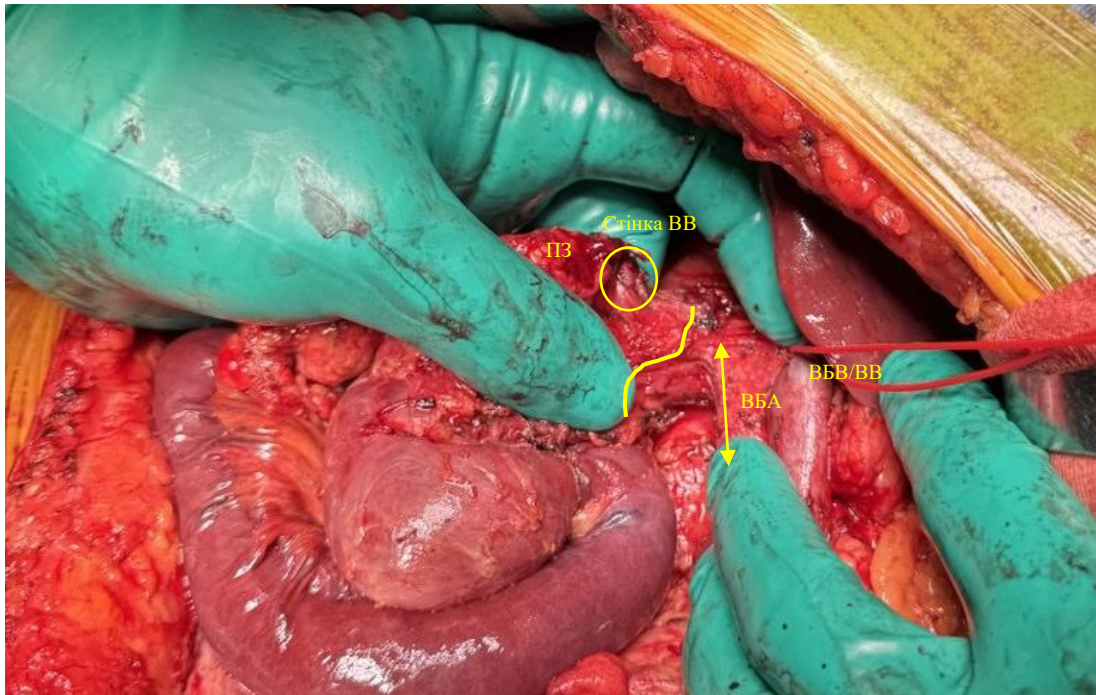


Рисунок 4.7. Пухлина перешийка ПЗ. Етап моноблочної мезопанкреатектомії з видаленням панкреатодуоденального комплексу. На судинній трималці ВВ/ВБВ після тангенціальної резекції та портопластики. Лінією вказано макроскопічний край пухлинного процесу. Стрілкою наведено рівень резекції.

Проведено ретроспективний аналіз топічної локалізації пухлинного процесу серед двох груп дослідження за даними планового патоморфологічного дослідження та інтраопераційними даними обох груп дослідження. Докладні дані наведені в таблиці № 4.8.

Аналіз топічної локалізації пухлинного процесу за даними планового патоморфологічного дослідження показує наявність гіпердіагностики пухлин перешийка та гачкоподібного відростка підшлункової залози за інтраопераційними даними за рахунок розповсюдження пухлинного процесу на судини портомезентеріальної осі.

Таблиця № 4.8 Ретроспективний аналіз топічної локалізації пухлин головки підшлункової залози згідно інтраопераційних даних та патоморфологічної діагностики.

| Топічна локалізація     | Інтраопераційні дані |       |                  |       | Патоморфологічний висновок |       |                  |       |
|-------------------------|----------------------|-------|------------------|-------|----------------------------|-------|------------------|-------|
|                         | Основна група        |       | Група порівняння |       | Основна група              |       | Група порівняння |       |
| Головка                 | 25                   | 49,0% | 32               | 68,1% | 36                         | 70,6% | 37               | 78,7% |
| Перешийок               | 12                   | 23,5% | 8                | 17,0% | 11                         | 21,6% | 7                | 14,9% |
| Гачкоподібний відросток | 14                   | 27,5% | 7                | 14,9% | 4                          | 7,8%  | 3                | 6,4%  |
| Загальна кількість      | 51                   | 100%  | 47               | 100%  | 51                         | 100%  | 47               | 100%  |

При подальшому аналізі визначено розмір пухлин та його відношення до топічної локалізації правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози. Пухлини головки підшлункової залози мали більший об'ємний розмір в порівнянні з пухлинами перешийка та гачкоподібного відростка. Детальний аналіз представлений на рисунку № 4.8.

Пухлини головки підшлункової залози мали більший об'ємний розмір в обох групах дослідження з розповсюдженням на судини портomezентеріальної осі. Також за інтраопераційними даними розмір пухлин більший, ніж за даними планового патоморфологічного дослідження за рахунок наявності перифокального запалення, що помилково можна визначити за істинний розмір.

Такі дані мають важливе значення на етапі планування оперативного лікування. У випадку розповсюдження пухлинного процесу на суміжні області тканини правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози до судин портomezентеріальної осі, навіть при незначних об'ємних розмірах пухлини необхідно розглядати розширений варіант оперативного втручання для досягнення мікроскопічно негативних судинних країв резекції.



Рисунок № 4.8. Розмір пухлин правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози в залежності від топічної локалізації.

Розроблена хірургічна методика забезпечила інтраопераційну діагностику судинної інвазії на початкових етапах хірургічної експлорації у 43 (84,3%) випадках. У 84,3% пацієнтів розроблений спосіб панкреатодуоденектомії, доповнений резекцією ВБВ/ВВ і тотальною мезопанкреатектомією дозволив досягти радикальності оперативного втручання у потенційно позитивних випадках судинних країв резекції – ВБВ/ВВ – 47 (92,2%) та ВБА - 43 (84,3%) випадків відповідно.

Вибір способу венозної резекції та наступної портопластики за розробленим підготовчим алгоритмом дозволив у 47 (92,2%) випадках уникнути позитивного венозного краю резекції, не збільшуючи рівень післяопераційних ускладнень основної групи пацієнтів.

## **РОЗДІЛ 5**

# **МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ПРОТОКОВОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З ІНВАЗІЄЮ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ТА ЗАЛУЧЕННЯМ СУДИННИХ КРАЇВ РЕЗЕКЦІЇ**

З метою встановлення остаточного діагнозу всім пацієнтам після виконання оперативного втручання, виконували патоморфологічне дослідження пухлини. Критеріями для встановлення морфологічного діагнозу були узагальнені результати макроскопічного, мікроскопічного, гістологічного та імуногістохімічного дослідження. Морфологічно досліджували тканини новоутворення, перифокальні тканини, лімфатичні вузли. Фрагменти тканини для морфологічного дослідження фіксували у нейтральному забуференому 10% формаліні, опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою для отримання парафінових блоків. Після цього готували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином за стандартною процедурою. Імуногістохімічне дослідження проводилось за описаною вище методикою.

Опис морфологічних змін проводили за схемою: макроскопічна характеристика (розмір пухлини, місце розташування у тканині головки підшлункової залози, взаємозв'язок з оточуючими анатомічними структурами), мікроскопічна характеристика (тип будови, ступінь диференціації, наявність периневральної, лімфваскулярної та венозної інвазії), окремо було оцінено ступінь пухлинного брунькування та наявність епітеліально-мезенхімального переходу з боку інвазивних країв пухлини.

### **5.1 Загальна морфологічна характеристика протокової аденокарциноми головки підшлункової залози.**

Макроскопічно досліджені пухлини протокової аденокарциноми мали вигляд щільної, слабо окресленої білувато-жовтої маси, з наявністю мікро – та макрокістозних ділянок, у більшій кількості випадків, без геморагічних некротів. За даними світової літератури протокова аденокарцинома локалізується у головці підшлункової залози у більше, ніж 60% випадків [15]. У 82 (83,7%) випадків



протокова аденокарцинома головки підшлункової залози мала інвазію та викликала стеноз інтрапанкреатичного відділу ЗЖП і ГПП та дилатації їх проксимальної та дистальної частини відповідно, що у свою чергу формувало фібросклеротичні зміни непухлинної частини паренхіми підшлункової залози по ходу дистальних відділів Вірсунгової протоки. Більшість випадків протокового раку головки підшлункової залози мали розповсюдження на сусідні органи та структури – ампулу ВСДК – 34 (34,7%), медіальну стінку ДПК – 51 (52,0%), парапанкреатичну та заочеревинну клітковину 24 – (24,5%), брижу тонкої та попереково-ободової товстої кишки – 9 (9,2%), а також верхні брижові судини – 98 (100,0%). Макроскопічний вигляд прапарату протокової аденокарциноми головки підшлункової залози представлено на Рисунку 5.1.

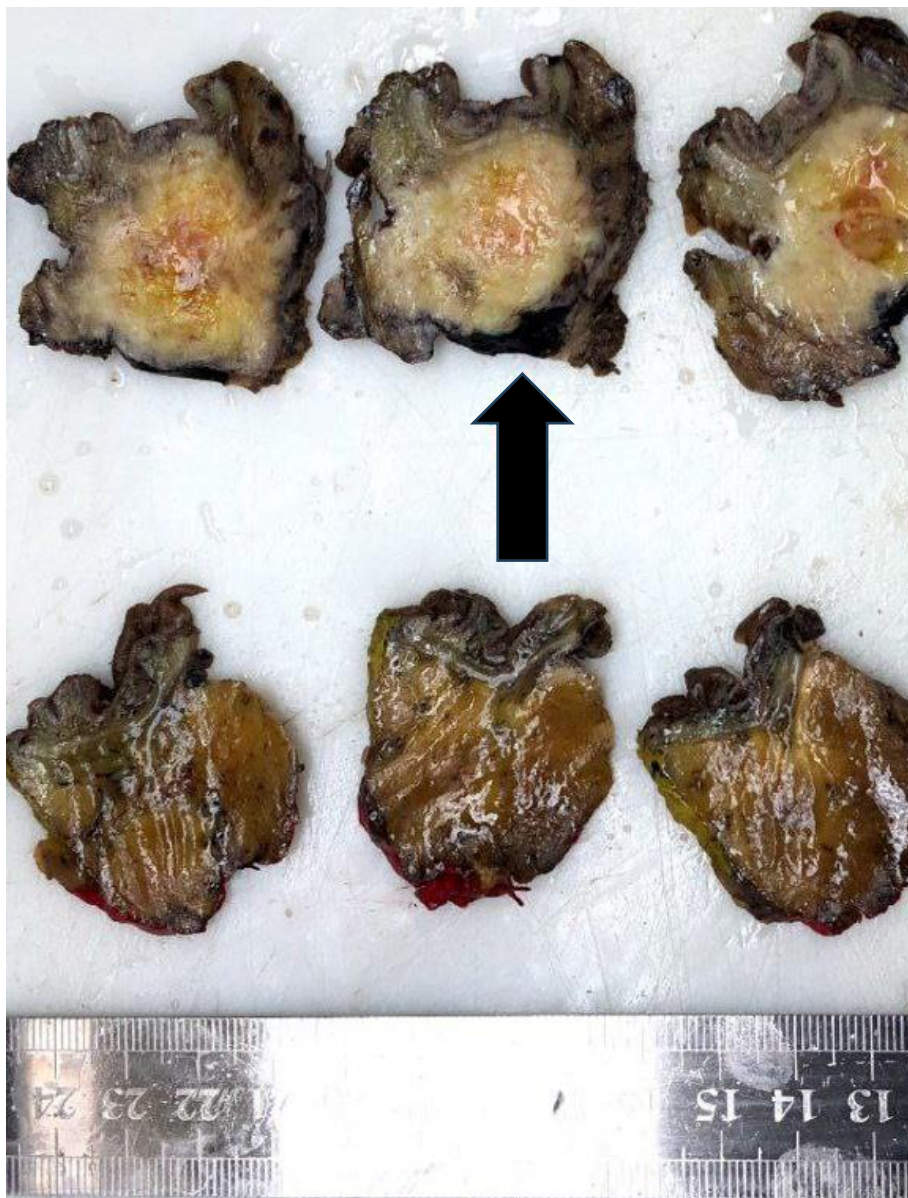




Рисунок 5.1. Протокова аденокарцинома головки підшлункової залози з мікро – та макрокістозними ділянками. Стрілкою вказано пофарбовані судинні краї резекції.

Мікроскопічно більшість клітин протокової аденокарциноми підшлункової залози мали помірний або високий ступінь диференціації (G1/G2), що склали 90 (91,2%) випадків. В своїй структурі досліджені пухлинні клітини формували протокоподібні залозисті структури які вибірково інфільтрували паренхіму підшлункової залози і викликали стійкі десмопластичні та стромальні зміни. У високодиференційованих клітинах протокоподібні структури більше подібні до незмінених тканин, що виникали поряд з інвазивними клітинами протокової аденокарциноми, включаючи протоки з бічним розгалудженням, багат шаровим папілярним епітелієм та решітчастим візерунком. Найбільш характерними ознаками були проміжки між залозистою структурою, які частково заміщаються клітинною строною, в яку витікає муцин, рідше клітинний детрит, нейтрофіли. У помірнодиференційованих клітинах було визначено більш виражену внутрішньопухлинну неоднорідність з чітким, виразним залозистим компонентом, що утворювала решітчасті, мікропапілярні, папілярні та звивисті візерунки. Осередки менших за розмірами та більш нерегулярних залозистих структур і деяких плеоморфних клітин часто зустрічалися на інвазивних краях пухлини. Спільною ознакою для високодиференційованих та помірнодиференційованих карцином є десмопластична строма, що охоплює неопластичні залози в дуктоцентричних ділянках. Строма пухлинного процесу гіповаскулярна і складалася з колагенових волокон, які по чергово визначалися з раково-асоційованими фібробlastами, міофібробlastами розмежованими лімфоцитами та макрофагами. Характерний мікроскопічний вигляд високодиференційованої протокової аденокарциноми представлено на рисунку 5.2.

Неопластичні клітини мали видовжену або кубоподібну форму з вираженою синтезуючою функцією муцину у міжклітинний простір, що забарвлюється Alcian blue та PAS, що були використані для забарвлення кислих та нейтральних мукополісахаридів. Цитопlasma пухлинних клітин мала еозинофільну реакцію. Ядра

круглі або овальної форми з незначним плеоморфізмом, що відрізнялися за розміром, проте мали подібну мітотичну активність.

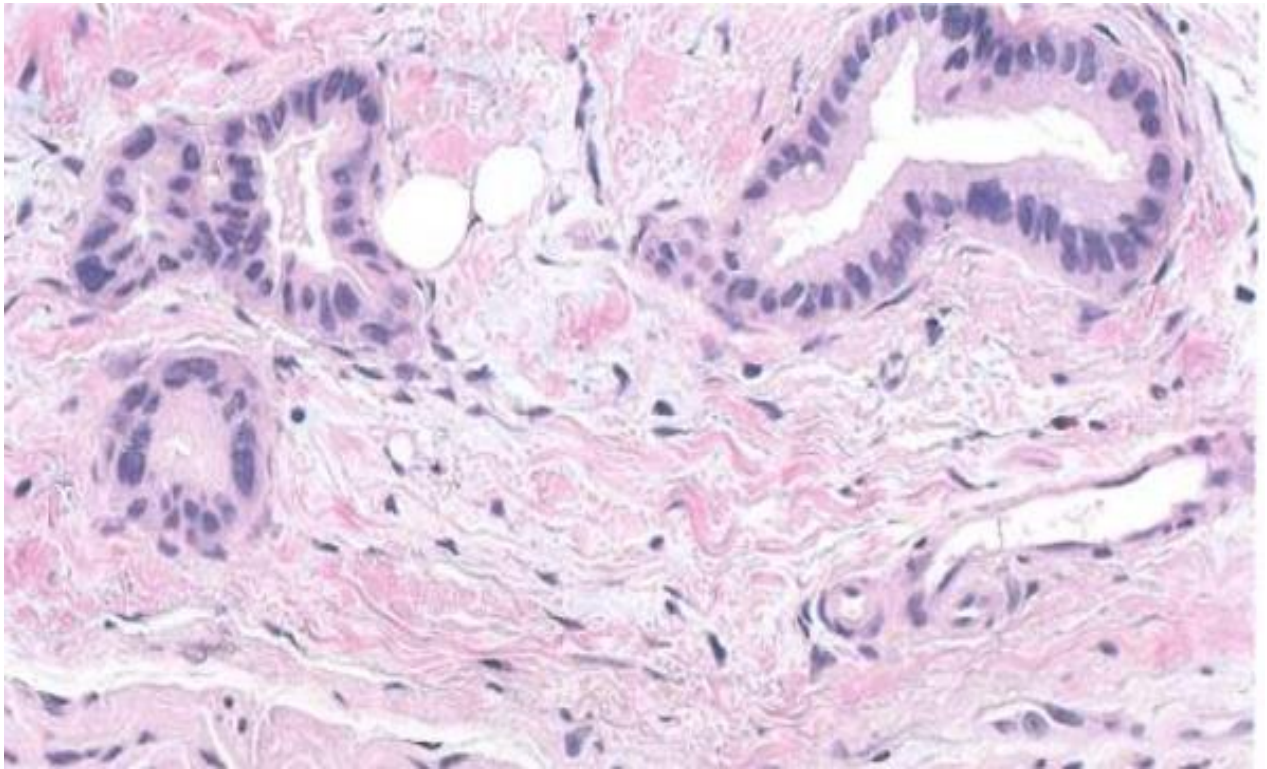


Рис. 5.2. Високодиференційована протокова аденокарцинома з багат шаровим папілярним епітелієм.

Неопластичні залозисті структури у всіх досліджених препаратах мали інвазію в парапанкреатичну жирову клітковину в міжлоблярному просторі тканини підшлункової залози, та інфільтрували нервові, судинні та протокові структури. Поодинокі пухлинні залози були розміщені окремо в жировій клітковині або мали інвазію в стінку ДПК, ампулу ВСДК до слизової оболонки. Протокова аденокарцинома мала виражену перинейронну інвазію, що наявна в структурі основної пухлинної маси та більш виразна за межами паренхіми підшлункової залози, в сформовані нервові сплетення. Саме периневральна інвазія була специфічною ознакою протокової аденокарциноми підшлункової залози в межах диференційної діагностики та була виявлена у 91 (92,9%) випадків, рисунок 5.3.

В свою чергу, лімфоваскулярна інвазія, що була діагностована в парапанкреатичній клітковині та була пов'язана безпосередньо з метастазуванням в лімфатичні вузли, була виявлена у 96 (98,0%) випадків. В досліджених випадках венозної інвазії клітини протокові аденокарциноми заміщували судинний ендотелій, імітуючи протокові епітеліальні клітини з важким ступенем дисплазії (PanIN).

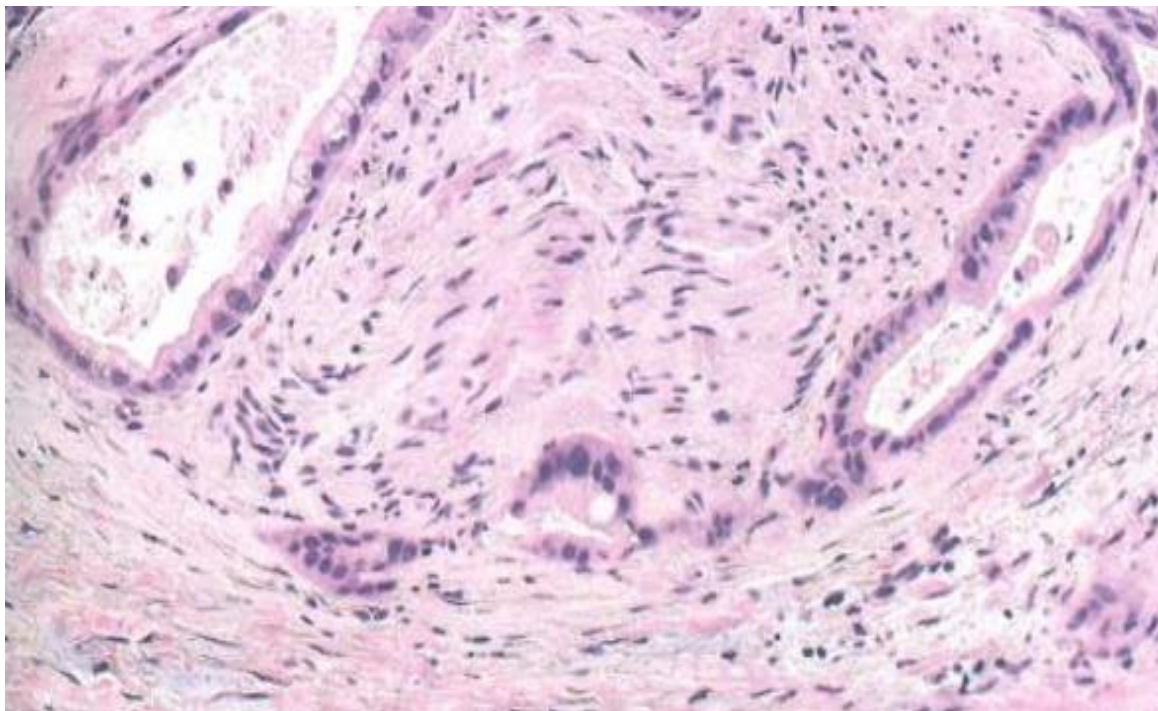


Рис. 5.2. Інфільтрація клітин протокової аденокарциноми вздовж нервових волокон (Параневральна інвазія).

