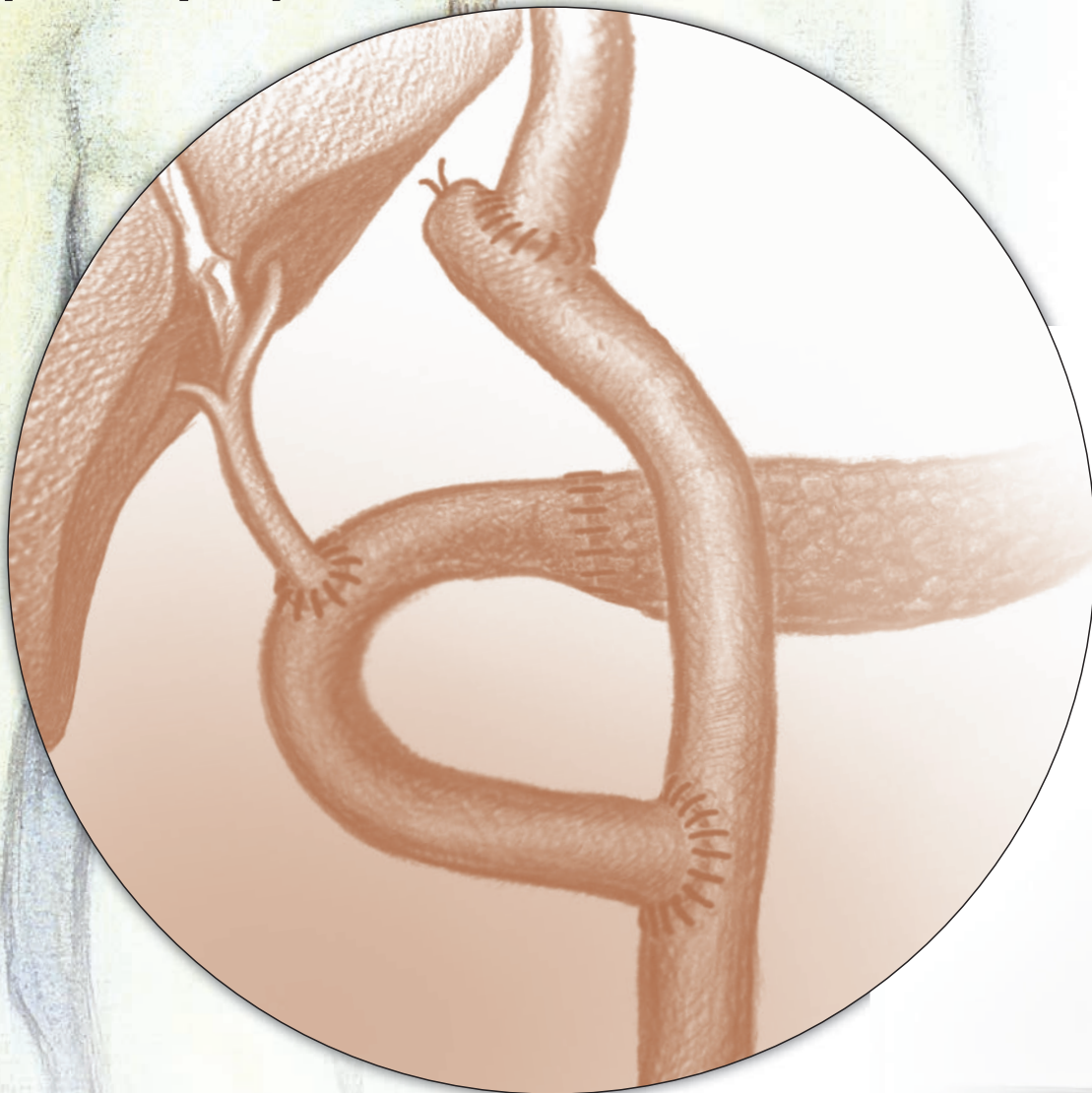




ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева
НАМН України»

Хірургічне лікування раку підшлункової залози та периампулярної зони

Хирургическое лечение рака поджелудочной железы и периампулярной зоны



Surgical treatment of pancreatic cancer and cancer of peripancreatic area

Strategic and tactical aspects

В. В. Бойко, І. А. Криворучко,
Є. В. Мушенко, Р. М. Смачило

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ

Стратегічні та
тактичні питання

Хирургическое лечение рака
поджелудочной железы
и перипанкреальной зоны

Surgical treatment
of pancreatic cancer and
cancer of peripancreatic area



Харків
Видавництво «Промінь»
2019

У монографії узагальнено відомості про злоякісні новоутворення панкреатодуоденальної зони, які потребують резекційних втручань на підшлунковій залозі. Розглянуті питання діагностики та лікування в залежності від локалізації пухлини та її місцевого розповсюдження. Детально розглянуті варіанти резекції підшлункової залози, технічні аспекти виконання оперативних втручань, способи обробки кукси підшлункової залози. Представлені тактичні підходи в залежності від стадії онкологічного процесу ґрунтуються як на загальновідомих даних, так і на запропонованих авторами методиках, дозволяють покращити результати хірургічного лікування. Представлено варіанти виконання окремих етапів хірургічного лікування, спрямованих на запобігання післяопераційних ускладнень. Безпосередні і віддаленні результати використання представленої в монографії тактики лікування засвідчують їх незаперечну перевагу над традиційними операціями.

У монографії подаються рекомендації щодо техніки оперативних втручань, а також вирішення окремих тактичних питань хірургічного лікування, що може бути корисним для гепатопанкреатобіліарних хірургів.

Монографія орієнтована на гепатопанкреатобіліарних хірургів, онкологів, гастроентерологів, курсантів та студентів старших курсів вищих медичних закладів.

У книзі атлас складає 75 рис., 12 табл., бібліографія – 190 джерел.

Surgical treatment of pancreatic cancer and cancer of peripancreatic area (strategic and tactical aspects)

The data on malignant tumors of the pancreatoduodenal zone, which require pancreatic resection, is performed in the book. The aspects of diagnostics and treatment, depending on localization of the tumor and its local spreading are reviewed. The variants of pancreatic resections, technical aspects of surgical interventions and methods of pancreatic stump management are performed in the book. The presented tactical approaches depending on the stage of the oncological process are based on well-known data, and on the own methods of authors and allow to improve the results of surgical treatment. The reviewed variants of certain stages of surgical interventions allow to prevent postoperative complications. The nearest and remote results of the use of the suggested tactics of the treatment are evidence of their undeniable superiority over traditional operations.

Recommendations for the technique of surgical interventions, as well as solving individual tactical aspects of surgical treatment, which may be useful for hepatopancreatometry surgeons are represented in the book.

The book is designed for hepatopancreatobiliary surgeons, oncologists, gastroenterologists, course attendees and students of higher institutions.

Atlas in the book includes of Fig. 75, Tab. 12, Bibliography – 190 names.

В. В. Бойко, І. А. Криворучко, Є. В. Мушенко, Р. М. Смачило. – Хірургічне лікування раку підшлункової залози та периампулярної зони (стратегічні та тактичні питання). – Харків: Промінь, 2019. – с. 160 .

Керівник проекту – директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», член-кореспондент НАМН України, лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор В. В. Бойко

Рецензенти:

Старіков В. І. – завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професор.

Шевченко Р. С. – завідувач кафедри загальної хірургії №1 Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професор.

Дизайн книжки і рисунки медичного атласу Заслуженого діяча мистецтв України художника С. М. Пуценка

ЧАСТИНА I

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ





Резекція підшлункової залози є одним з найскладніших розділів сучасної абдомінальної хірургії. Більшість таких втручань виконуються при злоякісних пухлинах та їх ускладненнях. Одним із найбільш технічно складних оперативних втручань є панкреатодуоденальна резекція, техніка якої добре відпрацьована серед хірургів. Проте, окремі етапи операції потребують суттєвого вдосконалення з погляду на запобігання можливих ускладнень та оптимізації техніки хірургічних втручань.

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» надає високоспеціалізовану хірургічну допомогу пацієнтам з патологією панкреатодуоденальної зони. Колектив Інституту сподівається, що його напрацювання допоможуть як запобіганню ускладнень, так і зниженню післяопераційної летальності після резекцій підшлункової залози, а також підвищенню виживаності хворих на злоякісні новоутворення підшлункової залози.

РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Рак підшлункової залози посідає 12 місце у світі серед інших злоякісних новоутворень. Частота його зустрічальності становить 4,2 на 100000 населення і приблизно 338 000 нових випадків на рік по всьому світі. Ризик розвитку даного захворювання вище в розвинутих регіонах у порівнянні з менш розвиненими регіонами. Найбільша частота захворюваності відзначається в США (7,4 на 100000 населення) і Європі (6,8 на 100000 населення), а найменша – в Азії (3,2 на 100000 населення) і Африці (2 на 100000 населення). Рак підшлункової залози розвивається частіше у чоловіків, ніж у жінок з частотою зустрічальності 4,9 і 3,6 на 100000 населення, відповідно. Літній вік є значущим фактором ризику при розвитку раку підшлункової залози. Вік-специфічна частота зустрічальності раку підшлункової залози становить 10,4 на 100000 населення у віковій групі 55-59 років, 24,0 та 55,7 на 100000 населення у вікових групах 65-69 і ≥ 75 років, відповідно (Р. К. Simoes та співавт., 2017).

За даними Національного канцер-реєстру України в 2015-2016 рр. за частотою зустрічальності рак підшлункової залози у чоловіків знаходиться на 7 місці, а у жінок – на 9 місці, складаючи 4,0% і 3,3% від загального числа виявлених злоякісних новоутворень, відповідно (Федоренко З. П. і співавт., 2017).

Летальність при раку підшлункової залози залишається високою, складаючи 330000 нових смертей на рік по всьому світі. Також необхідно зазначити, що у 52% при первинному зверненні діагностується 4 стадія захворювання, коли вже є віддалені метастази, та тільки у 10% діагностуються ранні форми раку підшлункової залози. Незважаючи на поліпшення тактичних підходів лікування 5-річна виживаність становить 7,7% з незначною тенденцією до поліпшення в останні роки (Р. К. Simoes і співавт., 2017).

Серед факторів ризику розвитку раку підшлункової залози можна виділити генетично-обумовлені фактори і чинники, пов'язані з впливом навколишнього середовища і способом життя.

Сімейний фактор у розвитку раку підшлункової залози є значущим у розвитку цього захворювання. Наявність раку підшлункової залози у родича першої лінії значно підвищує частоту виникнення цього захворювання.

Рідкісні мутації в деяких генах також підвищують ризик розвитку раку підшлункової залози. Так, мутація в гені BRCA2 збільшує ймовірність розвитку раку підшлункової залози в 2-3 рази, мутація гена BRCA1 – в 1,6-2,3 рази. Підвищення ризику розвитку даного захворювання також відзначається при мутації генів PALB2.

Розвиток раку підшлункової залози також відзначається при сімейному атиповому синдромі множинної меланоми, який пов'язаний із зародковою мутацією пухлиноподавляючого гену CDKN2A.

Крім того ризик розвитку раку підшлункової залози підвищується при синдромі Лінча (спадковий неполіпозний рак товстої кишки), синдромі Пейтца-Єгерса, сімейному аденоматозному поліпозі.

Фактори ризику, пов'язані з навколишнім середовищем та способом життя представлені на рис. 1.

Серед факторів ризику розвитку раку підшлункової залози, пов'язаних з навколишнім середовищем та способом життя окремо необхідно виділити вік, тютюнопаління та надлишкову масу тіла. Так, дослідження PanC4 і PanScan показали збільшення частоти розвитку раку підшлункової залози у курців. При цьому був відзначений прямо пропорційний взаємозв'язок між кількістю викурених в день сигарет і підвищенням ймовірності розвитку раку зазначеної локалізації. Також

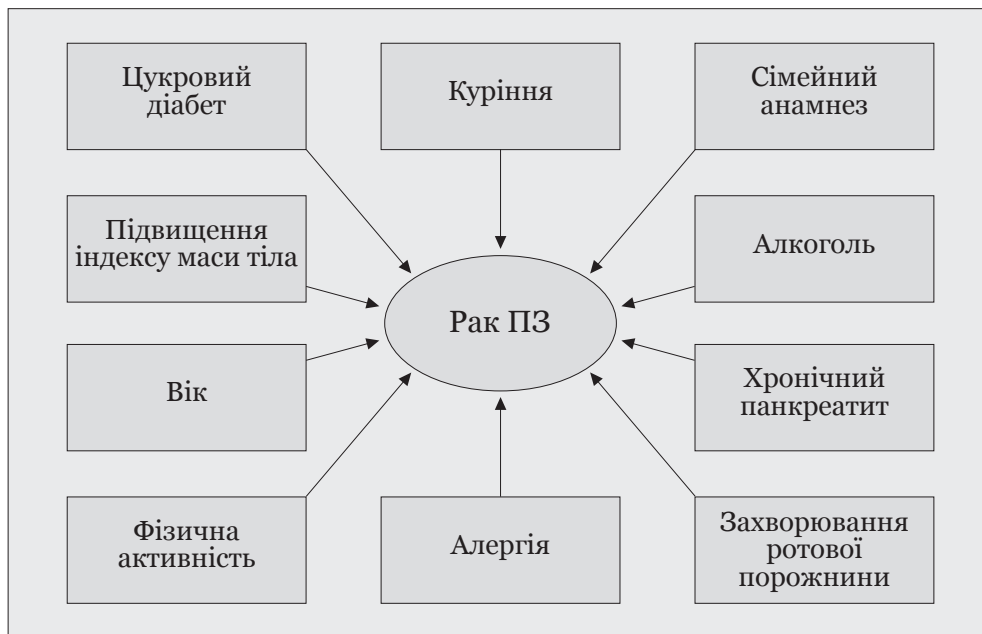


Рис. 1. Фактори ризику розвитку раку підшлункової залози, що пов'язані з навколишнім середовищем.

дослідження показали, що відмова від паління знижує ймовірність розвитку раку підшлункової залози, яка стає рівною такій у людей, які не палять, через 20 років після припинення тютюнопаління. У тих же дослідженнях було показано, що зростання індексу маси тіла більше 30 кг/м² суттєво підвищує вірогідність розвитку раку підшлункової залози порівняно з такою ж при нормальній масі тіла (P. K. Simoes і співавт., 2017).

Наявність цукрового діабету є ще одним фактором ризику розвитку раку підшлункової залози. Однак, дотепер залишається незрозумілим, чи є цукровий діабет причиною або раннім проявом раку підшлункової залози. Інсулінорезистентність, наслідком якої є гіперінсулінемія та підвищення інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1), призводять до інгібіції апоптозу, що, в свою чергу, сприяє розвитку раку підшлункової залози. Також існує припущення, що сімейний анамнез цукрового діабету і раку підшлункової залози відображають загальний вплив як факторів навколишнього середовища, так і генетичних факторів у розвитку панкреатичного раку.

Наявність алергічних захворювань, таких як риніт, астма, екзема, надають захисну функцію у відношенні розвитку раку підшлункової залози. Це можна пояснити тим, що наявність алергічних захворювань пов'язана з більш сильною імунною відповіддю на подразники, що, ймовірно, сприяє зниженню частоти розвитку раку в даній популяції.

Зловживання алкоголем підвищує ризик розвитку раку підшлункової залози. Алкоголь та його метаболіти (зокрема ацетальдегід) посилюють вплив інших канцерогенів, зокрема тих, що містяться в тютюні. Крім того, зловживання алкоголем сприяє розвитку хронічного панкреатиту, який також підвищує ризик розвитку раку підшлункової залози за рахунок гіперпродукції активних форм кисню.

Підвищена фізична активність незначно знижує ризик розвитку панкреатичного раку. Разом з тим, підвищення фізичної активності

перешкоджає розвитку надлишкової маси тіла, яка є, як було зазначено, значущим прогностичним чинником розвитку раку підшлункової залози.

Дослідження, проведені P. K. Simoes і співавт. (2017), також показали, що захворювання ротової порожнини (зокрема періодонтит) підвищують розвиток раку підшлункової залози.

Сучасна класифікація злоякісних новоутворень заснована на їх клітинній диференціації (протокова, ацинарна або нейроендокринна) та їх макроскопічних характеристиках (солідні або кістозні). Внутрішньопротокова аденокарцинома підшлункової залози становить 90% всіх злоякісних новоутворень підшлункової залози. Серед інших злоякісних новоутворень підшлункової залози (панкреатичні нейроендокринні пухлини, соліднопсевдопапілярні пухлини, ацинарно-клітинна карцинома та панкреатобластома), нейроендокринні пухлини зустрічаються найчастіше, складаючи 5% злоякісних панкреатичних пухлин (E. Pelosi і співавт., 2017). Основні характеристики пухлин підшлункової залози представлені в таблиці 1.

Інфільтруюча протокова аденокарцинома підшлункової залози розвивається з різних неінвазивних передпухлинних ушкоджень, до яких відносять внутрішньопротокові папілярні муцинозні неоплазії, муцинозні кістозні неоплазії і панкреатичні внутрішньопротокові неоплазії (PanIn). Внутрішньопротокові папілярні муцинозні неоплазії являють собою неінвазивні муцин-продукуючі епітеліальні пухлини, які формують довгі пальцеподібні сосочкові розростання. Муцинозні кістозні неоплазії представляють собою муцин-продукуючі епітеліальні пухлини, що формують кісти, з наявністю особливої стромальної тканини. PanIn являють собою неінвазивні епітеліальні пухлини невеликого розміру, які розташовуються в дрібних протоках підшлункової залози і характеризуються цитологічною і архітектурною атипією. Існує кілька стадій PanIn залежно від гістологічних змін протокового епітелію (рис. 2).

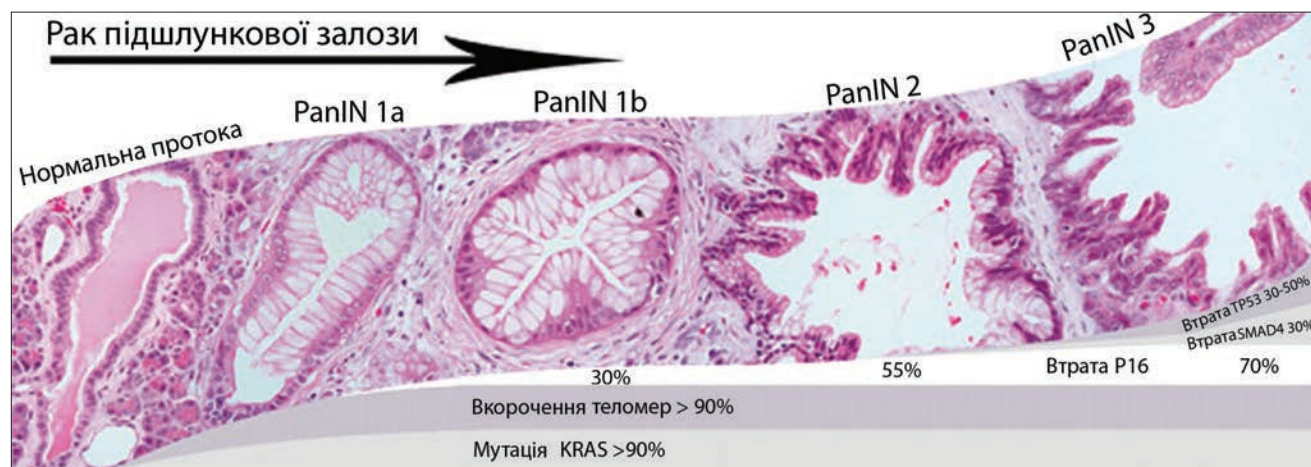


Рис. 2. Еволюція нормального епітелію в пухлинний при PanIn.

PanIN-1A – епітелій протоків одношаровий без ознак атипії. **PanIN-1B** – епітелій без ознак атипії утворює сосочки. **PanIN-2** – епітелій з ознаками клітинної атипії і утворенням сосочків (**PanIn1-2** – дисплазія низького ступеня). **PanIN-3** – дисплазія високого ступеня.

ТАБЛИЦЯ 1
ГІСТОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Тип пухлини	Частота зустрічальності	Клітинна диференціація	Гістопатологія	Імуногістохімічні маркери	Генетичні зміни
Внутрішньопротокова аденокарцинома підшлункової залози	90%	Протокова	Протокові та залозисті структури. Наявність десмопластичної строми. Інвазія пухлини у кровоносні та лімфатичні судини, периневральна інвазія. Наявність клітинних елементів, збільшених плеоморфних ядер та еозинофільної цитоплазми	Втрата SMAD4 Аберантна експресія TP53 Експресія муцинів, включаючи MUC1, MUC3, MUC4 та MUC5AC.	KRAS* SMAD4* TP53* CDKN2A* KDM6A* MLL3, TGFB2, ATM, ARID1A, ROBO1, ROBO2
Панкреатичні нейроендокринні пухлини (ПНЕП) Нейроендокринний рак (НЕР) Сімейний Спорадичний	5%	Нейроендокринна	ПНЕП характеризується наявністю гнізд або ланцюжків клітин. Ключовою особливістю є гомогенна популяція клітин з окресленим хроматином (ядра типу «сіль з перцем»)	Експресія нейроендокринних маркерів: синнаптозин та хромогранину, пептидних гормонів (інсуліну та глюкагону). Для НЕР – аберантна експресія ядром TP53	Спорадична ПНЕП: стирання MEN1, ATRX або DAXX, VHL та PHLDA3 з подовженням теломер. Сімейна ПНЕП: MEN1. НЕР: KRAS, TP53 та RB1.
Ацинарно-клітинна карцинома підшлункової залози	1-2%	Ацинарна	Наявність ацинарних одиниць. Клітинні елементи зі збільшеними ядрами та гранульованою цитоплазмою	Панкреатичні ферменти: тріпсин, хемотріпсин, ліпаза. Імунореактивність з анти-BCL10, mAb внаслідок з гомологією з білком CEL. Експресія PDX1.	SMAD4, TP53, APC, BRAF, BRCA2, RB1, ARID1A, GNAS, MLL3, PTEN
Солідно-псевдопапілярна неоплазія	1-2%	Ацинарна	Однорідне скупчення слабо пов'язаних клітин, що формують солідні або псевдопапілярні структури. Клітини з круглими ядрами, еозинофільною або чистою цитоплазмою	Маркування ядер β-катеніном Експресія CD10. Навколядерне маркування CD99 и LEF-1 (лімфоїдно-посилуючий зв'язувальний фактор-1) Втрата мембранами E-кадгерину	Мутація CTNNB1 екзону 3
Панкреато-бластома	<1% (дорослі) 25% (діти)	Ацинарна	Ознаки ацинарної диференціації. Типові сквамозні гнізда. Наявність нейроендокринних та протокових елементів	Панкреатичні ферменти. Маркування ядер β-катеніном Втрата SMAD4	CTNNB1 Втрата хромосоми 11p

Примітка: * Жирним виділено найбільш часті генетичні пошкодження, які виявляються при внутрішньопротоковій аденокарциномі підшлункової залози.

Еволюція PanIn1 в PanIn3 визначається зростанням клітинної та ядерної атипії. PanIn3 часто виявляється в поєднанні з інвазивною протоковою аденокарциномою підшлункової залози.

Важливим є той факт, що типовою властивістю панкреатичного раку є формування щільної стромы, яка складається з клітинних і фібрилярних елементів, що називається десмопластичною реакцією. Ключова роль у десмопластичній реакції належить зірчастим клітинам, які активуються за допомогою трансформуючого фактору росту 1 (TGF-1), фактору росту фіброblastів (FGF) і тромбоцитарного фактору росту (PDGF). Це призводить до їхньої диференціації у міофіброblastи, які активно секретують колаген та інші компоненти позаклітинного матриксу. Десмопластичній реакції належить головна роль у формуванні пухлини, її прогресії, інвазивності та метастазуванні. Особливістю стромы панкреатичного раку є її здатність викликати імуносупресію в пухлинному мікрооточенні, що призводить до пригнічення протипухлинного імунітету. Крім того було показано, що зірчасті клітини сприяють модифікації пухлинного метаболізму шляхом секреції незамінних амінокислот, зокрема аланіну, який сприяє використанню глюкози та вуглецю, що постачається глютаміном в якості джерела енергії в циклі трикарбонових кислот. Ці метаболічні зміни знижують залежність пухлини від глюкози і поживних речовин сироватки крові (E. Pelosi і співавт., 2017). Генетичні аномалії при раку підшлункової залози досить різноманітні (рис. 3).

Точкова мутація онкогена KRAS виявляється вже на ранніх стадіях, що спостерігається як при різних передракових пошкодженнях, так і при раку підшлункової залози. Подальші мутації, які призводять до непластичних змін PanIN спостерігаються в генах-супресорах пухлини (CDKN2A, TP53 та SMAD4). Подальше накопичення генетичних і епігенетичних пошкоджень призводять до перетворення передпухлинних пошкоджень в інвазивну карциному підшлункової залози.

Рідше при внутрішньопротоковій аденокарциномі підшлункової залози спостерігаються мутації в генах MLL3, TGFBR2, ATM, ARID1A, ROBO2 і KDM6A. Необхідно відзначити, що мутації в генах, що регулюються хроматином (MLL, MLL2, MLL3 та ARID1A) асоціюються з підвищенням виживання, в той час як втрата SMAD4 – з погіршенням прогнозу.

Необхідно відзначити, що більшість мутацій відзначаються у невеликому відсотку спостережень при пухлинах, тому їх вважають «пасажирами» канцерогенезу. Разом з тим, нещодавно запропонована модель «мініводіїв» припускає, що кілька генів «пасажирів» зі слабкими канцерогенними ефектами, об'єднуючись, можуть мати значну роль в канцерогенезі.

Важливо відзначити, що, незважаючи на велике розмаїття генетичних мутацій при раку підшлункової залози, основне значення мають пошкодження певних сигнальних шляхів, зокрема Wnt/Notch і TGF- β , а також контролю пошкоджень ДНК.

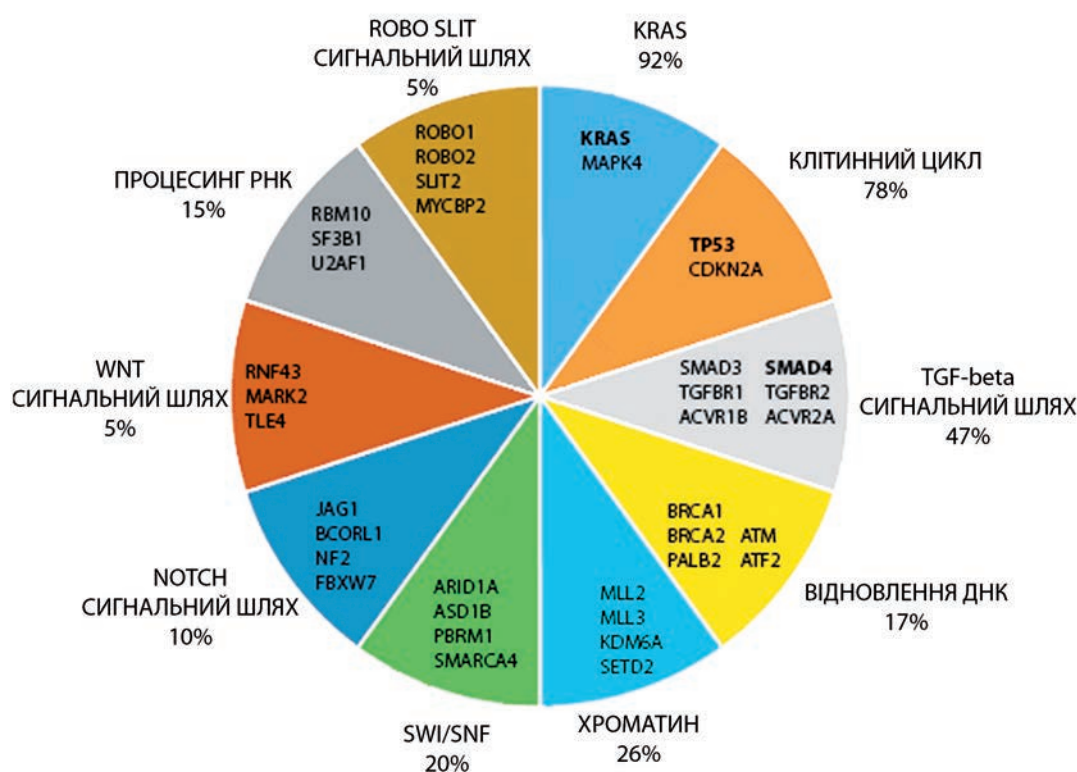


Рис. 3. Варіанти мутацій при раку підшлункової залози. Генетичні ушкодження об'єднані в різні біохімічні сигнальні шляхи. Частота їх спостережень виражена у відсотках. Найбільш значущі активатори канцерогенезу при панкреатичному раку виділено жирним шрифтом.

Тому таргетна терапія, спрямована на вплив на сигнальні шляхи повинна бути більш ефективною у порівнянні з лікуванням таргетних пошкоджень специфічних генів (W. M. Hackeng і співавт., 2016).

Пост-транскрипційна регуляція або сайленсінг експресії генів відбувається в основному за допомогою некодуючих РНК. Найбільш дослідженими з них є мікроРНК (miR). Порушення регуляції miR може дати інформацію про транскрипційну регуляцію, а також служити в якості біомаркера виживаності та раннього виявлення пухлини. Проведені дослідження показали підвищення регуляції miR-21, 23a, 31, 100, 143, 155 і 221, а також зниження регуляції miR-148a, 217 і 375 при внутрішньопротоковій аденокарциномі підшлункової залози.

Крім того, було показано, що висока експресія miR-21, miR-31 і низька експресія miR-375 є маркерами несприятливого прогнозу та низької виживаності при внутрішньопротоковій аденокарциномі підшлункової залози (W. M. Hackeng і співавт., 2016).

Сучасна клінічна класифікація раку підшлункової залози за системою TNM запропонована в 7 виданні Американського об'єднаного співтовариства з дослідження раку (AJCC - American Joint Committee on Cancer).

Система стадіювання раку підшлункової залози була переглянута відповідно з можливістю резектабельності пухлини і заснована на взаємовідносинах пухлини з судинними структурами, а також можливістю досягнення негативного краю резекції під час операції. Згідно з цим положенням пацієнтів з I і II стадіями, а також більшість хворих III стадії визначають як резектабельних. Інвазія в черевний стовбур, або верхню брижову артерію менше 180° по окружності, або загальну печінкову артерію без поширення на черевний стовбур (як правило біля вустя гастродуоденальної артерії) визначається як гранична резектабельність. Пацієнти з відсутністю інвазії у верхню брижову вену

або в сплено-мезентеріальний конфлюєнс ворітної вени або з фокальною зацікавленістю цих зон при відсутності віддалених метастазів визначаються як резектабельні (табл. 2).