Серед пацієнтів з помірnodифернційованим протоковим раком головки підшлункової залози було виявлено розповсюдження неопластичних залозистих структур вздовж незмінених протоків, даний процес описаний, як канцеризація протоків підшлункової залози. За рахунок вищеописаних шляхів поширення протокової аденокарциноми пухлинні клітини було виявлено за межами основної пухлинної маси.

Острівцеві клітини ендокринної частини підшлункової не мали пухлинного ураження в більшості випадків. Внаслідок обструкції проксимальних частин протоків екзокринної системи підшлункової залози визначали фіброзні зміни тканини підшлункової залози відносно дистальної частини зони обструкції разом з кластеризацією та атрофією острівцевих клітин.

Окрему групу - 8 (8,2%) випадків склали низькодифернційовані або недифернційовані пухлини підшлункової залози (G3/G4), що відрізнялися неоднорідною структурою клітин, вільно розміщених в стромі із зонами некрозів та крововиливів та велику кількість мітозів. Основною відмінністю була відсутність муцину в інтралобулярному просторі, рисунок 5.4.



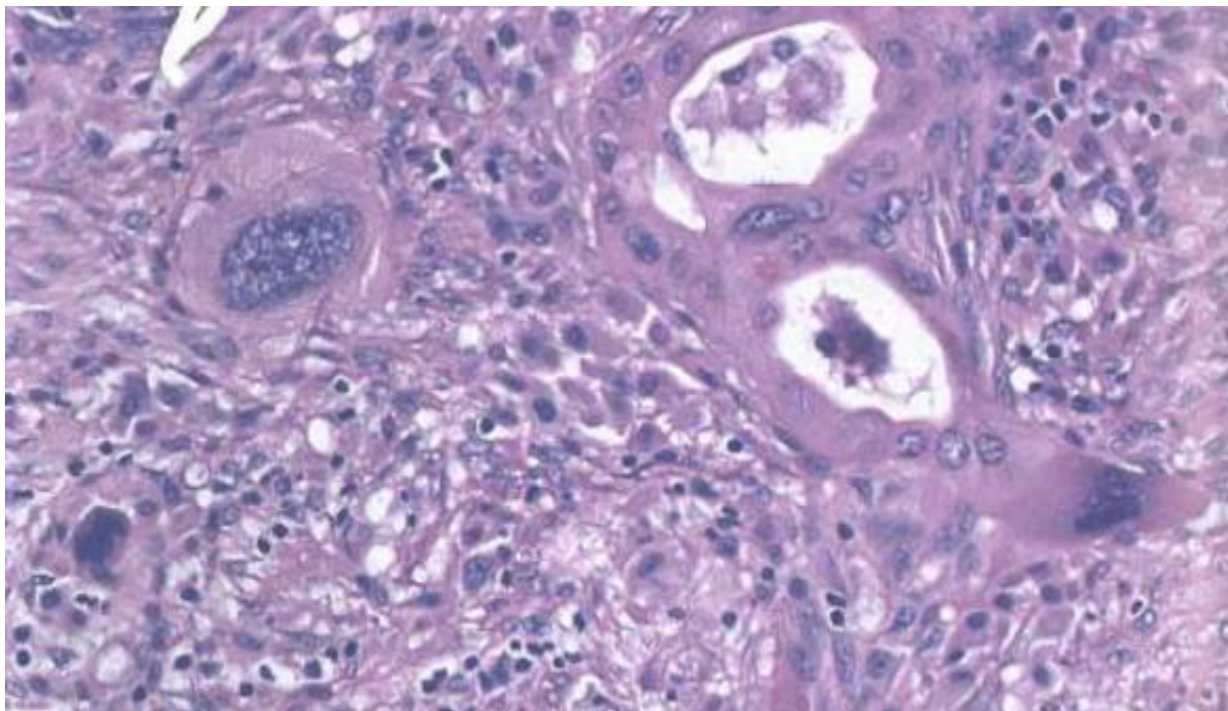


Рис. 5.4. Низькодиференційована протокова аденокарцинома з наявністю гігантських клітин, зон некрозів та відсутністю муцину.

## **5.2 Вплив інтраопераційного визначення ступеню фіброзу та кількості ацинарних клітин на розвиток післяопераційного панкреатиту та неспроможності панкреатєюноанастомозу.**

В процесі панкреатодуоденектомії, під час трансекції паренхіми підшлункової залози для патоморфологічного аналізу у всіх пацієнтів обох груп дослідження була взята тканина проксимальної частини підшлункової залози по площині зрізу разом з ГПП для виключення наявності клітин протокової аденокарциноми в паренхімі культі підшлункової залози.

За розробленою методикою замороженого зрізу окрім стандартизованого дослідження «чистоти зрізу» було визначено ступінь фіброзу та кількість ацинарних клітин на одиницю об'єму тканини паренхіми підшлункової залози.

Тканину підшлункової залози поміщали в кріостат при температурі – 30 С°. Після чого формували зрізи 5 мкм товщиною за допомогою мікротому та проводили забарвлення гематоксиліном-еозином за стандартною методикою.

За допомогою світлової мікроскопії проводили діагностику ступеня фіброзу тканини підшлункової залози та оцінювали кількість ацинарних клітин на одиницю площі.

Під час патоморфологічного аналізу наявність фіброзу оцінена за шкалою з чотирьох рівнів, починаючи з нормальної паренхіми підшлункової залози, що складається з часточок, розділених сполучною тканиною, організованою в дрібні інтралобулярні септи (Група I, фіброз 0 – 25%) до повної заміни здорової паренхіми фіброзними тканини з поодинокими ділянками ацинарної залозистої тканини (Група IV, фіброз 75 – 100%). Проміжні групи шкали ступенів фіброзу були оцінені з урахуванням наявності перилобулярного фіброзу, фокального або екстенсивного фіброзу, що не поширюється на ацинарні клітини (Група II, фіброз 25 – 50%; Група III, фіброз 50 – 75%), рисунки 5.5 – 5.6.

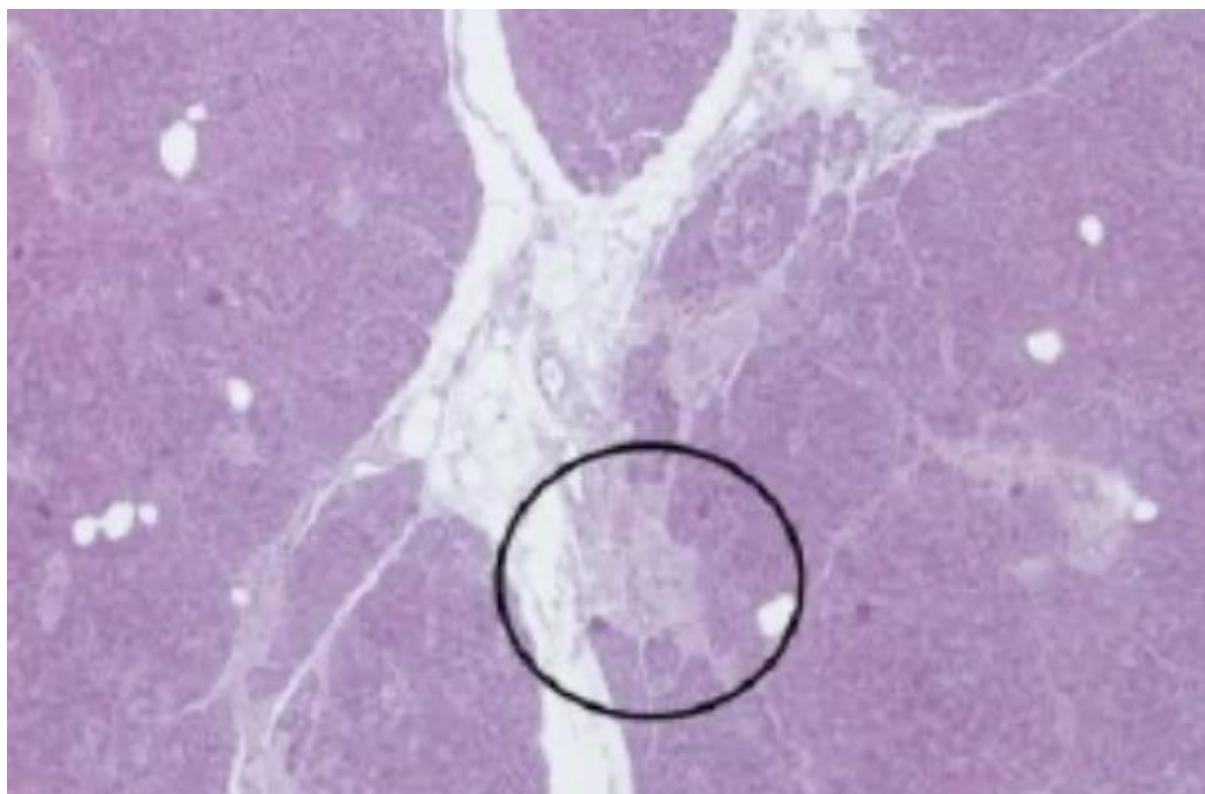


Рис. 5.5. Фокальний перилобулярний фіброз тканини підшлункової залози, Група II, фіброз 25 – 50% - 15 (29,4%) випадків.

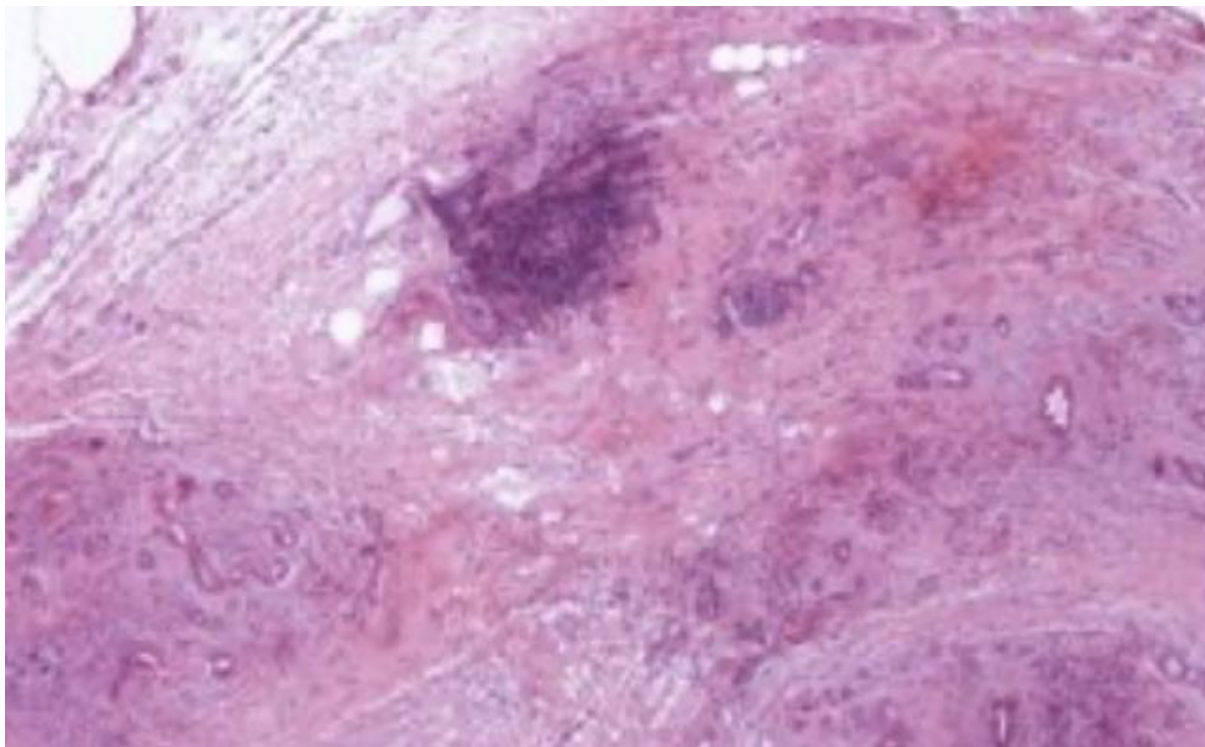


Рис. 5.6. Генералізований фіброз тканини підшлункової залози з повною атрофією ацинарних клітин, Група IV, фіброз 75 – 100% - 11 (21,6%) випадків.

Отримані дані пацієнтів основної групи, було проаналізовано та розподілено за групами, таблиця 5.1.

Таблиця №5.1. Відсоткове співвідношення рівню фіброзу тканини підшлункової залози що поділене за розробленою шкалою.

| Шкала фіброзу               | Кількість випадків n = 51 |      |
|-----------------------------|---------------------------|------|
|                             | Абс.                      | %    |
| Група I (фіброз 0 – 25%)    | 12                        | 23,5 |
| Група II (фіброз 25 – 50%)  | 15                        | 29,4 |
| Група III (фіброз 50 – 75%) | 13                        | 25,5 |
| Група IV (фіброз 75 – 100%) | 11                        | 21,6 |

Визначення кількості ацинарних клітин проводили за допомогою світлової мікроскопії, були оцінені зрізи підшлункової залози на вміст ацинарних клітин, їх



співвідношення до колагенових волокон та жирових клітин. Таким чином, кількість ацинарних клітин визначено у відсотковому відношенні до загальної площі поверхні тканини досліджуваного зрізу. За попереднім принципом пацієнти основної групи дослідження були розділені на чотири групи, від наявності великої кількості життєздатних ацинарних клітин з мінімальною кількістю інтрапаренхіматозних колагенових волокон та жирових клітин, до повного заміщення ацинарних клітин жировими та колагеновими волокнами, рисунки 5.7 – 5.8.

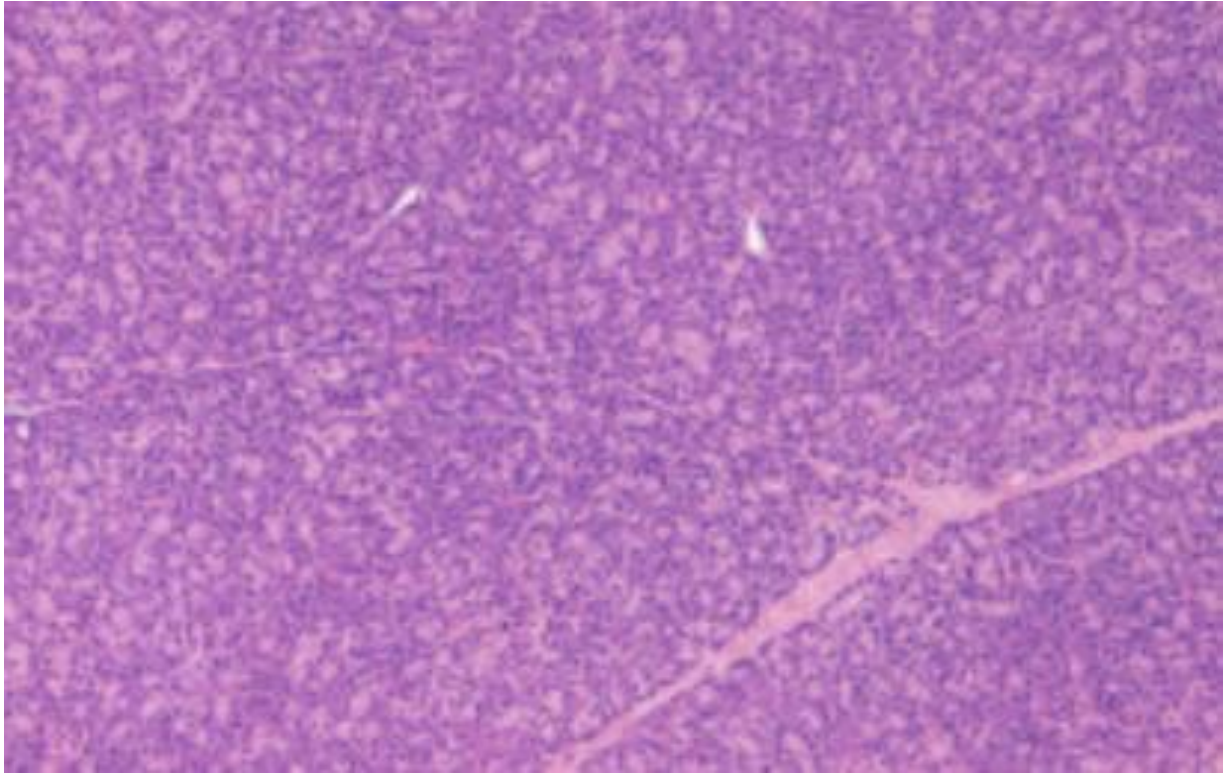


Рис. 5.7. Все поле зору охоплюють життєздатні ацинарні клітини з мінімальною кількістю інтралобулярних жирових клітин, Група I, оцінка ацинарних клітин 75 – 100% - 11 (21,6%) випадків.

Аналіз проведеного дослідження показав схожі результати за оцінкою рівня змін тканини підшлункової залози в умовах хронічного панкреатиту на фоні пухлинного процесу. Розподіл по групах вказує на характерну картину хронічного панкреатиту та здорової паренхіми підшлункової залози. У випадку вираженого фіброзу ми визначали низьку щільність та атрофію ацинарних клітин підшлункової залози. Єдиною відмінністю була різна картина хронічних змін тканини підшлункової залози, що різнилася за рахунок заміщення секретуючих клітин жировою стромою або колагеновими волокнами, що в свою чергу не впливало на ступінь фіброзу.

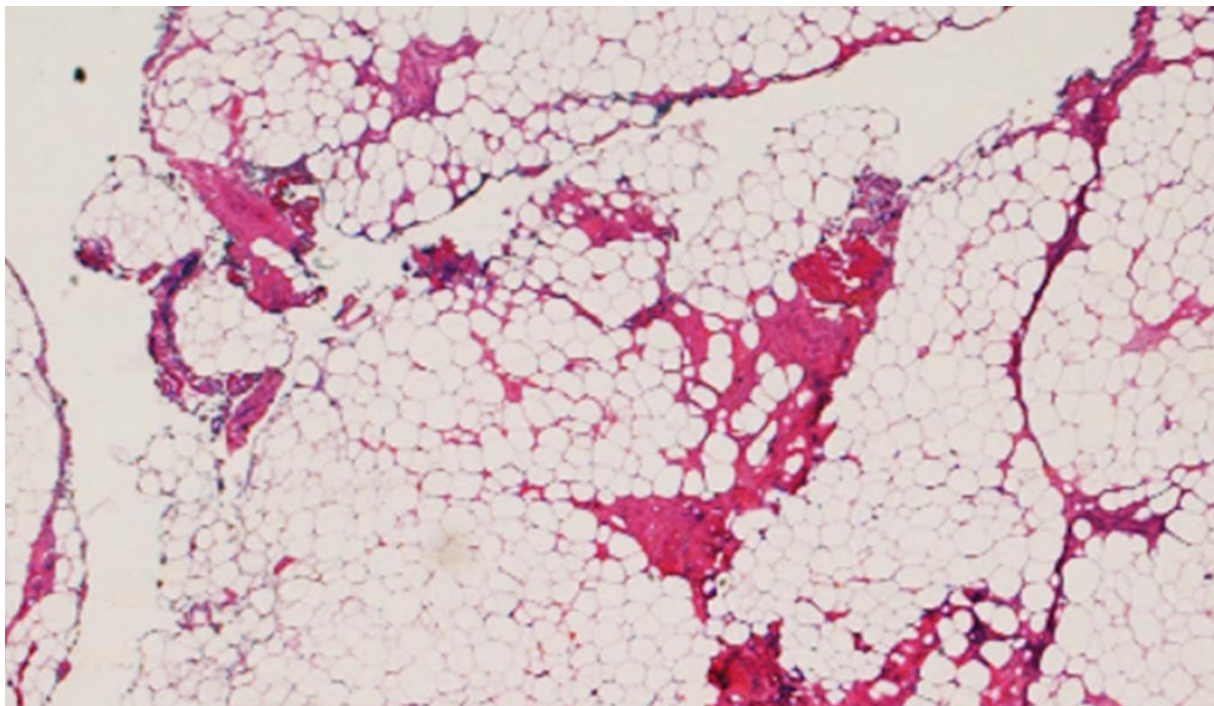


Рис. 5.8. Відсутність або повна атрофія ацинарних клітин та повне їх заміщення жирковою клітковиною, наявні поодинокі колагенові волокна, Група IV, оцінка ацинарних клітин 0 – 25% - 11 (21,6%) випадків.

Таблиця №5.3. Відсоткове співвідношення рівню фіброзу тканини підшлункової залози що поділене за розробленою шкалою.

| Рівень визначення ацинарних клітин             | Кількість випадків n = 51 |      |
|------------------------------------------------|---------------------------|------|
|                                                | Абс.                      | %    |
| Група I (відсоток ацинарних клітин 75 – 100%)  | 11                        | 21,6 |
| Група II (відсоток ацинарних клітин 50 – 75%)  | 16                        | 31,4 |
| Група III (відсоток ацинарних клітин 25 – 50%) | 14                        | 27,4 |
| Група IV (відсоток ацинарних клітин 0 – 25%)   | 10                        | 19,6 |

### 5.3 Визначення чистоти судинних країв резекції та судинної інвазії

Дослідження чистоти країв резекції панкреатодуоденального комплексу проводилося згідно College of American Pathologist за версією 4.0.2.0 2022 року, як вказано



вище. Найбільший інтерес згідно встановленої мети та задач дослідження для нас становили судинні краї резекції, що за даними світової літератури, мають найбільший відсоток позитивного результату після проведеної панкреатодуоденектомії [1].

Серед основної групи дослідження всі пацієнти у 100% випадків мали негативні судинні краї резекції. Однак, у дослідження включені нервові сплетення мезопанкреас вздовж ключових судин портomesентеріальної осі та печінкових артерії, а також судинна стінка ВБВ/ВВ, що мали клітини протокової аденокарциноми у 31 (60,8%) і 43 (84,3%) випадків відповідно та були видалені в ході розширеної панкреатодуоденектомії.

Пацієнти групи порівняння мали позитивні судинні краї резекції у наступному співвідношенні ВБВ/ВВ – 47 (100%) та ВБА – 32 (68,1%).

Розповсюдження пухлинного росту вздовж магістральних структур в досліджених препаратах діагностовано, в першу чергу, за рахунок параневральної інвазії ключових нервових сплетень, що локалізуються вздовж вищезгаданих судин. В нервових сплетеннях було діагностовано поодинокі пухлинні кластери, що ширилися вздовж нервових волокон на фоні незміненої нервової клітковини. Серед судинних країв резекції було визначено інвазивний ріст протокові аденокарциноми, що можна охарактеризувати, інфільтративною, випадковою схемою розповсюдження, що утворював розсіяні кластери пухлинних клітин, які в більшій кількості випадків були оточені щільною десмопластичною стромою із наявністю запальних клітин. Такий ріст був охарактеризований дуже низькою дисперсністю клітинного росту в порівнянні з основною пухлинною масою. Дані властивості протокової аденокарциноми в досліджених препаратах давали можливість пухлинним клітинами поширюватися на значну відстань. На мікроскопічному рівні були визначені пухлинні клітини в окремих кластерах на досить значній відстані один від одного. Інвазивні залозисті структури визначалися окремо від основної пухлинної маси, рисунок 5.8.

Інвазія судинної стінки ВБВ/ВВ мала вигляд неопластичної інфільтрації, із заміщенням нормального ендотелію пухлинним клітинами, що мали подібну будову до панкреатичної дисплазії важкого ступеня (PanIN 3). В процесі дослідження, виявлено, що пухлинні клітини мають судинно-орієнтований ріст та проникають в стінку та просвіт судини за рахунок вже наявних мікроскопічних отворів ендотелію та проникності судинної стінки.

В процесі дослідження діагностовано пухлинну інвазію від адвентиції, м'язового шару, інтими та формування інтравенозного росту, рисунки 5.9 – 5.10.

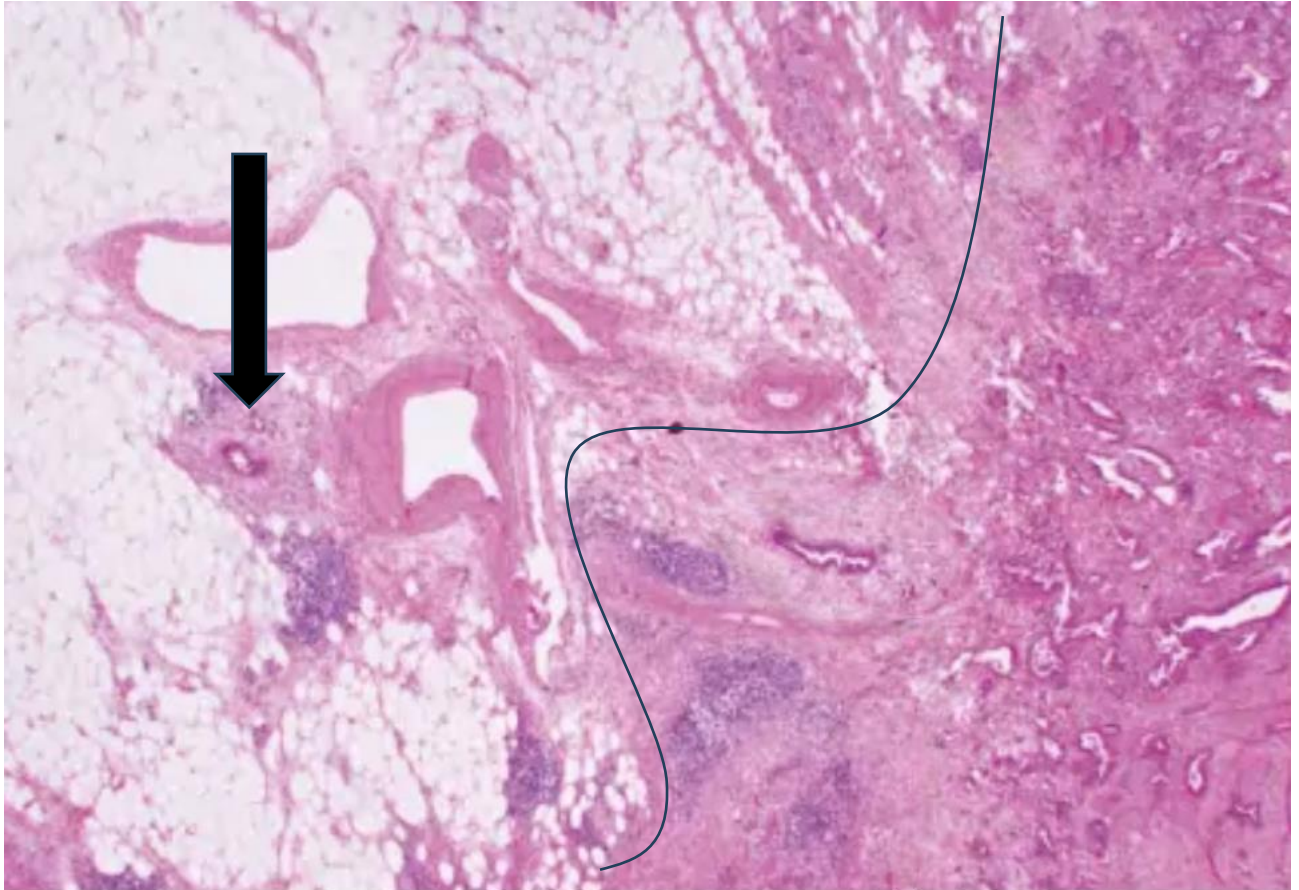


Рис. 5.9. Візуалізація пухлинного кластеру протокової аденокарциноми на відстані від основної пухлинної маси – позитивний ВБА край, пацієнт групи порівняння (Дисперсність пухлинного росту). Стрілкою вказаний віддалений пухлинний кластер.

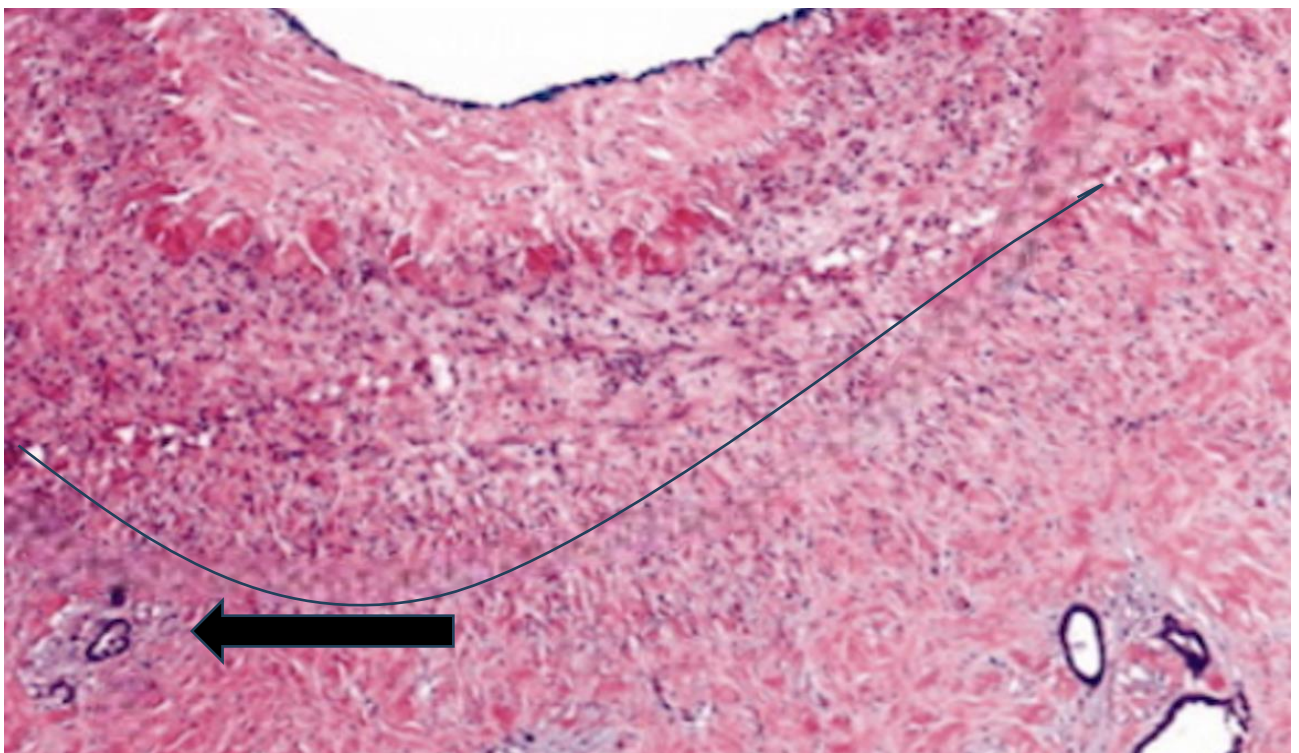




Рис. 5.10. Інвазія в адвентицію. Клітини протокової аденокарциноми діагностовано в периваскулярній клітковині, відстань до м'язового шару стінки ВБВ/ВВ менше 1 мм. Лінією позначена адвентиція ВБВ/ВВ.

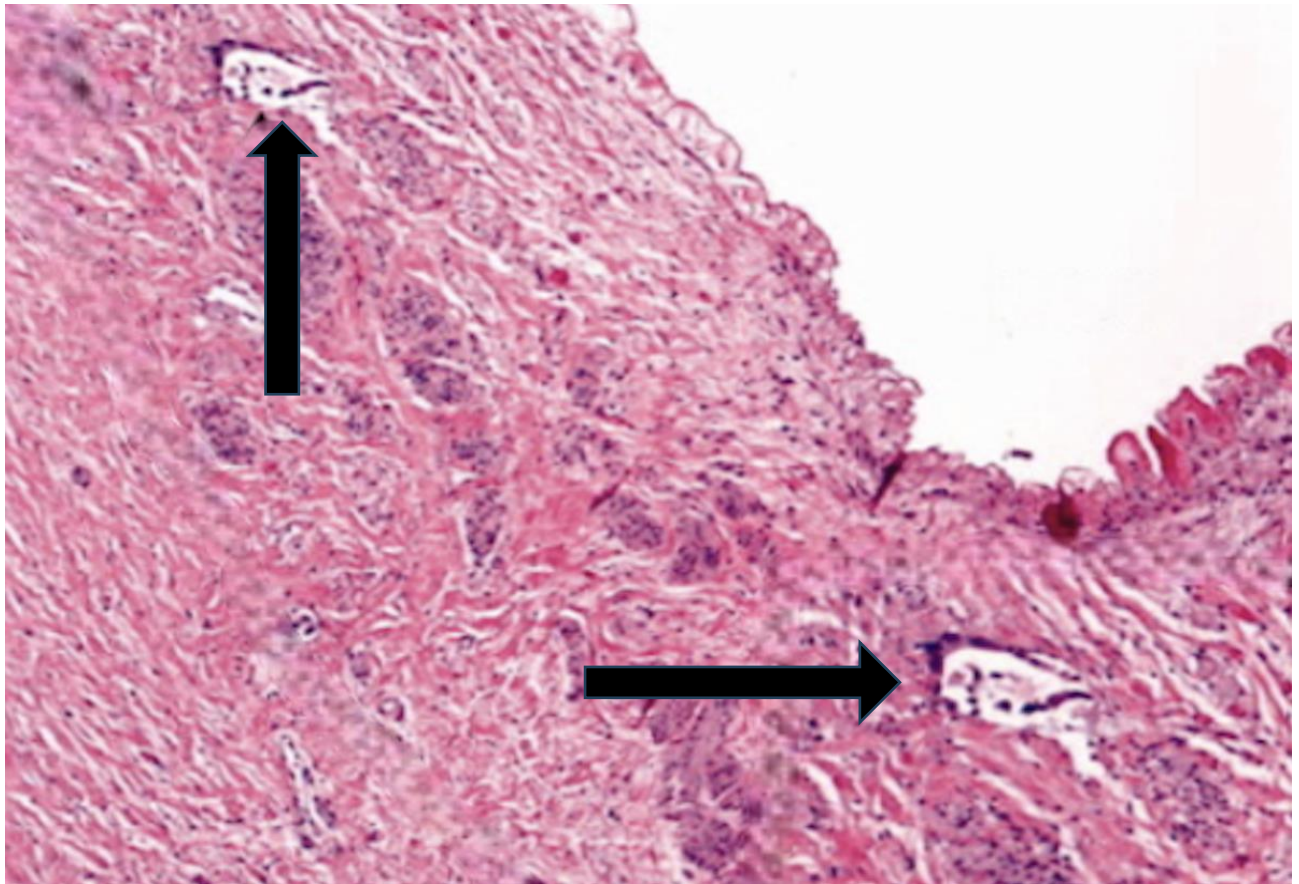


Рис. 5.11. Інвазія в м'язовий шар ВБВ/ВВ.

Було оцінено проксимальний та дистальний кінці ВБВ/ВВ на наявність пухлин для досягнення максимальної достовірності чистоти країв резекції.

В процесі патоморфологічного дослідження було оцінено розмір пухлини та його відношення до судинних країв резекції. Найбільший розмір пухлини протокової аденокарциноми серед двох груп дослідження становив 5,20 см, найменший – 1,00 см, середнє значення - 3,14 см. Проведено порівняльний аналіз розміру пухлинного утворення та його топічної локалізації хірургічної анатомії вентрального зачатку підшлункової залози. Встановлено, що середній розмір пухлини був менший, та становив 2,2 см для пухлин з топічною локалізацією в перешийку та гачкоподібному відростку підшлункової залози – безпосередній близькості до судин портomesентеріальної осі. Для пухлин головки підшлункової залози середній розмір становив 4,02 см. Інвазія судинних країв резекції або стінки ВБВ/ВВ більш характерна для пухлин головки підшлункової залози великих

розмірів або пухлин меншого розміру у випадках несприятливої локалізації - перешийок, гачкоподібний відросток.

Серед всіх випадків досліджено метастатичне ураження лімфатичних вузлів, що склало 81 (82,7%). Згідно класифікації NCCN ураження N<sub>1</sub> склало 48 (49,0%) N<sub>2</sub> – 33 (33,7%). Пацієнти, що не мали ураження лімфатичних вузлів склали 17 (17,3%). Результати проаналізовано та розподілено за групами. Пацієнти основної групи дослідження мали ураження менше 4-х лімфатичних вузлів (N<sub>1</sub>) у 27 (52,9%) випадків, групи порівняння – 21 (44,7%). Ураження 4-х і більше лімфатичних вузлів (N<sub>2</sub>) мали 11 (21,6%) пацієнтів основної групи та 22 (46,8%) пацієнтів групи порівняння.

Для подальшого аналізу віддалених результатів окремим блоком патоморфологічного дослідження нами було визначено ураження локальних та регіонарних лімфатичних вузлів окремо в основній групі та групі порівняння. Відповідно до поняття лімфовідтоку поширення злоякісних клітин відбувається від локальних лімфатичних вузлів до регіонарних та віддалених. Згідно Japanese classification визначено локальні лімфатичні вузли правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози: дорзальні 13 група та вентральні 13 група. Регіонарні групи лімфатичних вузлів відповідають D2 рівню лімфодисекції та включають: лімфатичні вузли гепатодуоденальної зв'язки – 12 група, ЗПА – 8 група та судин портomesenterіальної осі – 14 група.

В основній групі дослідження ураження локальних лімфатичних вузлів підтверджено у 18 (35,3%) випадків, в групі порівняння – 14 (29,8%) випадків. Ураження регіонарних лімфатичних вузлів виявлено у 20 (39,2%) та 29 (61,7%) випадків відповідно за групами. Докладні дані з приводу ураження лімфатичних вузлів наведено в таблиці 5.3.

Таблиця №5.3. Аналіз ураження лімфатичних вузлів правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози за кількістю та по групам першочергового лімфовідтоку.

| Групи дослідження | N <sub>0</sub> | N <sub>1</sub> | N <sub>2</sub> | Локальна лімфаденопатія | Регіонарна лімфаденопатія |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|---------------------------|
| Основна група     | 13<br>(25,5%)  | 27<br>(52,9%)  | 11<br>(21,6%)  | 18 (35,3%)              | 20 (39,2%)                |
| Група порівняння  | 4<br>(8,5%)    | 21<br>(44,7%)  | 22<br>(46,8%)  | 14 (29,8%)              | 29 (61,7%)                |

Патоморфологічне дослідження є кінцевим етапом запропонованого лікувально діагностичного алгоритму. Визначення розповсюдженості пухлинного процесу протокової аденокарциноми головки підшлункової залози за рахунок дослідження чистоти країв резекції, ураження лімфатичних вузлів та наявності периневральної інвазії є ключовим висновком, що впливає на довгострокові віддалені результати.

#### **5.4 Зміни інвазивного краю протокові аденокарциноми на молекулярно-генетичному рівні.**

Зміни інвазивного краю протокові аденокарциноми кардинально відрізняється від інших епітеліальних пухлин черевної порожнини різних локалізацій. Висока дисперсність пухлинного росту, інвазивність та наявність пухлинних кластерів віддалено від основної пухлинної маси забезпечує швидке розповсюдження протокової аденокарциноми по ходу нервових сплетінь та магістральних судин, що призводить до несприятливого прогнозу.

Нами проведено імуногістохімічне дослідження інвазивних судинних країв резекції для визначення клітинних змін протокової аденокарциноми на молекулярно генетичному рівні.

Пухлинні бруньки були визначені, як ізольовані пухлинні клітини або кластери до чотирьох пухлинних клітин на інвазивному фронті пухлини. Подальше дослідження показали, що пухлинне брунькування являється морфологічним проявом процесу епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ).

На гістологічних препаратах за допомогою світлової мікроскопії в кожній пухлині був оцінений рівень пухлинного брунькування згідно з критеріями ІТВСС. У

пацієнтів, в яких була проведена резекція ВБВ/ВВ, був також оцінений рівень пухлинного брунькування в стінці резектованої вени.

На основі проведеного дослідження отримано результати ступеня пухлинного брунькування на судинному краю резекції. Визначено ступінь пухлинного брунькування в залежності від кількості діагностованих пухлинних кластерів в групах від I до III рівня. Оцінювали за критеріями ІТВСС, як вказано вище, за кількістю бруньок на 0,785 мм<sup>2</sup> (поле зору 200х). Рівень I – 0 – 4 пухлинних кластери, рівень II – 5 – 9 і рівень III – 10 і більше пухлинних кластерів, рисунок 5.12.