Первинна пухлина (T): T_x – первинна пухлина не може бути оцінена; T₀ – немає даних на користь первинної пухлини; T_{is} – карцинома in situ; T₁ – пухлина, обмежена підшлунковою залозою, менше 2 см у найбільшому вимірі; T₂ – пухлина, обмежена підшлунковою залозою, більше 2 см в найбільшому вимірі; T₃ – пухлина поширюється за межі підшлункової залози, без інвазії в черевний стовбур або верхню брижову артерію; T₄ – пухлина інвазіює черевний стовбур або верхню брижову артерію (первинно нерезектабельна пухлина).

Регіонарні лімфовузли (N): N_x – регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені; N₀ – немає метастазів в регіонарні лімфовузли; N₁ – визначаються метастази в регіонарних лімфовузлах.

Віддалені метастази (M): M₀ – немає віддалених метастазів; M₁ – визначаються віддалені метастази.

Разом з тим, за даними NCCN (National Comprehensive Cancer Network), гранично резектабельний рак підшлункової залози визначається як пухлинна інвазія в вени, включаючи верхню брижову або ворітну вени, а також в артерії: гастродуоденальну, верхню брижову, загальну печінкову або черевний стовбур.

Таким чином, існує чітка відмінність між гранично резектабельним і місцеворозповсюдженим раком підшлункової залози: в обох випадках відзначається інвазія поруч розташованих тканин і мезентеріальних судин, однак у першому випадку інвазія є мінімальною, що дозволяє досягти макроскопічно чистого краю резекції. При цьому необхідно пам'ятати, що їх поширеність значно більша, ніж у потенційно резектабельних пухлин, тому мікроскопічно позитивний край резекції (R1) зустрічається достовірно частіше, при виконанні хірургічного втручання,

ТАБЛИЦЯ 2
СТАДІЮВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЗАПРОПОНОВАНЕ АМЕРИКАНСЬКИМ ОБ'ЄДНАНИМ СПІВТОВАРИСТВОМ З ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ (7 ВИДАННЯ)

Стадія	T	N	M
0	T _{is}	No	Mo
IA	T ₁	No	Mo
IB	T ₂	No	Mo
IIA	T ₃	No	Mo
IIb	T ₁ T ₂ T ₃	N ₁ N ₁ N ₁	Mo Mo Mo
III	T ₄	Будь-яка N	Mo
IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M ₁

як першого етапу лікування (М. Н. Katz та співавт.). Дослідження A021501 показало, що R0-резекції можливі у 64% пацієнтів, однак судинні резекції доводиться виконувати в 80% випадків.

У 8-му виданні класифікації Американського об'єднаного співтовариства з дослідження раку (2017 р.), на відміну від 7-го видання (2010 р.), стадіювання екзокринного та ендокринного раку підшлункової залози є різним. Категорія Т від описових характеристик переглянута на користь визначення на основі розміру. Крім того, пухлини, що відповідають категорії Т4, не можуть розглядатися як резектабельні, оскільки визначення резектабельності не узгоджено серед різних лікувальних установ та еволюціонує разом з досягненнями хірургічної техніки (Y. S. Chun та співавт., 2018). Крім того, категорія N у класифікації 8 перегляду враховує не тільки наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, але й кількість уражених лімфовузлів (Peter J. Allen та співавт., 2017). Стадіювання раку екзокринного панкреатичного раку запропоноване у 8 виданні Американського об'єднаного співтовариства з дослідження раку наведено у таблиці 3.

Первинна пухлина (Т): Тх – первинна пухлина не може бути оцінена; Т0 – немає даних на користь первинної пухлини; Тis – карцинома *in situ* / внутрішньоепітеліальна панкреатична дисплазія високого рівня (PanIn 3) / інтрадуктальна папілярна муцинозна дисплазія високого рівня / інтрадуктальна тубулопапілярна дисплазія високого рівня / муцинозна кістозна неоплазія з дисплазією високого рівня; Т1 – максимальний діаметр пухлини ≤ 2 см: Т1а – розмір пухлини $\leq 0,5$ см у найбільшому вимірі, Т1b – розмір пухлини $>0,5 < 1$ см у найбільшому вимірі, Т1с – розмір пухлини 1-2 см у найбільшому вимірі; Т2 – максимальний діаметр пухлини $>2 \leq 4$ см; Т3 – максимальний діаметр пухлини >4 см; Т4 – пухлина інвазує черевний стовбур або верхню брижову артерію незалежно від розміру (первинно нерезектабельна пухлина).

Регіонарні лімфовузли (N): N0 – немає метастазів в регіонарні лімфовузли; N1 – визначаються

1-3 регіонарних лімфатичних вузла з метастатичним ураженням; N2 – визначаються 4 і більше позитивних регіонарних лімфатичних вузла.

Віддалені метастази (M): M0 – немає віддалених метастазів; M1 – визначаються віддалені метастази.

Діагностика раку підшлункової залози ґрунтується на клінічних, біохімічних та інструментальних ознаках даного захворювання. Клінічні та стандартні біохімічні симптоми даного захворювання широко описані в спеціальній літературі.

Цікавим є визначення онкомаркерів у сироватці крові та сечі пацієнтів. Найчастіше використовуються в рутинній клінічній практиці раково-ембріональний антиген (PEA) і карбогідратний антиген 19-9 (CA 19-9). Визначення концентрації PEA в сироватці крові при раку підшлункової залози має чутливість 43% і специфічність 82%. Визначення CA 19-9 має чутливість 68%, а специфічність – 95%. Дефіцит антигену Льюїса, що виявляється у 5-10% населення, призводить до того, що CA-19 - 9 буде негативним у даних пацієнтів (M. G. Keane і співавт., 2017; Q. Meng і співавт., 2017).

Необхідно відзначити, що підвищення раніше вказаних онкомаркерів може спостерігатися не тільки при панкреатичному раку, але й при інших злоякісних пухлинах верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і гепатопанкреатобіліарної зони. У зв'язку з цим, для підвищення точності діагностики Q. Meng і співавт. (2017) пропонують використовувати для діагностики панкреатичних неоплазій панель онкомаркерів, що включає наступні біомаркери: PEA, CA 19-9, CA 125, CA 50. Крім того, автори відзначають, що дослідження даної панелі дозволяє прогнозувати критерії несприятливого результату хірургічного втручання. Несприятливий прогноз при радикальному хірургічному втручанні, на думку авторів, слід очікувати при такій комбінації онкомаркерів: $CEA+ / CA125+ / CA19-9 \geq 1,000$ Од/мл.

Серед інших біомаркерів в якості діагностичних критеріїв панкреатичного раку можливе

ТАБЛИЦЯ 3

СТАДІЮВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЗАПРОПОНОВАНЕ АМЕРИКАНСЬКИМ ОБ'ЄДНАНИМ СПІВТОВАРИСТВОМ З ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ (8 ВИДАННЯ)

Стадія	Т	N	M
0	Tis	No	Mo
IA	T1	No	Mo
IB	T2	No	Mo
IIA	T3	No	Mo
IIB	T1- T3	N1	Mo
III	Будь-яка Т Т4	N2 Будь-яка N	Mo Mo
IV	Будь-яка Т	Будь-яка N	M1

визначення в сечі потрійної панелі (LYVE-1, REG1A і TFF1). Визначення цих біомаркерів при виявленні раннього раку підшлункової залози (I-IIA стадій) перевершує точність СА 19-9 (M. G. Keane і співавт., 2017).

Серед методів інструментальної діагностики основними є ультразвукові, ендоскопічні методи, комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), а також позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ).

Ультразвукове дослідження (УЗД) є методом першої лінії діагностики раку підшлункової залози і володіє чутливістю 76%. МРТ володіє чутливістю 84%, в той час як комп'ютерна томографія – 91%.

ПЕТ-КТ використовується для стадіювання поширеного раку підшлункової залози при наявності віддалених метастазів. Показано, що чутливість і специфічність методу складає 87-95% і 51-81%, відповідно, при наявності даних про метастази за даними комп'ютерної томографії, і 50-88% і 75-93%, відповідно, при негативних даних комп'ютерної томографії (L. Ran і співавт., 2017).

Точність ендоскопічного ультразвукового дослідження (ЕУЗД) при встановленні Т-стадії захворювання складає 78-94%, а N-стадії – 64-82%. В той же час чутливість тонкогількової пункції-аспірації під контролем ендоскопічного дослідження становить 80-95%, підвищуючись до 98,3% при відсутності механічної жовтяниці, і знижуючись до 92,5% при наявності хронічного

панкреатиту (Ashish Verma і співавт., 2015). Для підвищення ефективності діагностики панкреатичного раку за допомогою ендоскопічного ультразвукового дослідження можливе застосування контрастних агентів (SonoVue), перехідної еластографії та конфокальної лазерної ендомікроскопії (M. G. Keane і співавт., 2017).

Чутливість УЗД з контрастним посиленням у діагностиці панкреатичного раку становить 93%, підвищуючись до 96% при комбінації його з комп'ютерною томографією (L. Ran і співавт., 2017).

Необхідно також відзначити, що завданням КТ при пухлинах гепатопанкреатодуоденальної зони є також виявлення атипової судинної анатомії перед операцією, що дозволяє запобігати пошкодженню судин при виконанні лімфодисекції під час хірургічного втручання (рис. 4, 5).

Панкреатодуоденальна резекція є єдиним методом, який дозволяє розраховувати на досягнення радикального результату лікування при раку підшлункової залози. Разом з тим для підвищення резектабельності запропоновано різні варіанти неoad'ювантного лікування.

Необхідно відзначити, що варіанти економічної панкреатодуоденальної резекції, такі як, наприклад, операція В. О. Михайличенка (1964) у нинішній час виконуються лише у виключних випадках та мають більше історичний інтерес, бо вони не відповідають онкологічним стандартам.

Значна роль у покращенні результатів лікування хворих на гранично резектабельний рак

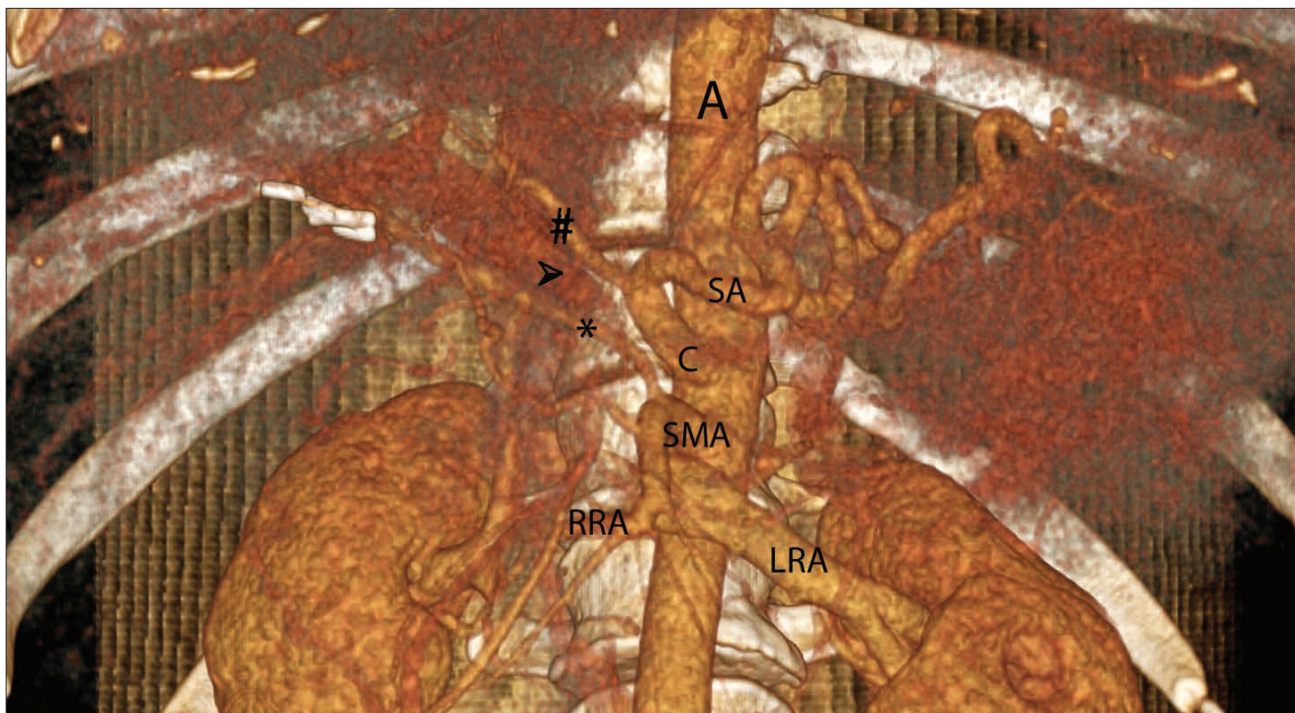


Рис. 4. Артеріальна 3D-реконструкція за даними комп'ютерної томографії. Виявлено атипову анатомію печінкових артерій (тип 3 за N. A. Michels, 1955). Права печінкова артерія (*) відходить від верхньої брижової артерії (SMA), загальна печінкова артерія відходить від черевного стовбура (C) та розділяється на гастродуоденальну артерію (вказано стрілкою) та ліву печінкову артерію (#). A – аорта; RRA – права ниркова артерія; LRA – ліва ниркова артерія; SA – селезінкова артерія (власне спостереження).

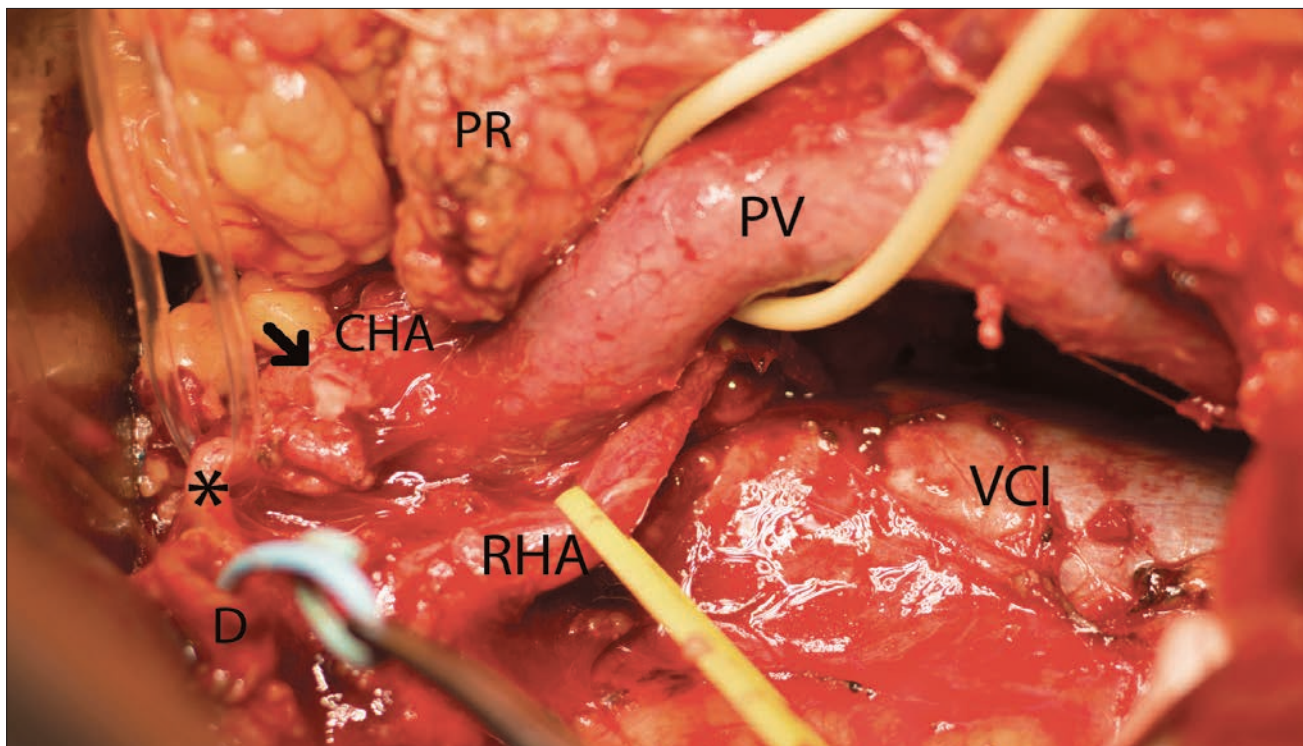


Рис. 5. Видгляд операційного поля після видалення панкреатодуоденального комплексу з атиповою анатомією печінкових артерій (тип 3 за N.A. Michels, 1955). RHA – права печінкова артерія відходить від верхньої брижової артерії, CHA – загальна печінкова артерія відходить від черевного стовбуру та розділяється на гастродуоденальну артерію (вказано стрілкою) та ліву печінкову артерію (*). PV – ворітна вена; VCI – нижня порожниста вена; D – загальна печінкова протока; PR – панкреатична кукса (власне спостереження).

підшлункової залози належить неoad'ювантній поліхіміотерапії і променевій терапії (Н. S. Kim і співавт., 2017).

Наразі в усьому світі продовжує вивчатися роль різних варіантів неoad'ювантної поліхіміотерапії при раку підшлункової залози. У клініках Америки, Європи та Азії проводяться дослідження можливості застосування різних хіміопрепаратів та їх комбінацій при гранично резектабельному панкреатичному раці. В якості монотерапії розглядається можливість застосування гемцитабіну, капецитабіну, 5-фторурацилу і доцетакселу. Серед поліхіміотерапевтичних схем неoad'ювантного лікування раку підшлункової залози найчастіше розглядаються комбінації на основі гемцитабіну і 5-фторурацилу.

Схеми поліхіміотерапії на основі гемцитабіну наступні: гемцитабін + оксаліплатин; гемцитабін + S1 (тегафур); гемцитабін+цисплатин; гемцитабін + 5-фторурацил + цисплатин; гемцитабін + доцетаксел; гемцитабін + капецитабін; гемцитабін + капецитабін + доцетаксел; гемцитабін + бевацізумаб; гемцитабін + цетуксимаб; гемцитабін + 5-фторурацил + цетуксимаб.

Серед схем поліхіміотерапії, в основі яких лежить 5-фторурацил, зустрічаються наступні: 5-фторурацил + цисплатин ± цитарабін; 5-фторурацил + іринотекан + оксаліплатин.

Так, у роботі Н.-Х. Zhan і співавт. (2017), заснованій на аналізі 39 досліджень, присвячених результатам застосування неoad'ювантної

хіміотерапії при раку підшлункової залози у 1458 пацієнтів, показано, що повна відповідь пухлини (за даними радіологічного дослідження) була досягнута у 3,8% спостережень, що відзначено у 8 з аналізуємих досліджень (20,51%). Часткова пухлинна відповідь була досягнута у 20,9% випадків. Стабілізація пухлинного процесу відмічена у 54,3% хворих, а прогресія раку – у 16% спостережень. При цьому автори звертають увагу на те, що схеми на основі гемцитабіну показали кращі результати, порівняно зі схемами на основі 5-фторурацилу. Крім того призначення комбінації препаратів показало перевагу порівняно з монотерапією хіміопрепаратами. Також часткова відповідь пухлини і стабілізація процесу були більш виражені у групі пацієнтів з гранично резектабельним раком порівняно з резектабельною пухлиною. При цьому було встановлено, що застосування радіохіміотерапії показує кращі результати в порівнянні з хіміотерапією.

Серед 1458 пацієнтів були оперовані 1131, при цьому резекції були виконані 897 хворим. Загальна резектабельність становила 57,7%, при цьому у резектабельних пацієнтів вдалося здійснити резекційні втручання в 73,0% спостережень, а у гранично резектабельних – в 40,2% випадків. Чистий край резекції (R0) був досягнутий у 84,2% спостережень: 88,2% і 79,4% у резектабельних та гранично резектабельних пацієнтів при місцеворозповсюдженному раку підшлункової залози, відповідно.

Разом із тим, найбільш перспективними схемами неoad'ювантної поліхіміотерапії раку підшлункової залози відносяться: FOLFIRINOX (5-фторурацил/лейковорин + іринотекан+оксаліплатин) і гемцитабін + nab (nanoparticle albumin-bound)-паклітаксел (D. P. S. Sohal, 2017). Схема FOLFIRINOX є першою лінією поліхіміотерапії в лікуванні хворих на метастатичний рак підшлункової залози за результатами досліджень PRODIGY 4/ACCORD 11 (C. Yoo і співавт., 2017).

Дослідження, що проведені в Америці (B. Shrestha і співавт., 2017) і Японії (M. Kurimoto і співавт., 2017) вказують на перспективність застосування неoad'ювантних схем поліхіміотерапії FOLFIRINOX і гемцитабін+nab-паклітаксел, однак зазначають, що для встановлення їх ефективності потрібне подальше проведення клінічних досліджень. Крім того, на думку дослідників, можлива корекція схем неoad'ювантної поліхіміотерапії. Разом з тим, за даними S. Heinrich і співавт. (2017), незважаючи на відсутність доказової бази відносно ефективності використання неoad'ювантної поліхіміотерапії при раку підшлункової залози, підвищує ймовірність R-0 резекцій у пацієнтів з гранично резектабельними пухлинами підшлункової залози.

Серед методів передопераційного лікування, що дозволяють сподіватися на поліпшення результатів лікування раку підшлункової залози, можна виділити різні варіанти променевого впливу на пухлину. До них відносяться: 3D-конформна радіотерапія (3D-conformal radiation therapy), радіотерапія з модульованою інтенсивністю (Intensity-modulated radiation therapy), променева терапія під візуальним контролем (Image-guided radiation therapy), стереотаксична радіотерапія (абляція), терапія радіоактивними частками (фотони, протони, важкі іони).

Так, оцінюючи можливості застосування зазначених методів передопераційної променевої терапії, F. Roeder (2016) приходить до висновку про можливості розширення терапевтичного вікна в лікуванні раку підшлункової залози за рахунок зниження токсичності хіміопрепаратів, пошкоджуючого ефекту променевої терапії, а також підвищення біологічного ефекту неoad'ювантного лікування. Крім того, автор зазначає, що використання комбінації інтраопераційної радіотерапії спільно з післяопераційною дистантною променевою терапією дозволяє значно знизити ймовірність розвитку локорегіонарного рецидиву.

Використання неoad'ювантного хіміопроменевого лікування також дозволяє поліпшити результати лікування хворих на гранично резектабельний рак підшлункової залози. У дослідженнях, проведених Н.-Х. Zhan і співавт. (2017), показано, що використання радіохіміотерапії дозволило в більшій кількості спостережень домогтися як повної, так і часткової пухлинної відповіді в порівнянні з хіміотерапією. У той же час стабілізація пухлинного процесу була достовірно вища

у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію. Крім того використання хіміорадіотерапії не дозволяє домогтися збільшення частоти резекції у пацієнтів з гранично резектабельними пухлинами підшлункової залози, у той час як частота R0-резекцій була достовірно вища в групі радіохіміотерапії порівняно з групою, що одержувала тільки хіміотерапевтичне лікування (86,5% проти 75,3%, відповідно). Разом з тим J. B. Rose і співавт. (2014), відзначають, що застосування хіміопроменевого лікування дозволяє підвищити резектабельність при неефективності передопераційної хіміотерапії. Необхідно відзначити, що гемцитабін має радіосенсибілізуючі властивості і його використання в якості основи схеми радіохіміотерапевтичного лікування дозволяє домогтися кращих результатів лікування та виживаності.

Для підвищення виживаності й покращення результатів лікування хворих на рак підшлункової залози розглядаються різні варіанти післяопераційного лікування. До них можна віднести: ад'ювантну хімію - та променеву терапію, імунотерапію і генну терапію. Варто зазначити, що в Європі перевага віддається хіміотерапевтичному підходу (дослідження Conko-001), в той час як в США – хіміопроменевому методу лікування (дослідження GITSG).

Для ад'ювантної хіміотерапії використовуються ті ж препарати, що і для неoad'ювантної хіміотерапії раку підшлункової залози. Як було вже зазначено, основними схемами є FOLFIRINOX і гемцитабін-паклітаксел. В даний час ведуться дослідження, присвячені визначенню черговості проведення хіміотерапії. Так, більшість дослідників схиляються до можливості використання схеми FOLFIRINOX як першої лінії хіміотерапевтичного лікування, що дозволяє домогтися або стабілізації пухлинного процесу, або контролю захворювання. Разом з тим висока токсичність подібної схеми змушує ретельно ставитися до вибору пацієнтів. При цьому, дослідження, що проводяться у теперішній час, показують, що вже отримані результати застосування схеми FOLFIRINOX у пацієнтів з R0-резекціями є досить обнадійливими, що може призвести до розробки нової стратегії лікування раку підшлункової залози (A. Lambert і співавт., 2017). Однак M. Krishnan і співавт. (2017) вказують на те, що всі переваги ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з гранично резектабельним панкреатичним раком (III стадія захворювання) відзначаються тільки на ранніх стадіях лікування.

Різні варіанти променевої терапії застосовуються після радикального хірургічного лікування, однак, за даними N. Ma і співавт. (2017), використання радіохіміотерапевтичного методу дозволяє досягти кращої виживаності в порівнянні з променевою терапією. За даними L. M. Ocuin і співавт. (2017) використання радіохіміотерапії в післяопераційному періоді дозволяє покращити результати лікування та загальну виживаність у пацієнтів, у яких відстань від пухлини до краю резекції була ≤ 1 мм.

Імунотерапія раку підшлункової залози базується на комбінації препаратів, спрямованих на блокаду імунних контрольних точок.

Варіанти імунної терапії можуть бути розділені на 3 категорії:

1. Терапія, спрямована на підвищення антигенних властивостей пухлинних клітин для активації протиопухлинної активності Т-клітин;

2. Модуляція мікросередовища, що оточує пухлину для ослаблення імуносупресії;

3. Терапія, спрямована на руйнування десмопластичного бар'єру, який оточує пухлину, що призведе до інфільтрації її Т-клітинами (рис. 6).

Слід наголосити, що, незважаючи на теоретичну перспективність імунотерапії при раку підшлункової залози, всі дослідження, присвячені застосуванню будь-якого імунопрепарату у монотерапії, показали їх неефективність, у зв'язку з чим в даний час триває пошук варіантів комбінованої імунотерапії.

Ще одним перспективним напрямком в лікуванні раку підшлункової залози є генна терапія. В даний час генна терапія знаходиться на стартовому етапі клінічних випробувань, та

її впровадження в лікувальну програму раку підшлункової залози не буде скорим (М. Rouanet і співавт., 2017). На сьогоднішній день основними напрямками генної терапії є: використання генів-супресорів пухлини (TP53, p21WAF1, p16INK4A або DPC); генів, які перешкоджають ангіогенезу і проапоптичних генів; суїцидальних генів (HSV-TK ген); застосування малих некодуємих мРНК, інтерферентного РНК, а також антисенс-терапії; застосування онколітичної віротерапії (Oncorine H101, Onyx-15, T-VEC, Talimogen laherparepvec, Imlygic та ін.) (М. Rouanet і співавт., 2017). Пропонуються різні методи проведення генної терапії: внутрішньовенні, підшкірні введення препаратів, а також введення безпосередньо в пухлину під контролем ендоскопічної графії. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень і обнадійливі результати на першій стадії, результати другої стадії клінічних досліджень не показали суттєвої різниці між стандартними методами лікування і генно-спрямованою терапією, у зв'язку з чим в даний час проводиться пошук нових варіантів генної терапії.

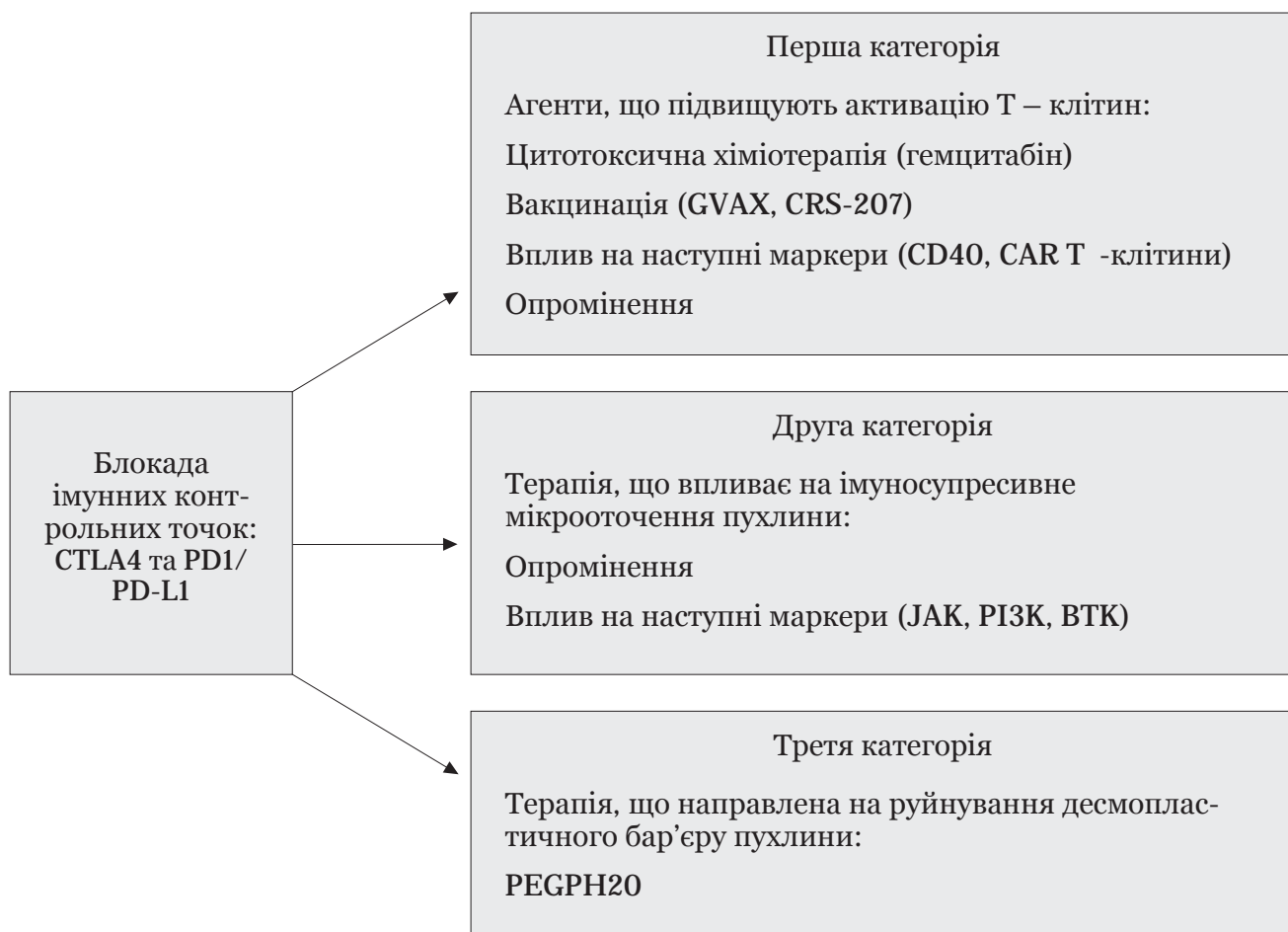


Рис. 6. Досліджувані оптимальні комбінації для блокади імунних контрольних точок (за S. Guo і співавт., 2017). *CTLA-4* – цитотоксичний Т-лімфоцит антиген-4; *PD-1* – протеїн запрограмованої клітинної смерті -1; *PD-L1* – ліганд запрограмованої смерті – 1; *CD40* – кластер диференціації 40; *CAR T*-клітини: рецептор химерного антигену Т-клітини; *PI3K* – фосфоінозитид-3-кіназа; *BTK* – тирозинкіназа Брутона; *JAK* – кіназа Януса; *PEGPH20* – пегільована гіалуронідаза.