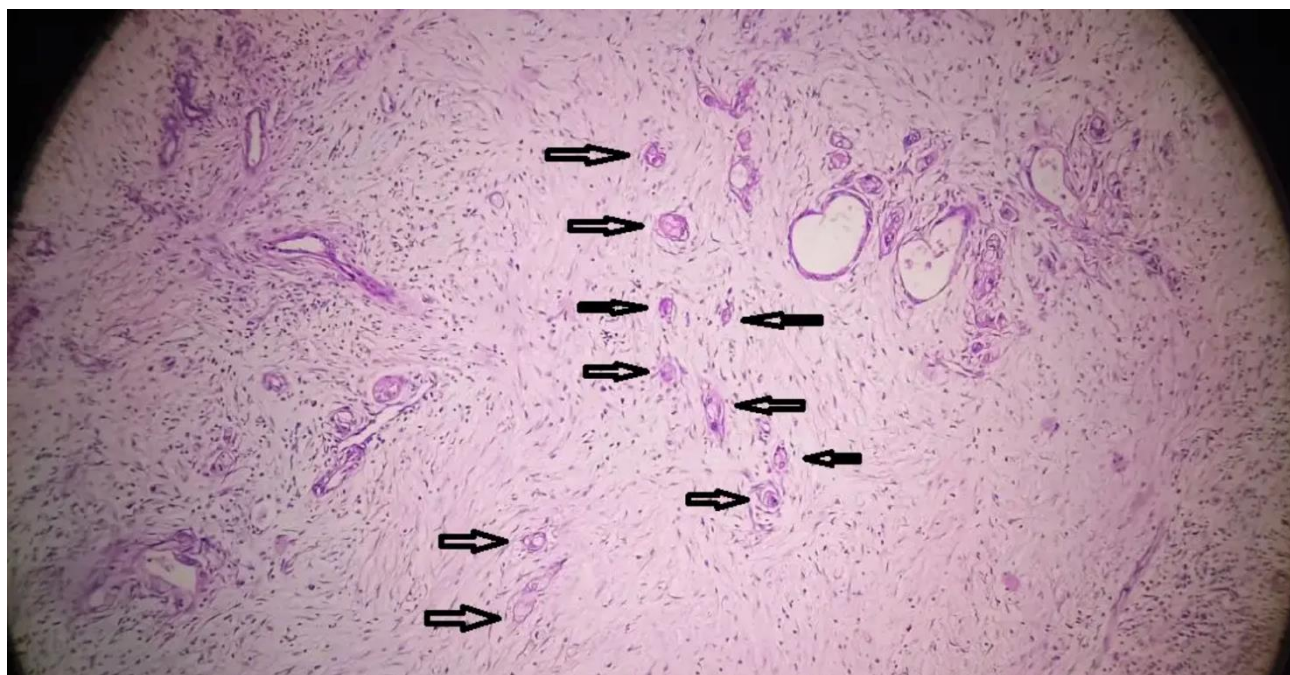


Рис. 5.12. Рівень III пухлинного брунькування за критеріями ІТВСС – 10 пухлинних кластерів на інвазивному краї протокової аденокарциноми головки підшлункової залози.

Рівень пухлинного брунькування був співставний на інвазивному краї протокової аденокарциноми та в стінці резектованої ВБВ/ВВ, рисунок 5.12.

Для визначення ступеню змін епітеліального фенотипу інвазивного судинного краю пухлини було проведено імуногістохімічне дослідження з оцінкою зниження експресії епітеліальних білків пухлинними клітинами за допомогою імуногістохімічних маркерів E-cadherin та Pancytokeratin, рисунок 5.13.



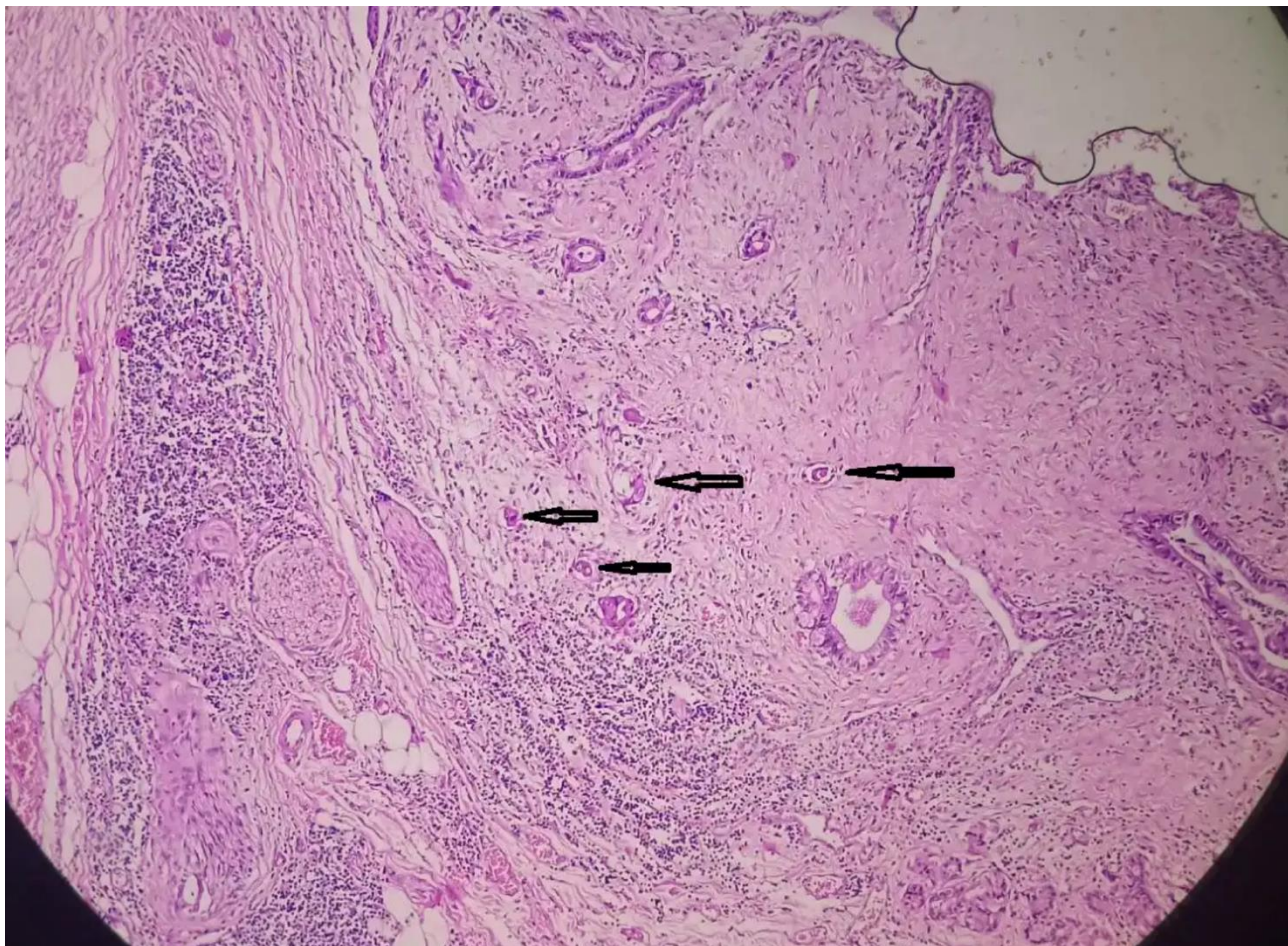


Рис. 5.13. Рівень III пухлинного брунькування за критеріями ІТВСС в стінці ВБВ з поширенням на м'язовий шар судини та ендотелій.

Рівень пухлинного брунькування склав порівняно подібні результати серед двох груп дослідження. Більше 50% було визначено III рівня брунькування, що доводить агресивність протокової аденокарциноми. Також отримані дані зниження епітеліальних маркерів, що обґрунтовує фенотипові мезенхімальні зміни клітин протокової аденокарциноми для набуття властивостей до швидкого поширення. Отримані результати розділені за групами та заведені в таблицю №5.4.

Таблиця №5.4. Оцінка розвитку Епітеліально-мезенхімального переходу на інвазивному краї пухлинного росту та стінці ВБВ/ВВ за рахунок визначення рівня пухлинного брунькування та імуногістохімічного дослідження.

| Вид оцінки ЕМП             | Основна група<br>n = 51 | Група порівняння<br>n = 47 | Загальна кількість<br>n = 98 |
|----------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| I рівень                   | 10 (19,6%)              | 9 (19,1%)                  | 19 (19,4%)                   |
| II рівень                  | 15 (29,4%)              | 13 (27,7%)                 | 28 (28,6%)                   |
| III рівень                 | 26 (51,0%)              | 25 (53,2%)                 | 51 (52,0%)                   |
| ↓ Експресії E-cadherin     | 39 (76,5%)              | 32 (68,1%)                 | 71 (72,5%)                   |
| ↓ Експресії Pancytokeratin | 42 (82,4%)              | 39 (83,0%)                 | 81 (82,7%)                   |

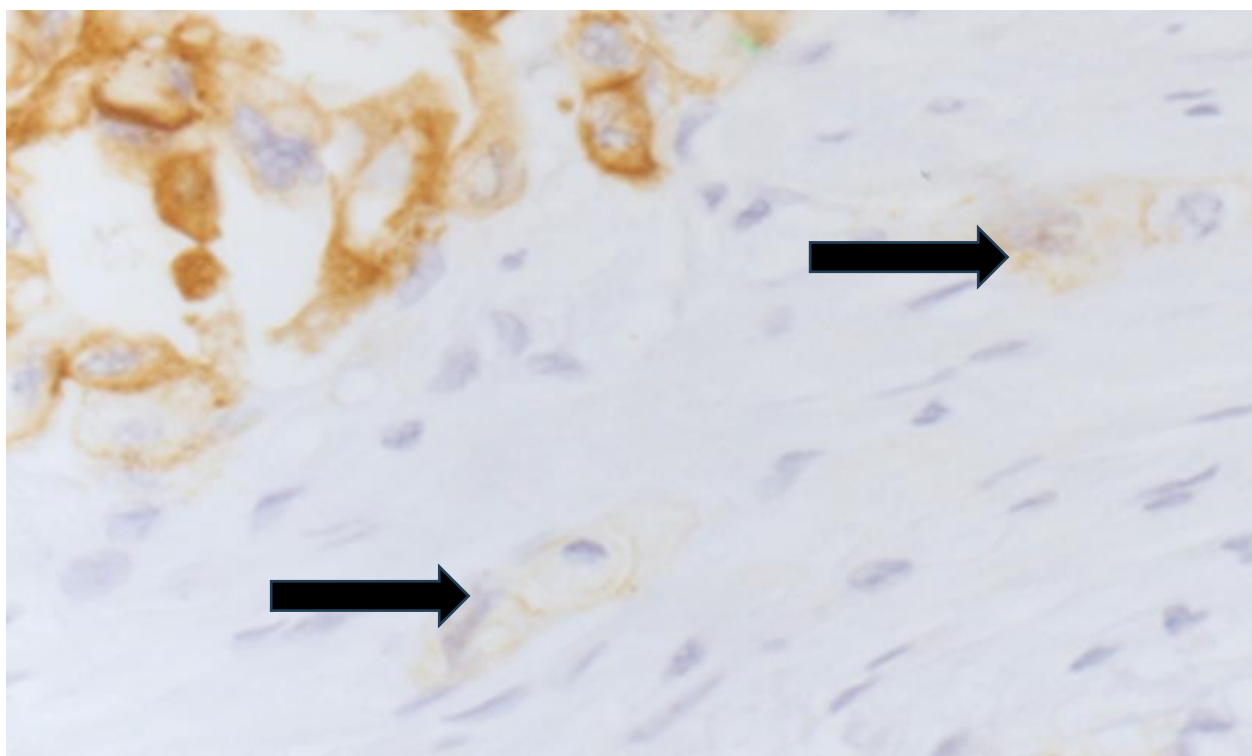


Рис. 5.14. Зниження рівня експресії E-cadherin пухлинних кластерів клітин на фоні незмінного епітеліального фенотипу клітин основної пухлини.

Дані результати доводять наявність ЕМП на інвазивному краї пухлинного росту та судинній стінці, що відбувається у відмежованих пухлинних кластерах – пухлинних бруньках. Це пояснює інвазивність пухлинного росту протокової аденокарциноми, а також її швидке поширення вищезгаданими шляхами. Такі результати дають розуміння широкій дисперсності клітин протокової аденокарциноми на інвазивних полях поширення та інспірують необхідність



максимально радикального видалення панкреаодуоденального комплексу у зв'язку з обмеженими можливостями визначення поширеності пухлинного процесу.

## **РОЗДІЛ 6**

# **ОЦІНКА НАЙБЛИЖЧИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ПРОТОВОКУ АДЕНОКАРЦИНОМУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН**

### **6.1 Загальна характеристика післяопераційних ускладнень у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози.**

В нашому дослідженні всі пацієнти з протоковим раком головки підшлункової залози пройшли хірургічне лікування. 98 пацієнтам обох груп дослідження було виконано 101 оперативне втручання. У 1 (1,0%) хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози було виконано 4 оперативних втручання з приводу ранніх післяопераційних ускладнень основного захворювання.

Резекційні оперативні втручання правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози супроводжуються високим ризиком післяопераційних ускладнень, що обумовлено складною анатомічною будовою підшлункової залози та високою ферментативною активністю паренхіми підшлункової залози внаслідок її високої травматичності.

З метою визначення оптимальної тактики лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазією магістральних судин та залученням судинних країв резекції і оцінки ефективності запропонованих методів діагностики та лікування даних пацієнтів, нами проаналізовано частоту та характер ранніх післяопераційних ускладнень у хворих основної групи, що були проліковані за запропонованим діагностично-лікувальним алгоритмом та пацієнтів групи порівняння.

Для оцінки важкості хірургічних ускладнень ми використовували загальноприйняту шкалу Clavien-Dindo. Згідно проведеного аналізу ускладнення виникли у 38 (38,8%) випадків серед пацієнтів обох груп дослідження. Ускладнення, що купувалися за допомогою фармакотерапевтичних засобів та не потребували хірургічної корекції, тобто ускладнення I та II ступеню виникли у 33 (33,7%)

пацієнтів. Ускладнення, що потребували хірургічної корекції різного ступеню складності від малоінвазивних методик до повторних відкритих оперативних втручань виникли у 5 (5,1%) випадків. В таблиці 6.1 представлена характеристика ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози, яким було проведено панкреатодуоденектомію.

Таблиця №6.1 Ступінь ускладнення за шкалою Clavien-Dindo оцінений по групам

| Ступінь ускладнення | Основна група |      | Група порівняння |      |
|---------------------|---------------|------|------------------|------|
|                     | Абс.          | %    | Абс.             | %    |
| 0                   | 32            | 62,7 | 28               | 59,6 |
| I                   | 8             | 15,7 | 5                | 10,6 |
| II                  | 7             | 13,7 | 10               | 21,3 |
| IIIa                | 3             | 5,9  | 3                | 6,4  |
| IIIb                | 1             | 2,0  | 0                | 0    |
| IVa                 | 0             | 0    | 0                | 0    |
| IVb                 | 0             | 0    | 1                | 2,1  |
| V                   | 0             | 0    | 0                | 0    |
| Всього              | 51            | 100  | 47               | 100  |

Слід зазначити, що для визначення ступеню важкості ускладнення було оцінено кількість пацієнтів, що мали ускладнений ранній післяопераційний період за найтяжчим ускладненням, що виникло. Проте, в основній групі та групі порівняння 18 (18,4%) пацієнтів мали два та більше хірургічних ускладнення. Ускладнення, що потребували повторного відкритого оперативного втручання виникли у 1 (1,0%) пацієнтів.

Для детального аналізу визначення характеру післяопераційних ускладнень оцінено характер та частоту виникнення кожного ускладнення у відповідного пацієнта. Нагноєння післяопераційної рани виникло у 4 (7,8%) пацієнтів основної групи та 5 (10,6%) пацієнтів групи порівняння. Окремо було розглянуто гострий післяопераційний панкреатит культі підшлункової залози та ускладнення, що напряду корелювали з виникненням гастростазу та панкреатичної фістули. Гострий

післяопераційний панкреатит пов'язаний з реакцією підшлункової залози на операційну травму, як на етапі мобілізації так і при її резекції. Критеріями встановлення даного діагнозу вважаємо сукупність клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження, підвищення рівня амілази в сироватці крові пацієнта понад в 3 рази вище норми, більше ніж на протязі 3 діб після оперативного втручання, клінічні ознаки (відсутня або досить в'яла перистальтика кишечника на 3 добу та в подальшому, наявність гастростазу), виражений набряк підшлункової залози, навколишніх тканин та наявність вільної рідини в черевній порожнині за даними інструментальних досліджень (УЗД, МСКТ). Дане ускладнення ми спостерігали у 7 (13,7%) пацієнтів основної групи та 7 (14,9%) хворих групи порівняння. При неадекватному лікуванні гострого післяопераційного панкреатиту, в подальшому до нього може приєднатися ряд інших ускладнень, що є негативним фактором прогнозу перебігу післяопераційного панкреатиту. Досить часто тимчасове підвищення амілази в сироватці крові виникає внаслідок інтраопераційної травми підшлункової залози та в більшості випадків зникає на протязі 3-х діб після операційного втручання та не потребує додаткового специфічного лікування.

В нашому дослідженні ми провели порівняльний аналіз виникнення гострого післяопераційного панкреатиту культі підшлункової залози та формування панкреатичної нориці. Серед пацієнтів основної групи дослідження у яких ранній післяопераційний період ускладнився розвитком гострого післяопераційного панкреатиту 7 (13,7%) випадків, панкреатична нориця виникла у 4 (57,1%) хворих. В групі порівняння за аналогічним критерієм серед 7 (14,9%) випадків гострого післяопераційного панкреатиту, панкреатична нориця виникла у 7 (100,0%) пацієнтів.

Клінікою гастростазу ускладнився післяопераційний період у 7 (13,7%) пацієнтів основної групи та 7 (14,9%) хворих групи порівняння, що потребувало у переважній більшості випадків - 12 (85,7%), тривалого ентерального харчування на фоні корекції основної причини виникнення даного ускладнення. Взаємозв'язок даних ускладнень, вважаємо, на пряму пов'язаний з виникненням гострого післяопераційного панкреатиту культі підшлункової залози. Детальна характеристика виникнення післяопераційних ускладнень, оцінена по групам дослідження наведена в таблиці №6.2.

Таблиця №6.2 Характеристика ускладнень, що виникли в ранньому післяопераційному періоді.

| Категорія ускладнення                       | Основна група n = 25 |      | Група порівняння n = 33 |      |
|---------------------------------------------|----------------------|------|-------------------------|------|
|                                             | Абс.                 | %    | Абс.                    | %    |
| Нагноєння п/о рани                          | 4                    | 7,8  | 5                       | 10,6 |
| П/о панкреатит                              | 7                    | 13,7 | 7                       | 14,9 |
| Гостре парапанкреатичне рідинне скупчення   | 2                    | 3,9  | 4                       | 8,5  |
| Панкреатична нориця                         | 4                    | 7,8  | 7                       | 14,9 |
| Гастростаз                                  | 7                    | 13,7 | 7                       | 14,9 |
| Зовнішня жовчна нориця                      | 0                    | 0    | 1                       | 2,1  |
| Гостра арозивна інтраабдомінальна кровотеча | 1                    | 2,0  | 2                       | 4,2  |

Гостра інтраабдомінальна кровотеча є найбільш загрозливим післяопераційним ускладненням, що супроводжується високим рівнем летальності. Причиною виникнення даного ускладнення, в нашому дослідженні, була арозія судин, що виникла на фоні функціонування панкреатичної нориці в ранньому післяопераційному періоді. Гостра арозивна інтраабдомінальна кровотеча виникла у 3 (3,1%) випадків в загальній кількості хворих, 1 (2,0%) пацієнтів основної групи та 2 (4,3%) пацієнтів групи порівняння. Двоє пацієнтів (1- основної групи, 1 – групи порівняння) в ургентному порядку перенесли рентгеноваскулярну оклюзію культі гастродуоденальної артерії, що надало змогу успішно досягти довготривалого гемостазу, рисунок 6.1.

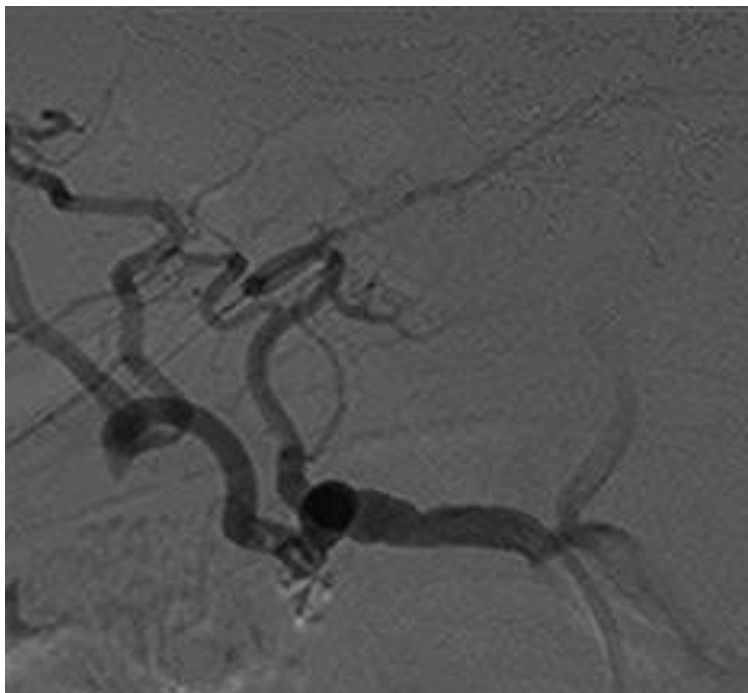


Рисунок 6.1. Ангіографія судин ціліакомезентеріального басейну. Селективна ендоваскулярна оклюзія культі гастродуоденальної артерії.

В 1 (2,1%) випадків, хворому групи порівняння в терміновому порядку було проведено повторне оперативне втручання. Під час операції було проведено ушивання арозованої стінки ЗПА, діагностовано часткову неспроможність панкреатоеюноанастомозу, виконано його роз'єднання та зовнішнє дронування головної панкреатичної протоки. В подальшому у даного пацієнта двічі повторно виникала гостра арозивна кровотеча із ЗПА, що вимагала ургентного відкритого ушивання стінки ураженої судини.

У 6 (6,1%) пацієнтів нашого дослідження післяопераційний період ускладнився формуванням гострого парапанкреатичного рідинного скупчення 2 (3,9%) хворих основної групи та 4 (8,5%) пацієнтів групи порівняння, що потребувало УЗ-контрольованого пункційного дронування з його подальшою санацією. У всіх 6 (100%) випадків під час біохімічного аналізу рідини парапанкреатичного колектору відмічено підвищення рівня ферментів підшлункової залози більше 10 тис. ферментних одиниць на мл. У 2 (33,3%) випадків випіт оцінено, як реактивний, внаслідок гострого післяопераційного панкреатиту культі підшлункової залози, що пояснюється швидким зменшенням його дебіту та повним регресом. Інші 4 (66,6%) випадків парапанкреатичних рідинних скупчень протікали з частковою неспроможністю панкреатоеюноанастомозу та формуванням панкреатичної нориці

різного ступеню важкості з виникненням клініки гастростазу у 3 (75,0%) хворих, проте не викликали життєзагрозливих станів.

В результаті аналізу частоти та характеру післяопераційних ускладнень в основній групі та групі порівняння у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, що перенесли хірургічне лікування, ми визначили, що за характером ускладнень обидві групи є репрезентативні. Панкреатодуоденектомія доповнена резекцією ВБВ/ВВ та судинно-орієнтованою лімфонеуродисекцією не викликала збільшення частоти післяопераційних ускладнень та не відрізнялася за характером даних ускладнень.

Проведено статистичний аналіз частоти виникнення ускладнень вихідних параметрів дослідження. Встановлено, що в проведеному дослідженні пацієнти чоловічої статі мали в 1,73 рази вищий ризик виникнення післяопераційних ускладнень після проведеної панкреатодуоденектомії, проте цей параметр не мав статистичної достовірності,  $p = 0,190$ . Аналогічна ситуація відмічена серед показників віку пацієнтів більше 60 років та розміру пухлини більше 2 см. Дані параметри підвищували ризик виникнення післяопераційних ускладнень в два та півтора рази відповідно та не мали статистичної значимості ( $p = 0,096$ ,  $p = 0,335$ ).

Головними параметрами, що мали статистично достовірний показник впливу на виникнення післяопераційних ускладнень у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози були: крововтрата більше 500 мл ( $p = 0,008$ ), діаметр ГПП менше 3 мм ( $p = 0,005$ ), топічна локалізація пухлини в перешийку та гачкоподібному відростку ( $p = 0,012$ ).

В основній групі дослідження проведено статистичний аналіз результатів розробленого діагностично-технічного інтраопераційного алгоритму визначення ступеню фіброзу та кількості ацинарних клітин паренхіми підшлункової залози. Рівень фіброзу менше 50% та кількість ацинарних клітин більше 50% підвищували ризик виникнення післяопераційних ускладнень майже в 10 разів. Зазначений параметр мав статистичну значимість,  $p = 0,0004$ .

Докладні дані статистичного аналізу прогностичних факторів виникнення післяопераційних ускладнень наведені в таблиці 6.3 та рисунку 6.1.

Таблиця №6.3 Мультиваріантний аналіз оцінки прогностичних факторів на ризик виникнення післяопераційних ускладнень.

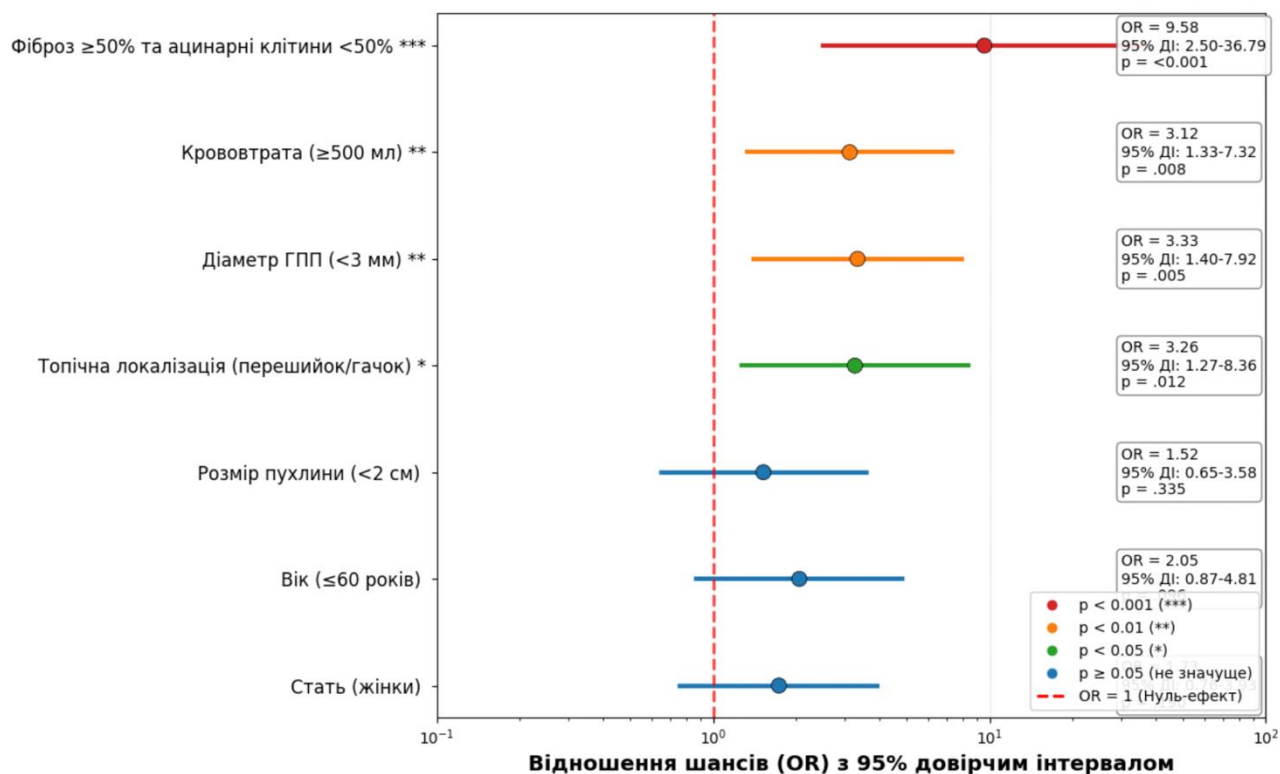
| Параметри                                                                                   | Наявні ускладнення (n-38) | Відсутні ускладнення (n-60) | P       | Відношення шансів OR(95%ДІ) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|
| Стать                                                                                       |                           |                             |         |                             |
| Ч                                                                                           | 17 (32,7%)                | 35 (67,3%)                  | 0,190   | 1,73 (0,76-3,93)            |
| Ж                                                                                           | 21 (45,7%)                | 25 (54,3%)                  |         |                             |
| Вік                                                                                         |                           |                             |         |                             |
| >60                                                                                         | 21 (32,8%)                | 43 (67,2%)                  | 0,096   | 2,05 (0,87-4,81)            |
| ≤60                                                                                         | 17 (50,0%)                | 17 (50,0%)                  |         |                             |
| Розмір пухлини                                                                              |                           |                             |         |                             |
| ≥2 см                                                                                       | 23 (35,4%)                | 42 (64,6%)                  | 0,335   | 1,52 (0,65-3,58)            |
| <2 см                                                                                       | 15 (45,5%)                | 18 (54,5%)                  |         |                             |
| Топічна локалізація пухлини                                                                 |                           |                             |         |                             |
| Перешийок/Гачок                                                                             | 15 (60,0%)                | 10 (40,0%)                  | 0,012*  | 3,26 (1,27-8,36)*           |
| Головка                                                                                     | 23 (24,7%)                | 50 (75,3%)                  |         |                             |
| Діаметр ГПП                                                                                 |                           |                             |         |                             |
| <3 мм                                                                                       | 20 (57,1%)                | 15 (42,9%)                  | 0,005*  | 3,33 (1,40-7,92)*           |
| ≥3 мм                                                                                       | 18 (28,6%)                | 45 (71,4%)                  |         |                             |
| Крововтрата                                                                                 |                           |                             |         |                             |
| ≥500 мл                                                                                     | 21 (55,3%)                | 17 (44,7%)                  | 0,008*  | 3,12 (1,33-7,32)*           |
| <500 мл                                                                                     | 17 (28,3%)                | 43 (71,7%)                  |         |                             |
| Ступінь фіброзу та кількість ацинарних клітин основної групи дослідження (Ускладнення n-19) |                           |                             |         |                             |
| Фіброз < 50%<br>Ацинарних клітин ≥ 50%                                                      | 15 (31,8%)                | 9 (68,2%)                   | 0,0004* | 9,58 (2,50-36,79)<br>*      |
| Фіброз ≥ 50%<br>Ацинарних клітин < 50%                                                      |                           | 23 (73,5%)                  |         |                             |

\* - статистично значима оцінка залежності частоти виникнення післяопераційних ускладнень від характеристик досліджуваних параметрів (p<0,05).

Рисунок 6.1 Графік прогностичної оцінки окремих факторів впливу на виникнення післяопераційних ускладнень.



### Фактори ризику післяопераційних ускладнень Відношення шансів (OR) з 95% довірчими інтервалами



При оцінці результатів багатофакторного аналізу частоти виникнення післяопераційних ускладнень у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, яким проведено хірургічне лікування в об'ємі панкреатодуоденектомії ми визначили, що найбільш значущими були фактори які стосувалися характеру змін паренхіми підшлункової залози внаслідок обструкції ГПП – топічна локалізація в перешийку або гачкоподібному відростку, розширення ГПП більше 3 мм, фіброз більше 50% паренхіми підшлункової залози та зменшення кількості ацинарних клітин на одиницю площі тканини підшлункової залози менше 50%.

## 6.2 Методи профілактики та лікування післяопераційних ускладнень у пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози

В післяопераційному періоді пацієнти отримували консервативне лікування направлене на профілактику виникнення післяопераційних ускладнень, підтримку гомеостазу організму, зменшення дії факторів післяопераційного стресу, симптоматичне лікування та лікування супутньої патології. Комплекс даних заходів є надзвичайно важливим в профілактиці виникнення післяопераційних ускладнень.

Об'єм заходів післяопераційного лікування залежав від загального стану пацієнта, наявності та важкості супутньої патології та прогнозу виникнення післяопераційних ускладнень.

З метою профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень, всім пацієнтам інтраопераційно та після проведеного оперативного втручання призначали антибактеріальні препарати. Враховуючи наявність хронічного холангіту з урахуванням попередніх методів дренування біліарного дерева антибіотикотерапію призначали згідно бактеріального посіву відповідно до чутливості антибактеріальних препаратів. У пацієнтів, яким було проведено дренування жовчних протоків назовні антибіотикотерапія була призначена згідно бактеріального посіву та чутливості антибактеріальних засобів. Перевагу надавали антибіотикам цефалоспоринового ряду (3, 4 покоління), що довели свою ефективність при низькій токсичній дії на організм та економічній доцільності (відносно невисока собівартість курсу лікування). Тривалість курсу антибіотикопрофілактики склала в середньому 5 днів. У пацієнтів, що отримували антибіотикотерапію, курс в середньому складав 10 днів. В подальшому при потребі продовжити лікування, антибактеріальні препарати призначали згідно даних бактеріологічних досліджень та чутливості мікрофлори.

Важливим моментом профілактики виникнення ранніх післяопераційних ускладнень після проведеної панкреатодуоденектомії є призначення в ранньому післяопераційному періоді препаратів аналогів соматостатину, що зменшують секрецію підшлункової залози та спланхнічний кровотік, як наслідок ризик виникнення післяопераційного панкреатиту. Однак, слід зауважити, що попередніми дослідженнями, виконаними в нашій клініці, доведено, що дані препарати достовірно не впливають на частоту виникнення недостатності панкреатоєюноанастомозу у пацієнтів після панкреатодуоденектомії. Тривалість курсу лікування пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози в ранньому післяопераційному періоді препаратами аналогами соматостатину, базувалася на лабораторних даних рівня амілази сироватки крові та складала від 3 до 5 діб. Покази до призначення даних препаратів у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, оцінювали індивідуально, в залежності від інтраопераційних даних рівня фіброзу та кількості ацинарних клітин паренхіми підшлункової залози та способом формування

панкреатоєюноанастомозу. Призначення препаратів аналогів соматостатину, у пацієнтів з зовнішньою панкреатичною норицею в післяопераційному періоді проводили згідно ступеню тяжкості панкреатичної нориці з метою зменшення дебіту соку підшлункової залози. Важливим фактором успішного та менш тривалого лікування панкреатичної нориці була адекватна санація нориці розчинами антисептиків.

З метою зменшення кількості інтраопераційної крововтрати та покращення перебігу післяопераційного періоду, ми розробили та впровадили в практику метод виконання панкреатодуоденектомії з першочерговим доступом до судин портomezентеріальної осі та лігуванням верхніх та нижніх задніх панкреатодуоденальних аркад. Даний технічний прийом дозволяє зменшити інтраопераційну крововтрату, прискорити виконання мобілізації зв'язки гачкоподібного відростка та на початковому етапі хірургічної експлорації визначити статус резектабельності протокової аденокарциноми головки підшлункової залози. За запропонованим способом ми виконали панкреатодуоденектомії у 39 (76,5%) пацієнтів основної групи. У всіх випадках на даному етапі ми спостерігали мінімальну крововтрату при видаленні панкреатодуоденального комплексу та відмову від інтраопераційної гемотрансфузії. Зважаючи, що найбільш частим ускладненням після панкреатодуоденектомії є панкреатична нориця, яка виникає внаслідок недостатності панкреатоєюноанастомозу, що доводять результати нашої роботи та підтверджено даними сучасних досліджень. Ми розробили новий інтраопераційний діагностично-технічний алгоритм, що впливає на спосіб формування панкреатоєюноанастомозу в залежності від ступеню фіброзу та кількості ацинарних клітин паренхіми підшлункової залози. За запропонованим алгоритмом прооперовані всі пацієнти основної групи дослідження. Це дозволило достовірно скоротити частоту виникнення панкреатичної нориці та ступінь її важкості.

Таким чином проведене дослідження найближчих результатів хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози основної групи та групи порівняння, вказує на відсутність специфічних особливостей частоти та якісного складу післяопераційних ускладнень у пацієнтів яким

панкреатодуоденектомія доповнена судинними резекціями та розширеною лімфонеїродисекцією в порівнянні зі стандартною методикою.

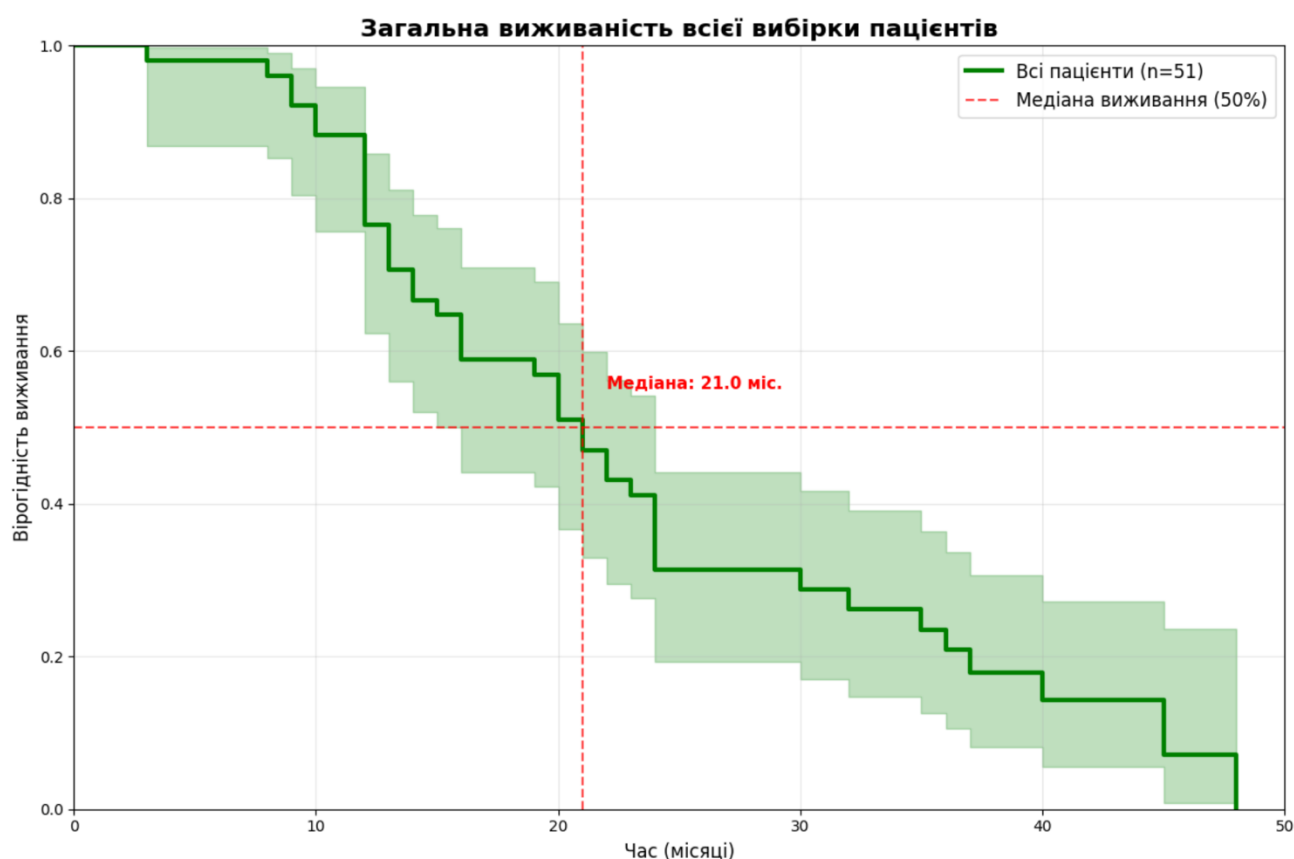
### **6.3 Віддалені результати лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози**

В роботі оцінені віддалені результати лікування 51 хворого на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, які пройшли хірургічне лікування та наступну ад'юванту поліхіміотерапію з різною кількістю курсів, що склало 52,0% від усіх пацієнтів включених в дослідження. Вихідними показниками оцінки віддалених результатів лікування були загальна виживаність пацієнтів в різні терміни після оперативного лікування. Середній термін оцінки віддалених результатів серед обох груп дослідження склав 21,9 (3-48) міс. Максимальний термін спостереження був відмічений в основній групі дослідження у пацієнтки з протоковим раком головки підшлункової залози, яка була прооперована в 2021 році, виконана панкреатодуоденектомія резекцією ВБВ, тотальною мезопанкреатектомією та судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією, пацієнтка регулярно проходить обстеження в клініці нашого центру, стан пацієнтки задовільний, ознак рецидиву захворювання не виявлено. Мінімальний термін спостереження склав 3 місяці у пацієнта групи порівняння, на момент оцінки результатів пацієнт живий, без ознак прогресії захворювання.