РАК ТЕРМІНАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ХОЛЕДОХА (ДИСТАЛЬНА ХОЛАНГІОКАРЦИНОМА)

Термін «холангіокарцинома» об'єднує гетерогенну групу пухлин, що походять з епітелію різних відділів жовчних проток. Відповідно до існуючої анатомічної класифікації холангіокарциноми поділяються на внутрішньопечінкові і позапечінкові. В свою чергу позапечінковий холангіоцелюлярний рак підрозділяється на перихілярні холангіокарциноми і дистальні холангіокарциноми. Такий розподіл пов'язаний з тим, що у залежності від локалізації в жовчних протоках, ці пухлини різні у їхніх клінічних проявах і перебігу захворювання, так само як і в методах їхньої діагностики та лікування. До дистальних холангіокарцином відносяться пухлини, розташовані між міхуровою протокою та Фатеровим соском. Дистальна холангіокарцинома зустрічається в 20-50% випадків серед всіх діагностованих холангіокарцином (N. Razumilava і співавт., 2008; Y. Zhou і співавт., 2015).

Холангіоцелюлярний рак є нечасто зустрічаємою пухлиною та становить 3% від усіх злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту (D. Waseem і співавт., 2017).

Епідеміологічні дослідження виявили значні відмінності щодо частоти розвитку холангіоцелюлярного раку в залежності від географічних зон і етнічних груп. Так, в азіатському регіоні відзначається найбільша поширеність даного захворювання з максимумом захворюваності в Таїланді (113 на 100000 населення), в той час як в Австралії вона найнижча (0,1 на 100000 населення). В західноєвропейських країнах холангіоцелюлярний рак зустрічається у 0,5-1,2 на 100000 населення (S. Rizvi і співавт., 2013; R. I. R. Macias., 2013; J. Byrling і співавт., 2017). Захворювання розвивається в осіб старше 50 років (частіше – в 60-70 років) з невеликим переважанням в даній групі чоловіків.

Холангіокарциноми є повільно зростаючими пухлинами з несприятливим прогнозом. У більшості випадків до моменту діагностики пухлини є неоперабельними. До факторів, що сприяють поганим результатами лікування відносяться: глибина інвазії, периневральне розповсюдження пухлини, лімфосудинна інвазія та ураження лімфовузлів, а також поширення пухлини за межі капсули лімфовузлів, що в ряді випадків призводить до неможливості як перед-, так і інтраопераційної оцінки поширеності пухлини, а також неможливості чистого (R0) краю резекції (H. J Kwon, і співавт., 2014). Тривалість життя пацієнтів з діагностованою холангіокарциномою рідко перевищує 2 роки після встановлення діагнозу. Радикальне оперативне втручання можливо у 33% пацієнтів (H. M. Forsmo і співавт., 2008). Так, у систематичному огляді Y. Zhou і співавт. (2015) було показано, що загальна 5-річна виживаність у пацієнтів із дистальною карциномою становить 13-54%, при цьому в більшості серій не досягає 50%. Два основних

типи розповсюдження пухлин жовчних проток – поверхнєве поширення і підслизова інфільтрація – не дозволяють досягти чистого від пухлини краю резекції. При цьому при досягненні R0 краю резекції загальна 5-річна виживаність складала 27-60%, в той час як при R1-резекції цей показник склав 0-40%.

До факторів ризику розвитку холангіокарциноми належать: первинний склерозуючий холангіт, глистні інвазії з паразитуванням в печінці (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), гепатолітаз (включаючи хворобу Каролі), вроджений фіброз печінки, кісти холедоха, вірусні гепатити B і C, цироз печінки, хронічні інтоксикації (діоксин, торотраст), ожиріння і цукровий діабет. Крім того, деякі автори вважають, що до факторів ризику розвитку холангіокарцином слід віднести наявність у хворого неспецифічного виразкового коліту, приймання деяких медикаментів (оральних контрацептивів, метилдопи) (D. Ganeshan і співавт., 2015).

Вірусні гепатити, глистні інвазії печінки, хронічні інтоксикації, цироз печінки в більшій мірі відповідальні за розвиток внутрішньопечінкової холангіокарциноми, в той час як первинний склерозуючий холангіт та кісти холедоха значною мірою сприяють розвитку позапечінкової холангіокарциноми.

Первинний склерозуючий холангіт є одним з найбільш частих предикторів розвитку холангіокарциноми, яка виявляється у 10-15% хворих на склерозуючий холангіт протягом життя. У 50% з них розвиток холангіокарциноми відмічається протягом 1 року після встановлення діагнозу склерозуючого холангіту.

Кісти холедоха є ще одним значущим чинником ризику розвитку холангіокарциноми, що призводить до її виникнення у 6-30% хворих у молодому віці (середній вік пацієнтів в цьому випадку становить 32 роки).

Патогенез розвитку холангіокарциноми найчастіше пов'язаний з хронічним запаленням жовчних проток і холестазом. У зв'язку з цим виявлена значна роль у холангіокарциногенезі прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6). Було показано, що інгібування IL-6-рецепторів знижує клітинну проліферацію пухлинних клітин при холангіокарциномі. Пухлинні клітини при холангіокарциномі синтезують і секретують IL-6 з подальшою ауто – та паракринною стимуляцією IL-6-рецепторів. Механізм негативного зворотного зв'язку, що регулює IL-6-сигналізацію, найчастіше інактивований в клітинах холангіокарциноми. При цьому активація IL-6 рецепторів призводить до активації проканцерогенних механізмів, таких як JAK/STAT3, p38MAPK, ERK1/2 and PI3K/Akt (Y. A. Ghouri і співавт., 2015).

Крім цього прозапальні цитокіни, такі як IL-6 та фактор некрозу пухлини α (TNF- α) стимулюють експресію індукованої синтетази оксиду

азоту (iNOS). Остання також бере участь у холангіокарциногенезі. Експресію iNOS було виявлено в клітинах холангіокарциноми при дослідженні видалених препаратів. iNOS індукує нітрозилування рестрикційних відновлювальних ферментів і каспази-9, що призводить до інгібування функції репаративних білків ДНК і апоптичних білків. Крім цього збільшення оксиду азоту і реактивних форм кисню призводить до виникнення процесу мутагенеза клітин. Крім прямого механізму інгібування апоптозу холангіоцитів, існує непрямий шлях, пов'язаний зі стимуляцією вироблення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), що є ферментом, лімітуючим біосинтез простагландинів. Шляхом стимуляції вироблення простагландину E₂ цей фермент здатний пригнічувати апоптоз і активувати клітинний цикл.

Як тільки виникає злоякісна трансформація, клітини набувають здатність до неконтрольованої проліферації, інвазії через основу мембран, а також можливість уникати шляхів апоптозу.

Серед інших факторів *erbB-2*, циклооксигенази-2 і епідермальний фактор росту рецепторів (EGFR) було визначено як ключові молекулярні фактори канцерогенеза холангіоцелюлярного раку (Y. A. Ghouri і співавт., 2015).

В загальних рисах молекулярний механізм канцерогенезу при холангіокарциномі можна представити наступним чином (R. I R. Macías, 2014). На тлі гіперекспресії IL-6 клітинами холангіокарциноми, підвищення рівня останнього також виявляється в плазмі крові пацієнтів. Антиапоптична активність IL-6 пов'язана з підвищенням активності антиапоптичного білка Mcl-1 (білок мієлоїдної клітинної лейкемії-1) через STAT-3 і АКТ шляхи регуляції. Крім того IL-6 активує мітоген-активовану протеїнкіназу p38, яка сприяє клітинній проліферації і стимулює активність теломери, яка уповільнює старіння малігнізованих холангіоцитів. ЦОГ-2 активується білками сімейства EGFR (рецептори епідермального фактора росту), зокрема тирозин-кіназою ERBB-2 (Her-2/neu). Необхідно відзначити, що гіперекспресія ERBB-2 також пов'язана з підвищеною інвазивністю, проліферацією і мобільністю клітин холангіокарциноми.

На основі проведених раніше досліджень «*in vitro*» було висловлено припущення про непрямий мутагенний вплив більшості гідрофобних жовчних кислот, таких як дезоксихолієва кислота, що може сприяти холангіокарциногенезу. Було висловлено припущення про те, що ці процеси відбуваються за EGFR-залежному шляху гіперрегуляції ЦОГ-2. Разом з тим, нещодавно проведені дослідження показали, що жовчні кислоти не спричиняють прямого пошкодження ДНК холангіоцитів, однак вони стимулюють проліферацію холангіоцелюлярних клітин, можливо, за допомогою активації факторів росту, таких як EGFR.

Крім того, при розвитку холангіокарциноми була виявлена гіперекспресія мембранного

рецептора TGR5, у відповідь на дію жовчних кислот, що надає стійкість клітинам до апоптозу. На противагу цьому, ядерний рецептор FXR, який також є чутливим до дії жовчних кислот, по всій ймовірності, грає роль захисного фактора, що перешкоджає розвитку холангіоцелюлярного раку.

Вироблення судинного фактора росту ендотелію (VEGF-C) є важливим лімфангіогенним чинником, підвищення рівня якого виявляється приблизно у 50% хворих на холангіокарциному. Необхідно відзначити, що підвищення вироблення VEGF-C асоціюється з гіршим прогнозом при холангіокарциномі. Активація рецепторів VEGF (VEGFR) стимулює проліферацію та міграцію ендотеліоцитів, яка може посилюватися естрогенами.

При холангіокарциномі також зазначається гіперекспресія MET-рецепторів. Шляхом активації декількох внутрішньоклітинних шляхів зв'язку, зв'язування ліганда HGF і MET стимулює міграцію та інвазію пухлинних клітин (R. I R. Macías, 2014).

Крім того, показана роль матричних металопротеїназ (ММП), зокрема ММП-2 і ММП-9 та ММП-14 у розвитку холангіокарцином. Так, збільшення експресії цих ММП відзначається при периневральній інвазії холангіокарцином, що доводить їхню велику роль в інвазивній активності даної групи пухлин (H. Kirmilioğlu і співавт., 2008).

Необхідно окремо виділити роботу R. B. Schmuck і співавт., 2016, які на підставі ембріологічного розвитку, генетичного і молекулярного поліморфізму доводять значну схожість дистальної холангіокарциноми і внутрішньопроктової аденокарциноми підшлункової залози.

Так автори відзначають, що проксимальна частина головної панкреатичної протоки і дистальний відділ холедоха розвиваються з вентрального зачатка, який відділяється від примітивної кишки (з якої також розвиваються каудальна частина голівки і гачкоподібний відросток підшлункової залози). Під час ембріогенезу дистальний відділ загальної жовчної протоки і проксимальна частина панкреатичної протоки формують єдиний канал, а по мірі обертання вентрального зачатка і його об'єднання з дорсальним зачатком відбувається їх поділ, і ці дві протоки залишаються з'єднаними тільки в зоні ампули великого дуоденального сосочка. З цього випливає, що проксимальний відділ головної панкреатичної протоки і дистальний відділ загальної печінкової протоки розвиваються із загальних ендодермальних структур, що відображає схожі характеристики розвитку і формування цих органів.

Необхідно відзначити, що холангіоцелюлярний рак позапечінкових жовчних проток розвивається з біліарного епітелію і перибіліарних залоз. Особливий інтерес при цьому представляє той факт, що панкреатичні екзокринні

ацинуса зазвичай виявляються у перибілярних залозах. Три типи клітин можуть бути виявлені у цих ацинусах: ацинарні клітини з еозинофільними зимогенними гранулами, клітини, подібні центроацинарним і протокові елементи. Крім того, було виявлено, що в перибілярних залозах містяться трипсин і амілаза.

Як вже було зазначено, панкреатична інтраепітеліальна неоплазія (**PanIN**) лежить в основі розвитку внутрішньопротокової аденокарциноми підшлункової залози. Дослідження, проведені на трансгенних мишах і людських тканинах показали, що внутрішньопротокова аденокарцинома розвивається з периферичних протоків підшлункової залози, що дозволяє провести паралель із раком позапечінкових жовчних проток, який розвивається з перибілярних залоз.

Було запропоновано, за аналогією з **PanIN**, виділити поняття білярної інтраепітеліальної неоплазії (**BilIN**), яке відображає передракове ураження жовчних проток. Також за аналогією з **PanIN** білярна інтраепітеліальна неоплазія

була класифікована на три типи: **BilIN1** – невиражена дисплазія з помірною клітинною/ядерною атипією; **BilIN2** – проміжний тип; **BilIN3** – виражена дисплазія зі значним ступенем клітинної або ядерної атипії. При цьому **BilIN3** відповідає карциномі *in situ*. Автори роблять висновок, що **PanIN** та **BilIN** є точними копіями одного процесу.

Крім того, **R. B. Schmuck** і співавт., 2016, відзначають, що крім **PanIN** внутрішньопротокові папілярні муцинозні неоплазії (**IPMN**), є другими за частотою ушкодженнями з високим злоякісним потенціалом при розвитку раку підшлункової залози. При цьому найбільший ризик злоякісного переродження у внутрішньопротокові папілярні муцинозні пухлини (**IPMC**) мають **IPMN**, розташовані в головній панкреатичній протоці. На підставі схожості **PanIN** і **BilIN**, автори приходять до висновку, що внутрішньопротокові папілярні неоплазії білярного тракту (**IPNB**) також сприяють розвитку холангіокарциноми, зокрема в дистальних відділах жовчних проток (рис. 7).

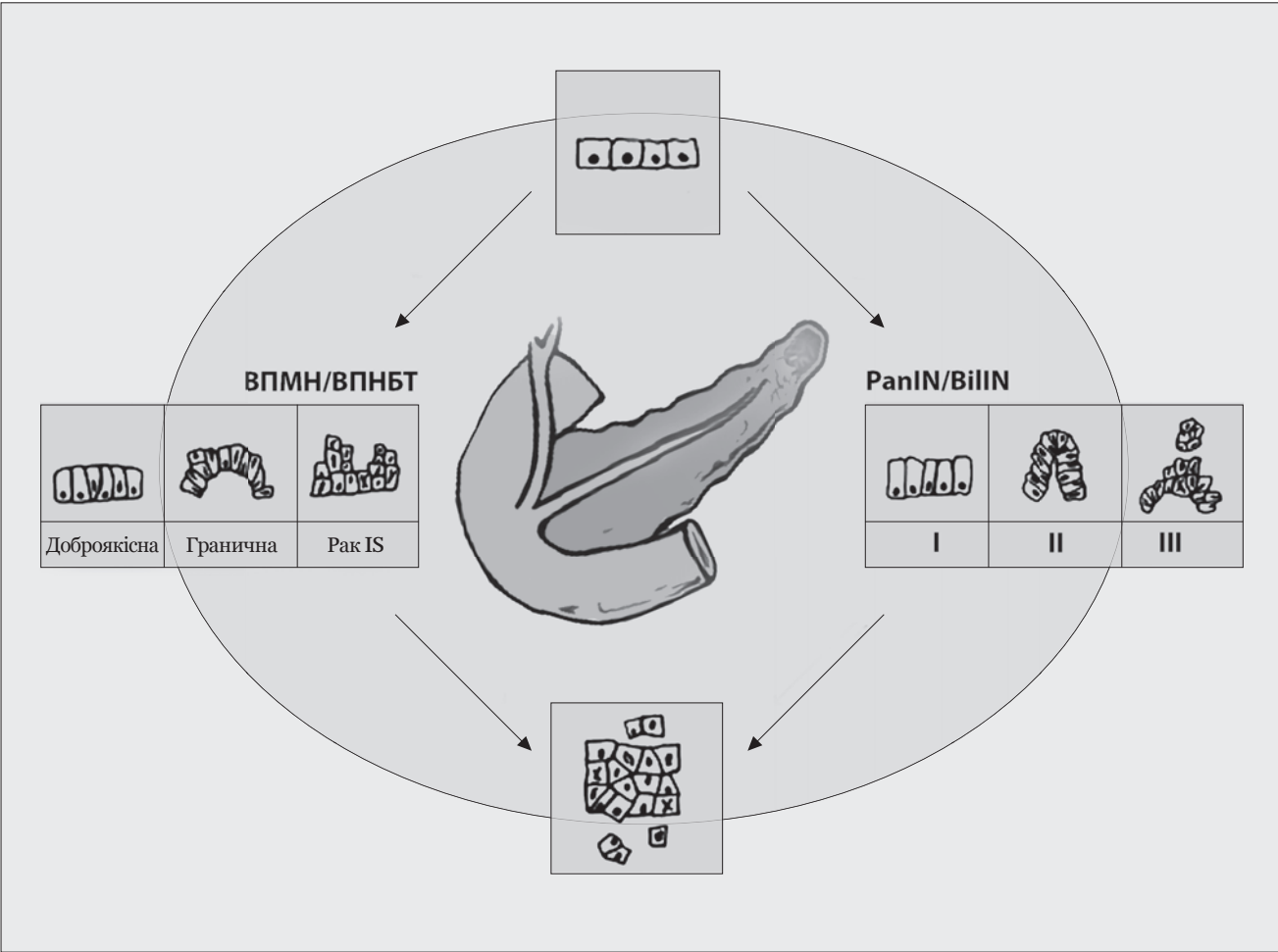


Рис. 7. Білярні і панкреатичні передпухлинні пошкодження мають подібні характеристики. Як панкреатична внутрішньопротокова неоплазія (**PanIN**), так і внутрішньопротокові папілярні муцинозні неоплазії (**ВПМН**) виявляють подібність з білярною внутрішньопротоковою неоплазією (**BilIN**) і внутрішньопротоковою папілярною неоплазією білярного тракту (**ВПНБТ**), що лежать в основі розвитку раку підшлункової залози і дистальної холангіокарциноми (по **R. B. Schmuck** та співавт., 2016).

Крім того, автори роблять припущення, що панкреатобіліарний тип пухлини великого дуоденального сосочка повинен розглядатися як крайній дистальний варіант внутрішньопроктової аденокарциноми підшлункової залози або дистальної холангіокарциноми. На підставі цього автори роблять висновок, що внутрішньопроктову аденокарциному підшлункової залози, дистальну холангіокарциному і рак фатерова сосочка необхідно об'єднати в одну групу пухлин.

Дослідження генетичного поліморфізму при дистальній холангіокарциномі і раку підшлункової залози показали, що найчастіше відзначаються мутації генів KRAS і p53. Були показані аналогічні процеси канцерогенезу при еволюції PanIN в рак підшлункової залози і BillIN в холангіокарциному. Також було показано, що ген-супресор пухлин p53 є ключовим у фізіологічній апоптичній відповіді. При цьому мутації гена p53 відзначені в 20-61% спостережень при дистальній холангіокарциномі (в той час як мутації KRAS відзначаються в 15,2% випадків). Необхідно зазначити, що низька експресія p53 (0-30%) є сприятливим прогностичним фактором у хворих, оперованих з приводу дистальної холангіокарциноми.

Крім того, дослідження S. Rizvi і співавт. (2013) виявили мутації в сім'ї генів SMAD (в 16,7% спостережень), а також в генах MLL3 (14,8% випадків), RNF43 (9,3%), PEG3 (5,6%), і ROBO2 (9,3%) при холангіоцелюлярному раку. Ці гени беруть участь у деактивації модифікаторів гістонів, активації G-білків і втрати генетичної стабільності.

На підставі результатів імуногістохімічних досліджень R. B. Schmucki співавт., 2016, також дійшли висновку про схожість дистальної холангіокарциноми і раку підшлункової залози. Так, для діагностики внутрішньопроктової аденокарциноми підшлункової залози використовуються основні пухлинні маркери, такі як PEA, CA19-9, СК-7 і СК-20. Цитокератин 7 (СК-7) також експресується і при дистальній холангіокарциномі, так само як і PEA і CA19-9. СК-20 виявляється при дистальній холангіокарциномі (в той час як при внутрішньопечінкових пухлинах жовчних проток його рівень не підвищується). Тому ці маркери не дозволяють диференціювати рак підшлункової залози та дистальну холангіокарциному. У зв'язку з цим були проведені дослідження альтернативних пухлинних маркерів, зокрема сімейства муцинів. Експресія MUC1 виявляється як при раку підшлункової залози, так і при раку позапечінкових жовчних проток, однак частіше – при так званих муцин-продукуючих холангіокарциномах. У нормі епітелій проток не синтезує MUC1, що може бути використано для визначення злоякісної трансформації непухлинної тканини в пухлинну. Іншим маркером, який може підвищуватися при раках обох локалізацій є MUC4. MUC4 пов'язаний з ErbB2-рецептором, який, можливо, підвищує експресію p27. Гіперекспресія MUC4 є несприятливим фактором прогнозу при раку підшлункової залози і дистальній

холангіокарциномі, що корелює з більш високою частотою метастазування та лімфатичною інвазією. Ще одним маркером панкреатобіліарних пухлин, що володіє 100% специфічністю і 83% чутливістю є білок S100p.

Таким чином, узагальнивши ембріологічні, генетичні, молекулярні та імуногістохімічні дані, R. B. Schmucki співавт., 2016 дійшли висновку про схожість дистальної холангіокарциноми і раку підшлункової залози, що зумовлює схожі підходи до лікування цих пухлин (табл. 4).

Глибина інвазії пухлини, метастазування в регіонарні лімфовузли, мікроскопічна судинна інвазія, інвазія в підшлункову залозу, периневральна інвазія, а також чистота краю резекції є незалежними факторами прогнозу при дистальній холангіокарциномі.

Макроскопічно дистальна холангіокарцинома може бути розділена на 3 типи: мас-формуєча (нодулярна); перидуктально-інфільтруюча (склерозуюча) та інтрадуктальна (папілярна).

Сучасна класифікація дистальної холангіокарциноми наведена у 7 виданні AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/The Union for International Cancer Control):

T – первинна пухлина: Tx – первинна пухлина не може бути оцінена; T0 – немає даних на користь первинної пухлини; Tis – карцинома in situ (внутрішньопроктова пухлина); T1 – гістологічно пухлина обмежена жовчною протокою; T2 – пухлина поширюється за межі стінки жовчної протоки; T3 – пухлина поширюється на жовчний міхур, підшлункову залозу, дванадцятипалу кишку або інші поряд розташовані органи без залучення черевного стовбура або верхньої брижової артерії; T4 – пухлина залучає черевний стовбур або верхню брижову артерію.

N – лімфатичні вузли: Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені; N0 – немає метастазів у регіонарних лімфовузлах; N1 – визначаються метастази в регіонарних лімфовузлах.

M – віддалені метастази: M0 – немає віддалених метастазів; M1 – є віддалені метастази.

Групування за стадіями наведено в таблиці 5.

Незважаючи на те, що дана класифікація є загальноприйнятою, L. M. Postlewait і співавт. (2016) пропонують свою класифікацію, засновану на розмірах пухлини і наявності лімфосудинної інвазії, що визначаються як несприятливі прогностичні фактори при дистальній холангіокарциномі (табл. 6).

Відповідно до класифікації Американського об'єднаного співтовариства з дослідження раку 8 видання переглянуто визначення категорії T від описового визначення розповсюдження первинної пухлини до визначення глибини пухлинної інвазії, що призвело до змін у стадіюванні пухлинного процесу (Y.S. Chun та співавт., 2018). Крім того, категорія N у 8-му перегляді класифікації враховує не тільки наявність уражених регіонарних лімфатичних вузлів, але й їх кількість (табл. 7).

ТАБЛИЦЯ 4
ФАКТОРИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ПОДІБНІСТЬ ДИСТАЛЬНОЇ
ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ І ВНУТРІШНЬОПРОТОВОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (ЗА R. B. SCHMUCK І СПІВАВТ., 2016)

Фактор	Дистальна холангіокарцинома	Рак підшлункової залози
Ембріологічний розвиток	Вентральний зачаток первинної кишки	Вентральний зачаток первинної кишки
Генез пухлини	Протокова система або перидуктальні залози	Протокова система або перидуктальні залози
Передпухлинні пошкодження	Біліарна інтраепітеліальна неоплазія (BilIN)	Панкреатична інтраепітеліальна неоплазія (PanIN)
Пошкодження зі злоякісним потенціалом	Внутрішньопротокова папілярна муцинозна неоплазія біліарного тракту (IPNB)	Внутрішньопротокова папілярна муцинозна неоплазія (IPMN)
Молекулярні зміни: KRAS p53	+ +	+ +
Фенотип: MUC1 MUC4 S100P	+ + +	+ + +
Хірургічне лікування	Панкреатодуоденальна резекція	Панкреатодуоденальна резекція
Відповідь на хіміотерапію: 5-ФУ Гемцитабін Цисплатин СарОх наб-Паклітаксел	+ + + + +	+/- + + + +

Примітка: 5-ФУ – 5-фторурацил; СарОх – капецитабін + кселода.

ТАБЛИЦЯ 5
ГРУПУВАННЯ ЗА СТАДІЯМИ ДИСТАЛЬНОЇ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ

Стадія	T	N	M
0	Tis	No	Mo
Ia	T1	No	Mo
Ib	T2	No	Mo
IIa	T3	No	Mo
IIb	T1- T3	N1	Mo
III	T4	Будь-яка N	Mo
IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

ТАБЛИЦЯ 6
КЛАСИФІКАЦІЯ ДИСТАЛЬНОЇ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ ЗА L.M.POSTLEWAIT І СПІВАВТ.

T-стадія	Опис
T1	Розмір пухлини менше 3 см, відсутність лімфосудинної інвазії
T2	Розмір пухлини менше 3 см, наявність лімфосудинної інвазії або Розмір пухлини ≥3 см, відсутність лімфосудинної інвазії
T3	Розмір пухлини ≥3 см, наявність лімфосудинної інвазії

ТАБЛИЦЯ 7
ГРУПУВАННЯ ЗА СТАДІЯМИ ДИСТАЛЬНОЇ
ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ ЗА AJCC 8-ГО ВИДАННЯ

Стадія	T	N	M
0	T _{is}	No	Mo
I	T ₁	No	Mo
IIa	T ₁ T ₂	N ₁ No	Mo Mo
IIb	T ₂ T ₃	N ₁ No-1	Mo Mo
IIIa	T ₁ - T ₃	N ₂	Mo
IIIb	T ₄	Будь-яка N	Mo
IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M ₁

T - первинна пухлина: T_x – первинна пухлина не може бути оцінена; T_{is} – карцинома *is situ* / дисплазія високого рівня; T₁ – пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину менше, ніж 5 мм; T₂ – пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину 5-12 мм; T₃ – пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину більше, ніж 12 мм; T₄ – пухлина поширюється на черевний стовбур, верхню брижову артерію та/або загальну печінкову артерію.

N – лімфатичні вузли: N_x – регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені; N₀ – немає метастазів у регіонарних лімфовузлах; N₁ – визначаються метастази в 1 – 3 регіонарних лімфовузлах; N₂ – визначаються метастази в 4 і більше регіонарних лімфовузлах.

M – віддалені метастази: M₀ – немає віддалених метастазів; M₁ – є віддалені метастази.

Як вже було вказано, холангіокарциноми є повільно зростаючими пухлинами, при цьому їх клінічна діагностика в більшості спостережень є запізнілою і пухлина виявляється при розвитку механічної жовтяниці. До інших симптомів захворювання відносяться болі в животі, втрата маси тіла, клінічні прояви холангіту.

Серед лабораторних методів обстеження, крім біохімічного дослідження крові, що може виявляти ознаки механічної жовтяниці (підвищення рівня білірубіну за рахунок прямої фракції і лужної фосфатази), а також цитолізу (підвищення АсТ і АлТ), необхідним дослідженням є дослідження онкомаркерів РЕА і СА-19-9. Проте вони можуть підвищуватись при більшості пухлин гепатопанкреатобілярної зони. Тому для точної топічної діагностики локалізації пухлинного процесу корисними є інструментальні методи візуалізації.

Серед методів неінвазивної діагностики первинної пухлини при дистальній холангіокарциномі основними на сьогоднішній день є КТ, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) та ЕУЗД. Так дослідження CASPS3, присвячене порівнянню ефективності цих трьох

методів показало, що найбільш інформативними при візуалізації невеликих дистальних холангіокарцином є ЕУЗД і МРХПГ (Rosa B. Schmuck і співавт., 2016). Перевагою ЕУЗД також є можливість забору біопсійного матеріалу за допомогою тонкоіголкової аспірації або браш-біопсії.

Внутрішньопротокове ендоскопічне ультразвукове дослідження (ВПЕУЗД) є наступним кроком у покращенні діагностики дистальних холангіокарцином і дозволяє поліпшити результати діагностики характеру стриктур і пошкоджень стінки проток шляхом більш точної оцінки стінки протоки й оточуючих структур.

При цьому КТ може бути використана для виявлення інвазії дистальної холангіокарциноми у ворітну вену і розташовані поряд артеріальні структури з високою вірогідністю – 93% (Y. A. Ghouri і співавт., 2015). Разом з тим, чутливість КТ у виявленні метастазів у регіонарних лімфовузлах не висока і становить приблизно 54%.

Серед методів ендоскопічної діагностики також можна виділити пряму пероральну ендоскопію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ), а також пероральну ендоскопію з допомогою якірного балона, запропоновану M. A. Parsi і співавт. (2012). Крім того, для діагностики дистальних холангіокарцином може бути використана черезшкірна черезпечінкова холангіографія.

Незважаючи на неінвазивність і високу інформативність МРХПГ, ендоскопічні та черезшкірні черезпечінкові методи дозволяють виконати забір біопсійного або цитологічного матеріалу для дослідження. Необхідно зазначити, що, незважаючи на досить високу специфічність цитологічного дослідження при холангіокарциномі (61-100%), його чутливість становить всього 9-24%.

Метод флюоресцентної гібридизації *in-situ* (FISH) дозволяє підвищити чутливість цитологічного дослідження за рахунок виявлення анеупloidії в епітеліальних клітинах. Крім того, метод дозволяє FISH підвищити чутливість

і специфічність холангіоцелюлярного раку у пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом до 47 і 97%, відповідно (Y. A. Ghouri і співавт., 2015).

Передопераційне обстеження пацієнтів в обов'язковому порядку повинне переслідувати мету відбору кандидатів для радикального оперативного лікування, оскільки тільки хірургічне втручання дозволяє розраховувати на прийнятні результати лікування при дистальній холангіокарциномі. До критеріїв нерезектабельності відносяться: дисемінація пухлинного процесу – наявність метастазів у печінці та інших органах, канцероматоз очеревини, наявність метастазів у лімфовузлах позаду ворітної вени, печінкової артерії, перипанкреатичних (включаючи лімфовузли навколо черевного стовбура) лімфатичних вузлах, а також інвазія в ворітну або верхню брижову вени, верхню брижову, загальну або власну печінкові артерії (R. D. Schulick, 2008; H. J. Kwon і співавт., 2014). Для продовження/поліпшення якості життя цих пацієнтів виконуються різні втручання, спрямовані на відведення жовчі (з традиційного доступу, а також ендоскопічні та рентгенохірургічні методи дренування або стентування жовчних проток), а також паліативні методи радіохімотерапевтичного лікування. Крім того, одним з досить ефективних методів паліативного лікування при нерезектабельній дистальній холангіокарциномі є фотодинамічна терапія, що дозволяє сповільнити прогресію пухлини (G. C. Harewood і співавт., 2005; K. Mönkemüller і співавт., 2014).

В даний час операцією вибору у пацієнтів при резектабельній дистальній холангіокарциномі є панкреатодуоденальна резекція. При цьому обов'язковим є виконання лімфодисекції навколо гепатодуоденальної зв'язки (T. Noji і співавт., 2012; H. J. Kwon і співавт., 2014). Деякі автори при дистальній холангіокарциномі пропонують віддавати перевагу пілорусзберігаючій панкреатодуоденальній резекції (R. B. Schmuck і співавт., 2015).

Необхідно відзначити, що, за даними метааналізу, проведеного Y. Zhou і співавт. (2015), до факторів несприятливого прогнозу при дистальних холангіокарциномах відносяться метастатичне ураження лімфовузлів (43%), перинеуральна інвазія (66%), лімфосудинна інвазія (52%), інвазія в кровоносні судини (56%) та інвазія в підшлункову залозу (41%). Кожен з цих факторів впливає на зниження виживаності цих пацієнтів. Прагнення до поліпшення прогнозу при дистальній холангіокарциномі призвело до того, що деякі хірурги (особливо Японської школи) пропагують виконувати розширену лімфодисекцію (у т. ч. парааортальну лімфодисекцію від черевного стовбура до нижньої брижової артерії та лімфодисекцію аортокавального проміжку) разом з дисекцією нервових сплетін навколо великих судин. Разом з тим клінічна ефективність подібних операцій залишається спірною (Y. Zhou і співавт. 2015).

Незважаючи на радикальне хірургічне лікування хворих на дистальну холангіокарциному частота рецидивів залишається високою, а загальна 5-річна виживаність залишається досить низькою. Для поліпшення результатів лікування пацієнтів із дистальною холангіокарциномою застосовуються різні варіанти хіміопротименового лікування.

Необхідно наголосити, що проведено велику кількість клінічних досліджень II фази, присвячених вивченню ефективності монотерапії або комбінації хіміопрепаратів при дистальному холангіоцелюлярному раку. Разом з тим, в даний час проводиться невелика кількість досліджень III фази, які мають певні обмеження, обумовлені здебільшого гетерогенністю пухлин біліарного тракту (R. I. R. Macias, 2014).

Першими для лікування пухлин біліарного тракту використовувалися 5-ФУ, урацил-тегафур і S1 (тегафур/гімерацил/отерацил калію), а також схеми поліхіміотерапії на їх основі. В усіх спостереженнях була відзначена помірна позитивна відповідь, при цьому хороша переносимість відзначена тільки при використанні S1.

У більшості публікацій відзначено перевагу застосування гемцитабіну або схем поліхіміотерапії на його основі (в комбінації з похідними цисплатини, капецитабіном або S1) при дистальній холангіокарциномі. Комбінація гемцитабіну і капецитабіну добре переноситься пацієнтами і дає кращі результати порівняно з монотерапією гемцитабіном. Також підвищення ефективності хімотерапевтичного лікування дистальної холангіокарциноми відмічається при комбінації гемцитабіну і цисплатини або їх похідних (за результатами двох рандомізованих клінічних досліджень, проведених у Великобританії та Японії). Разом з тим призначення подібних схем дозволяє лише незначно продовжити виживаність на 3-5 міс., в порівнянні з монотерапією гемцитабіном.

Комбінація гемцитабіну і оксаліплатини (GEMOX) дозволяє домогтися пухлинної відповіді в середньому 35,5% спостережень з медіаною виживання 15,4 місяця. Використання потрійної терапії GEMOX + капецитабін при поширеній холангіокарциномі дозволило домогтися пухлинної відповіді у 12,5% спостережень при середній виживаності 12,5 міс. В даний час відсутні дані, що показують вираженість пухлинної відповіді при використанні зазначених комбінацій хіміопрепаратів при різних типах холангіокарцином, що вимагає проведення рандомізованих клінічних досліджень III фази. Разом з тим комбінація гемцитабіну і цисплатини і, частіше, схема GEMOX, на сьогоднішній день є основою схем комбінованої хіміотерапії, включених в нові клінічні дослідження, а очікувані результати дозволять розробити стандарти хімотерапевтичного лікування в найближчому майбутньому (R. I. R. Macias, 2014).

Крім того, у складі комплексного лікування застосовується радіотерапія на зону видаленої пухлини в СОД 40-50 Гр (S. Rizvi і співавт., 2016). Слід зазначити, що хірургічне лікування в обсязі панкреатодуоденальної резекції є основним методом лікування пацієнтів із дистальною холангіокарциномою, в той час як роль хіміопроменевого лікування залишається сумнівною та є методом вибору паліативного лікування нерезектабельних хворих (Y. A. Ghouri і співавт., 2015; S. Rizvi і співавт., 2016). Разом з тим, результати дослідження D. Waseem і співавт. (2017) з клініки Mayo, США, показують, що використання комплексного підходу при дистальній холангіокарциномі дозволяє істотно поліпшити результати лікування даної патології.

Так, медіана виживаності тільки при використанні хірургічного методу лікування склала 21,9 міс., у той час як при комплексному підході – 69,1 міс. (рис. 8).

Знання молекулярної біології холангіокарциноми лежать в основі таргетної терапії при пухлинах жовчних протоків, яка є перспективною стратегією лікування даних пухлин.

Основні точки докладання таргетних препаратів представлені на рис. 9.

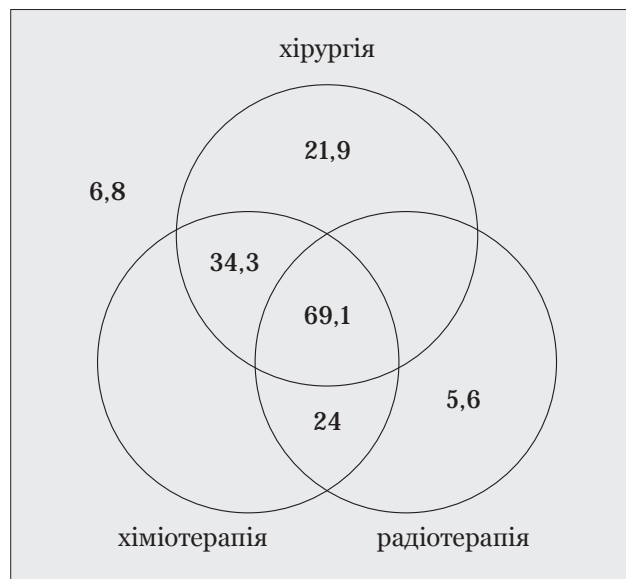


Рис. 8. Варіанти лікування та його результати при дистальній холангіокарциномі. Середня тривалість життя пацієнтів в місяцях, в залежності від методу лікування (хірургія, хіміо – або променева терапія) або їх комбінацій. Середню тривалість лікування у пацієнтів, які не отримували спеціального лікування винесено за межі діаграми (за D. Waseem і співавт. 2017).

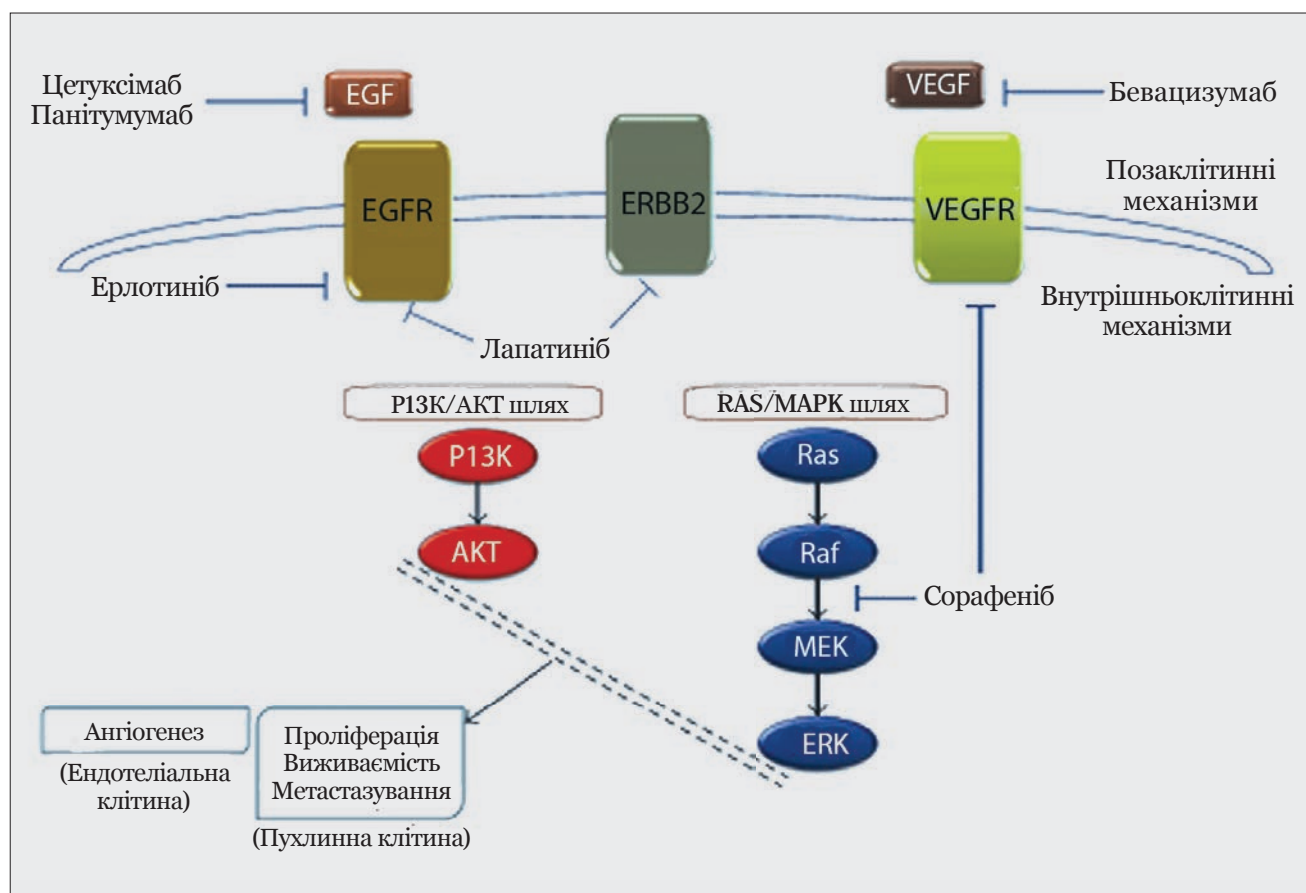


Рис. 9. Основні точки докладання таргетних препаратів (за R. I. R. Macías, 2014).

Одними з препаратів, які досліджувалися в якості таргетної терапії холангіокарцином, є інгібітори рецепторів тирозин-кінази (ТКІ), яка бере участь у регуляції клітинної виживаності та ангіогенезі. Серед них можна виділити сорафеніб – мультикіназний інгібітор, який блокує рецептори білка VEGF (VEGFR) і рецептори фактора росту тромбоцитів (PDGFR), а також RAF серин/треонін кіназу. Однак ефект даного препарату при пухлинах в жовчних протоках є або слабким, або дуже слабким.

Не дуже істотна відповідь при холангіокарциномах також відзначена при використанні інгібітора VEGFR – сунітініба в якості другої лінії терапії при нерезектабельних метастатичних холангіокарциномах. Помірне збільшення загальної виживаності було виявлено при використанні інгібітору мітоген-активованої протеїн-кінази 1 і 2 (MEK 1,2) – селуметінібу.

Гіперекспресія EGFR досить часто відзначається при холангіокарциномах, що сприяє збільшенню клітинної проліферації. З однієї сторони це визначає більш агресивну поведінку пухлини, а з іншого - сприяє більшій чутливості до антагоністів EGFR, таких як ерлотініб і моноклональним антитілам до EGF, таким як цетуксімаб, які довели свою ефективність *in vitro*.

Результати II фази клінічних випробувань ерлотініба у пацієнтів з розповсюдженим раком біліарного тракту, включаючи дистальну холангіокарциному, дозволяють припустити можливість цього препарату покращувати виживаність. У свою чергу це дозволило припустити, що використання даного препарату разом з іншими таргетними агентами, такими як бевацізумаб (інгібітор VEGF) дозволить поліпшити результати лікування, проте, це не було доведено.

Метою III фази клінічного випробування ерлотініба було виявлення його можливості покращувати результати лікування хворих з холангіокарциномами при поєднанні його з традиційною схемою хіміотерапії GEMOX. Разом з тим не було доведено збільшення виживаності при порівнянні традиційної схеми GEMOX та її комбінації з ерлотінібом.

II фаза дослідження інгібітора EGFR and ERBB2 – лапатініба виявило його низьку ефективність у хворих на холангіоцелюлярний рак. Два дослідження, присвячені дослідженню комбінації GEMOX і EGF інгібітора цетуксімаба або + бевацізумаба показали збільшення частоти

пухлинної відповіді і загальної виживаності при добрій переносимості лікування. Схожі результати були отримані при призначенні схеми GEMOX/капецитабін + панітумумаб (інгібітора EGF). Крім того дослідження комбінації гемцитабін/цисплатину + сорафеніб показало схожу ефективність, проте, відмічено підвищення токсичності лікування у порівнянні зі схемами без сорафеніб.

Ще одним напрямком, що дозволяє сподіватися на поліпшення результатів лікування хворих з холангіокарциномами, є дослідження інгібіторів ЦОГ-2 і MET. На сьогоднішній день ведуться преклінічні та клінічні випробування при гепатоцелюлярному раку препаратів тивантінібу, кабозантінібу, целококсібу, які інгібують клітини холангіокарциноми *in vitro* і зменшують ймовірність розвитку хімічно індукованого холангіоцелюлярного раку у щурів. Крім того тривають клінічні випробування різних схем хіміотерапії при холангіокарциномі: GEMOX + панітумумаб, гемцитабін + цисплатин + селуметініб, гемцитабін + іринотекан + панітумумаб, гемцитабін + капецитабін + бевацізумаб, 5-ФУ + лейковорин + оксаліплатин + цедираніб, GEMOX + ерлотініб, сорафеніб + ерлотініб, і S-1 + абраксан, а також еверолімус в монотерапії.

Підвищенню резектабельності при дистальних холангіокарциномах, на думку К. К. Turaga і співавт. (2013), може сприяти неоад'ювантне хіміопроменеве лікування (схеми поліхіміотерапії на основі 5-фторурацилу + дистанційного опромінення в СОД 45 Гр або транслямінальна брахітерапія в дозі 20-30 Гр). При цьому, К. К. Turaga і співавт. (2013), узагальнили результати експресії молекулярних маркерів холангіокарцином, виділивши їхній можливий вплив на ефективність неоад'ювантної терапії у пацієнтів з дистальною холангіокарциномою (табл. 8).

Разом з тим до теперішнього часу відсутні підтвердження клінічних переваг неоад'ювантного лікування дистального холангіоцелюлярного раку, що вимагає його подальшого вивчення.

Таким чином, хірургічне лікування при дистальній холангіокарциномі на сьогоднішній день залишається єдиним методом, що має доведену ефективність. Ймовірніше всього, застосування комбінованого та комплексного лікування, в т. ч. з використанням таргетних препаратів, є перспективним напрямком, що вимагає подальшого вивчення.

ТАБЛИЦЯ 8
ПРОГНОСТИЧНІ МОЛЕКУЛЯРНІ МАРКЕРИ ПРИ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМІ

Молекулярний маркер	Вплив на виживаність
Гени-супресори пухлини P53 DPC4 (Smad4)	Зниження виживаності Немає кореляції
Онкогени K-ras KIT (CD 117)	Зниження виживаності Підвищення виживаності
Регулятори апоптозу Bcl-2/Bax Дар-кіназа Сурвівін	Немає кореляції Зниження виживаності Зниження виживаності
Регулятори клітинного циклу Циклін/циклінзалежна кіназа: Циклін B1 P16	Зниження виживаності Немає кореляції
Індекси проліферації MIB-1 Ki-67	Зниження виживаності Немає кореляції
Фактори росту EGFR CTGF	Немає кореляції Поліпшення загальної виживаності
Прогнозування інвазії та метастазування Кадхерін Синдекан-1/CEACAM6/CD24/CD44/MMP7	Несприятливий прогноз Зниження виживаності
Ангіогенез VEGF	Зниження виживаності
Муцини MUC4	Зниження виживаності
Сироваткові маркери CA 19-9	Зниження виживаності

РАК ВЕЛИКОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКУ

Рак великого дуоденального сосочку (ВДС) є достатньо рідко зустрічаємою злоякісною пухлиною периампулярної зони, що становить 10% від усіх можливих пухлин даної локалізації, а також 0,5-1% від усіх пухлин шлунково-кишкового тракту. Частота зустрічальності аденокарциноми ВДС становить 0,5-1 на 100000 населення (B. Gaspar і співавт., 2013; B. Kim J. і співавт., 2016). Необхідно зазначити, що відзначається незначне переважання раку ВДС у чоловіків: 0,56 на 100000 населення (порівняно з 0,36 на 100000 населення у жінок). Слід наголосити, що ризик розвитку раку ВДС підвищується після 30 років, при цьому найбільш стрімко підвищується після 50 років, а найчастіше аденокарциноми даної локалізації зустрічаються у 60 – 70 років (F. Panzeri і співавт., 2015).

Рак ВДС в більшості випадків зустрічається спорадично, однак, частота його розвитку підвищується при такому спадковому захворюванні, як сімейний аденоматозний поліпоз. При даному

синдромі досить часто розвиваються аденоми дванадцятипалої кишки. При цьому ризик розвитку аденокарциноми ВДС на 100-200% вище в порівнянні з таким у звичайній популяції. Крім того, в разі сімейного аденоматозного поліпозу відзначається тенденція до розвитку раку даної локалізації в більш молодому віці (F. Panzeri і співавт., 2015).

Макроскопічна класифікація аденокарциноми ВДС передбачає виділення 3 типів пухлини:

1. Інтраампулярний (інтрамуральний) тип;
2. Периампулярний (екстрамуральний);
3. Змішаний екзофітно-виразковий тип.

При першому типі відзначається наявність виступаючої в просвіт ампули ВДС пухлини, яка не виступає в просвіт дванадцятипалої кишки, але її можна побачити через розкритий отвір ВДС. При другому типі поліпоїдні пухлини виступають у просвіт дванадцятипалої кишки, при цьому є виразково-вегетативні зміни дуоденальної

поверхні ВДС. При виразково-екзофітному типі відзначаються значні виразкові зміни пухлини, які асоціюються з несприятливим прогнозом (F. Panzeri і співавт., 2015).

М. Kayahara і співавт. (1997) виявили значущу відмінність між макроскопічним типом пухлини та метастатичним ураженням лімфовузлів. Так при інтрамуральному типі ураження лімфовузлів зазначено у 22% спостережень, при періампулярному – у 42% випадків, а при виразково-екзофітному – у 100% хворих. При цьому також була виявлена залежність 5-річної виживаності від макроскопічного типу пухлини, яка склала 75%, 49% і 17% для першого, другого та третього типів раку ВДС, відповідно (B. Gaspar і співавт., 2013).

При імуногістохімічному дослідженні виділяють 2 гістологічних типи раку ВДС:

1. Кишковий тип, схожий за будовою з тубулярною карциномою шлунку або товстої кишки;

2. Панкреатобіліарний тип, що характеризується папілярними розростаннями з невеликими фіброзними ядрами.

Для диференційної діагностики цих типів пухлин необхідним є виконання імуногістохімічного аналізу з визначенням апоумцину слизової (MUC2) і кератину (CK7 і CK20). При кишковому типі результати імуногістохімічного дослідження показують наявність позитивних кератину 20 і MUC2 при негативному кератині 7, в той час як при панкреатобіліарному типі відзначаються позитивний кератин 7 при негативному кератині 20 і MUC2. Необхідно відзначити, що панкреатобіліарний тип пухлин ВДС асоціюється з більш несприятливим прогнозом у порівнянні з кишковим типом. Крім того, при панкреатобіліарному типі відзначається підвищена експресія MUC1 (S. P. Yun і співавт., 2015).

Дослідження М. J. Overman і співавт. (2013) також показали, що при панкреатобіліарному типі відзначається підвищена експресія активовано-специфічних маркерів в декількох сигнальних кіназних шляхах, включаючи PI3KAKT (P-AKT Ser473, P-GSK3 Ser21, P-P70S6K T389, PmTOR, S2448 і P-FOXO3a), RAS-RAF – MEK-ERK (PMAPK, P-MEK) і JAK-STAT (P-STAT3, S727). При кишковому типі відзначається підвищена експресія β-катеніна та E-кадгерина, що дозволяє припустити активацію WNT сигнального шляху та підвищення експресії як загального так і фосфо-с-MYC протеїну. Крім того при кишковому типі зазвичай виявлялася експресія білка CDX-2.

Дослідження, проведені В. Kim J. та співавт. (2016), показали, що мутації гена KRAS відзначаються у 30-40% хворих на рак ВДС. При цьому відсутні суттєві відмінності у частоті мутації цього гена залежно від типу раку великого дуоденального сосочку. Разом з тим, наявність мутації KRAS визначає несприятливий прогноз щодо безрецидивної виживаності, не впливаючи при цьому на загальну виживаність.

Таким чином, існує відмінність в канцерогенезі при різних типах раку ВДС. При кишковому типі відбувається пухлинна трансформація кишкового епітелію по шляху аденома-карцинома. При панкреатобіліарному типі епітелій ампулярного каналу, дистального відділу жовчної або панкреатичної протоки трансформується шляхом інтраепітеліальної неоплазії-аденокарциноми (R. Sung і співавт., 2014).

Крім того, виділяють такі мікроскопічні варіанти раку ВДС:

1. Аденоматозно-сквамозна карцинома (змішана пухлина, що складається з 2-х неопластичних компонентів: залозистого і сквамозного);

2. Колоїдна карцинома (характеризується наявністю муцин-продукуючих пухлинних клітин, що складають не менше 80% пухлини, яка є варіантом інтестинального типу раку ВДС);

3. Перстнеподібно-клітинна аденокарцинома (є рідкісним типом раку ВДС з високим злоякісним потенціалом і характеризується наявністю некегезивних клітин, що містять більшу кількість внутрішньоклітинного муцину, який відтісняє ядро на периферію);

4. Недиференційована карцинома;

5. Папілярна аденокарцинома;

6. Нейроендокринна карцинома.

Клінічна класифікація заснована на стадіюванні пухлини за TNM критеріями, запропонованими AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7-го перегляду.

T – первинна пухлина. Tx – первинна пухлина не може бути оцінена; T0 – немає даних на користь наявності первинної пухлини; Tis – карцинома in situ; T1 – пухлина обмежена Фатеровою ампулою або сфінктером Одді; T2 – пухлина інвазує стінку дванадцятипалої кишки; T3 – пухлина інвазує підшлункову залозу; T4 – пухлина інвазує м'які тканини навколо підшлункової залози або інші поруч розташовані органи і структури, крім підшлункової залози.

N – метастази в регіонарні лімфовузли. Nx – регіональні лімфовузли не можуть бути оцінені; N0 – немає метастазів у регіональних лімфовузлах; N1 – виявляються метастази у регіональних лімфовузлах.

M – віддалені метастази. Mx – віддалені метастази не можуть бути оцінені; M0 – немає ознак віддаленого метастазування; M1 – є віддалені метастази.

Групування раку ВДС за стадіями представлено в таблиці 9.

У 8-му виданні класифікації AJCC (2017) розширено категорію T з точнішими визначеннями, що відображають складну тривимірну анатомію ампули. Для усунення неоднозначності попереднього визначення T2, пухлинне ушкодження дванадцятипалої кишки поділяють на інвазію підслизового шару (T1b), м'язового шару (T2) та серозного шару (T3b) кишки. Категорія T3 також включає поширення пухлини на підшлункову залозу, яка розділена на підгрупи T3a та T3b,

залежно від глибини панкреатичної інвазії $\leq 0,5$ або $>0,5$. T4 категорія відповідає такій при раку підшлункової залози та дистальній холангіокарциномі для відображення прогностичної важливості залучення пухлиною черевного стовбура, верхньої брижової артерії та/або загальної печінкової артерії (Y. S. Chun та співавт., 2018). Також, як і при екзокринному раку підшлункової залози та дистального відділу холедоха категорія N визначає не тільки ураження регіонарних лімфатичних вузлів, але й їх кількість (табл. 10).

T – первинна пухлина. Tx – первинна пухлина не може бути оцінена; T0 – немає даних на користь наявності первинної пухлини; Tis – карцинома in situ; T1 – пухлина обмежена Фатеровою ампулою або сфінктером Одді (T1a), або пухлина поширюється за межі сфінктера Одді (перисфінктерна інвазія) та/або інвазія у підслизовий шар дванадцятипалої

кишки (T1b); T2 – пухлина інвазує м'язовий шар дванадцятипалої кишки; T3 – пухлина безпосередньо інвазує підшлункову залозу на глибину до 0,5 см (T3a) або пухлина розповсюджується на підшлункову залозу на глибину більше 0,5 см або розповсюджується на перипанкреатичні, перидоденальні тканини, або інвазує серозну оболонку дванадцятипалої кишки без розповсюдження на черевний стовбур або верхню брижову артерію; T4 – пухлина інвазує черевний стовбур, верхню брижову артерію та/або загальну печінкову артерію незалежно від її розміру.

N – метастази в регіонарні лімфовузли. Nx – регіональні лімфовузли не можуть бути оцінені; N0 – немає метастазів у регіональних лімфовузлах; N1 – виявляються метастази у 1-3 регіональних лімфовузлах; N1 – виявляються метастази у 4 і більше регіональних лімфовузлах.

ТАБЛИЦЯ 9
ГРУПУВАННЯ РАКУ ВДС ЗА СТАДІЯМИ, ЗАПРОПОНОВАНЕ АМЕРИКАНСЬКИМ ОБ'ЄДНАНИМ СПІВТОВАРИСТВОМ ПО ДОСЛІДЖЕННЮ РАКУ (7 ВИДАННЯ)

Стадія	T	N	M
0	Tis	No	Mo
IA	T1	No	Mo
IB	T2	No	Mo
IIA	T3	No	Mo
IV	T1 T2 T3	N1 N1 N1	Mo
III	T4	Будь-яка N	Mo
IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

ТАБЛИЦЯ 10
ГРУПУВАННЯ РАКУ ВДС ЗА СТАДІЯМИ, ЗАПРОПОНОВАНЕ АМЕРИКАНСЬКИМ ОБ'ЄДНАНИМ СПІВТОВАРИСТВОМ З ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ (8 ВИДАННЯ)

Стадія	T	N	M
0	Tis	No	Mo
Ia	T1A	No	Mo
Ib	T1B T2	No No	Mo Mo
IIa	T3A	No	Mo
IIb	T3B	No	Mo
IIIa	T1A T1B T2 T3A T3B	N1 N1 N1 N1 N1	Mo Mo Mo Mo Mo
IIIb	T4 Будь-яка T	Будь-яка N N2	Mo Mo
IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

М – віддалені метастази. Мх – віддалені метастази не можуть бути оцінені; М0 – немає ознак віддаленого метастазування; М1 – є віддалені метастази.

Механічна жовтяниця є найбільш частим симптомом при раку ВДС, що виникає у 85% хворих. Напружений жовчний міхур, що пальпується (симптом Курвуазьє), при раку фатерового сосочку відзначається у 15% спостережень. Необхідно відзначити, що у 1/3 хворих відзначається наявність конкрементів у жовчному міхурі, що може призвести до помилкового діагнозу холедохолітіазу. Крім того, наявність жовтяниці пов'язане з підвищенням ризику рецидиву захворювання в післяопераційному періоді. До інших симптомів, що часто зустрічаються при раку ВДС, відносяться: втрата маси тіла, втомлюваність, болі в животі, які виявляються у 50% хворих. Рідше відзначається розвиток гострого панкреатиту, пов'язаного з порушенням відтоку панкреатичного соку на тлі пухлинної обструкції фатерового соску. У третини хворих виявляється хронічна, прихована шлунково-кишкова кровотеча. Дуже рідко при пухлинах даної локалізації відзначаються інтенсивні кровотечі, а також обструкція вихідного відділу шлунка.