Ми провели оцінку специфічної виживаності (пов'язаної з основним захворюванням) хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазією ВБВ/ВВ та залученням судинних країв резекції за методом Kaplan-Meier. Інші види лікування, що отримували пацієнти, хіміотерапію, променеву терапію, таргетну терапію в даному дослідженні при оцінці віддалених результатів не враховували, внаслідок призначення різних ліній хіміотерапевтичних засобів та їх змін при діагностиці пролонгації основного захворювання.

Загальна специфічна виживаність всіх пацієнтів з протоковим раком підшлункової залози представлена на рисунку 6.2. Медіана загальної виживаності всіх пацієнтів склала 21,0 міс. 1-річна виживаність склала 66,7%, тоді як 3-річна виживаність 25,5%. П'ятирічна виживаність в нашому дослідженні не була досягнута.

Рисунок 6.2. Загальна специфічна виживаність пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози (за Kaplan-Meier)



Враховуючи ключові відмінності в патоморфологічній характеристиці, об'ємі та радикальності оперативного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазією ВБВ/ВВ та залученням судинних країв резекції оцінку віддалених результатів в даних групах проведено окремо.

За даними багатьох досліджень R1 статус резекції має ключовий вплив на загальну виживаність у пацієнтів на протокову аденокарциному підшлункової залози. Проте, неоднозначні дослідження провідних панкреатологічних центрів з приводу відсутності чіткої можливості визначити розповсюдженість протокового раку підшлункової за рахунок широкодисперсності пухлинного росту, що доведено і нашими дослідженнями вище спонукають до оцінки загальної виживаності у пацієнтів з розширеними оперативними втручаннями для визначення їх переваг.

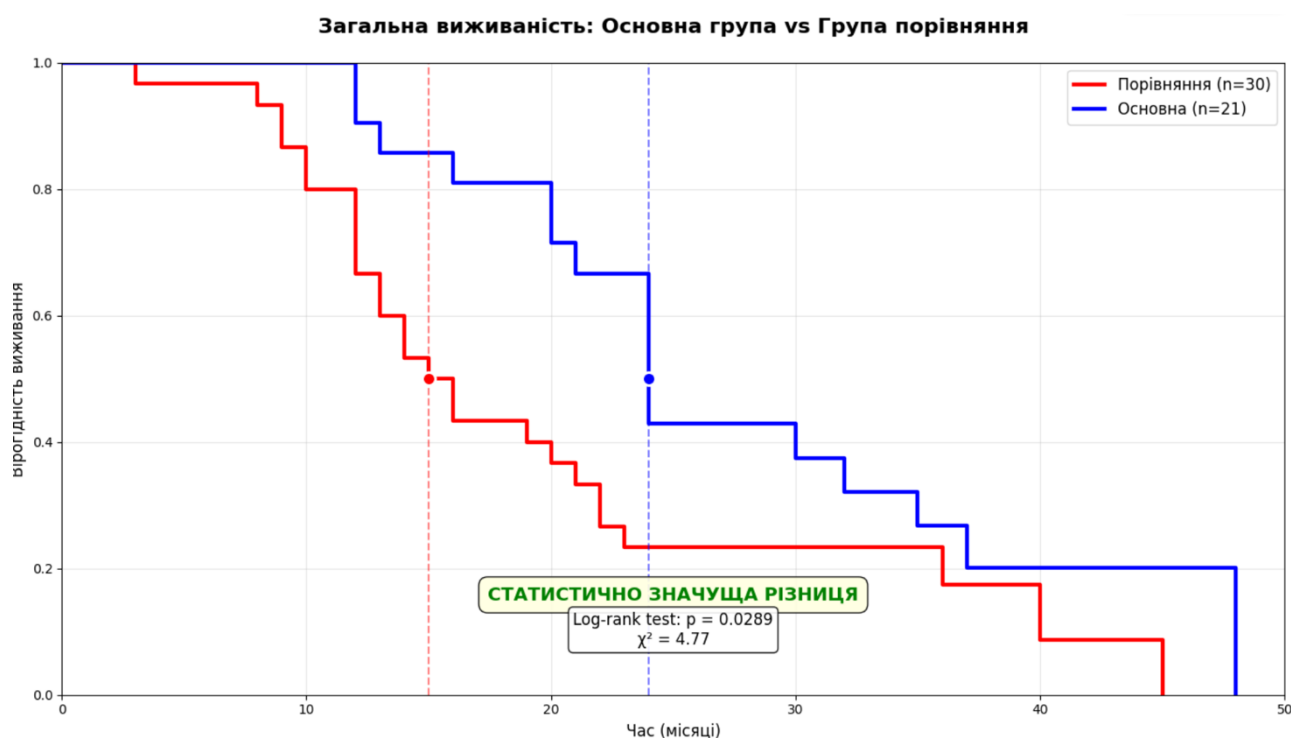
Результати лікування пацієнтів основної групи були оцінені в 21 хворого. В нашому дослідженні, за результатами аналізу оцінки специфічної виживаності за методом Kaplan-Meier, у пацієнтів яким стандартна панкреатодуоденектомія була доповнена венозною резекцією та судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією

однорічна виживаність склала 85,7% випадків, трьохрічна – 38,1% хворих. Медіана виживання склала 24 (95%ДІ 20,0-40,0) міс.

Результати лікування пацієнтів групи порівняння були оцінені у 30 хворих. Розрахункова медіана виживаності у пацієнтів з позитивними судинними краями резекції склала 15 (95%ДІ 12,0-20,0) місяців, загальна однорічна виживаність склала 63,3% випадків, трьохрічна – 16,7% хворих.

Слід зазначити, що пацієнти основної групи дослідження з розширеною панкреатодуоденектомією мають майже вдвічі довшу медіану виживаності порівняно з пацієнтами, у яких залишилися позитивні судинні краї резекції. Відмічається різке зниження загальної виживаності у пацієнтів групи порівняння на границі 30-36 місяців. За результатами статистичного аналізу Log Rank test було встановлено достовірно вищу загальну виживаність у пацієнтів основної групи дослідження,  $\chi^2 = 4,77$ ,  $p = 0,0289$ . Відповідно до проведеного аналізу побудовано графічну модель загальної виживаності в залежності від групи дослідження.

Рисунок 6.3 Загальна виживаність пацієнтів основної групи та групи порівняння (за Kaplan-Meier)



За даними проведеного дослідження, ми визначили, що хворі на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазіє ВБВ/ВВ та залученням

судинних країв резекції мають досить низький показник загальної специфічної виживаності, що значно нижчий, ніж при інших пухлинах підшлункової залози. Віддалені результати більш сприятливі у хворих яким проведено радикальне оперативне лікування в об'ємі R0.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протокова аденокарцинома підшлункової залози відноситься до пухлин епітеліального фенотипу, що виникають з клітин протокової системи підшлункової залози на фоні накопичення генетичних мутацій та хронічного запалення [12, 21, 82]. За даними різних джерел протоковий рак підшлункової залози майже у 80% випадків вражає правий анатомохірургічний сегмент підшлункової залози. За даними міжнародного агентства з питань захворюваності на рак GLOBOCAN та за оцінками смертності передбачається, що захворюваність та смертність від протокової аденокарциноми незабаром перевершить рак молочної залози та стане третьої по причині смертності серед онкологічної патології в світі [13].

Показник середньої виживаності хворих на протоковий рак підшлункової залози після проведення хірургічного лікування з наступною адьювантною хіміотерапією, за різними даними, не перевищує 40 місяців, а п'ятирічна виживаність не перевищує 30% [24, 27].

Агресивний характер захворювання разом з тенденцією до тривалого безсимптомного перебігу призводять до пізньої діагностики хвороби. Більшість вперше діагностованих випадків протокового раку головки підшлункової залози вже мають протипокази до радикального хірургічного лікування за рахунок наявності вогнищ вторинного ураження та/або інвазію магістральних судин, відсоток таких хворих за даними світової досягає 80% [3, 31, 142].

За останнє десятиліття все більше уваги приділяється статусу судинного краю резекції у пацієнтів, що прооперовані з приводу протокової аденокарциноми підшлункової залози. Збільшення кількості опублікованих досліджень на дану тему вказує на клінічну значимість фактору негативного краю резекції, як важливого прогностичного критерію хірургічного лікування. Проте, не всі дослідження оцінюють вплив даного фактору на віддалені результати. Оцінка патологічного краю резекції ПЗ має відмінності між центрами в яких проведені дослідження, що призводить до значних розбіжностей між результатами [61, 87, 102].

Визначення ступеня резектабельності пухлин головки підшлункової залози на передопераційному етапі є ключовим етапом діагностичного алгоритму та залежить



від залучення в процес магістральних судин печінки та судин портomesентеріальної осі [5, 64]. Складна судинна анатомія, що спричинена ембріологічним розвитком зв'язки гачкоподібного відростка, також відомого, як мезопанкреас, та розповсюдженість пухлинного процесу правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози, у значній кількості випадків зумовлюють позитивні судинні краї резекції за результатами планового патоморфологічного дослідження препарату [65, 98].

Для досягнення радикальності оперативного лікування стає необхідним виконання резекції ВБВ/ВВ при підозрі наявності судинної інвазії. Останні дослідження доводять, що резекція венозного стовбуру портomesентеріальної осі у хворих на гранично-резектабельні пухлини головки підшлункової залози дозволяє досягти негативного венозного краю резекції і покращує загальну виживаність та віддалені результати лікування. Частота позитивного судинного краю після венозної резекції, за даними літератури залишається високою і складає 20-30%, а наявність пухлинної інфільтрації судинної стінки асоціюється з несприятливим прогнозом. Такі неоднозначні дані спонукають до впровадження більш надійних діагностичних критеріїв судинної інвазії для можливості планування оперативного лікування в об'ємі R0 [81, 94, 107].

Все вищезазначене обумовлює актуальність проблеми діагностики та лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин та вказує на необхідність розробки та впровадження сучасного діагностичного алгоритму у даних пацієнтів, розробки нових методів хірургічного лікування та стандартизації показів до їх виконання, що дасть змогу максимально оптимізувати діагностично-лікувальну тактику пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози, покращити найближчі та віддалені результати лікування. Артеріальна інвазія не розглядається за рахунок включення даних пацієнтів у групу не операбельних випадків.

На основі вищезазначеного була сформована мета нашого дослідження, покращення результатів хірургічного лікування хворих на пухлини головки підшлункової залози із залученням магістральних судин шляхом підвищення

ефективності діагностики та розробки показів до конкретного методу лікування з урахуванням біологічних властивостей пухлини (агресивність та інвазивність).

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження.

1. Визначити частоту, тип та ступінь судинної інвазії у хворих на протокову аденокарциному головки ПЗ, дослідити їх вплив на операбельність пухлини.
2. Провести аналіз діагностичних критеріїв інвазії судинної стінки пухлинами головки ПЗ, розробити нові та удосконалити існуючі.
3. Дослідити значення гістологічних та імуногістохімічних маркерів, що впливають на інвазивність та ступінь агресивності протокової аденокарциноми головки ПЗ.
4. Розробити покази для вибору методу лікування хворих на протокову аденокарциному головки ПЗ з інвазією магістральних судин, з урахуванням типу і ступеню інвазії, та біологічних властивостей пухлини (інвазивність та агресивність пухлини).
5. Довести ефективність запропонованої тактики шляхом порівняльного аналізу результатів лікування хворих основної групи та групи порівняння.

В основу роботи покладений досвід лікування 98 хворих на протокову аденокарциномою головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин та залученням судинних країв резекції, що знаходилися на лікуванні в Національному науковому центрі хірургії та трансплантології за період з січня 2019 року по січень 2024 рр. Основну групу склали 51 хворий, яким стандартна панкреатодуоденектомія була доповнена резекцією ВБВ/ВВ та розширеною мезопанкреатектомією, групу порівняння склали 47 хворих, що прооперовані в об'ємі панкреатодуоденектомія за стандартною методикою та після планового патоморфологічного дослідження мали позитивні судинні краї резекції.

За гендерною ознакою переважали чоловіки – 52 (53,1%), та жінки – 46 (46,9%) хворих відповідно, в віці від 39 до 81 років. Супутня патологія у хворих на протоковий рак головки підшлункової залози була виявлена у 47 (48,0%) пацієнтів обох груп дослідження. Наявність супутньої патології зумовлювала, як тяжкість стану пацієнта, так і, в деяких випадках, впливала на лікувальну тактику.

Проведений аналіз вікового складу досліджуваних пацієнтів показав, що переважна більшість – 70 осіб (71,4%) – були працездатного віку, що підтверджує соціальну значимість даної патології.

Крім загальноприйнятих лабораторних обстежень при підозрі на утворення головки підшлункової залози визначали концентрацію СА 19-9 сироватки крові. Проведений порівняльний аналіз підвищення сироваткового рівню СА 19-9 між групами порівняння, довів що за даним показником групи були репрезентативні. Середній рівень СА 19-9 склав 345,6 Од/мл для основної групи дослідження та 357,1 Од/мл в групі порівняння. Відмічені деякі обмеження з приводи діагностичних якостей даного показника у пацієнтів із холангітом та обтураційною жовтяницею, без втрати його прогностичної цінності.

Діагностичний план інструментального обстеження варіював в залежності від можливості виявлення пухлини та ідентифікації судинної інвазії. Основним скринінговим методом обстеження при всіх пухлинах підшлункової залози є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, що було виконано у 100% пацієнтів. За даними літератури чутливість трансабдомінальної ультрасонографії для діагностики пухлин головки підшлункової залози складає 70-80%, що в більшості випадків залежить від розміру пухлин та наявності вторинних ознак, таких як, блок протокової системи печінки та підшлункової залози. В нашому дослідженні чутливість транскутанної ультрасонографії склала 76,5%.

Найбільш точним для діагностики пухлин головки підшлункової залози є МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням. Для оцінки розповсюдженості пухлинного процесу, а також виключення віддаленого вторинного ураження МСКТ ОЧП та ОГК з в/в контрастуванням була проведена у 100% пацієнтів. Чутливість до діагностики пухлин головки підшлункової залози склала 96,9%.

Групу додаткових методів обстеження склали: МРТ ОЧП з в/в контрастуванням, ЕУС, Дуоденоскопія та Доплерографія портальної системи. МРТ ОЧП з в/в контрастуванням виконано у 35,4% пацієнтів. Діагноз пухлини головки підшлункової залози вдалося встановити у 100% випадків. МРТ ОЧП не являється специфічним для діагностики пухлин головки підшлункової залози, однак використання даного методу дало змогу виключити вторинне ураження печінки у 5

(5,1%) хворих, що мали підозру на метастази за даними інших інструментальних досліджень. У всіх пацієнтів була отримана чітка візуалізація протокової системи печінки та підшлункової залози та її відношення до пухлини. Чутливість до виявлення судинної інвазії склала 58,8%, що порівняно нижче, ніж за даними МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням. Даний метод ми розглядаємо, як додатковий та необхідний у випадках диференційної діагностики та виключення вторинного ураження.

За допомогою дуоденоскопії за непрямыми та прямими ознаками пухлину головки підшлункової залози діагностовано у 17 (68,0%) пацієнтів.

Серед інших інструментальних методів дослідження у хворих з підозрою на інвазію ВБВ/ВВ було проведено доплерографію судин порто-мезентеріальної осі у 24 (25,0%) пацієнтів. У 24 (96,0%) пацієнтів було діагностовано порушення венозної прохідності у вигляді зниження швидкості кровотоку, що дозволяло запідозрити судинну інвазію. Результати дослідження дали змогу оцінити прохідність та швидкість кровотоку в портальній системі, визначити компресію або інвазію стінки судини. Такі результати враховувалися для планування судинної резекції та реконструкції, можливості відновлення достатнього рівня відтоку до системи ВВ та печінкового кровотоку. Отримані результати було підтверджено інтраопераційно.

Пацієнтам, що мали підозру на місцево-розповсюджений процес з метою визначення ступеня та характеру інвазії ВБВ/ВВ обстеження доповнювали ендоскопічною ультрасонографією. За рахунок безпосередньої близькості УЗ-датчика до головки підшлункової залози даний метод дає можливість чітко візуалізувати анатомічні структури периампулярної зони та розміщення новоутворення. Дослідження виконано 18 (18,8%), у всіх випадках підтверджено діагностичні дані з приводу пухлинного утворення головки підшлункової залози, а венозну інвазію діагностовано у 15 (83,3%). Отже, чутливість методу до діагностики пухлин головки підшлункової залози 100%, а чутливість методу до верифікації судинної інвазії 83,3%.

Однією з основних задач нашої роботи було визначення периопераційної можливості проведення радикальної панкреатодуоденектомії в об'ємі R0. За даними різних джерел у пацієнтів з гранично-резектабельними формами протокового раку

головки підшлункової залози рівень позитивних судинних країв резекції після проведеного оперативного лікування сягає 60% випадків.

Для визначення можливості радикального хірургічного лікування в дослідженні окремо оцінювали судинну інвазію за даними МСКТ ОЧП із в/в контрастуванням. З метою покращення чутливості МСКТ ОЧП з в/в контрастуванням до визначення судинної інвазії нами розроблено додаткові критерії інвазії ВБВ/ВВ, які було включено в наше дослідження.

Для оцінки чутливості та точності критеріїв судинної інвазії проведено порівняльний аналіз передопераційної КТ – діагностики за розробленими критеріями та стандартним діагностичним методом, що базується на визначенні ступеню окружності пухлинного контакту. Оцінку здійснено за результатами планового патоморфологічного дослідженням. Розроблені критерії мали більшу діагностичну цінність, що підтверджено статистично –  $\chi^2 = 6,538$ ,  $p = 0,010559$ .

Головною метою нашої роботи являється проведення оперативного лікування у хворих на пухлини головки підшлункової залози з підозрою на інвазію ВБВ/ВВ в межах здорових тканин в об'ємі R 0, тому задачею передопераційного обстеження була діагностика інвазії судин порто-мезентеріальної осі та визначення ступеня і характеру розповсюдженості процесу. За розробленими критеріями судинної інвазії та проведеним ретроспективним порівняльним оцінці результатів лікування хворих основної та групи порівняння достовірно вдалося на доопераційному етапі діагностувати патологічні зміни в судинній стінці та збільшити відсоток радикально прооперованих хворих – R0 – 41 (80,4%).

Основним методом лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, як і при всій онкологічній патології підшлункової залози, є хірургічний. Враховуючи агресивні біологічні властивості та високий ступінь інвазивних властивостей даної форми раку, мова іде про максимально можливу радикальну резекцію головки підшлункової залози.

Після встановлення діагнозу пухлини головки підшлункової залози за запропонованим діагностичним алгоритмом першочергово проводилося стадіювання пухлинного процесу та виключення віддаленого вторинного ураження. Ключовим етапом вирішення питання про виконання панкреатодуоденектомії стало визначення

можливості проведення радикальної резекції в об'ємі R0. В ході планування хірургічного лікування, хворі на місцево-розповсюджені форми протокового раку головки підшлункової залози проходили доопераційну підготовку, що мала свої особливості.

Для досягнення поставлених задач усім пацієнтам нашого дослідження проводилася корекція порушень систем гемостазу та метаболічних процесів, що були спровоковані, як основним захворюванням і його ускладненнями, а також супутніми патологіями.

Об'єм та тривалість доопераційної терапії визначався тяжкістю та давністю основного захворювання, а також ступенем та характером ускладнень, що призвели до порушення функцій організму.

Основні ускладнення у пацієнтів з даною патологією стосувалися розповсюдження пухлинного росту на прилеглі органи та структури. Найбільш частим ускладненням, яке впливало на передопераційну підготовку була наявність обтураційної жовтяниці, що була діагностована у 75 (76,5%) випадків.

Вибір методу декомпресії жовчних протоків залежав від подальшого діагностично-лікувального алгоритму. У випадку планування радикального резекційного втручання перевагу надавали черезшкірно черезпечінковій холангіостомії, що виконувалася під контролем УЗД. Такий метод декомпресії склав 60,9% випадків у пацієнтів, що потребували першочергового дренивання біліарного дерева.

Серед двох груп дослідження основним резекційним методом була операція Whipple, що склала – 46 (46,9%). Предметом вибору в нашому дослідженні є пілорусзберігаюча панкреатодуоденектомія у випадку відсутності розповсюдження пухлинного процесу на праві шлунково-чепцеві судини, такий варіант панкреатодуоденектомії склав - 45 (45,9%). Великий відсоток хворих склали пацієнти з топічною локалізацією пухлин правого анатоμο-хірургічного сегменту в перешийку підшлункової залози, що потребувало проведення трансекції паренхіми підшлункової залози дистальніше, ніж при стандартній методиці – на рівні відходження селезінкової артерії від черевного стовбуру (WATSA – Whipple at the splenic artery) – 20 (20,4%). Однак, у випадку розповсюдження пухлинного процесу

до тіла та хвоста залози або наявності дисплазії важкого ступеня (PanIN - 3) та інвазивних форм аденокарциноми на фоні попереднього IPMN центрального типу, доводилося проводити тотальну панкреатодуоденоспленектомію, що склала – 7 (7,2%) випадків.