Специфічна діагностика ампулярних пухлин включає визначення онкомаркерів: РЕА і СА-19-9. Підвищення СА 19-9 зазначається у 12 - 27% хворих на рак ВДС, при цьому у 37% випадків цей показник залишається нормальним (J. Askew і співавт., 2013). Однак, F. Panzeri і співавт. (2015) відзначають, що підвищення рівня СА-19-9 спостерігається в 86,4% при злоякісних пухлинах ВДС. При нерезектабельних пухлинах периампулярної зони і відсутності гістологічної верифікації діагнозу можливе виконання так званого аналізу 92 генів, що дозволяє досить точно встановити походження пухлини (M. J. Overman і співавт., 2016).

Серед методів інструментальної діагностики можна виділити ендоскопічне дослідження, ЕУЗД, КТ, МРТ.

Цінність трансабдомінального УЗД при пухлинах ВДС є низькою, що пов'язано з малим розміром самої пухлини та анатомічною локалізацією самого сосочку. Частота виявлення пухлин ВДС при трансабдомінальному УЗД становить 12-27% (J. Askew і співавт., 2013).

Ендоскопічне дослідження дозволяє виявити пухлини ВДС і в ряді випадків диференціювати злоякісні та доброякісні утворення. При цьому основними відмінностями злоякісної пухлини є її твердість, наявність ерозій та виразок, кровотечі і поширення на стінку дванадцятипалої кишки. Корисним є виконання вузькосмугової ендоскопії. Необхідно відзначити, що виконання ендоскопічної біопсії має низьку діагностичну цінність, оскільки частота хибно-негативних результатів такого дослідження сягає 25-50%. Це, зокрема, пов'язано з тим, що в ряді випадків під поверхнево розташованою аденомою може ховатися глибше розташована аденокарцинома. Крім того

відзначено зниження точності ендоскопічної біопсії при повторних біопсіях.

Точність ендоскопічної ретроградної холангіо-панкреатографії (ЕРХПГ) в діагностиці раку ВДС становить 88%. При цьому у 22% хворих неможливо виконати дане дослідження у зв'язку з наявністю технічних труднощів. Крім того інтрапапілярні форми раку можуть бути прикриті незміненою слизовою, що не дозволяє їх візуалізувати.

ЕУЗД є досить точним методом діагностики раку ВДС. Його чутливість становить 96,2%, а специфічність – 98,9%. При цьому чутливість і специфічність ЕУЗД у диференціальній діагностиці раку й аденоми ВДС складають 85,7% і 91,1%, відповідно (Солодінніна О. М., 2016; R. Sotoudehmanesh і співавт., 2016). Діагностична цінність біопсії пухлини під контролем ЕУЗД становить 90% (J. Askew і співавт., 2013).

Необхідність точної передопераційної оцінки та стадіювання пухлини ВДС є важливим з точки зору планування програми лікування, особливо при відборі пацієнтів для ендоскопічного лікування.

Чутливість комп'ютерної томографії при виявленні пухлин ВДС, становить від 48 до 92%, а специфічність – 86 – 100%, в той час як чутливість і специфічність магнітно-резонансної томографії складає 84% і 86%, відповідно. Точність КТ у діагностиці метастазування в регіональні лімфовузли складає 43-65%. Необхідно відзначити, що в більшості спостережень КТ «знижує» стадію захворювання, аніж «підвищує» її. Магнітно-резонансна холангіо-панкреатографія має низьку точність виявлення раку ВДС, оскільки її малий розмір і мала кількість рідини внаслідок звуження проток призводять до того, що ця зона є «сліпою плямою» для магнітно-резонансного дослідження.

При цьому точність ЕУЗД в діагностиці пухлинного ураження лімфовузлів становить 60-84%, а у визначенні Т-стадії – 63-82%. Збільшення точності передопераційного стадіювання вбачається в комбінації методів комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії та ендоскопічного ультразвукового дослідження. Крім того підвищення точності передопераційного стадіювання пухлинного процесу може бути досягнуто при використанні інтрадуктального ультразвукового дослідження, контрастно-підсиленого ендоскопічного ультразвукового дослідження (J. Askew і співавт., 2013; M.-V. Alvarez-Sánchez і співавт., 2014).

Резектабельність при раку ВДС, на відміну від інших раків периампулярної зони, є високою і становить 80% (S. P. Yun і співавт., 2015), тому хірургічний метод є основним у лікуванні злоякісних пухлин даної локалізації.

Хірургічне лікування раку великого дуоденального сосочка в обсязі локальної ампулектомії (папілектотомії) було виконано У. С. Холстедом (William Stewart Halsted) у 1899 р. (J. Song і співавт., 2015). При цьому роль відкритої ампулектомії в даний час не визначено. Так, дане

втручання дозволяє провести лімфаденектомію при невеликому відсотку ускладнень (менше 1%), однак лимфаденектомія при даному варіанті лікування не дозволяє видалити лімфатичні колектори уздовж верхньої брижової артерії. J. Song і співавт. (2015) вважають, що виконання відкритої ампулектомії можливе у пацієнтів з високим операційним ризиком. При цьому наявність пухлини менше 1 см, з високим диференціюванням при гістологічному дослідженні дозволяє розраховувати на хороші віддалені результати.

Розвиток ендоскопічної техніки та інструментарію призвів до того, що K. Suzuki і співавт. у 1983 р. вперше виконали ендоскопічну ампулектомію при раку ВДС (K. Suzuki і співавт., 1983; J. Espine і співавт., 2016). В даний час ендоскопічна ампулектомія можлива при 0 стадії раку ВДС (Биков М. І., 2015). Частота інтра – та післяопераційних ускладнень становить 10-21%, серед яких можна виділити кровотечу, перфорацію стінки дванадцятипалої кишки, холангіт та гострий панкреатит, який розвивається у 8-19% спостережень (F. Panzeri і співавт., 2015).

Одним із варіантів хірургічного лікування раку великого дуоденального сосочку є економна панкреатодуоденальна резекція за М.С. Макохою (1961). Незважаючи на те, що на теперішній час виконання цього втручання має більше історичний інтерес, однак в деяких випадках його виконують літнім пацієнтам, як альтернативу відкритій ампулектомії з огляду на більший радикалізм даної операції.

Стандартним методом хірургічного лікування при раку ВДС є гастропанкреатодуоденальна резекція або пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція.

Питання ад'ювантного хіміопроменевого лікування при ампулярному раку до теперішнього часу залишається предметом вивчення. Більшість авторів схиляються до того, що ад'ювантна терапія не покращує віддалені результати при T1/T2 пухлинах ВДС при відсутності метастазів у лімфовузлах (H. rim Na і співавт., 2016). Проте, в дослідженні ESPAC-3, присвяченому вивченню ефективності ад'ювантної хіміотерапії при ранньому раку зазначеної локалізації, було показано, що застосування 5-фторурацила або гемцитабіна, дозволяє достовірно поліпшити результати виживаності пацієнтів (A. Zullo, 2012). При цьому, більшість досліджень показують, що застосування у післяопераційному періоді комбінованого хіміопроменевого лікування з подальшою підтримуючою поліхіміотерапією на основі 5-фторурацила або гемцитабіна (в монотерапії або комбінації) у пацієнтів з поширеним раком ВДС (T3/T4), позитивним статусом лімфовузлів достовірно дозволяють домогтися збільшення загальної виживаності. Крім того, відсутність підтримуючої хіміотерапії після комбінованого хіміопроменевого лікування призводить до відсутності збільшення загальної виживаності хворих (Z.-Q. Jiang.

і співавт., 2013; P. K. John і співавт., 2014; H. rim Na і співавт., 2016; M. Kappa і співавт., 2016). Крім того, в роботі A. Zullo (2012) показана можливість поліпшення загальної виживаності при комбінованому призначенні схеми хіміотерапії GEMOX і таргетного препарату цетуксимаба. У тій же роботі показано, що для збільшення ефекту променевої терапії можливе поєднання зовнішнього опромінення з внутрішньопросвітною брахітерапією.

Незважаючи на те, що неоад'ювантна терапія не розглядається як опція комплексного лікування пацієнтів з раком ВДС у зв'язку з відсутністю достовірних даних на користь поліпшення результатів лікування даних хворих, W. Fujii і співавт. (2016) відзначають, що застосування неоад'ювантної хіміотерапії на основі гемцитабіна у ряді спостережень дозволяє домогтися підвищення резектабельності у первинно нерезектабельних пацієнтів навіть при наявності віддалених метастазів.

Серед інших нехірургічних методів лікування раку ВДС можливе використання лазерної абляції і фотодинамічної терапії. Разом з тим дані процедури розглядаються в основному в якості паліативного лікування або як компонент ад'ювантного лікування (F. Panzeri і співавт., 2015).

Прогноз при ампулярному раку в цілому більш сприятливий, ніж при злоякісних новоутвореннях голівки підшлункової залози і периапулярної зони. 5-річна виживаність широко варіює від 32% до 85%. До основних факторів несприятливого прогнозу, що призводять до швидкого рецидиву захворювання і низької виживаності при раку ВДС, відносять позитивний статус регіонарних лімфатичних вузлів і низьке диференціювання пухлини. Серед інших факторів можна виділити розмір пухлини більше 2 см, екзофітно-виразковий тип пухлини, пухлинну інвазію підшлункової залози та навколишніх тканин (T3/T4 по класифікації AJCC), панкреатобіліарний тип пухлини, периневральний ріст, лимфосудинну інвазію, інвазію в кровоносні судини, позитивний (R1 чи R2) край резекції (F. Panzeri і співавт. 2015; S. Junrungsee і співавт., 2017; K.-H. Liu і співавт., 2017).

Таким чином, ампулярний рак має більш сприятливий прогноз порівняно зі злоякісними пухлинами периапулярної зони і підшлункової залози в зв'язку з ранньою маніфестацією механічної жовтяниці. Панкреатодуоденальна резекція на сьогоднішній день є основним методом лікування раку ВДС, що дозволяє розраховувати на задовільні віддалені результати. Ендоскопічна ампулектомія може бути розглянута в якості альтернативи панкреатодуоденальній резекції у хворих на рак *in situ* при абсолютній впевненості у відсутності метастазів у лімфовузлах або у пацієнтів з тяжкою супутньою патологією. Роль ад'ювантного лікування у хворих на ранні форми раку ВДС є спірною, однак, хіміопроменеве лікування повинно бути опцією комплексного лікування з розповсюдженими формами захворювання.

ЧАСТИНА II

ТЕХНІКА ВИКОНАННЯ РАДИКАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ



РАДИКАЛЬНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ ГОЛІВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ВЕЛИКОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКУ ТА ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ЗАГАЛЬНОЇ ЖОВЧНОЇ ПРОТОКИ

Панкреатодуоденальна резекція є операцією вибору при раку підшлункової залози, дванадцятипалої кишки, фатерового сосочку та дистального відділу холедоха.

Планування техніки та об'єму хірургічного втручання напряму залежить від результатів передопераційного обстеження та інтраопераційної ревізії. Особливо це важливо при виконанні панкреатодуоденальної резекції з приводу раку підшлункової залози. Тому перед- та інтраопераційна оцінка резектабельності пухлини з ретельним плануванням ходу операції є запорукою успішного хірургічного лікування хворого.

В спеціальній медичній літературі неодноразово обговорювалось питання граничної резектабельності при раку голівки підшлункової залози. Однак, тільки в 2013 р. М. Н. Katz та співавт. запропонували концепцію гранично резектабельної

пухлини голівки підшлункової залози на підставі оцінки результатів радіологічного дослідження, біопсії регіонарних лімфовузлів, підозрі на наявність віддалених метастазів та можливу неточність отриманих результатів. Ще раніше передопераційне стадіювання пухлини ґрунтувалося на дослідженні взаємовідносин пухлини з великими судинами, а також наявності або відсутності екстрапанкреатичних проявів хвороби за даними високоякісної позрізової візуалізації. Критерії передопераційної оцінки резектабельного, гранично резектабельного і нерезектабельного раку підшлункової залози, які використовуються в даний час, розроблені Спільною з клінічних досліджень в онкології (Alliance for Clinical Trials in Oncology), представлені в таблиці 11 (дослідження A021101).

ТАБЛИЦЯ 11
КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО, ГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО І НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КТ/МРТ (ALLIANCE A021101)

Анатомічна структура	Потенційно резектабельний	Гранично резектабельний	Нерезектабельний
ВВ або ВБВ	Інвазія в судину менше 180° окружності	Інвазія в судину більше 180° окружності та/або оклюзія короткого сегменту, що піддається резекції або реконструкції з незміненими дистальним та проксимальним кінцем	Оклюзія в ВВ або ВБВ без перспектив резекції та реконструкції
ВБА	Немає даних на користь інвазії	Інвазія в судину менше 180° окружності	Інвазія в судину більше 180° окружності
Аорта	Немає даних на користь інвазії		Є інвазія
ЧС	Немає даних на користь інвазії		
Лімфовузли	Відсутність лімфовузлів поза операційним полем		
ПА	Немає даних на користь інвазії	Інвазія короткого сегменту з можливістю реконструкції	Інвазія протяжного сегменту або великих притоків без перспектив реконструкції

Примітка: наявність віддалених метастазів (включаючи нерегіонарні лімфовузли – аортокавального проміжку, віддалених очеревинних) або асцити є ознакою метастатичної хвороби. ВВ – ворітна вена, ВБВ – верхня брижова вена, ВБА – верхня брижова артерія, ЧС – черевний стовбур, ПА – печінкова артерія.

Техніка панкреатодуоденальної резекції.

Доступ. Лапаротомія – верхньосерединна, J-лапаротомія, лапаротомія за типом «Мерседес» з довшим розрізом вправо, рідше – двохпідреберна поперечна лапаротомія (рис. 10). Вибір хірургічного доступу залежить, з одного боку, від конституціональних особливостей хворого та плануємого об'єму хірургічного втручання, а з іншого – від уподобань виконавця операції та установок певної хірургічної школи.

Ми в більшості випадків використовуємо верхньосередньо-серединну або J-лапаротомію, вважаючи їх зручними та нетравматичними. При необхідності виконання розширено-комбінованих операцій не заперечуємо проти виконання двохпідребрного доступу або лапаротомії за типом «Мерседес» (рис. 11).

Для остаточного визначення операбельності та конкретизації обсягу хірургічного втручання виконуємо загальну ревізію органів черевної порожнини з метою виявлення локального розповсюдження пухлинного процесу в навколишні органи та тканини, а також канцероматозу з віддаленим метастазуванням. Наявність віддаленого метастазування та канцероматозу, безперечно, є протипоказанням для виконання радикального хірургічного втручання та вимагає виконання паліативних або симптоматичних операцій з подальшим паліативним хіміопроменевим лікуванням. Те ж саме відноситься і до пухлинного ураження кореня брижі тонкої кишки із залученням мезентеріальних судин. У випадку інвазії пухлини у брижу товстої кишки та середню товстокишкову артерію, а також шлунок ми не виключаємо можливість виконання комбінованих операцій з резекцією товстої кишки та її брижі або/та резекцією шлунку/гастректомією. За умов сучасної реанімаційно-анестезіологічної підтримки, вдосконалення техніки операцій та за умов переносимості пацієнтом такого оперативного втручання подібні операції можна виконувати з прийнятним прогнозом.

Після розсічення шлунково-ободової зв'язки ретельно оглядають та пальпують передню поверхню підшлункової залози.

Необхідно відзначити, що ми віддаємо перевагу доступу до чепцевої сумки шляхом розтинання шлунково-ободової зв'язки пристінково до поперечно-ободової кишки, який нерідко може бути продовженням лінії мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером та початком лімфодисекції вздовж нижнього контуру підшлункової залози. Враховуюче те, що такий доступ виконується в безсудинній зоні, відпадає необхідність лігування судин великого чепця, що суттєво прискорює час виконання операції.

Виконується мобілізація дванадцятипалої кишки за Кохером між заднім краєм голівки підшлункової залози і нижньою порожнистою веною, оголюючи передню поверхню лівої ниркової вени та продовжуючи у напрямку аорти (рис. 12).



Рис. 10. Доступ до органів черевної порожнини та заочеревинного простору за типом J-лапаротомії. Власне спостереження.

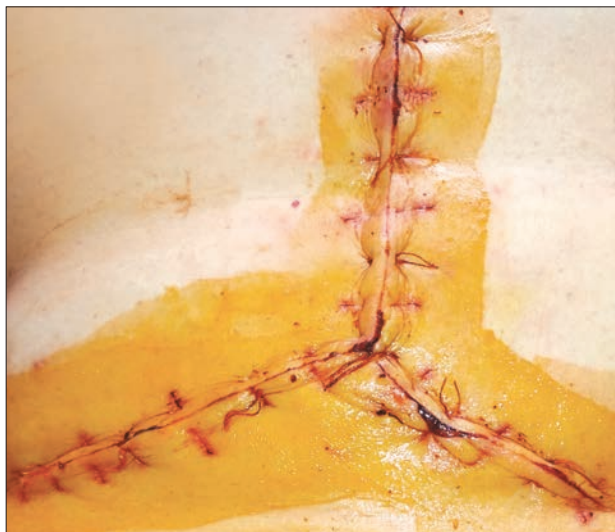


Рис. 11. Доступ до органів черевної порожнини та заочеревинного простору за типом «Мерседес». Власне спостереження.

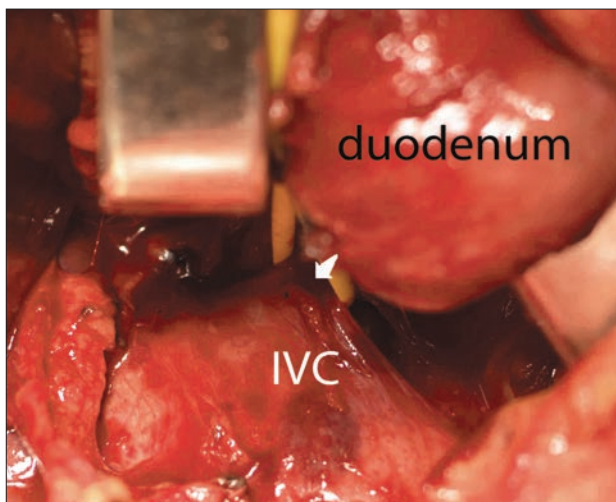


Рис. 12. Етап панкреатодуоденальної резекції. Мобілізація дванадцятипалої кишки (*duodenum*) за Кохером. Остання відведена догори та ліворуч. Виконується дисекція нижньої порожнистої вени (*IVC*), на жовтій трималці – ліва ниркова вена (біла стрілка). Власне спостереження.

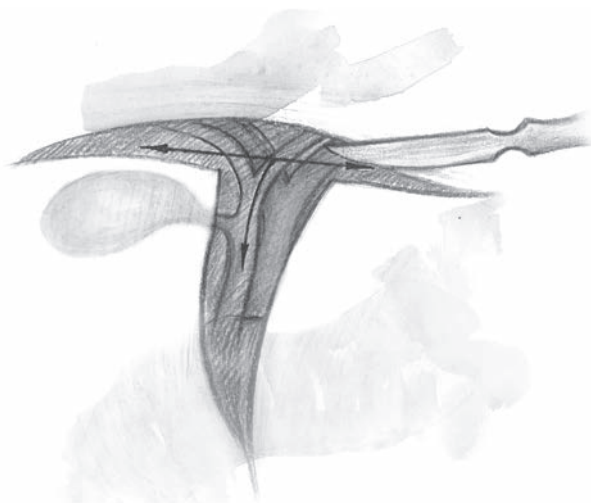


Рис.13. Розсічення серозної оболонки гепатодуоденальної зв'язки.

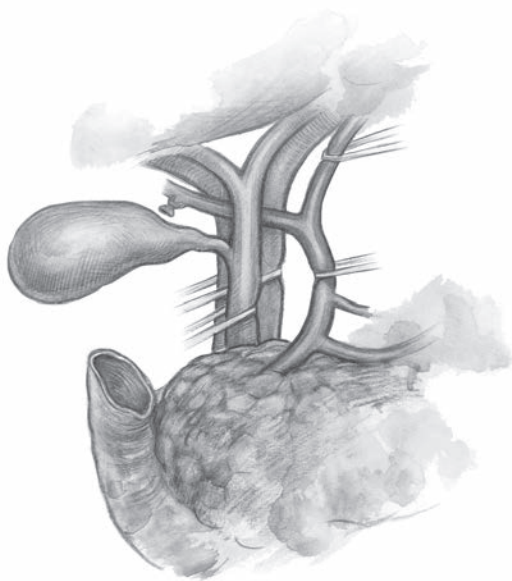


Рис.14. Вигляд гепатодуоденальної зв'язки після лімфодисекції.

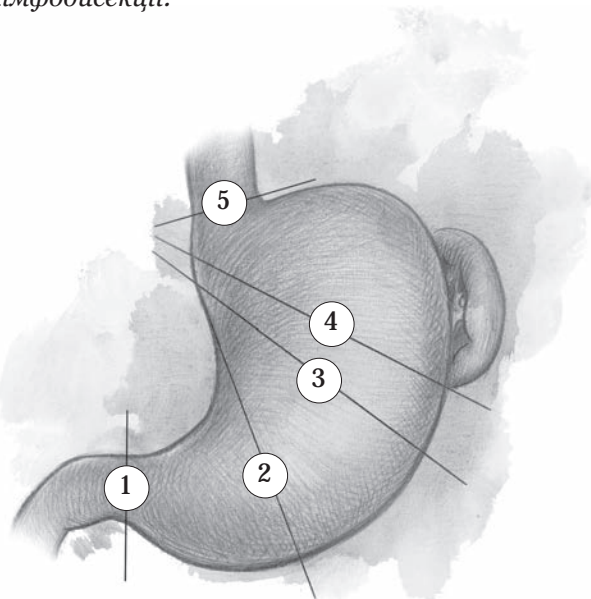


Рис.15. Лінії перетину стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки при виконанні панкреатодуоденальної резекції.

При значному збільшенні лімфовузлів аортокавального проміжку виконується їх ексцизійна експрес-біопсія. При наявності в них метастазів раку доцільність виконання панкреатодуоденальної резекції є сумнівною.

Крім того, на цьому етапі пальпаторно визначають рухливість пухлини з голівкою підшлункової залози, наявність проростання пухлини в навколишні тканини, мезентеріальні судини, оцінюють стан регіонарних лімфатичних вузлів.

За рекомендацією О. О. Шалімова, для визначення взаємовідносин мезентеріальних судин з пухлиною необхідно перетнути праву шлунково-чепцеву вену в місці її злиття з середньою товстокишковою веною, вздовж неї створити тунель під перешийком підшлункової залози та зміститися дещо лівіше над мезентеріальною веною. При цьому ворітна вена залишається позаду та праворуч. Необхідно зазначити, що більшості оперуючих хірургів звертають увагу на обережність маніпуляцій в цій зоні у зв'язку з небезпекою пошкодження як панкреатичних вен, що впадають у ворітну вену, так і самої ворітної вени. Ми, як і інші хірурги, вважаємо цей етап панкреатодуоденальної резекції надзвичайно важливим для визначення резектабельності пухлини, прогнозування необхідності протезування порто-мезентеріального конfluence, а також необхідності відмови від подальшого виконання втручання при визначенні нерезектабельності пухлини.

У подальшому переходять до мобілізації жовчного міхура, для чого його відокремлюють від ложа печінки субсерозно до місця злиття міхурової та загальної печінкової протоки, перев'язуючи міхурову артерію.

Необхідно відзначити, що в ситуаціях, коли дані інтраопераційної ревізії та експрес-гістологічного дослідження не виявили ознак злоякісної пухлини, але є необхідність виконання панкреатодуоденальної резекції (доброякісні пухлини великих розмірів, хронічний кальцифікуючий панкреатит, нейроендокринні пухлини з низьким злоякісним потенціалом та ін.) жовчний міхур мобілізують зі збереженням його кровопостачання для наступного його використання на реконструктивному етапі операцій.

На наступному етапі поперечно розтинають серозу гепатодуоденальної зв'язки в воротах печінки і поздовжньо по лівому краю гепатодуоденальної зв'язки попереду від загальної печінкової артерії (рис. 13).

Виконують лімфодисекцію гепатодуоденальної зв'язки, після чого загальну печінкову протоку, дольові та загальні печінкові артерії і ворітну вену беруть на трималки (рис. 14).

Лімфовузли 5 і 6 групи висікаються по більшому і меншому вигинам дванадцятипалої кишки. Якщо виконується пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція, то на цьому етапі перетинається дванадцятипала кишка на 2-3 см нижче від воротаря шлунка. При стандартній гастропанкреатодуоденальній резекції мобілізується

антральний відділ шлунка і останній перетинається на рівні середньої третини (рис 15).

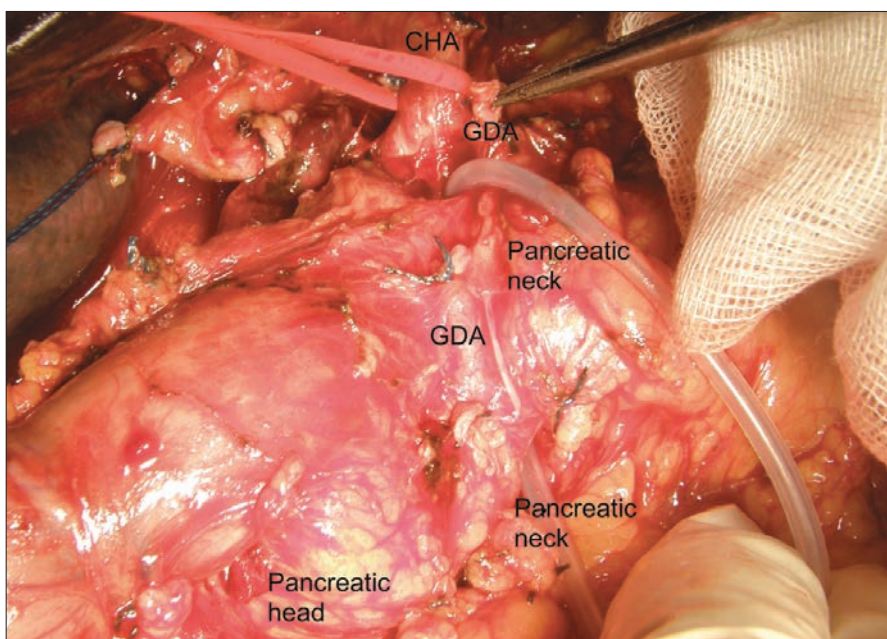
Після цього перев'язується і перетинається біля вустя гастродуоденальна артерія. Перед її перев'язуванням та відтинанням бажано перетиснути гастродуоденальну артерію судинним затискачем і перевірити наявність артеріального кровотоку в печінковій артерії (рис. 16).

Як тільки перетинається гастродуоденальна артерія, відразу ж позаду неї стає видною ворітну вену.

О. О. Шалімов на цьому етапі рекомендує вводити палець хірурга знизу біля перешийка підшлункової залози та відокремлювати ворітну вену знизу і позаду від пухлини.

У клініці Інституту прийнято методику, за якою продовжують мобілізувати голівку підшлункової залози від верхнього краю ворітної вени до рівня

перешийку («зверху-вниз»), що в подальшому дозволяє більш безпечно створити тунель між перешийком залози та ворітною веною у порівнянні з класичною методикою за О. О. Шалімовим. Для цього пальці лівої руки хірурга вводять у Вінсловий отвір, підтягуючи гепатодуоденальну зв'язку донизу. Жовчний міхур з його протокою використовують як трималку для підтягування видаляемого комплексу з пухлиною. За допомогою коагулятора виконують дисекцію гепатодуоденальної зв'язки. Загальну жовчну протоку вище місця впадіння міхурової протоки беруть на трималку і підтягують праворуч та дещо до переду. Пальці хірурга вводять в щілину між загальною жовчною протокою та ворітною веною і делікатно проводять вздовж вени позаду перешийка підшлункової залози до конфлюенса ворітної вени. Очеревина над ним розсікається по нижньому краю підшлункової залози. (рис. 17).



*Рис. 16. Етап панкреатодуоденальної резекції. Після мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером, лімфодисекції гепатодуоденальної зв'язки та пересічення гастродуоденальної артерії створено тунель під перешийком підшлункової залози. CHA – загальна печінкова артерія, GDA – гастродуоденальна артерія, **pancreatic neck** – перешийок підшлункової залози, **pancreatic head** – голівка підшлункової залози. Власне спостереження.*

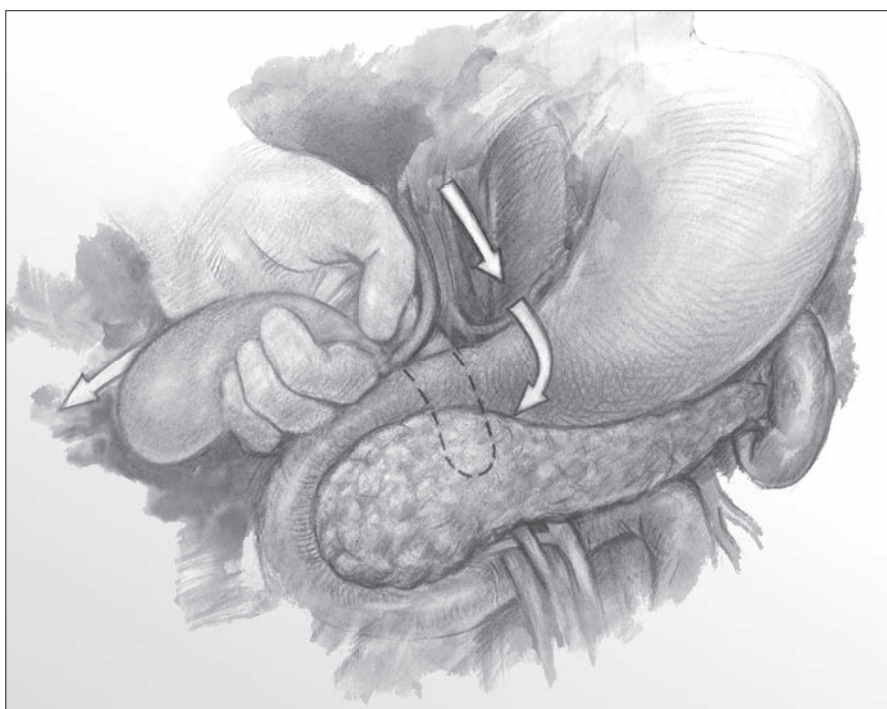


Рис. 17. Мобілізація підшлункової залози за методикою клініки. Виконано лімфодисекцію гепатодуоденальної зв'язки.

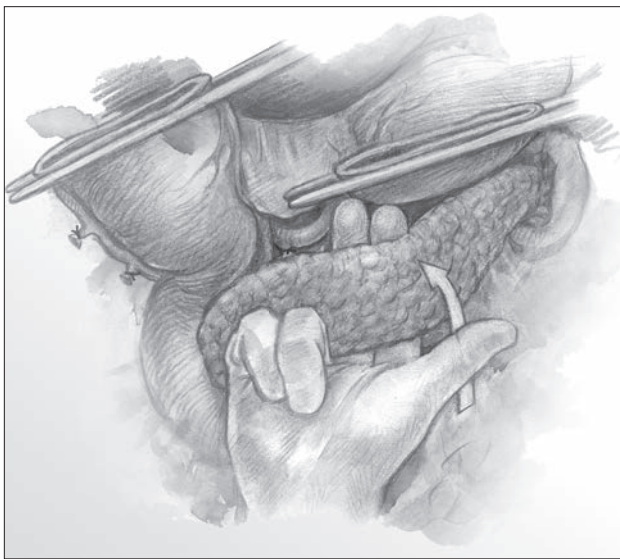


Рис. 18. Формування тунелю під перешийком підшлункової залози за стандартною методикою.

Формується тунель між перешийком підшлункової залози і ворітною веною, починаючи з верхнього краю підшлункової залози, а потім з нижнього краю підшлункової залози (рис. 18). Орієнтиром для створення тунелю по нижньому краю підшлункової залози є верхня ободова вена, яку попередньо ідентифікують у мезоколон шляхом трансліюмінації останньої. Після формування тунелю під перешийком підшлункової залози проводиться трималка. Такий варіант відокремлення ворітної вени від підшлункової залози менш травматичний і, зазвичай, не супроводжується кровотечею. Накладаються шви на верхній і нижній край підшлункової залози, після чого перетинають підшлункову залозу за допомогою скальпеля. Після ідентифікації головної панкреатичної протоки у верхній третині цефалічної частини підшлункової залози у нього встановлюється дренаж (стент) (рис. 20). Надалі перетинати паренхіму підшлункової залози, що залишилася, можна скальпелем або за допомогою ультразвукової дисекції. Після перетину підшлункової залози виконується ретельний гемостаз кукси підшлункової залози. Проксимальна кукса підшлункової залози і головна панкреатична протока ушиваються безперервним швом.

Надалі перетинається зв'язка Трейца, після чого ідентифікується перша артерія порожнистої кишки і верхня брижова артерія. Розсікається брижа тонкої кишки вздовж першої артерії і вени порожнистої кишки, та порожниста кишка перетинається на відстані 10 см від зв'язки Трейца, після чого ротується вправо під верхніми брижовими судинами (рис. 21).

Подальша мобілізація панкреатодуоденального комплексу передбачає відділення голівки підшлункової залози від ворітної вени. Акуратно перев'язуються і перетинаються верхня і нижня панкреатодуоденальна вени. Дрібні вени між голівкою підшлункової залози ретельно лігуються

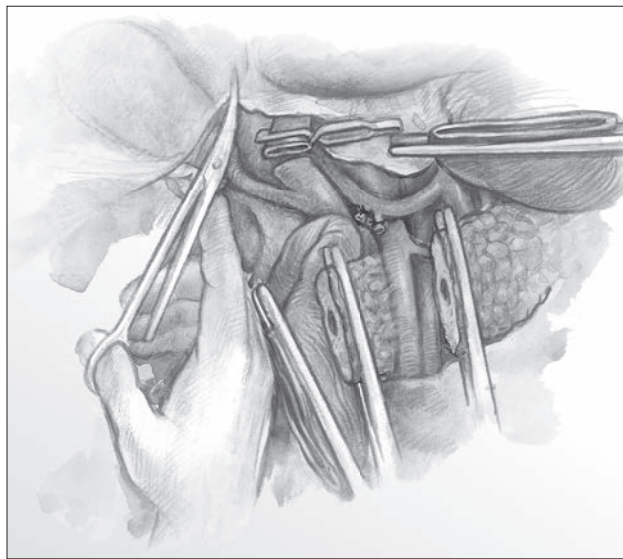


Рис. 19. Відокремлення панкреатодуоденального комплексу від ворітної вени.

або кліпуються і перетинаються. На цьому етапі можливі резекція та реконструкція ворітної вени при її інвазії.

Як вказують К. Marsoner і співавт. (2016) ще в минуле десятиріччя інвазія пухлини в ворітну та/або верхню брижову вени при раку підшлункової залози була синонімом нерезектабельності, незважаючи на те, що ще в 1973 р. J. Fortner вперше описав так звану регіональну панкреатодуоденальну резекцію з резекцією ворітної вени при її інвазії з прийнятними найближчими та віддаленими результатами. Однак розвиток сучасних анестезіології та інтенсивної терапії, вдосконалення техніки хірургічних втручань останнім часом призвели до зміни ставлення більшості хірургів до венозних резекцій при панкреатодуоденальній резекції (Z. Cao і співавт., 2015; V. Flis і співавт., 2016; Z.-B. Xie і співавт., 2017). Крім того, більшість авторів вважає, що, незважаючи на розробку методів комбінованого і комплексного лікування, тільки хірургічне лікування з досягненням R0 краю резекції дозволяє отримати найбільші шанси на одужання (T. Cheung і співавт., 2014). Аналіз літературних даних, проведений N. O. Glebova і співавт. (2015), показав, що виконання судинних резекцій у пацієнтів з гранично резектабельним раком підшлункової залози при досягненні чистого краю резекції (R0) супроводжуються таким же рівнем ускладнень, летальності і виживаності в порівнянні з такими у хворих, які перенесли стандартну панкреатодуоденальну резекцію при наявності резектабельної пухлини. Крім того, J.-Z. Fang і співавт. (2017) вказують на безпечність виконання венозних резекцій у літніх пацієнтів для поліпшення виживаності при протоковій аденокарциномі. Таким чином, проведені дослідження спростовують поширену раніше думку про те, що судинні резекції не поліпшують результати лікування раку підшлункової залози, супроводжуючись більш

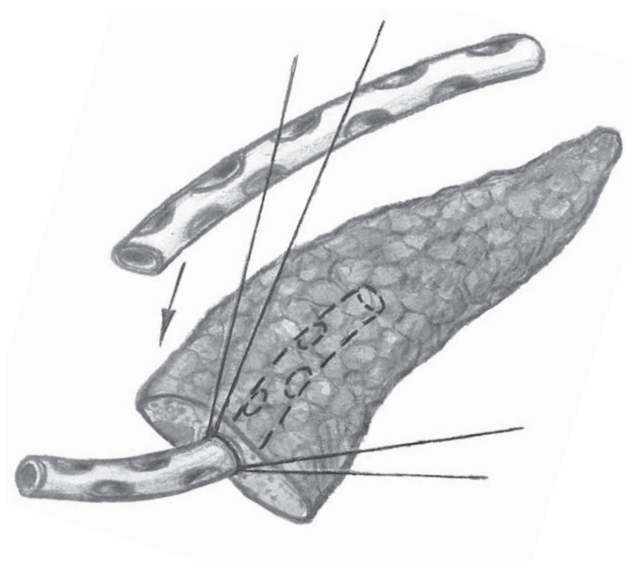


Рис. 20. Стент встановлено в головну панкреатичну протоку.

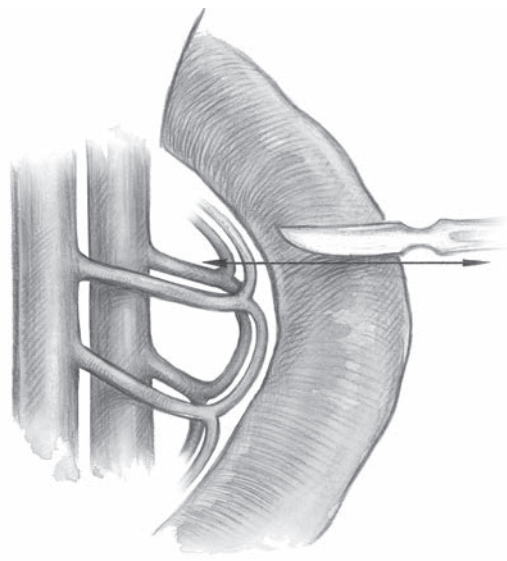


Рис. 21. Перетинання порожнистої кишки та її брижі уздовж перших артерії та вени порожнистої кишки.

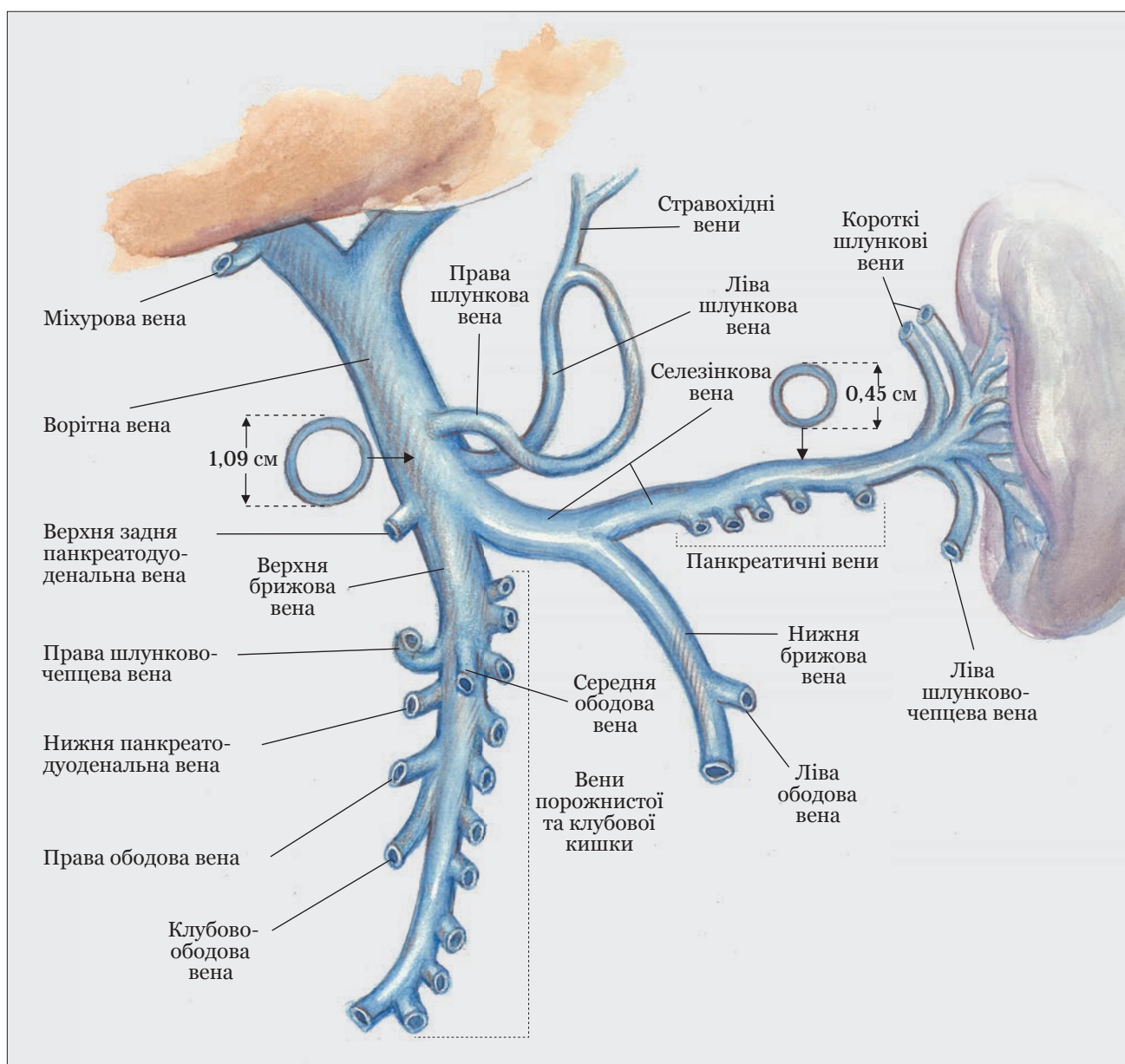


Рис. 22. Варіанти анатомії порто-мезентеріального басейну.

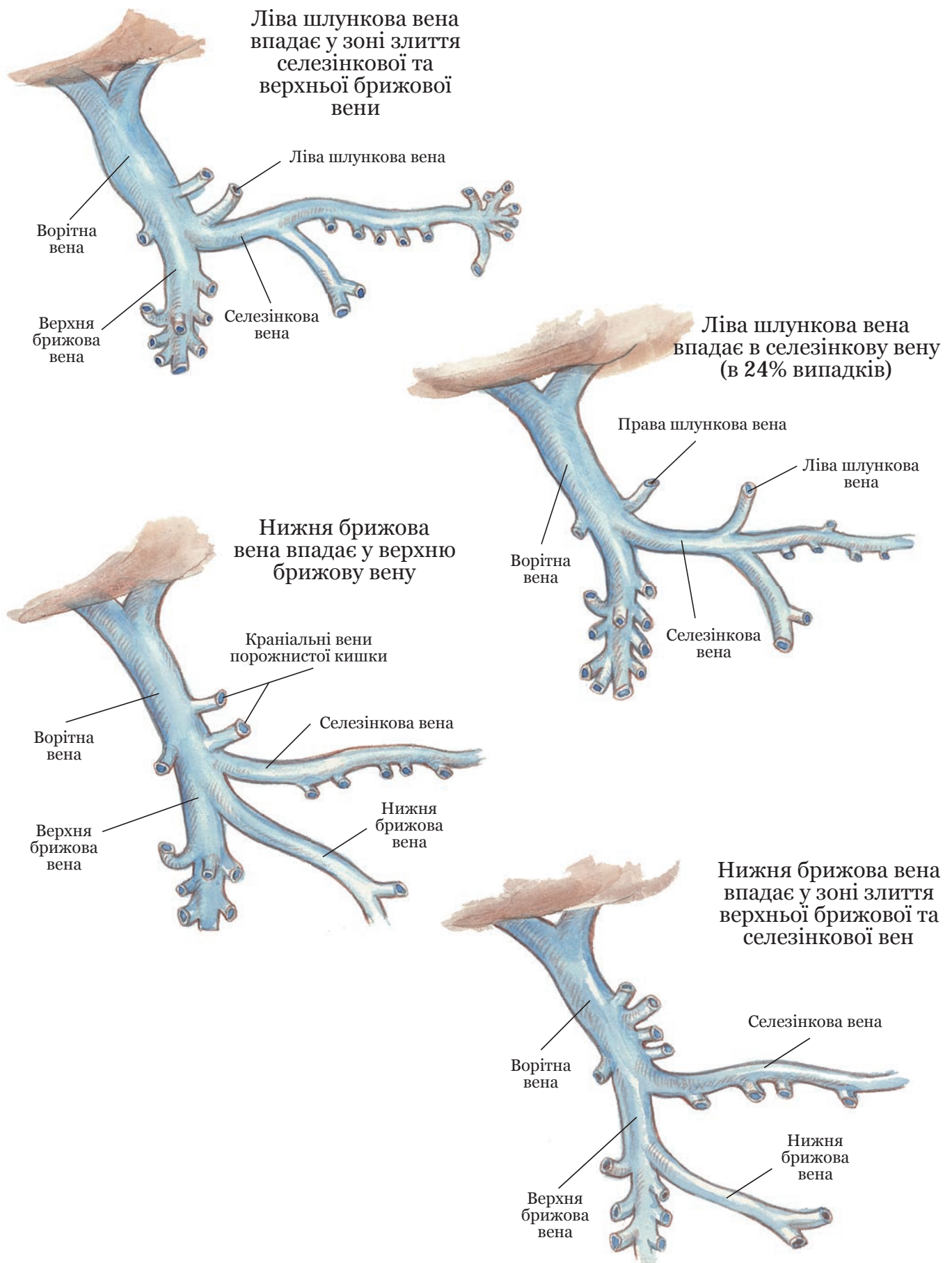


Рис.22 (продовження). Варіанти анатомії порто-мезентеріального басейну.

високим ризиком післяопераційних ускладнень і летальністю. Резекція венозних структур вимагає анатомічної обізнаності хірурга щодо будови портального басейну (рис. 22).

Венозний відтік від тонкої, висхідної і поперечно-ободової кишок здійснюється у верхню брижову вену через її вени першого порядку, клубові і гілку порожнистої кишки. Клубова гілка зазвичай є більшою з двох судин і розташована в краніокаудальному напрямку. Гілка порожнистої кишки проходить позаду від верхньої брижової артерії і впадає в клубову гілку ззаду і медіально, формуючи спільний стовбур верхньої брижової вени. Разом з тим у ряді випадків відзначаються аномалії в будові верхньої брижової вени. Так, у деяких спостереженнях клубова та порожнистокишкові гілки не формують загальний стовбур і впадають в селезінкову вену. У 20-40% випадків перша гілка порожнистої кишки проходить допереду по відношенню до верхньої брижової вени з супутнім аномальним впадінням в неї нижньої брижової вени.

Цефальніше, по передній поверхні середньої мезентеріальної вени, притоки від середньої ободової, шлунковочепцевої та панкреатодуоденальної вен впадають в різних варіаціях. Найбільш часто середня ободова і шлункова вена об'єднуються, формуючи стовбур Генле.

Разом з тим ці вени можуть роздільно впадати в середню брижову вену по передній поверхні. Ці вени можуть бути перев'язані без необхідності реконструкції. Верхня брижова вена в більшості випадків поєднується з селезінковою веною позаду перешийка підшлункової залози. У 50-70% спостережень нижня брижова вена впадає в селезінкову вену, у 20-30% – в верхню брижову вену, у 5-10% в спленопортальний конфлюєнс, і рідко – в першу гілку вени порожнистої кишки. Ці варіанти дуже важливо виявити перед операцією, щоб не сплутати нижню брижову вену з першою порожнистокишковою веною. Ворітна вена направляється краніально, де розділяється перед впадінням в печінку. Ліва шлункова (або коронарна) вена може впадати в ворітну вену, селезінкову вену, оральніше їх злиття. Анатомічно гепатопанкреатобіліарну венозну систему можна розділити на 5 зон:

- 1) зона воріт печінки;
- 2) зона гепатодуоденальної зв'язки;
- 3) зона спленопортального конфлюєнса, яка в подальшому поділяється на праву (3а) і ліву (3б);
- 4) інфрапанкреатична зона середньої брижової вени нижче конфлюєнса;
- 5) зона селезінкової вени (рис. 23).

При цьому варіанти реконструкції та резекції можуть плануватися залежно від зони ураження (F. Alemi і співавт., 2016) (табл. 12).

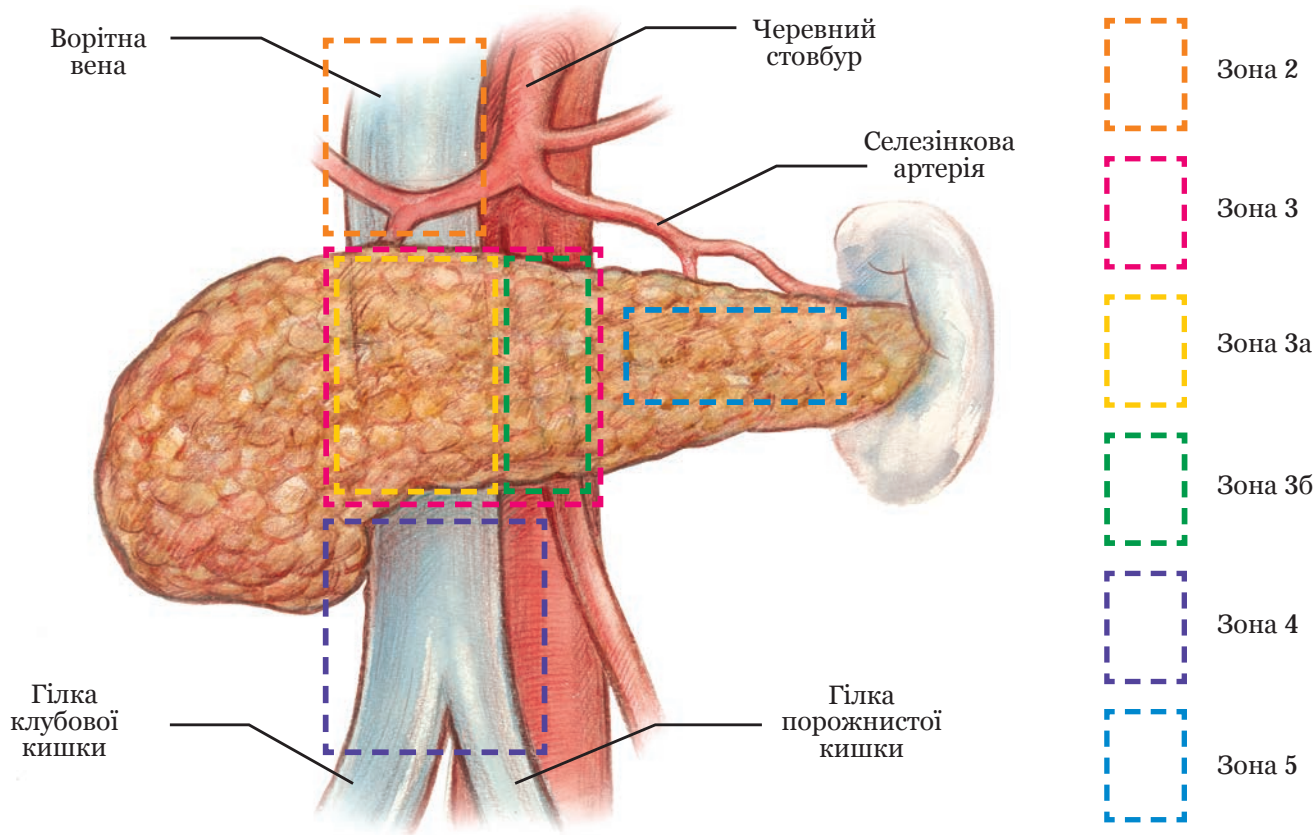


Рис.23. Зони пухлинного ураження басейну ворітної вени.

ТАБЛИЦЯ 12

ЗОНИ ПУХЛИННОЇ ІНВАЗІЇ ВЕНОЗНИХ СТРУКТУР, ВАРІАНТИ РЕЗЕКЦІЇ ТА РЕКОНСТРУКЦІЇ ВЕН ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ (ЗА F. ALEMİ І СПІВАВТ., 2016)

Зона	Залучення венозних структур	Можливий клінічний сценарій	Підготовка	Операція для венозної en-bloc резекції	Судинна реконструкція	Запасний варіант
1	Ворота печінки	Хілярна холангіокарцинома	1.Розсічення паренхіми печінки; 2.Нижньої ворітної пластинки	Резекція печінки	1. Кінець в кінець 2. Венозна латка	Протез
2	Гепатодуоденальна зв'язка	Дистальна холангіокарцинома Пухлини голівки ПЗ	1.Мобілізація печінки 2.Перев'язка коронарної вени	ПДР	Кінець в кінець	Протез
3	СВ/ВВ конфлюєнс	Пухлини голівки ПЗ Пухлини перешийку ПЗ Панкреатит	Попередній доступ до ВБА	ПДР СА	Кінець в кінець	Протез
3а	Права СВ/ВВ			ПДР	Ушивання у поперечному напрямку	1. Венозна латка 2. Кінець в кінець
3б	Ліва СВ/ВВ			RAMPS	Венозна латка	
4	Нижче конфлюєнса	Пухлини голівки ПЗ	1.Попередній доступ до ВБА 2.Ізоляція клубової/ порожнистокишкової гілок 3.Мобілізація печінки	ПДР	1. Кінець в кінець 2. Протез 3.Венозна латка	Перев'язка селезінкової вени → кінець в кінець
5	СВ	Пухлини тіла-хвоста ПЗ		RAMPS	Немає	

Примітки: СВ – селезінкова вена; ВБА – верхня брижова артерія; ВВ – ворітна вена, ПЗ – підшлункова залоза ; ПДР – панкреатодуоденальна резекція, ПДР СА – ПДР в площині селезінкової артерії; RAMPS – радикальна антеградна модульна резекція ПЗ з селезінкою.

Варіанти реконструкції венозних структур принципово можна розділити на 5 типів: ушивання вени, вшивання венозної латки, формування вено-венозного анастомозу кінець в кінець, аутовенозне протезування, аллопротезування (ПТФЕ-політетрафторетилена) (рис. 24, 25).

Наявність передопераційних даних на користь необхідності протезування дозволяє визначити вибір його типу. При цьому передбачуване використання аутовенозного протеза вимагає виконання так званого венозного картування: виявлення у пацієнтів ознак васкулопатії або виявлення перенесених раніше кардіологічних та судинних втручань. У якості аутовенозних протезів найбільш часто використовуються велика підшкірна, внутрішня яремна або ниркова вени (F. Alemi і співавт., 2016). Використання аутовен для протезування резектованої ділянки вени вважається кращим у зв'язку з меншим ризиком розвитку парапротезної інфекції порівняно з синтетичним протезом. Разом з тим на вибір

того чи іншого протеза впливають безліч чинників, включаючи і довжину необхідного графту. Так в роботі N. Glebova і співавт. (2015) вказується на збільшення ризику тромбозу при використанні ПТФЕ-графтів, в той час як в дослідженнях K. Liao і співавт. (2014) показано відсутність істотної різниці в рівнях ускладнень і летальності при використанні синтетичних і аутовенозних протезів. Крім того, F. Alemi і співавт. (2016) вказують на небажане поздовжнє ушивання вени після резекції її стінки, у зв'язку з високим ризиком її тромбозу, віддаючи перевагу поперечному ушиванню або аутовенозній латці (рис. 26).

Необхідно пам'ятати, що головним правилом судинних резекцій повинна бути безпека. Необхідно намагатися передбачити всі можливі ускладнення вже на етапах мобілізації судини, що підлягає резекції. Перед резекцією судинних структур необхідно повністю мобілізувати видаляємий панкреатодуоденальний комплекс до зони інвазії судини. При цьому при ураженні судин у 3-й зоні

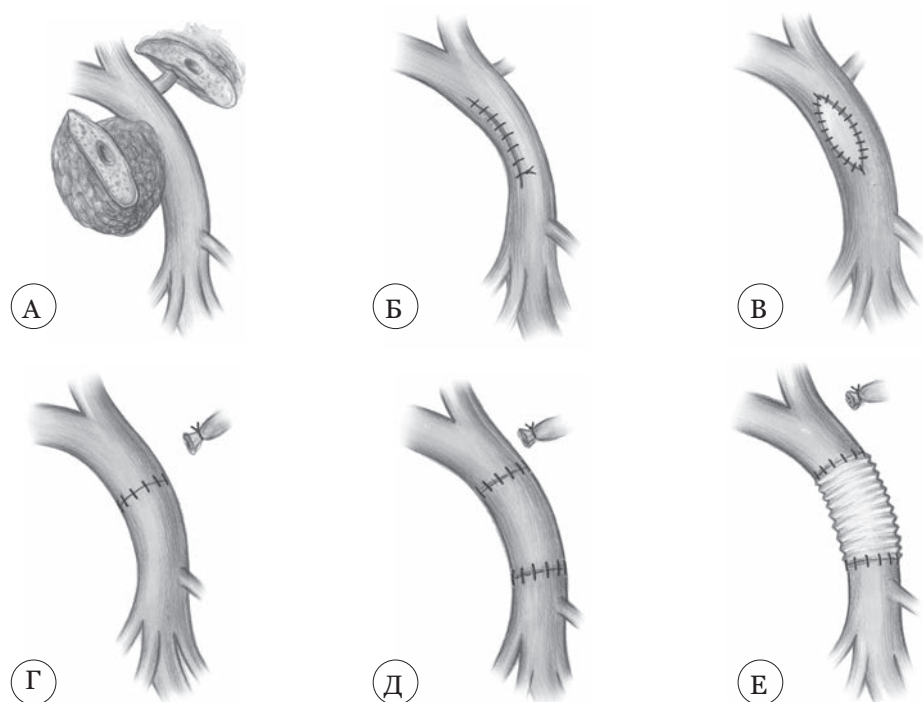


Рис.24. Варіанти протезування ворітної вени при інвазії пухлиною гачкоподібного відростку (А); зашивання дефекту вени (Б); аутовенозна латка (В); анастомоз кінець в кінець (Г); аутовенозне протезування (Д); аллопротезування (Е) з перев'язкою селезінкової вени (Г-Е).

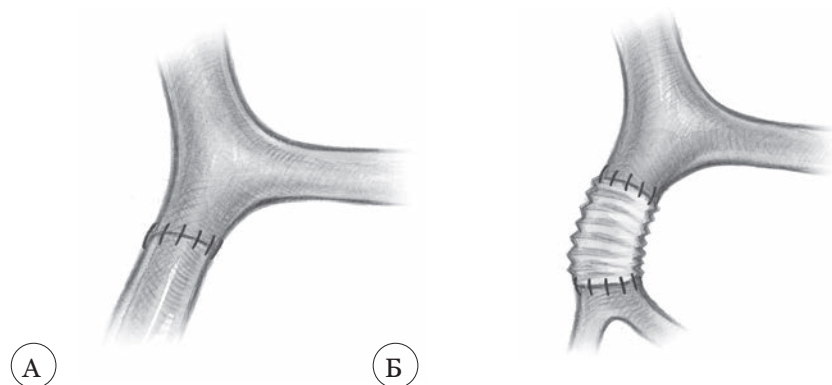


Рис.25. Варіанти реконструкції верхньої брижової вени без перев'язки селезінкової вени: А. Анастомоз кінець в кінець; Б. Аллопротезування.