Основною метою нашого дослідження було покращення результатів хірургічного лікування хворих на місцево-розповсюджені форми протокової аденокарциноми головки підшлункової залози. Для досягнення поставлених задач на основі проведених досліджень визначено чіткі анатоμο-ембріологічні межі правого анатоμο-хірургічного сегменту підшлункової залози.

Розроблена методика розширеної панкреатодуоденектомії з резекцією ВБВ/ВВ, тотальною мезопанкреатектомією та розширеною судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією забезпечувала видалення панкреатодуоденального комплексу en block разом з редукованою брижею вентрального зачатку примітивної кишки, системою лімфовідтоку та зон вегетативної іннервації в межах ембріональної закладки анатомічних границь правого анатоμο-хірургічного сегменту підшлункової залози. За рахунок імплементації даного хірургічного методу було досягнуто статусу R0 у 43 (84,3%) пацієнтів. Пухлинну інвазію в стінку ВБВ/ВВ діагностовано у 43 (84,3%) випадках, розповсюдження пухлинного процесу на структури мезопанкреатичної зв'язки з наявністю периневральної інвазії зон вегетативної іннервації встановлено у 42 (82,4%) хворих основної групи дослідження. Виявлено, що найбільш поширеною зоною периневральної інвазії є Pancreatic head plexus II, що розміщується вздовж латерального краю ВБА. Ураження Pancreatic head plexus II діагностовано у 31 (60,8%) випадку, в той час ураження Pancreatic head plexus I та Plexus SMA склало 24 (47,1%) та 19 (37,3%) випадків відповідно, що наочно демонструє необхідність систематичного видалення структур мезопанкреас у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин.

Характер венозних резекції представлений тангенціальною 26 (51,0%) та циркулярною 25 (49,0%) випадків відповідно. В основній групі дослідження використано всі методи портопластики, що представлені за даними International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Проведено порівняльний аналіз способів

венозних резекцій та визначено основні фактори вибору конкретного методу резекції. Хірургія панкреатобіліарної зони дуже варіабельна та залежить від конкретної клінічної ситуації та особливостей судинної анатомії, як описано в клінічному випадку, проте визначено основні фактори, що спонукають до виконання циркулярних венозних резекцій, а саме: окружність інвазії  $> 180^\circ$  та протяжність інвазії  $> 25$  мм.

Вперше в Україні запропоновано метод резекції та пластики портоспленомезентеріального конфлюенсу зі збереженням всіх магістральних венозних притоків, що було виконано у 2 (4,0%) випадках.

Аналіз топічної локалізації пухлинного процесу та розміру первинного вогнища протокової аденокарциноми свідчить на користь порівняно меншого розміру пухлини у випадку «несприятливого» топографічного розміщення пухлини. Середній розмір пухлини гачкоподібного відростка та перешийку склав 2,4 см і 3,3 см відповідно, в той час, як пухлини головки підшлункової залози мали середній розмір 3,9 см. Результати проведеного аналізу корелюють з міжнародними дослідженнями та вказують на важливість визначення топічної локалізації протокової аденокарциноми для оцінки ступеню поширеності на судини портomezентеріальної осі [143].

Вищезгадане має важливе значення на етапі планування оперативного лікування. У випадку розповсюдження пухлинного процесу на суміжні області тканини правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози до судин портomezентеріальної осі, навіть при незначних об'ємних розмірах пухлини необхідно розглядати розширений варіант оперативного втручання для досягнення мікроскопічно негативних судинних країв резекції.

Обов'язковим етапом обстеження пацієнтів з НЕП ПЗ, з метою встановлення остаточного діагнозу, стратифікації пухлин за сучасною класифікацією та вибору оптимальної тактики лікування, є патоморфологічне дослідження пухлини. Критеріями для встановлення морфологічного діагнозу були узагальнені результати макроскопічного, мікроскопічного, гістологічного та імуногістохімічного дослідження.



За рахунок складної анатомічної структури панкреатобіліарної зони протокова аденокарцинома має високу частоту інвазії у суміжні органи та структури. У 82 (83,7%) випадків пухлини головки підшлункової залози мали інвазію та викликали стеноз інтрапанкреатичного відділу ЗЖП і ГПП та дилатації їх проксимальної та дистальної частини відповідно. Інші локалізації інвазії склали: ВСДК – 34,7%, медіальну стінку ДПК – 52,0%, заочеревинну клітковину – 24,5%, брижу попереково-ободової кишки – 9,2%, а також судини портomesентеріальної осі – 100% випадків. Результати макроскопічного дослідження підтверджують дані світової літератури та свідчать про несприятливу топографічну локалізацію всіх пухлин панкреатобіліарної зони за рахунок контактного розміщення численних анатомічних структур та магістральних судин, що формує складну панкреатобіліарну зону в процесі ембріогенезу.

Результати досліджень провідних панкреатологічних центрів свідчать не лише про несприятливу топографічну локалізацію протокової аденокарциноми головки підшлункової залози, а і за високий ступінь інвазивності та агресивну біологічну складову даного виду пухлин, що має характерні відмінності від інших форм раку епітеліального фенотипу. Нами проведено мікроскопічний аналіз чистоти зрізів панкреатодуоденального комплексу та оцінку периневральної та лімфаскулярної інвазії. Отримані результати периневральної інвазії, що була діагностована у 92,9% випадків, свідчать про високий ступінь специфічної інвазивності даної форми раку. Більшість пухлин мали високий або помірний ступінь диференціації, що склали 91,8%, пухлини низького ступеню диференціації G3/G4 склали 8,2% та не мали принципових відмінностей за характером інвазивного росту.

Окремо проведено мікроскопічну оцінку інвазивного краю пухлинного росту по групах. В основній групі дослідженні за інвазивний край було взято стінку ВБВ/ВВ, в групі дослідження оцінено судинний край резекції. За даними планового патоморфологічного дослідження, наявність пухлинних клітин у стінці резектованої вени від адвентиції до формування інтравенозного росту виявлено у 84,3% випадків. В групі порівняння позитивний венозний край склав 100% випадків, артеріальний – 68,1% відповідно.

На мікроскопічному рівні по інвазивному краю пухлини діагностовано широкодисперсний пухлинний ріст у вигляді кластерів пухлинних клітин від 3-5 штук (пухлинні брунькування), що поширюються вздовж нервових та судинних структур, що обумовлює високу частоту позитивних судинних країв резекції. За даним деяких авторів протокова аденокарцинома підшлункової залози має ключові відмінності інвазивного поширення від інших злоякісних абдомінальних пухлин епітеліального фенотипу. На інвазивному фронті пухлинні клітини розміщуються на значній відстані одна від одної. Взята за основу чистота країв резекції в 1 мм аденокарциноми колоректальної локалізації може бути недостатньою для істинного визначення чистоти краю резекції [81].

Пухлинне брунькування різного ступеню вираженості було виявлено у 100% випадків. Для встановлення ступеню інвазивності пухлинного росту окремо проведено оцінку ЕМП за рахунок імуногістохімічного аналізу на предмет зниження експресії маркерів епітеліального фенотипу кластерами пухлинних клітин. Виявлено зниження експресії E-cadherin та Pancytokeratin у 72,5% та 81,7% випадків відповідно.

Отримані дані зниження епітеліальних маркерів обґрунтовують фенотипові мезенхімальні зміни клітин протокової аденокарциноми для набуття властивостей до швидкого поширення, інвазивного росту та метастазування.

З метою визначення оптимальної тактики лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазією магістральних судин та залученням судинних країв резекції і оцінки ефективності запропонованих методів діагностики та лікування даних пацієнтів, нами проаналізовано частоту та характер ранніх післяопераційних ускладнень у хворих основної групи, що були проліковані за запропонованим діагностично-лікувальним алгоритмом та пацієнтів групи порівняння.

В результаті аналізу частоти та характеру післяопераційних ускладнень в основній групі та групі порівняння у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, що перенесли хірургічне лікування, ми визначили, що за характером ускладнень обидві групи є репрезентативні. Панкреатодуоденектомія доповнена резекцією ВБВ/ВВ та судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією не

викликала збільшення частоти післяопераційних ускладнень та не відрізнялася за характером даних ускладнень.

Проведено статистичний аналіз частоти виникнення ускладнень вихідних параметрів дослідження. Встановлено, що в проведеному дослідженні пацієнти чоловічої статі мали в 1,73 рази вищий ризик виникнення післяопераційних ускладнень після проведеної панкреатодуоденектомії, проте цей параметр не мав статистичної достовірності,  $p = 0,190$ . Аналогічна ситуація відмічена серед показників віку пацієнтів більше 60 років та розміру пухлини більше 2 см. Дані параметри підвищували ризик виникнення післяопераційних ускладнень в два та півтора рази відповідно та не мали статистичної значимості ( $p = 0,096$ ,  $p = 0,335$ ).

Головними параметрами, що мали статистично достовірний показник впливу на виникнення післяопераційних ускладнень у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози були: крововтрата більше 500 мл ( $p = 0,008$ ), діаметр ГПП менше 3 мм ( $p = 0,005$ ), топічна локалізація пухлини в перешийку та гачкоподібному відростку ( $p = 0,012$ ).

В роботі оцінені віддалені результати лікування 51 хворого на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, які пройшли хірургічне лікування та наступну ад'юванту поліхіміотерапію з різною кількістю курсів, що склало 52,0% від усіх пацієнтів включених в дослідження.

Загальна специфічна виживаність всіх пацієнтів з протоковим раком підшлункової залози представлена на рисунку 6.2. Медіана загальної виживаності всіх пацієнтів склала 21,0 міс. 1-річна виживаність склала 66,7%, тоді як 3-річна виживаність 25,5%. П'ятирічна виживаність в нашому дослідженні не була досягнута.

Враховуючи ключові відмінності в патоморфологічній характеристиці, об'ємі та радикальності оперативного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазією ВБВ/ВВ та залученням судинних країв резекції оцінку віддалених результатів в даних групах проведено окремо.

За даними багатьох досліджень R1 статус резекції має ключовий вплив на загальну виживаність у пацієнтів на протокову аденокарциному підшлункової залози. Проте, неоднозначні дослідження провідних панкреатологічних центрів з приводу відсутності чіткої можливості визначити розповсюдженість протокового раку

підшлункової за рахунок широкодисперсності пухлинного росту, що доведено і нашими дослідженнями вище спонукають до оцінки загальної виживаності у пацієнтів з розширеними оперативними втручаннями для визначення їх переваг.

Слід зазначити, що пацієнти основної групи дослідження з розширеною панкреатодуоденектомією мають майже вдвічі довшу медіану виживаності порівняно з пацієнтами, у яких залишилися позитивні судинні краї резекції. Відмічається різке зниження загальної виживаності у пацієнтів групи порівняння на границі 30-36 місяців. За результатами статистичного аналізу Log Rank test було встановлено достовірно вищу загальну виживаність у пацієнтів основної групи дослідження,  $\chi^2 = 4,77$ ,  $p = 0,0289$ . Відповідно до проведеного аналізу побудовано графічну модель загальної виживаності в залежності від групи дослідження.

За даними проведеного дослідження, ми визначили, що хворі на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з інвазією ВБВ/ВВ та залученням судинних країв резекції мають досить низький показник загальної специфічної виживаності, що значно нижчий, ніж при інших пухлинах підшлункової залози. Віддалені результати більш сприятливі у хворих яким проведено радикальне оперативне лікування в об'ємі R0.

## ВИСНОВКИ.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального наукового завдання покращення результатів хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин шляхом впровадження сучасного діагностичного алгоритму, розробки нових та вдосконалення існуючих методів хірургічного лікування спрямованих на зменшення частоти післяопераційних ускладнень, розширення показань до радикальних оперативних втручань, поліпшення віддалених результатів лікування.

1. Доопераційна діагностика судинної інвазії з визначенням її типу та ступеня дозволяє оцінити операбельність пухлини, визначити об'єм запланованого оперативного втручання та підвищує рівень виконання радикальних операцій при протоковій аденокарциномі головки ПЗ. Чутливість основних діагностичних методів: МСКТ – 74,3%, МРТ – 58,8% та ЕндоУЗД – 84,3%.

2. Використання запропонованих радіологічних критеріїв судинної інвазії, за результатами МСКТ, дозволило підвищити виявлення судинного ураження з 54,1% в групі порівняння до 74,3 % в основній групі дослідження, основну діагностичну цінність склали: краплеподібна ознака – 37,1% та нерівність судинної стінки – 34,2%.

3. Наявність Епітеліально-мезенхімального переходу у 100% пацієнтів групи порівняння по судинному краю резекції ПЗ та основної групи в стінці резектованої вени, вказує на високу інвазивність даних пухлин та необхідність виконання судинних резекцій та мезопанкреатектомії для досягнення R0-статусу у пацієнтів з місцеворозповсюдженими формами протокової аденокарциноми ПЗ.

4. Розширена панкреатодуоденектомія з резекцією ВБВ/ВВ та мезопанкреатектомією достовірно не збільшує кількість ранніх післяопераційних ускладнень (Основна група – 18 (35,3%) vs. Група порівняння – 20 (52,6%)). Індивідуалізований підхід до вибору формування панкреатоєюноанастомозу, що базується на запропонованій шкалі оцінки

ризиків, дозволив знизити прогнозований ризик ранніх п/о ускладнень в 9,5 разів; OR – 9,58; ДІ – 2,5-36,8.

5. Виконання розширених панкреатодуоденектомій доповнених венозними резекціями та розширеною мезопанкреатектомією дозволили досягти негативних судинних країв резекції та радикальності (R0 резекцію) оперативного лікування у 84,3% пацієнтів основної групи дослідження.

6. Використання запропонованої діагностично-лікувальної тактики, що базується на доопераційному визначенні інвазії судинної стінки, виконання розширеної панкреатодуоденектомії з резекцією ВБВ/ВВ, мезопанкреатектомією та розширеною судинно-орієнтованою лімфонеуродисекцією дозволила збільшити загальну трьохрічну виживаність хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин з 16,7% до 38,1%,  $p = 0,0289$ .

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

1. Hepatobiliary and pancreatic surgery Rowan W. Parks 6th edition © 2019, Elsevier Limited. All rights reserved..
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394–424.
3. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:699–708.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7–34.
5. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. Arch Intern Med 1996;156:2255–2260.
6. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. Br J Cancer 2005;92:426–429.
7. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population based cohorts. Br J Cancer 2005;93:1310–1315.
8. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am J Epidemiol 2009;170:403–413.
9. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2016;22:9694–9705.
10. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, et al. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. Bull World Health Organ 2005;83:171–177.
11. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta Oncol Stockh Swed 2016;55:1158–1160.
12. VLADISLAV BRASOVEANU, DRAGOS ROMANESCU, ION BARBU, IRINA BALESCU and NICOLAE BACALBASA Pancreatectomy With

## Arterial and Portal Vein Reconstruction for Locally Advanced Pancreatic Cancer – A Case Report and Literature Review

13. Кательницкий И.И., Кательницкая О.В. Роль сосудистых реконструкций в хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019273385-392>

14. Child C.G., Holswade G.R., McClure R.D., et al. Pancreaticoduodenectomy with resection of the portal vein in the Macaca mulatta monkey and in man // Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1952. Vol. 94, №1. P. 31-45.

15. Review of radiological classifications of pancreatic cancer with peripancreatic vessel invasion: are new grading criteria required?

Shen et al. Cancer Imaging (2017) 17:14 DOI 10.1186/s40644-017-0115-7

16. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(2):170–5.

17. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: signs of vascular invasion determined by multi-detector row CT. Br J Radiol. 2006; 79(947):880–7.

18. Marinelli T, Filippone A, Tavano F, et al. A tumour score with multidetector spiral CT for venous infiltration in pancreatic cancer: influence on borderline resectable. Radiol Med. 2014;119(5):334–42.

19. Klauss M, Mohr A, von Tengg-Koblig H, et al. A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. Pancreatology. 2008;8(2):204–10.

20. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(8):1083–93.

21. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(4):821–6.



22. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography of pancreatic carcinoma: part 2, evaluation of venous involvement. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(4):833–6.
23. Lepanto L, Arzoumanian Y, Gianfelice D, et al. Helical CT with CT angiography in assessing periampullary neoplasms: identification of vascular invasion. *Radiology.* 2002;222(2):347–52.
24. O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, Fernandez-del CC, Warshaw AL, Mueller PR. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(6):1513–8.
25. Loyer EM, David CL, Dubrow RA, Evans DB, Charnsangavej C. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging.* 1996;21(3):202–6.
26. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreaticphase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(6):1439–43.
27. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2; 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) [accessed 21 April 2015].
28. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA et al.; International Study Group of Pancreatic Surgery. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155: 977–988.
29. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S et al.; UK Vascular Resection in Pancreatic Cancer Study Group. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 401–411.

30. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935–949.
31. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 300–309.
32. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001; 182: 120–129.
33. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003; 186: 149–153.
34. Shibata C, Kobari M, Tsuchiya T, Arai K, Anzai R, Takahashi M et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric–portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas. *World J Surg* 2001; 25: 1002–1005.
35. Adham M, Mirza DF, Chapuis F, Mayer AD, Bramhall SR, Coldham C et al. Results of vascular resections during pancreatectomy from two European centres: an analysis of survival and disease-free survival explicative factors. *HPB* 2006; 8: 465–473.
36. Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer R. Ravikumar, C. Sabin, M. Abu Hilal, A. Al-Hilli, S. Aroori *BJS* 2017; 104: 1539–1548
37. Preoperative prediction of peripancreatic vein invasion by pancreatic head cancer Yi-Nan Shen, Cheng-Xiang Guo, Yao Pan, Yi-Wen Chen. <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0179-z>
38. Tseng JF, Tamm EP, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(2):349–64. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.11.003>.
39. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136

- patients. Ann Surg. 2008;247(2):300–9. doi:<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815aab22>.
40. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(4):884–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1461-z>.
  41. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M. Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection. *Surgery.* 2009;145(4):417–25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.12.009>.
  42. Snyder RA, Prakash LR, Nogueras-Gonzalez GM, Kim MP, Aloia TA, Vauthey JN et al. Vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Patency rates and outcomes associated with thrombosis. *Journal of surgical oncology.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.25067>.
  43. Wang J, Estrella JS, Peng L, Rashid A, Varadhachary GR, Wang H et al. Histologic tumor involvement of superior mesenteric vein/portal vein predicts poor prognosis in patients with stage II pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer.* 2012;118(15):3801–11. doi:<https://doi.org/10.1002/cncr.26717>.
  44. Roch AM, House MG, Cioffi J, Ceppa EP, Zyromski NJ, Nakeeb A et al. Significance of Portal Vein Invasion and Extent of Invasion in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(3):479–87; discussion 87. doi:<https://doi.org/10.1007/s11605-015-3005-y>.
  45. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery.* 2009;146(5):869–81. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.04.029>.
  46. Tran Cao HS, Balachandran A, Wang H, Nogueras-Gonzalez GM, Bailey CE, Lee JE et al. Radiographic tumor-vein interface as a predictor of intraoperative, pathologic, and oncologic outcomes in resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(2):269–78; discussion 78. doi:<https://doi.org/10.1007/s11605-013-2374-3>.

47. Addeo P, Velten M, Averous G, Faitot F, Nguimpi-Tambou M, Nappo G et al. Prognostic value of venous invasion in resected T3 pancreatic adenocarcinoma: Depth of invasion matters. *Surgery*. 2017;162(2):264–74. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.008>.
48. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2541–56. doi:<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5553>.
49. Katz MH, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Evans DB. Anatomy of the superior mesenteric vein with special reference to the surgical management of first-order branch involvement at pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2008;248(6):1098–102. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818730f0>.
50. Pancreatic resection for cancer—the Heidelberg technique Martin Schneider & Oliver Strobel & Thilo Hackert & Markus W. Büchler Received: 26 September 2019 /Accepted: 4 November 2019# Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019
51. Surgical management and pathological assessment of pancreatoduodenectomy with venous resection: an international survey among surgeons and pathologists Jesse V. Groen<sup>1</sup>, Martijn W.J. Stommel<sup>2</sup> <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.015>
52. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7–34.
53. Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, Clary BM, Blazer DG, McCann RL et al. (2012) The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Ann Surg Oncol* 19:4068–4077.
54. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, Gloor B, Carvalho E, Jacobs DO et al. (2013) Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, populationbased trend analysis involving 10,206 patients. *JAMA Surg* 148: 331–338.

55. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY et al. (2015) Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol* 22:1874–1883.
56. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H et al. (2012) Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 255:103–108.
57. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. (2013) Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg* 257:726–730.
58. Wang C, Wu H, Xiong J, Zhou F, Tao J, Liu T et al. (2008) Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic
59. Hruban RH, Gaida MM, Thompson E, Hong SM, Noë M, Brosens LA, et al. Why is pancreatic cancer so deadly? The pathologist's view. *J Pathol.* 2019;248:131–41.
60. Hong SM, Goggins M, Wolfgang CL, Schulick RD, Edil BH, Cameron JL, et al. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:235–41.
61. Yamada M, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, et al. Microscopic venous invasion in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:1043–51.
62. Suenaga M, Fujii T, Kanda M, Takami H, Okumura N, Inokawa Y, et al. Pattern of first recurrent lesions in pancreatic cancer: hepatic relapse is associated with dismal prognosis and portal vein invasion. *Hepatogastroenterology.* 2014;61:1756–61.
63. Hamada Y, Nakayama Y. Aggressive venous invasion in the area of carcinoma correlates with liver metastasis as an index of metastasis for invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology.* 2017;17:951–5.
64. Brabletz T. (2012) To differentiate or not—routes towards metastasis. *Nat Rev Cancer* 12:425–436.

65. Han S-S, Park S-J, Kim SH, Cho SY, Kim Y-K, Kim TH et al. (2012) Clinical significance of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. *Pancreas* 41: 102–106.
66. Brabletz T. (2012) To differentiate or not—routes towards metastasis. *Nat Rev Cancer* 12:425–436.
67. Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, Timme S, Kuehs M, Csanadi A et al. (2014) Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer–host interface. *J Pathol* 234:410–422.
68. Apte MV, Xu Z, Pothula S, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS. (2015) Pancreatic cancer: the microenvironment needs attention too! *Pancreatology* 15(Suppl. 4):S32–S38.
69. Bronsert P, Kohler I, Timme S, Kiefer S, Werner M, Schilling O et al. (2014) Prognostic significance of Zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1) expression in cancer cells and cancer-associated fibroblasts in pancreatic head cancer. *Surgery* 156:97–108.
70. Kohler I, Bronsert P, Timme S, Werner M, Brabletz T, Hopt UT et al. (2015) Detailed analysis of epithelial-mesenchymal transition and tumor budding identifies predictors of long-term survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: EMT in pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 30:78–84.
71. Ha SY, Yeo S-Y, Xuan Y-H, Kim S-H. (2014) The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma. *PloS One* 9:e99955.
72. Murakami Y, Satoi S, Motoi F, Sho M, Kawai M, Matsumoto I et al. (2015) Portal or superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Br J Surg* 102:837–846.
73. Wang F, Gill A, Neale M, Puttaswamy V, Gananadha S, Pavlakis N et al. (2014) Adverse tumor biology associated with mesenterico-portal vein resection influences survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 21:1937–1947.
74. Wellner UF, Krauss T, Csanadi A, Lapshyn H, Bolm L, Timme S et al. (2016) Mesopancreatic stromal clearance defines curative resection of pancreatic head

cancer and can be predicted preoperatively by radiologic parameters: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 95: e2529.

75. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW et al. (2011) Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 254:882–893.

76. Onder TT, Gupta PB, Mani SA, Yang J, Lander ES, Weinberg RA. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res.* 2008;68:3645–54.

77. Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, et al. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10356–61.

78. Ligorio M, Sil S, Malagon-Lopez J, Nieman LT, Misale S, Di Pilato M, et al. Stromal microenvironment shapes the intratumoral architecture of pancreatic. *Cancer Cell.* 2019;178:160–75 e27.

79. Seung-Mo Hong • DongJun Jung• Ashley Kiemen• Matthias M. Gaida5 et al. Three-dimensional visualization of cleared human pancreas cancer reveals that sustained epithelial-to-mesenchymal transition is not required for venous invasion.

80. Hryhoriy Lapshyn, Louisa Bolm, Ilona Kohler, Martin Werner (2016) Histopathological tumor invasion of the mesenterico-portal vein is characterized by aggressive biology and stromal fibroblast activation.

81. Akimasa Nakao The Mesenteric Approach in Pancreatoduodenectomy *Dig Surg* 2016;33:308–313.

82. Tamotsu Kuroki · Susumu Eguchi No-touch isolation techniques for pancreatic cancer *Surg Today* (2017) 47:8–13 DOI 10.1007/s00595-016-1317-5.

83. Kulasinghe A, Perry C, Jovanovic L, Nelson C, Punyadeera C. Circulating tumor cells in metastatic head and neck cancers. *Int J Cancer.* 2015;136:2515–23.

84. 2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.

85. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699–708.

86. Strobel O, Büchler MW. Pancreatic cancer: Clinical practice guidelines - what is the evidence?. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(10):593-594. doi:10.1038/nrclinonc.2016.127

87. Sae-Jin Park<sup>1,2,3</sup> & Siwon Jang<sup>3</sup> & Joon Koo Han<sup>1,2</sup> & Hongbeom Kim<sup>4</sup> & Wooil Kwon<sup>4</sup> & Jin-Young Jang<sup>4</sup> & Kyoung-Bun Lee<sup>5</sup> & Haeryoung Kim<sup>5</sup> & Dong Ho Lee<sup>1,2</sup> Preoperative assessment of the resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma on CT according to the NCCN Guidelines focusing on SMA/SMV branch invasion Received: 15 October 2020 /Revised: 15 February 2021 /Accepted: 26 February 2021 European Society of Radiology 2021

88. Anushka Dongre<sup>1</sup> and Robert A. Weinberg<sup>1,2,3\*</sup> New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer 2020 *MOLECULAR CELL BIOLOGY* <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>

89. В. М. КОПЧАК, М. В. КОСТИЛЄВ, Л. О. ПЕРЕПВА, О. В. ДУВАЛКО, В. В. ХАНЕНКО, Г. Г. ШЕВКОЛЕНКО, С. В. АНДРОНІК, В. І. ТРАЧУК. Хірургічне лікування хворих із місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. DOI 10.11603/2414-4533.2020.1.10737.

90. Stefano Crippa <sup>1</sup>, Ilaria Pergolini <sup>2</sup>, Ammar A Javed <sup>3</sup>, Kim C Honselmann <sup>2</sup>, Matthew J Weiss <sup>3</sup>, Francesca Di Salvo <sup>1</sup>, Richard Burkhart <sup>3</sup>, Giuseppe Zamboni <sup>4</sup>, Giulio Belfiori <sup>1</sup>, Cristina R Ferrone <sup>2</sup>, Corrado Rubini <sup>5</sup>, Jun Yu <sup>3</sup>, Giulia Gasparini <sup>1</sup>, Motaz Qadan <sup>2</sup>, Jin He <sup>3</sup>, Keith D Lillemoe <sup>2</sup>, Carlos Fernandez-Del Castillo <sup>2</sup>, Christopher L Wolfgang <sup>3</sup>, Massimo Falconi <sup>1</sup> . Implications of Perineural Invasion on Disease Recurrence and Survival After Pancreatectomy for Pancreatic Head Ductal Adenocarcinoma *Ann Surg* . 2022 Aug 1;276(2):378-385. doi: 10.1097/SLA.0000000000004464.

91. Eline C. Soer<sup>1</sup>, Caroline S. Verbeke<sup>2,3</sup> Pathology reporting of margin status in locally advanced pancreatic cancer: challenges and uncertainties *Gastrointest Oncol* 2021;12(5):2512-2520.

92. Shuang -Qin Yi, Yuichi Nagakawa, Ke Ren, Yi-Dan Dai, Mingshou Zhang, Jue-Fei Chen, Zhi-Dan Wang, Yoko Miwa, Tao Liu, Xiao-Ming Lu, The mesopancreas and pancreatic head plexus: morphological, developmental, and clinical perspectives



Received: 23 March 2020, Surgical and Radiologic Anatomy  
<https://doi.org/10.1007/s00276-020-02547-y>.

93. KeKe Si, MS, HeShui Wu, MD, PhD, Ming Yang, MD, PhD, YiWan Guo, MS, XiaoHui Zhang, PhD, ChengYu Ding, PhD, Jun Xue, MD, PhD, Ping Han, MD, PhD, Xin Li, MD, PhD, First published online: Dec 21, 2022, Utility of Dark-Blood Dual-Energy CT Images for Predicting Vascular Involvement and R0 Resection in Patients With Pancreatic Cancer, [doi.org/10.2214/AJR.22.28640](https://doi.org/10.2214/AJR.22.28640).

94. Kim M, Kang TW, Cha DI, Kim YK, Kim SH, Jang KT et al (2018) Prediction and clinical implications of portal vein/superior mesenteric vein invasion in patients with resected pancreatic head cancer: the significance of preoperative CT parameters. *Clin Radiol* 73:564–573 <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.01.016> PMID: 29519500.

95. Georgios A. Kaissis Fabian K. Lohöfer<sup>1</sup>, Sebastian Ziegelmayer, Julia Danner<sup>1</sup>, Carsten Jaeger, Rebekka Schirren, Donna Ankerst, Güralp O. Ceyhan, Helmut Friess, Ernst J. Rummeny<sup>1</sup>, Wilko Weichert<sup>4</sup>, Rickmer F. Braren<sup>1</sup> Borderline-resectable pancreatic adenocarcinoma: Contour irregularity of the venous confluence in pre-operative computed tomography predicts histopathological infiltration <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208717> January 2, 2019.

96. V. M. Kopchak, V. P. Shkarban, L. O. Pererva, A. O. Savitskiy, V. O. Kropelnitskiy, I. I. Bylik, Yu. I. Masyuk, V. P. Mihalchevskiy Comparative analysis of surgical treatment of patients with locally advanced tumors right anatomical segment of pancreas DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.7](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.7).

97. Krishna V Menon, Dhanwant Gomez, Andrew M Smith, Alan Anthoney, Caroline S Verbeke Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP) 2012 HPB (Oxford) 2009 Feb;11(1):18-24. doi: 10.1111/j.1477-2574.2008.00013.x.

98. Bolm L, Mueller K, May K, Sondermann S, Petrova E, Lapshyn H, et al. Systematic analysis of accuracy in predicting complete oncological resection in pancreatic cancer patients-proposal of a new simplified borderline resectability definition. *Cancers* 2020;12.

99. Hryhoriy Lapshyn , Theresa Schulte, Stefan Sondermann, Katharina May, Ekaterina Petrova , Kim C. Honselmann, Rüdiger Braun , Sergii Zemskov, Tobias Keck , Ulrich F. Wellner , Dirk Bausch, Louisa Bolm Radiological prediction of portal vein infiltration in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma 2020.

100. Genki Watanabe, Shouichi Satou, Motomu Tanaka, Masashi Momiyama, Kentaro Nakajima, Atsuki Nagao, Hitoshi Satodate, Tamaki Noie Modified Intestinal Derotation Procedure with Reversed Kocherization to Facilitate Mesopancreas Excision During Pancreaticoduodenectomy World Journal of Surgery Volume 47, Issue 6 1 pp. 1562-1569

101. Prakash LR, Wang H, Zhao J, Nogueras-Gonzalez GM, Cloyd JM, Tzeng C-WD, et al. Significance of cancer cells at the vein edge in patients with pancreatic adenocarcinoma following pancreatectomy with vein resection. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract 2020;24:368e79.

102. Tsiotos GG, Ballian N, Michelakos T, Milas F, Ziogou P, Papaioannou D, et al. Portal-mesenteric vein resection in borderline pancreatic cancer; 33 Month survival in patients with good performance status. J Pancreat Cancer 2019;5:43e50.

103. Zhou B, Xu J-W, Cheng Y-G, Gao J-Y, Hu S-Y, Wang L, et al. Early detection of pancreatic cancer: where are we now and where are we going? Int J Cancer 2017;141:231e41.

104. Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. Surg Today. 2016;46(5):583-592.

105. Dan Jiang | Xiaona Fan | Pengfei Li | Yang Zhou | Kaige Chen | Hengzhen Li | Jinshuang Liu | Wenjing Zhang | Yisheng Dai | Ning Sun | Zhiwei Li Prediction scores of postoperative liver metastasis and long-term survival of pancreatic head cancer based on the distance between the mesenteric vessels and tumor, preoperative serum carbohydrate antigen 19-9 level, and lymph node metastasis rate Cancer Medicine. 2022;00:1–15.

106. Seppanen H, Juuti A, Mustonen H, Haapamaki C, Nordling S, Carpelan-Holmstrom M, et al. The results of pancreatic resections and long-term survival for

pancreatic ductal adenocarcinoma: a single-institution experience. Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc 2017;106:54e61.

107. Carl Stephan Leonhardt, Willem Niesen, Eva Kalkum, Rosa Klotz, Thomas Hank, Markus Wolfgang Büchler, Oliver Strobel and Pascal Probst. Prognostic relevance of the revised R status definition in pancreatic cancer: meta-analysis. Oxford University Press on behalf of BJS Society Ltd. 2022. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac010>.

108. Sergio Pedrazzoli. Borderline Resectable, Locally Advanced, and Synchronous or Metachronous Oligometastatic Tumor. J. Clin. Med. 2023, 12, 6461. <https://doi.org/10.3390/jcm12206461>.

109. L.A. Daamen, I.W.J.M. van Goor, T.J. Schouten, G. Dorland, S.R. van Roessel, M.G. Besselink, B.A. Bonsing et al. Microscopic resection margin status in pancreatic ductal adenocarcinoma - A nationwide analysis. European Journal of Surgical Oncology. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.11.145>.

110. В. П. Шкарбан, А. О. Савицький. Оцінка судинної інвазії при пухлинах головки підшлункової залози та її вплив на радикальне оперативне лікування. Український журнал клінічної хірургії. 2024 Липень-Серпень; 91(4):34-40. <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2024.4.34>.

111. Weizheng Ren, MD, PhD, MPH, Dimitrios Xourafas, MD, MPH, MBA, Stanley W. Ashley, MD and Thomas E. Clancy, MD. Predicting Surgical Margins in Patients With Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Resection. The American Surgeon 2021, Vol. 0(0) 1–8 © The Author(s) 2021. <https://doi.org/10.1177/00031348211011129>.

112. Shuang -Qin Yi, Yuichi Nagakawa, Ke Ren, Yi-Dan Dai, Mingshou Zhang, Jue-Fei Chen et al. The mesopancreas and pancreatic head plexus: morphological, developmental, and clinical perspectives. Accepted: 7 August 2020. Springer-Verlag France SAS, part of Springer Nature 2020. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02547-y>.

113. P. Sanjay, K. Takaori, S. Govil, S. V. Shrikhande and J. A. Windsor. ‘Artery-first’ approaches to pancreatoduodenectomy. British Journal of Surgery Society Ltd. 2020 <https://doi.org/10.1002/bjs.8763>.

114. Seiko Hirono, Manabu Kawai, Ken-ichi Okada, Tsutomu Fujii, Masayuki Sho, Sohei Satoi et al. Hirono et al. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Trials* (2018) 19:613 <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3002-z>.

115. Martin Schneider<sup>1</sup> & Oliver Strobel<sup>1</sup> & Thilo Hackert<sup>1</sup> & Markus W. Büchler<sup>1</sup> Pancreatic resection for cancer—the Heidelberg technique *Langenbeck's Archives of Surgery* 2019 <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01839-1>.

116. Hackert T, Strobel O, Michalski CW, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Müller-Stich B, Berchtold C, Ulrich A, Büchler MW (2017) The TRIANGLE operation - radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study. *HPB (Oxford)* 19(11):1001–1007

117. Mitra A, Pai E, Dusane R, Ranganathan P, DeSouza A, Goel M, Shrikhande SV (2018) Extended pancreatectomy as defined by the ISGPS: useful in selected cases of pancreatic cancer but invaluable in other complex pancreatic tumors. *Langenbeck's Arch Surg* 403(2):203–212.

118. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW (2008) Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 15(6):1651–1660.

119. Tummers WS et al (2019) Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg* 106(8):1055–1065.

120. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, Jones O, Palmer DH, Cox TF, Smith CJ, O'Reilly DA, Izbicki JR, Scarfe AG, Valle JW, McDonald A, Carter R, Tebbutt NC, Goldstein D, Padbury R, Shannon J, Dervenis C, Glimelius B, Deakin M, Anthoney A, Lerch MM, Mayerle J, Oláh A, Rawcliffe CL, Campbell F, Strobel O, Büchler MW, Neoptolemos JP, European Study Group for Pancreatic Cancer (2019) The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 269(3):520–529.

121. Hank T, Hinz U, Tarantino I, Kaiser J, Niesen W, Bergmann F, Hackert T, Büchler MW, Strobel O (2018) Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Br J Surg* 105(9):1171–1181.
122. Strobel O et al (2017) Pancreatic cancer surgery: the new R-status counts. *Ann Surg* 265(3):565–573.
123. Groot VP et al (2018) Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 267(5):936–945
124. Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, Tjaden C, Hackert T, Neoptolemos JP (2018) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 403(8):917–932 Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW (2019) Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 16(1):11–26
125. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC (2018) *AJCC Cancer staging manual*. Springer International Publishing,
126. Loos M, Kester T, Klaiber U, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Muller- Stich BM, Diener MK, Schneider MA, Berchtold C, Hinz U, Feisst M, Strobel O, Hackert T, Buchler MW (2020) Arterial resection in pancreatic cancer surgery: effective after a learning curve. *Ann Surg Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004054>.
127. Truty MJ, Colglazier JJ, Mendes BC, Nagorney DM, Bower TC, Smoot RL, DeMartino RR, Cleary SP, Oderich GS, Kendrick ML (2020) En bloc celiac axis resection for pancreatic cancer: classification of anatomical variants based on tumor extent. *J Am CollSurg* 231(1):8–29. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.005>.
129. Hoehn RS, Nassour I, Adam MA, Winters S, Paniccia A, Zureikat AH. National trends in robotic pancreas surgery. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:983-990.
130. Esposito A, Balduzzi A, De Pastena M, et al. Minimally in- vasive surgery for pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19:947-958.

131. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Nakamura M. Minimally invasive surgery for pancreatic cancer. *Surg Today*. 2021;51:194-203.
132. Hartlapp I, Valta-Seufzer D, Siveke JT, et al. Prognostic and predictive value of CA 19-9 in locally advanced pancreatic cancer treated with multiagent induction chemotherapy: Results from a prospective, multicenter phase II trial (NEOLAP-AIO-PAK-0113). *ESMO Open*. 2022;7:100552.
133. Amrutkar M, Verbeke CS, Finstadsveen AV, Dorg L, Labori KJ, Gladhaug IP. Neoadjuvant chemotherapy is associated with an altered metabolic profile and increased cancer stemness in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Oncol*. 2022;17:59-81.
134. Jung HS, Kim HS, Kang JS, et al. Oncologic benefits of neoadjuvant treatment versus upfront surgery in borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and metaanalysis. *Cancers*. 2022;14:4360.
135. Wach MM, Myneni AA, Miller L, et al. An assessment of perioperative outcomes for open, laparoscopic, and robot-assisted pancreaticoduodenectomy in New York State. *J Surg Oncol*. 2022;126:1434-1441.
136. Nießen A, Hackert T. State-of-the-art surgery for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407:443-450.
137. Dong LP, Liu YM, Lu WJ, Tang KZ. Efficacy and safety of neoadjuvant Folfirinox and Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:6316-6327.
138. Mie T, Ozaka M, Okamoto T, et al. CA19-9 reduction after 4 months of treatment is a prognostic factor for locally advanced pancreatic cancer. *Vivo*. 2022;36:2844-2851.
139. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol*. 2019;10:10-27.
140. Inoue Y, Saiura A, Yoshioka R et al (2015) Pancreatoduodenectomy with systematic mesopancreas dissection using a supracolic anterior artery-first approach. *Ann Surg* 262:1092–1101

141. Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG et al (2012) Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the “Whipple at the Splenic Artery (WATSA)” procedure. *J Gastrointest Surg* 16:1048–1054

142. Liang HB, Wu WG, Li ML, Wang XA, Wu XS, Gong W, Wang XF, Fang CH, Liu YB. Application of three-dimensional visualization technique in total mesopancreas excision (TMpE) for pancreatic head carcinoma. *Zhongguo Shiyong Waike Zazhi* 2019; 39: 92-95 [DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.01.16].

143. Pei Feng, Bo Cheng, Zhen-Dong Wang, Jun-Gui Liu, Wei Fan, Heng Liu, Chao-Ying Qi, Jing-Jing Pan Application and progress of medical imaging in total mesopancreas excision for pancreatic head carcinoma *World J Gastrointest Surg* 2021 November 27; 13(11): 1315-1326.