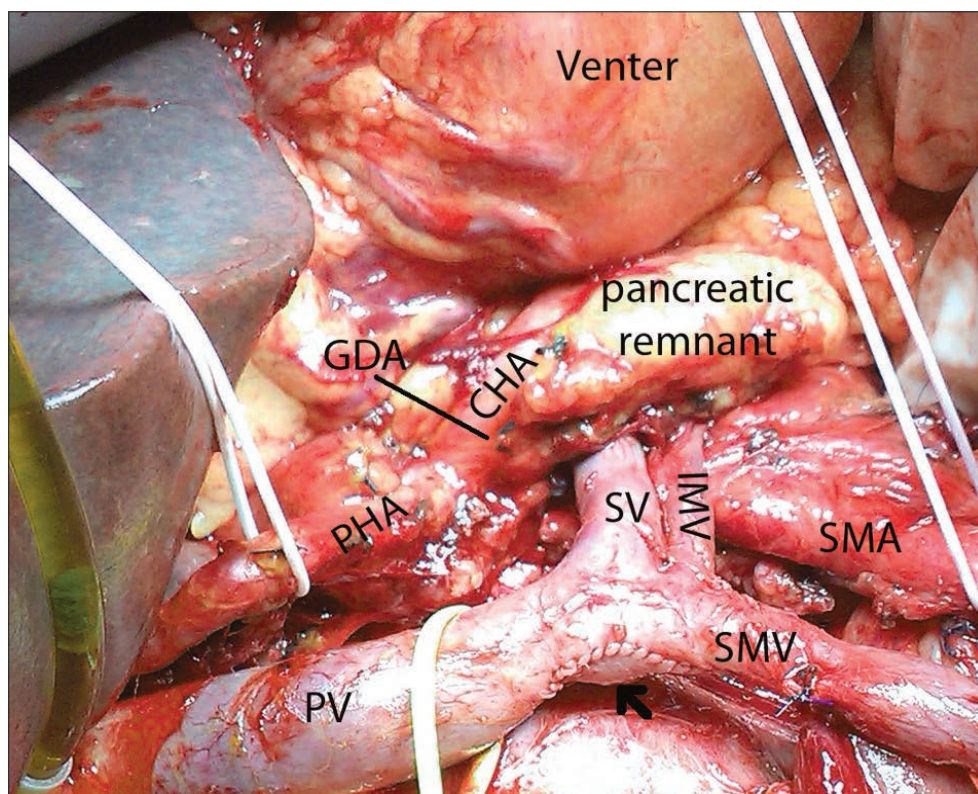


Рис.26. Аутовенозна пластика яєчниковою веною (вказано стрілкою) зони портomesenterіального конфлюенсу (власне спостереження): **Venter** – кулка шлунка; **pancreatic remnant** – кулка підшлункової залози; **GDA** – кулка гастродуоденальної артерії; **PHA** – власна печінкова артерія; **CHA** – загальна печінкова артерія; **PV** – ворітна вена; **SV** – селезінкова вена; **SMV** – верхня брижова вена; **IMV** – нижня брижова вена; **SMA** – верхня брижова артерія.

необхідно використовувати первинний доступ до верхньої брижової артерії, а при ураженні венозних структур 4-ї зони виділити клубову і порожнистокишкові гілки верхньої брижової вени.

У ряді випадків привабливим здається звичайне «збривання» підшлункової залози з пухлиною з венозних структур, особливо, коли в процесі мобілізації з'являється вважаємий зручним шар. Однак такий прийом може призводити до масивної кровотечі при пораненні вени, що поставить під загрозу можливість реконструкції. Тому критично важливим є контроль над притоками і відтоком вени, залученої в патологічний процес. При цьому затискачі повинні бути накладені так, щоб залишалися вільні зони в проксимальних і дистальних відділах резектованої вени достатні для формування анастомозу.

Важливою умовою є відсутність натягу між кінцями вени, які анастомозуються. При цьому мобілізація печінки від діафрагми і поперечний розтин очеревини біля кореня брижі поперечно-ободової кишки в ряді випадків дозволяють домогтися можливості формування анастомозу кінець в кінець між ворітною і верхньою брижовою венами при венозному дефекті довжиною до 5 см.

При пухлинах периапулярної зони та підшлункової залози судинна інвазія відмічається у 2-5 зонах. При цьому наявні технічні особливості при виконанні судинних резекцій у різних зонах.

У другій зоні можливе залучення венозних структур гепатодуоденальної зв'язки від місця біфуркації ворітної вени до конfluence верхньої брижової та селезінкової вен. Ураження цих структур типові для позапечінкової холангіокарциноми і пухлин голівки підшлункової залози. У будь-якому варіанті для виконання успішної резекції судинних структур необхідна мобілізація печінки для максимального подовження ворітної вени. Лігування коронарної (лівої шлункової) вени також дозволяє подовжити ворітну вену, резекція якої планується. У більшості випадків вдається сформувати вено-венозний анастомоз кінець в кінець, проте може знадобитися і протезування вени.

Пошкодження венозних структур третьої зони є найбільш частою локалізацією венозних інвазій, при цьому вона поділяється на праву (3а) і ліву (3б) зони. Анатомічно ця область визначається зоною конfluence верхньої брижової, селезінкової та ворітної вен і поширюється на 2 см дистальніше і проксимальніше при 270° інвазії. Інвазія конfluence вимагає *en bloc* резекції шляхом виконання панкреатодуоденальної резекції на рівні селезінкової артерії (в англійській літературі – *Whipple at the splenic artery – WATSA*). Це пов'язано з тим, що інвазія пухлиною конfluence верхньої брижової, селезінкової та ворітної вен не дозволяє створити тунель між ним і перешийком підшлункової залози, або ця процедура є небезпечною, що підвищує ймовірність залишення позитивного краю резекції.

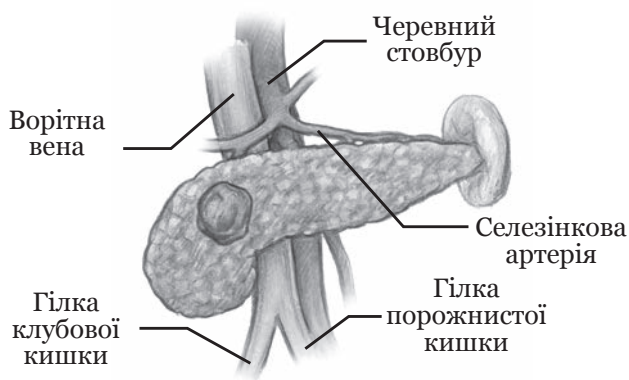
Тому, за описом S. Strasberg, перетин підшлункової залози нарівні селезінкової артерії лівіше

верхньої брижової вени дозволяє вивернути препарат антеролатерально і виконати *en bloc* резекцію голівки підшлункової залози з перешийком та конfluenceм ворітної вени. При цьому селезінкова вена перев'язується біля верхнього краю підшлункової залози. Якщо нижня брижова вена впадає у верхню брижову вену або протягом 2 см від спленомезентеріального конfluence, то її теж слід перев'язати та перетнути. Виконання такого маневру дозволяє візуалізувати та очистити передню і праву поверхні верхньої брижової артерії. Після цього препарат фіксується до ворітної вени тільки своїм зв'язковим апаратом. Виконується видалення препарату з резекцією ділянок ворітної та верхньої брижової вен, після чого реконструкція виконується або за допомогою анастомозу кінець в кінець або за допомогою протезування (рис. 27).

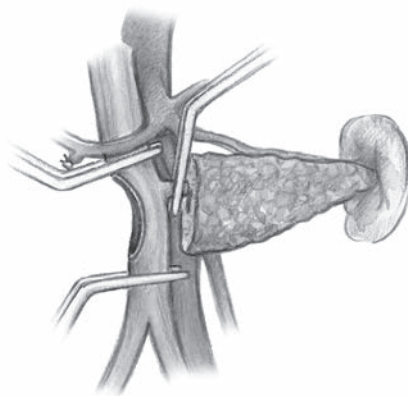
При залученні судин в зоні 3а бажано використовувати первинний доступ до артерій (*artery-first approach*) і ретельну дисекцію тканин. Коли є мінімальна інвазія (інвазія в короткий сегмент) можливо поздовжнє ушивання вени. Однак, на думку Alemi і співавт., 2016, поздовжнє ушивання ворітної вени підвищує ризик її тромбозу, тому більш виправданим є поперечне ушивання. При цьому після закінчення реконструкції діаметр відновленої судини дорівнює або навіть перевищує такий до резекції, що сприяє невеликій ймовірності розвитку тромбозу після операції. При протяжному дефекті для реконструкції вени може знадобитися формування вено-венозного анастомозу кінець в кінець або протезування (рис. 28).

Залучення лівої порції портального конfluence (зона 3б) вимагає виконання *RAMPS* (рис. 98). Виконання цієї операції дозволяє попередити розвиток у пацієнта ускладнень, які виникають при резекції голівки підшлункової залози, при цьому венозна реконструкція виконується з допомогою аутовенозної латки. Ізоляція венозних приток в зоні 3б може представляти велику проблему, що пов'язано з ретроградною кровотечею з перфорантів голівки підшлункової залози, що може вимагати накладення великого бічного затискача для адекватного контролю кровотечі.

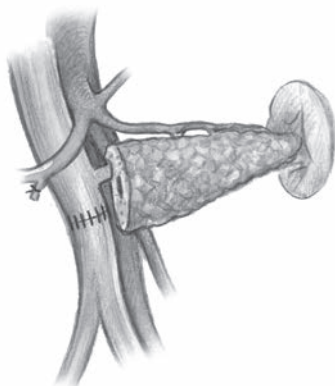
Пухлинна інвазія в зоні 4 можлива на ділянці від спленомезентеріального конfluence до першої порожнистокишкової та клубової гілок верхньої брижової вени. Враховуючи анатомічну варіабельність цієї зони і локалізацію пухлини, при виконанні хірургічного втручання в даній зоні необхідно пам'ятати про ряд принципів оперування. По-перше, перетин і резекція порожнистокишкової або клубової гілок верхньої брижової вени можуть бути в основному виконані без будь-яких негативних наслідків, якщо судини, що залишаються, мають достатній розмір для колатерального венозного відтоку. Для того, щоб оцінити достатність розміру вени, яка залишається, необхідно порівняти діаметр її і діаметр верхньої брижової артерії. При цьому діаметр вени, яку зберігають, повинен бути в 1,5 рази більше



А



Б



В

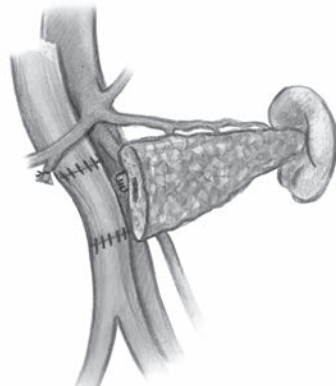
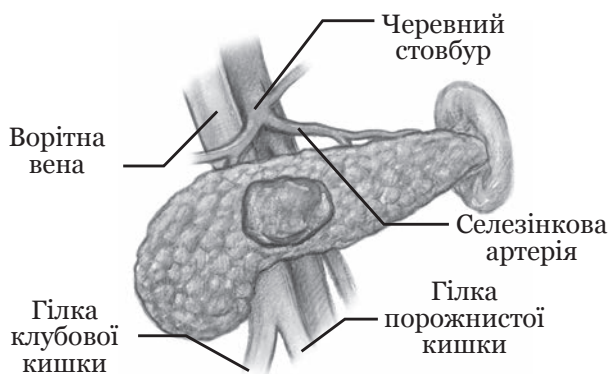
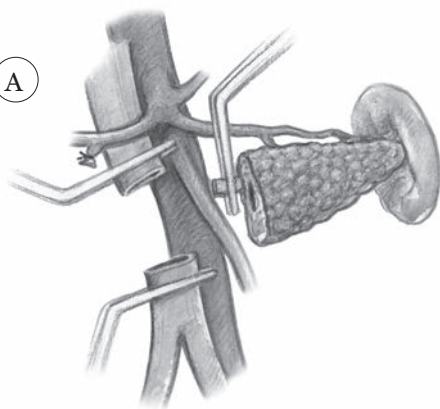


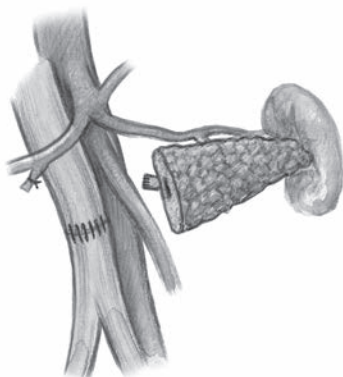
Рис. 27. Панкреатодуоденальна резекція на рівні селезінкової артерії (*Whipple at the splenic artery – WATSA*) при інвазії венозних структур зони Зб. Підшлункова залоза пересічена на рівні селезінкової артерії (А), після чого перев'язана селезінкова вена. Реконструкція шляхом формування портomezентеріального анастомозу кінець в кінець (Б) або протезування (В) при протяжному дефекті.



А



Б



В

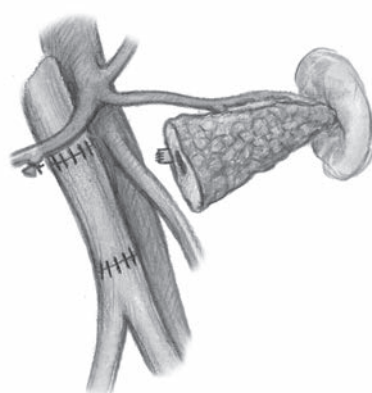


Рис. 28. При залученні правої порції спленопортального конfluence (зона 3а) можливо висічення ворітної вени та реконструкція її шляхом ушивання в поперечному напрямку (А, Б) або протезування (В).

діаметра верхньої брижової артерії. По-друге, в ситуаціях, коли хірургу необхідно вирішувати яку вену реконструювати, перевагу слід віддати клубовій гілці, оскільки вона розташовується в краніокаудальному напрямку, в той час як порожнистокишкова гілка зазвичай проходить позаду верхньої брижової артерії. Крім того, порожнистокишкова гілка має більш тонку стінку, що підвищує ризик ускладнень, пов'язаних з формуванням анастомозу. Венозна реконструкція, при ураженні венозних структур в даній зоні, включає формування прямого судинного анастомозу або протезування при циркулярній інвазії, або пластику аутовенозною латкою при резекції латеральної стінки судини. Якщо є ураження короткого сегмента судини, венозна пластика можлива після перев'язки і відсікання селезінкової вени. Це дозволяє анастомозувати верхню брижову вену та фіксовані порожнистокишкову і клубову гілки без натягу, що створюється селезінковою веною, якщо вона не відсічена. При цьому важливо переконатися в прохідності нижньої брижової вени, по якій в цих умовах буде здійснюватися венозний відтік з селезінкової вени, що дозволить знизити ймовірність її тромбозу у віддаленому післяопераційному періоді.

Пухлинне залучення селезінкової вени в зоні 5 в основному виникає при раку тіла-хвоста підшлункової залози. Однак, найчастіше пухлинна інвазія поширюється не тільки на селезінкову, але і на нижню брижову, короткі шлункові вени і, іноді, в брижу поперечно-ободової кишки. Тому необхідно докласти всі зусилля для оцінки поширеності пухлини. У більшості випадків достатнім для досягнення R0 краю резекції є виконання

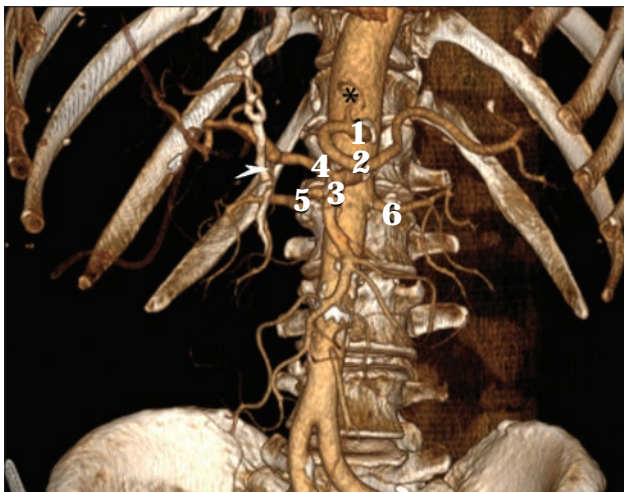


Рис. 29. Артеріальна 3D-реконструкція за даними комп'ютерної томографії. Виявлено атипичну анатомію печінкових артерій (тип 9 за N. A. Michels, 1955). Загальна печінкова артерія (4) відходить від верхньої брижової артерії (3). Від черевного стовбуру (1) відходять селезінкова (2) та ліва шлункова (*) артерії. 5 – права ниркова артерія; 6 – ліва ниркова артерія; білою стрілкою вказано гастродуоденальну артерію. Власне спостереження.

RAMPS, хоча в ряді випадків також необхідно резекціювати поряд розташовані органи (наприклад, товсту кишку або шлунок) чи судини (наприклад, черевний стовбур).

Ставлення до артеріальних резекцій при раку підшлункової залози в даний час залишається неоднозначним. У 1973 р. Joseph Fortner запропонував кілька варіантів розширено-комбінованої субтотальної або тотальної панкреатектомії, другий тип якої включав у себе резекцію судинних структур, в тому числі черевний стовбур, печінкову і верхню брижову артерії. Незважаючи на складність оперативного втручання, кількість ускладнень, за даними автора, не перевищувала 8% при середній виживаності 40 місяців після операції. Таким чином, J. Fortner довів, що пухлинна інвазія артеріальних судин не є протипоказанням до операції. Подальші дослідження показали, що артеріальна інвазія є предиктором поширеного залучення в пухлинний процес брижового нервового сплетіння, що не дозволяє досягти негативного (R0) краю резекції, навіть при агресивному хірургічному втручанні, що обумовлює недоцільність подібних втручань (R. R. Luketina і співавт., 2015).

Однак, за даними С. W. Hicks і співавт. (2017), абсолютно інша ситуація виникає у пацієнтів, у яких є 9-й тип відходження печінкової артерії за Michels (рис. 29, 30).

При такому типі відходження загальної печінкової артерії С. W. Hicks і співавт. вважають необхідним виконання резекції загальної печінкової артерії (про що також згадував і J. Fortner), оскільки в даному випадку біологія захворювання більше відповідає такій при залученні гастродуоденальної артерії, ніж при інвазії верхньої брижової артерії.

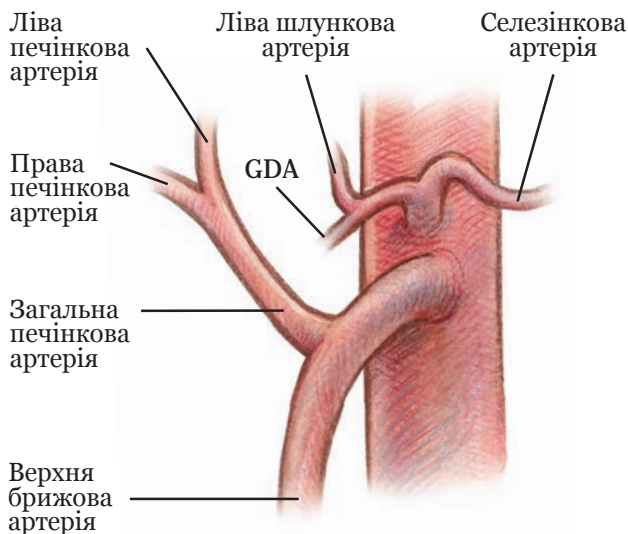


Рис. 30. 9-й тип відходження загальної печінкової артерії за N. A. Michels (1966) безпосередньо від верхньої брижової артерії. Прямуючи в порталні ворота печінки, вона, в основному, розташовується позаду та латерально по відношенню до голівки підшлункової залози. GDA – гастродуоденальна артерія.

Тому основні онкологічні принципи, що виключають виконання панкреатодуоденальної резекції при інвазії верхньої брижової або печінкової артерії повинні бути переглянуті щодо пацієнтів з 9-м типом відходження печінкової артерії за Michels. З урахуванням того, що резекція гастродуоденальної артерії входить до стандартної панкреатодуоденальної резекції, то для досягнення негативного краю резекції у пацієнтів з 9-м типом артеріальної анатомії необхідно виконання резекції загальної печінкової артерії, оскільки в даному випадку відсутня глибока інвазія в заочеревинні нервові сплетіння, на відміну від стандартного анатомічного артеріального варіанта.

Варіанти реконструкції можуть бути різними і залежать від довжини та рівня пухлинної інвазії судини. В основному використовується прямий анастомоз кінець в кінець або протезування (*in situ* або екстраанатомічне). При залученні короткого сегмента загальної печінкової артерії можливе виконання прямого анастомозу кінець в кінець. Як і у випадку венозної реконструкції основною умовою для формування прямого анастомозу є відсутність натягу в зоні анастомозу. Якщо сформувати анастомоз без натягу не є можливим, то необхідно використовувати протезування судини. Перевага віддається аутологічним артеріям (шлунково-чепцева, права шлункова, середня ободова, селезінкова, променева) і венам (внутрішня яремна, велика підшкірна). Ще одним варіантом є використання трупної клубової артерії, яка часто використовується при трансплантації печінки, коли стандартна реконструкція печінкової артерії не представляється можливою.

У випадках, коли загальна печінкова артерія оточена пухлиною на великому відрізку, або коли вона повинна бути відсічена у місці відходження від верхньої печінкової артерії необхідно використовувати екстраанатомічне шунтування. Для реваскуляризації в такій ситуації може бути використана права ниркова або права здухвинна артерії, а також аорта. Використання аутологічних кондуїтів є кращим з точки зору зниження ризику парапротезних інфекційних ускладнень. Разом з тим їх використання обмежене довжиною аутологічних кондуїтів, а також можливістю їх звуження або кінкінга. При необхідності використання довгого протеза перевагу слід віддавати синтетичним (ПТФЕ) протезам. Для профілактики інфекційних ускладнень при артеріальній реконструкції синтетичний протез необхідно відмежувати від попадання кишкового вмісту як під час операції, так і після неї, для чого можна використовувати пасмо великого чепця.

Після того як голівка підшлункової залози відокремлена від ворітної і верхньої брижової вен виконують її дисекцію від верхньої брижової артерії.

Якщо попередньо не був виконаний доступ до верхньобрижових судин, підводяться трималки під верхні брижові артерію та вену. Верхня брижова артерія відтягується ліворуч, а верхня шлункова артерія відтягується праворуч. Виконується

дисекція лімфовузлів вздовж правого краю верхньої брижової артерії. Дисекція виконується як можна ближче до стінки артерії, при цьому ретельно лігуються дрібні судини зв'язки гачкоподібного відростка. При неможливості виконати периадвентиціальну дисекцію необхідно ретельно прошити зв'язку гачкоподібного відростка підшлункової залози, для запобігання кровотечі з дрібних судин, що проходять у ній, у післяопераційному періоді. Така ситуація часто виникає при виражених запально-інфільтративних змінах у зоні гачкоподібного відростку та його зв'язки, що зустрічається при розвитку раку голівки підшлункової залози на тлі хронічного псевдотуморозного панкреатиту. При цьому можливе перетинання цієї зв'язки після прошивання його за допомогою механічного шва апаратом УКЛ (рис. 31).

При використанні такого способу обробки зв'язки гачкоподібного відростку необхідно візуально контролювати позиції верхньої брижової артерії та ворітної вени для запобігання їх потрапляння у зону швів. Разом з тим цей метод в деяких випадках не дає надійного гемостатичного ефекту, що може призвести до необхідності релапаротомії у зв'язку з внутрішньочеревною кровотечею у декількох наших пацієнтів. Тому вважаємо за необхідне підкріплювати зону механічного шва безперервним двоохрядним швом ниткою *Prolene 2/0*: матрацний шов накладається на всю довжину пересіченої зв'язки у якості першого ряду, після чого він не затягується, а повертається у зворотний бік. При цьому у зворотний бік накладається обвивний шов, після чого обидва кінці нитки зав'язуються (рис. 32, 33).

Разом з тим необхідно прагнути саме до виконання периадвентиціальної дисекції, що дозволяє знизити ймовірність розвитку локорегіонарного рецидиву захворювання (J. R. Butler і співавт., 2016) (рис. 34).

Цей крок є закінченням мобілізації панкреатодуоденального комплексу, після чого приступають до формування реконструктивного етапу операції (рис. 35).

Необхідно відзначити, що більшість хірургів, які виконують панкреатодуоденальні резекції, рекомендують виконувати попередній доступ до верхньої брижової артерії (т. зв. *artery-first approach*), запропонований у 1993 р. Nakao і співавт. (I. Negoï, 2017). Це пов'язано з тим, що підвищення резектабельності шляхом виконання венозних резекцій обмежено артеріальною інвазією при раку підшлункової залози. В нещодавніх дослідженнях було показано, що 80% артеріальних гілок до голівки підшлункової залози відходять від задньоправої частини артерії і рецидив раку починається саме в цій області, що пов'язано з мікроскопічно позитивним (R1) краєм резекції (S. Pandanaboyana і співавт., 2017). У 2003 р. Pessaux і співавт. запропонували широко використовувати метод попереднього артеріального доступу, що було зумовлено декількома факторами. По-перше, при виконанні панкреатодуоденальної резекції традиційним

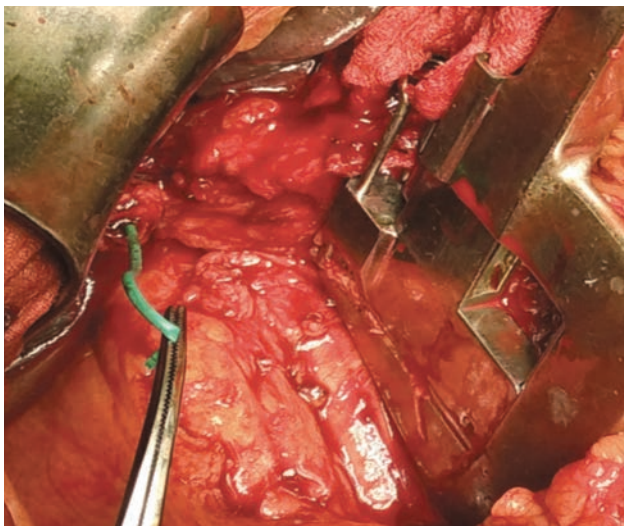


Рис. 31. Перетин зв'язки гачкоподібного відростку за допомогою апарату УКЛ-40 (власне спостереження).

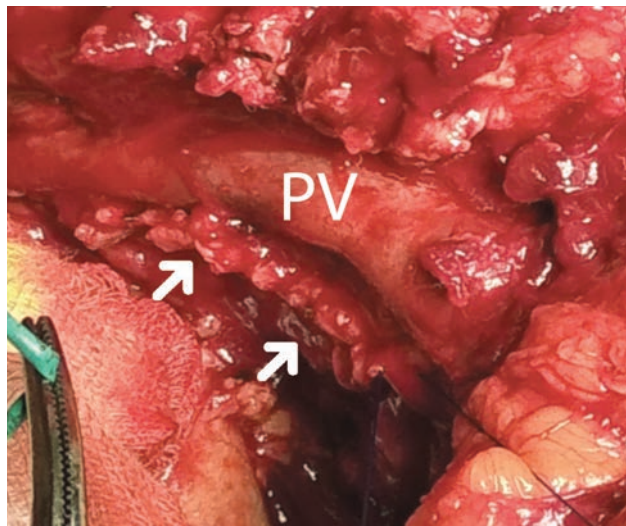


Рис. 32. Додаткове укріплення механічного шва зв'язки гачкоподібного відростку (білі стрілки) за методикою клініки (власне спостереження). PV – ворітна вена.

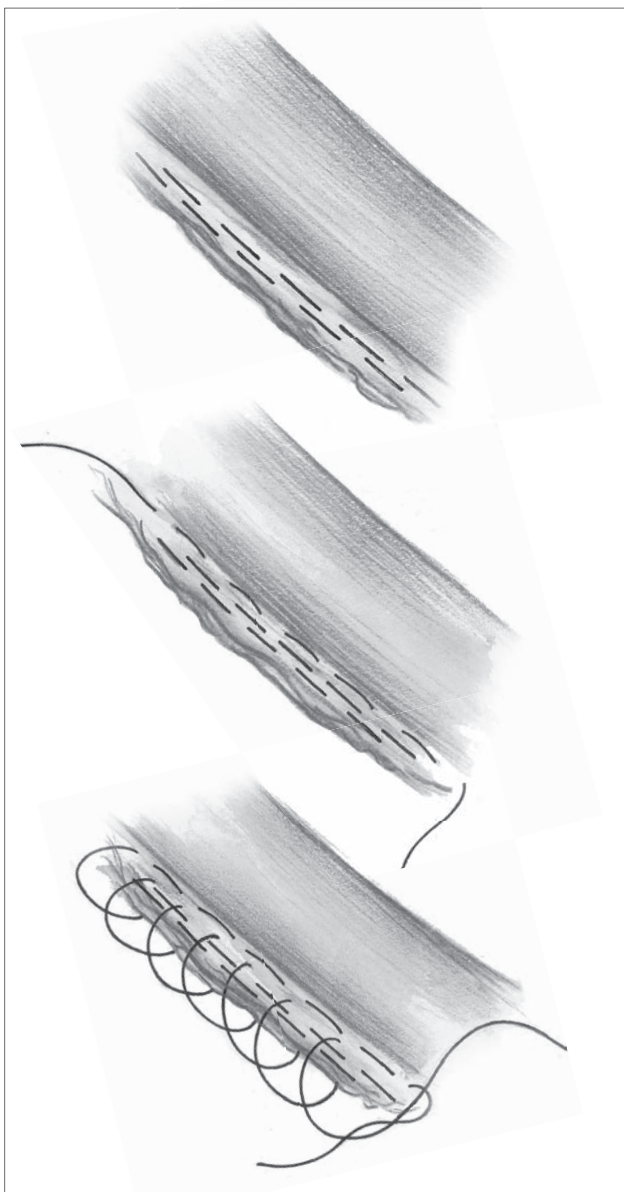


Рис. 33. Обробка зв'язки гачкоподібного відростку за власною методикою.

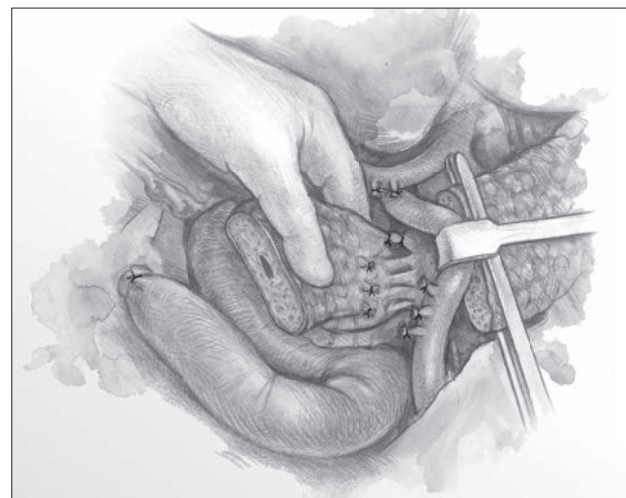


Рис. 34. Периадвентиціальна дисекція правого краю верхньої брижової артерії.

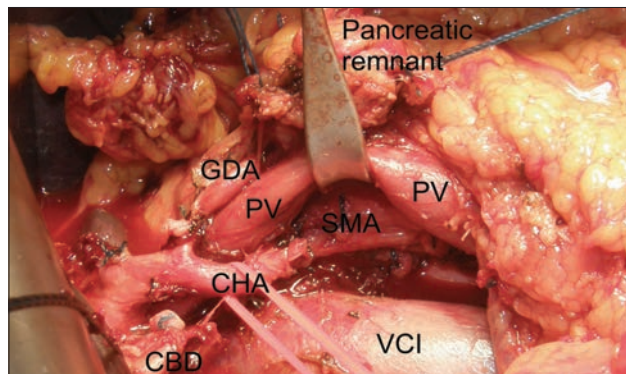


Рис. 35. Вигляд стандартного операційного поля після видалення панкреатодуоденального комплексу і лімфодисекції (власне спостереження). VCI – нижня порожниста вена; PV – ворітна вена; SMA – верхня брижова артерія; CHA – загальна печінкова артерія; CBD – пересічена загальна жовчна протока; GDA – кукса гастро-дуоденальної артерії; Pancreatic remnant – кукса підшлункової залози.

методом визначення пухлинної інвазії в верхню брижову артерію можливе тільки після перетину перешийка підшлункової залози (тобто після досягнення «точки неповернення»). По-друге, використання попереднього доступу до верхньої брижової артерії дозволяє перетнути верхню і нижню панкреатодуоденальні артерії та виконати периадвентиціальну дисекцію без перетину підшлункової залози, знизивши таким чином ймовірність кровотечі під час трансекції перешийка підшлункової залози (I. Kurosaki і співавт., 2011; I. Negoї і співавт., 2016).

В даний час відомо 6 варіантів попереднього доступу до верхньої брижової артерії (A. Pallisera і співавт., 2014) (рис. 18 в атласі).

Задній доступ (P. Pessaux і співавт.) використовується при панкреатодуоденальних резекціях, що виконуються з приводу задньомедіальних пухлин голівки і перешийка підшлункової залози та периампкулярних пухлинах, що поширюються від тіла до голівки підшлункової залози. Цей доступ дає змогу виконати ранню дисекцію задньої частини капсули підшлункової залози, виявити інвазію в верхню брижову артерію та аномальне відходження правої печінкової артерії, а також полегшує *en bloc* резекцію ворітної/верхньої брижової вен при їх залученні в пухлинний процес. Недоліками методу є складність його використання при наявності перипанкреатичного запального та/або спайкового процесу, а також ожиріння (рис. 19 в атласі).

Нижній супраколярний/передній доступ був описаний Hirota і співавт. (2010) при виконанні панкреатодуоденальної резекції за методом «no-touch isolation technique», що застосовується для попередження дисемінації пухлинних клітин по черевній порожнині. Видаляється пухлина разом з фасцією Героти, а заочеревинний край дисекції проходить по правому краю верхньої брижової артерії та черевної аорти. Шлунок може бути переведеним догори для візуалізації перешийка підшлункової залози, нижній край якого може бути піднятий догори для оцінки резектабельності. Цей доступ вважається корисним при локалізації пухлини в області нижнього краю підшлункової залози і полегшує заочеревинну дисекцію особливо при місцево розповсюдженному раку після неoad'ювантної поліхіміотерапії (A. Pallisera і співавт., 2014) (рис. 20 в атласі).

Нижній інфраколярний/мезентеріальний доступ. J. Weitz і співавт. (2010) описали інфраколярний доступ з боку брижі поперечно-ободової кишки. Для ідентифікації вустя верхньої брижової артерії після виконання мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером тонка кишка зміщується праворуч і розсікається очеревина паралельно кореню брижі праворуч від початкового відділу тонкої кишки і зв'язки Трейца. Потім виконують дисекцію задньої частини верхньої брижової артерії, намагаючись не пошкодити нервові сплетіння зліва від артерії, що необхідно для запобігання післяопераційної діареї. Верхні

ободові артерія і вена ідентифікуються в інфра-мезоколичній частині та виділяються догори. По правому краю верхньої брижової артерії може бути виявлена права печінкова артерія, що аномально відходить, або додаткова права печінкова артерія. Крім того, ідентифікується вустя нижньої панкреатодуоденальної артерії, яка перев'язується і перетинається для запобігання кровотечі надалі. На думку авторів, ця методика може бути використана при місцево розповсюдженному раку підшлункової залози, а також для раннього виявлення пухлинної інвазії у вустя верхньої брижової артерії. Крім того, цьому доступу слід надати перевагу при пухлинах гачкоподібного відростка (рис. 21 в атласі). Разом з тим цей доступ досить складно використовувати у пацієнтів з ожирінням, а також при високому відходженні верхньої брижової артерії.

Правий/медіальний гачкоподібний доступ був розроблений T. Hackert і співавт. (2010) і полягає в ретроградній дисекції голівки підшлункової залози в каудо-краніальному напрямку. Для цього мобілізується проксимальний відділ тонкої кишки і перша петля її відводиться вправо від кореня брижі поперечної ободової кишки для того, щоб почати панкреатодуоденальну резекцію з мобілізації гачкоподібного відростка. При цьому перетин підшлункової залози виконується в останню чергу. Раніше P. J. Shukla та співавт. (2007) описали дисекцію гачкоподібного відростка від брижових судин, що полегшувало видалення пухлини, а також допомагало виявити залучення цих судин у пухлинний процес на початку операції. Цей доступ рекомендується при розташуванні пухлини в гачкоподібному відростку, а також у випадках, коли підозрюється інвазія у верхні брижові артерію та вену. Крім того, перевагою даного доступу є можливість раннього лігування нижньої панкреатодуоденальної артерії, однак він не передбачає ранню ідентифікацію аномального відходження правої печінкової артерії (рис. 22 в атласі).

Лівий задній доступ вперше запропоновано I. Kurosaki і співавт. у 2011 р. Використовуючи дану методику верхні брижові судини виділяються зліва за годинниковою стрілкою. Дана техніка дозволяє виконати *en bloc* дисекцію верхньої брижової судинної ніжки, уточнити анатомічні взаємини судин, зокрема виявити аберантну праву печінкову артерію, а також пухлинну інвазію в верхню брижову артерію до початку мобілізації панкреатодуоденального комплексу. Спочатку виконують мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером, після чого порожнисту кишку відводять вліво й ідентифікують вустя першої і другої порожнистокишкових артерій. За рахунок переміщення проксимального відділу тонкої кишки вліво, відбувається ротація верхньої брижової артерії проти годинникової стрілки, що дозволяє виконати правильну дисекцію її правого і заднього країв, а також рано виявити і перев'язати нижню панкреатодуоденальну артерію. Після виявлення першої порожнистокишкової вени, яка є межею дисекції,

і переміщення вліво голівки підшлункової залози оголюється верхня брижова вена. Потім перша порожнистокишкова вена перетинається, і виконують дисекцію верхньої брижової вени. Проксимальний відділ тонкої кишки зміщується вправо відносно верхньої брижової ніжки, що дозволяє виконати дисекцію сполучної тканини, що залишається по передній поверхні верхньої брижової артерії. Цю техніку можна застосовувати при пухлинах задньої частини голівки підшлункової залози і гачкоподібного відростка (рис. 23 в атласі).

Верхній доступ застосовується при пухлинах, розташованих по верхньому краю підшлункової залози, а також при підозрі на пухлинну інвазію в загальну печінкову артерію та лімфатичні вузли, що її оточують. Виконується дисекція гепатодуоденальної зв'язки зправа наліво для виділення загальної печінкової та гастродуоденальної артерій та виконання лімфодисекції у цій зоні. В подальшому підшлункова залоза відтягується в каудальному напрямку, і продовжують дисекцію до рівня черевного стовбура та вустя верхньої брижової артерії, при цьому видаляються лімфовузли в цій зоні (рис. 24 в атласі). Складності застосування даної техніки можуть виникнути при низькому відходженні верхньої брижової артерії.

Ще одним варіантом доступу до судин є т. зв. **«підвішуючий маневр»** («hanging maneuver»), описаний Р. Pessaux і співавт. (2009), який поєднує

техніки переднього і заднього доступів. Даний спосіб передбачає проведення стрічки-трималки навколо верхньої брижової артерії від її устя на аорті до місця її виходу в брижі ободової кишки, що дозволяє підвісити перипанкреатичні заочеревинні тканини. Тракція за трималку дозволяє відвести перипанкреатичні заочеревинні тканини вправо, оголюючи верхню брижову артерію, що полегшує виділення всіх її основних гілок біля вустя. Також цей маневр дозволяє звільнити руки хірурга для проведення необхідних маніпуляцій для профілактики і контролю кровотечі. Автори рекомендували цей доступ при підозрі на інвазію верхньої брижової артерії у пацієнтів, які перенесли неoad'ювантну терапію з приводу місцево розповсюдженого раку, при ожирінні, а також при відходженні правої печінкової артерії від верхньої брижової артерії.

Проте, найбільшого розповсюдження використання «підвішуючого маневру» знаходить при виконанні тотальної мезопанкреатектомії (мезопанкреатодуоденектомії). Передумовою для розробки подібного втручання стала публікація I. Gockel і співавт. у 2007 р., в якій повідомлялося про наявність «мезопанкреас» - периневрального лімфатичного шару, який розташований дорзальніше підшлункової залози і поширюється за межі клубових судин (Z. Cao і співавт., 2015). При цьому мезопанкреас є критичною структурою,

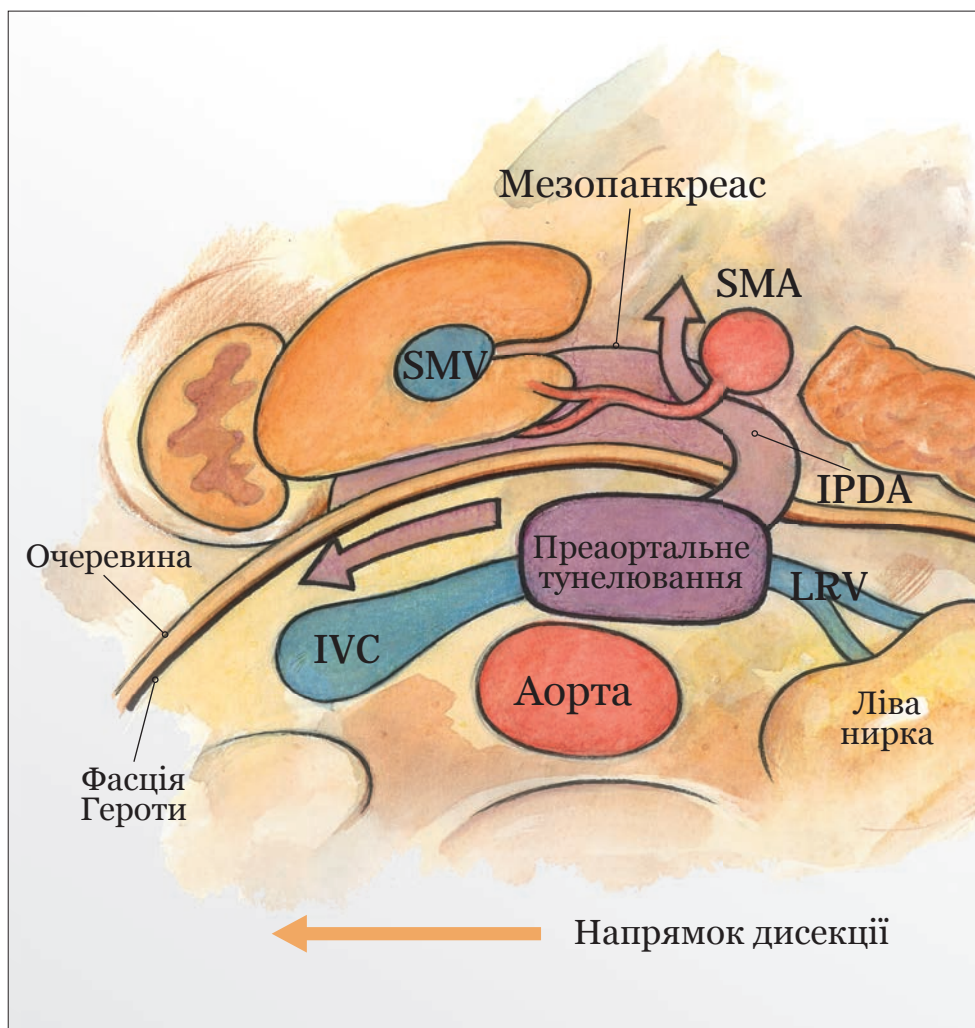


Рис. 36. Схематичний опис мезопанкреас та ліній дисекції при тотальній мезопанкреатектомії. Візуалізується передня поверхня аорти, яка відповідає задній поверхні фасції Героти. Подальша дисекція проводиться в горизонтальному напрямку. Дисекція в цій площині виконується досить легко при відсутності пухлинної інвазії або запальних змін. Край мезопанкреас перетинається вертикально вздовж правих поверхонь верхньої брижової артерії (SMA) і черевного стовбура. IVC – нижня порожниста вена, SMV – верхня брижова вена, IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія, LVR – ліва ниркова вена.

відповідальною за розвиток локорегіонарного рецидиву, і тільки тотальна мезопанкреатектомія дозволяє домогтися чистого краю резекції (R0).

М. Adham і співавт. (2012) вперше описали наявність мезопанкреатичного трикутника, анатомічними межами якого є наступні: основа знаходиться на задній поверхні верхньої брижової та ворітної вен, верхівка – на передній поверхні аорти між черевним стовбуром і вустям верхньої брижової артерії і обмежений по боках правими напівокружностями черевного та верхньобрижового нервових сплетінь (рис. 36).

Разом із тим, анатомічні дослідження різних авторів не виявили таку анатомічну структуру, як мезопанкреас, що призвело до появи думки, що тотальна мезопанкреатектомія є одним з видів лімфодисекції. Однак, дана операція передбачає не тільки видалення регіонарних лімфовузлів, але і м'яких тканин, включаючи капіляри, перипанкреатичні нервові сплетіння. Необхідно відзначити, що як тільки рак підшлункової залози набуває властивості до периневральної та судинної інвазії, видалення перипанкреатичних нервових сплетінь підвищує ймовірність досягнення чистого краю резекції (R0), а також дозволяє усунути больовий синдром, що пов'язаний з пухлинною інвазією нервових сплетінь. Зіставні у порівнянні зі стандартною панкреатоудоденальною резекцією рівні інтра – та

післяопераційних ускладнень та летальність дозволяють використовувати тотальну мезопанкреатектомію для підвищення ймовірності досягнення R0-резекції при раку голівки підшлункової залози (Z. Cao і співавт., 2015).

Техніка тотальної мезопанкреатектомії полягає в наступному (за М. Hirota і співавт., 2017). Після перетину шлунка, жовчного міхура, перешийка підшлункової залози, тонкої кишки, перев'язки всіх портальних приток від підшлункової залози і, при необхідності, резекції-реконструкції ворітної/верхньобрижової вен приступають до формування преаортального тунелю і проведення стрічки-трималки.

Очеревина та сполучнотканинні зрощення до черевної аорти розсікаються між зв'язкою Трейца і нижньою брижовою веною. Виділяється передня поверхня (адвентиція) аорти, яка відповідає задній поверхні фасції Героти. Для проведення стрічки-трималки виконується сліпа дисекція по передній поверхні аорти в краніальному напрямку вздовж правого краю верхньої брижової артерії та черевного стовбура (рис. 37).

Відсутність пухлинної інвазії і запальних змін дозволяють легко виконати дисекцію в даній площині. Шляхом підтягування за стрічку-трималку наосліп виконують подальшу дисекцію в площині між задньою поверхнею фасції Героти і передньою поверхнею аорти.

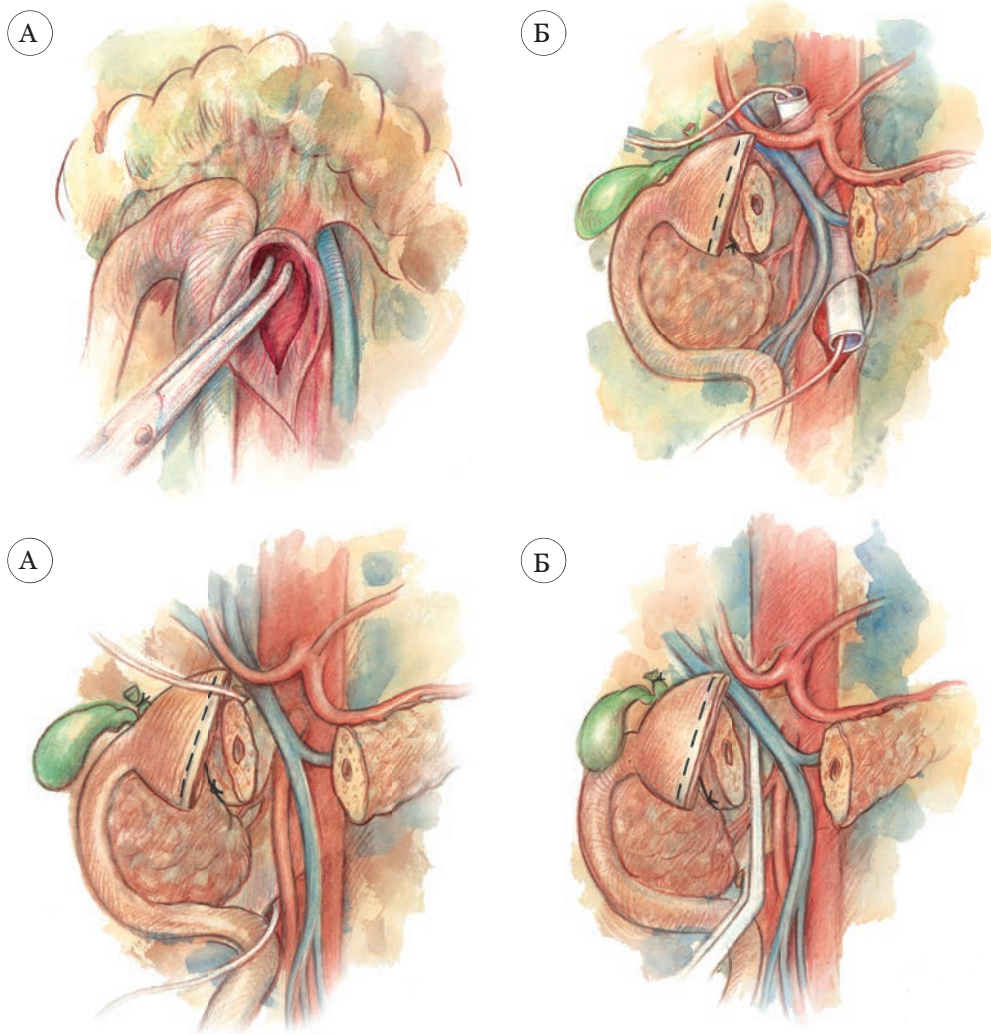


Рис. 37. Виділення передньої поверхні аорти для проведення стрічки-трималки.

Рис. 38. Після проведення стрічки-трималки на панкреатичну сторону мезопанкреас накладається правобічний аортальний затиск (типу ДеБекі).

Краніальний кінець стрічки-трималки розташовується біля підшлункової сторони загальної печінкової артерії та ворітної вени, а каудальний – біля панкреатичної сторони лівої ниркової вени і брижі поперечно-ободової кишки (рис. 38). На цьому етапі за допомогою стрічки-трималки піднімають вгору («підвішують») мезопанкреас і роз'єднують зрощення між заочеревинним краєм резекції верхньої брижової артерії, видаляючи черевне та верхньобрижове нервові сплетіння, лімфатичні вузли і судини, а також перев'язують біля вустя нижню панкреатодуоденальну артерію. Панкреатична сторона мезопанкреас підтягується за допомогою правостороннього аортального затискача з довгим носиком (типу ДеБекі), який найбільш відповідає формі краю резекції мезопанкреас (рис. 38).

Шляхом тракції за допомогою затискача мезопанкреас вправо виконують її відділення від правої поверхні верхньої брижової артерії та черевної аорти. Поступово відокремлюючи мезопанкреас від верхньої брижової артерії виділяють і перетинають нижню панкреатодуоденальну артерію. Виконання цього прийому дозволяє також ідентифікувати аномальне відходження правої печінкової артерії. З боку препарату, що видаляється, необхідно ретельно лігувати лімфатичні судини, для того щоб не допустити витікання лімфи. Крім

того категорично слід уникати тракції препарату за пухлину, щоб знизити ймовірність дисемінації пухлинного процесу. Останній етап втручання передбачає виконання зворотного маневру Кохера. Дисекція по задній поверхні фасції Героти у напрямку зсередини-назовні дозволяє візуалізувати ліву ниркову вену і нижню порожнисту вену до моменту завершення *en bloc* резекції панкреатодуоденального комплексу.

Протягом тривалого часу питання виконання обсягу лімфодисекції при раку голівки підшлункової залози залишалося предметом дискусії серед панкреатологів. Запропонована Fortner і співавт. методика регіонарної панкреатектомії з хорошими віддаленими результатами призвела до того, що деякі хірурги розглядали обсяг лімфодисекції, як один із факторів підвищення виживаності.

Так, стандартна лімфодисекція при раку голівки підшлункової залози передбачає виконання лімфодисекції N2 з видаленням наступних груп лімфовузлів (відповідно до японської класифікації): 5 (супрапілоричні), 6 (інфрапілоричні), 8a (вздовж загальної печінкової артерії – передньоверхня група), 12b1, 12b2, 12c, (лімфовузли гепатодуоденальної зв'язки уздовж загальної жовчної протоки), 13a, 13b (задні підшлунково-дванадцятипалі лімфовузли), 14a, 14b (лімфовузли по правій напівокружності верхньої

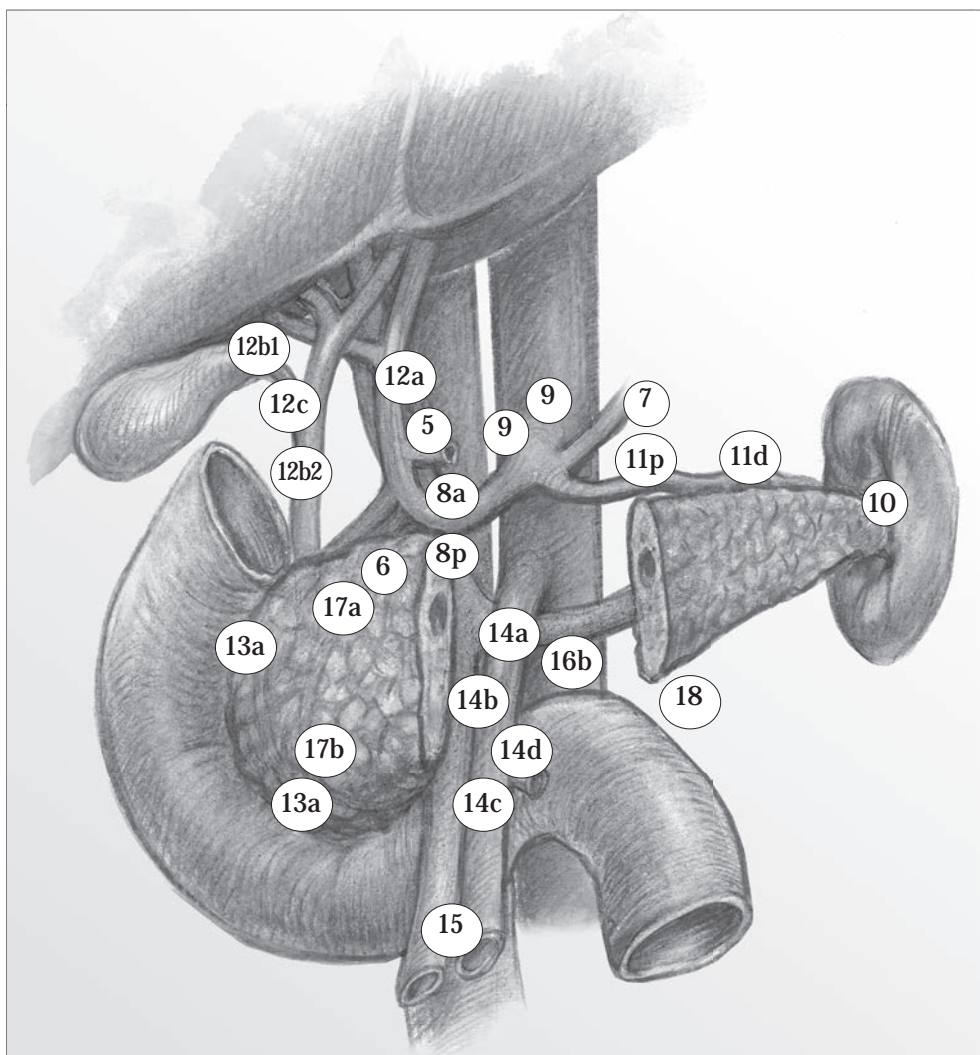


Рис. 39. Групи лімфовузлів, які видаляються при стандартній лімфодисекції під час панкреатодуоденальної резекції відповідно до японської класифікації (Japanese Gastric Cancer Association, 1995).

брижової артерії), 17a та 17b (передні підшлунково-дванадцятипалі лімфовузли) (рис. 39).

В кінці 90-х років XX сторіччя з'явилося поняття розширеної лімфодисекції при раку підшлункової залози, яке поширене переважно в Японії (A. Pallisera і співавт., 2014). Основними аргументами на користь виконання такого обсягу лімфодисекції були такі: рак голівки підшлункової залози часто метастазує в лімфатичні вузли, розташовані за межами площини резекції при стандартній панкреатодуоденальній резекції; стандартна панкреатодуоденальна резекція не передбачає видалення лімфатичних вузлів, розташованих навколо воріт печінки, черевного стовбура і аорти, також як і перипанкреатичних м'яких тканин, що призводить до несприятливих віддалених результатів (Z. Cao і співавт., 2015). При цьому розширена лімфодисекція передбачає додаткове видалення лімфовузлів груп 9 (лімфовузли черевного стовбура), 12 (всі лімфовузли лівої і правої сторін гепатодуоденальної зв'язки), 14 (циркулярна скелетизація верхньої брижової артерії між аортою і нижньою підшлунково-дванадцятипалою артерією), 16a2, 16b1 (всі лімфовузли передньо-бічної поверхні аорти і нижньої порожнистої вени, доповнені висіченням фасції Героти, розташовані між черевним стовбуром і нижньою брижовою артерією) (рис. 40).

Проведені в подальшому проспективні рандомізовані дослідження, які порівнюють стандартну і розширену лімфодисекцію при раку підшлункової залози – S. Pedrazzoli і співавт., 1998; C. J. Yeo і співавт., 2002; M. B. Farnell і співавт., 2005; Y. Nimura і співавт., 2004, 2012, показали, що розширена лимфаденектомія не тільки не покращує віддалені результати лікування раку голівки підшлункової залози, але і ускладнює перебіг післяопераційного періоду у даних пацієнтів (L. A. Orci і співавт., 2015). Це пов'язано, в першу чергу, з розвитком післяопераційного гастростазу, збільшенням частоти панкреатичних фістул і післяопераційної неконтрольованої діареї, що є наслідком циркулярної лімфодисекції навколо верхньої брижової артерії (A. Pallisera і співавт., 2014).

Таким чином, стандартна лімфодисекція N2 на сьогоднішній день є оптимальним об'ємом видалення лімфовузлів при раку голівки підшлункової залози.

На даний момент існує велика кількість варіантів реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції. Відомі методи послідовного формування панкреатоєюно-, білідигестивного і гастроентероанастомозу на єдиній петлі тонкої кишки (метод Whipple-Kausch і його модифікації) (рис. 41). Крім того, можливе формування панкреатоєюно-і білідигестивного співвусть на петлі, що вимкнена за Ру і окреме формування гастроентероанастомозу (рис. 42), а також ізольоване формування всіх трьох співвусть на трьох різних петлях тонкої кишки, або за

допомогою модифікації виключеної за Ру петлі, в т. зв. Р-петлю (рис. 44).

При цьому можливе різне розташування анастомозуємих петель тонкої кишки в ретро-, антероколярній і ретромезентеріальній позиціях (рис. 43, 45).

Першим етапом реконструкції після панкреатодуоденальної резекції є обробка панкреатичної кукси.

Формування панкреатодигестивного анастомозу є «ахіллесовою п'ятою» панкреатодуоденальної резекції. Розвиток неспроможності цього співвустя з наступним формуванням панкреатичної фістули відзначається в 2 – 30% спостережень (C. Ridolfi et al., 2014, R. Huangh et al., 2015). M. Zovak і співавт. (2014) виділяють 3 групи факторів, що підвищують ризик розвитку неспроможності панкреатодигестивного анастомозу:

- 1) пов'язані з підшлунковою залозою;
- 2) пов'язані з пацієнтом;
- 3) пов'язані з хірургічним втручанням.

До першої групи відносяться: м'яка консистенція залози та малий діаметр головної панкреатичної протоки (<3 мм), тип пухлини (ампулярні, периамбулярні пухлини, кістозні пухлини). До другої – чоловіча стать, вік більше 70 років, наявність цереброваскулярних захворювань і тривалість жовтяниці. Третя група об'єднує тип оперативного втручання, профілактичне використання аналогів соматостатину, досвід хірурга, що виконує втручання, і інтраопераційну крововтрату. Крім того, наведені K. Felix і співавт. (2014) дані показують, що підвищена запальна інфільтрація і запальна активність, так само як і більш високі концентрації прозапальних цитокінів (IL- 6,8,12, глюкагон-подібний пептид) і високий рівень матричних металопротеїназ (1,2,3 і 12) в краї резекції є предикторами меншого ризику розвитку неспроможності панкреатодигестивного анастомозу. Разом з тим більшість авторів вважають, що консистенція залози і діаметр головної панкреатичної протоки є незалежними факторами, що визначають надійність панкреатодигестивного анастомозу. Серед заходів профілактики неспроможності панкреатодигестивного співвустя запропоновані наступні методи: використання аналогів соматостатину, виконання тотальної панкреатектомії, різні способи обробки кукси підшлункової залози. У вітчизняній та зарубіжній літературі можна зустріти досить велику кількість пропозицій щодо обробки кукси підшлункової залози. Різні модифікації можна розділити на кілька принципових тактичних підходів: оклюзія протоки підшлункової залози, стентування протоки підшлункової залози (у тому числі методи зовнішнього дренивання головної панкреатичної протоки), формування панкреато-/панкреатикоєюноанастомозу, формування панкреато-/панкреатикогастрального анастомозу.

Необхідно відзначити, що пошук надійного способу обробки панкреатичної кукси безперервно ведеться з часів розробки резекційних втручань

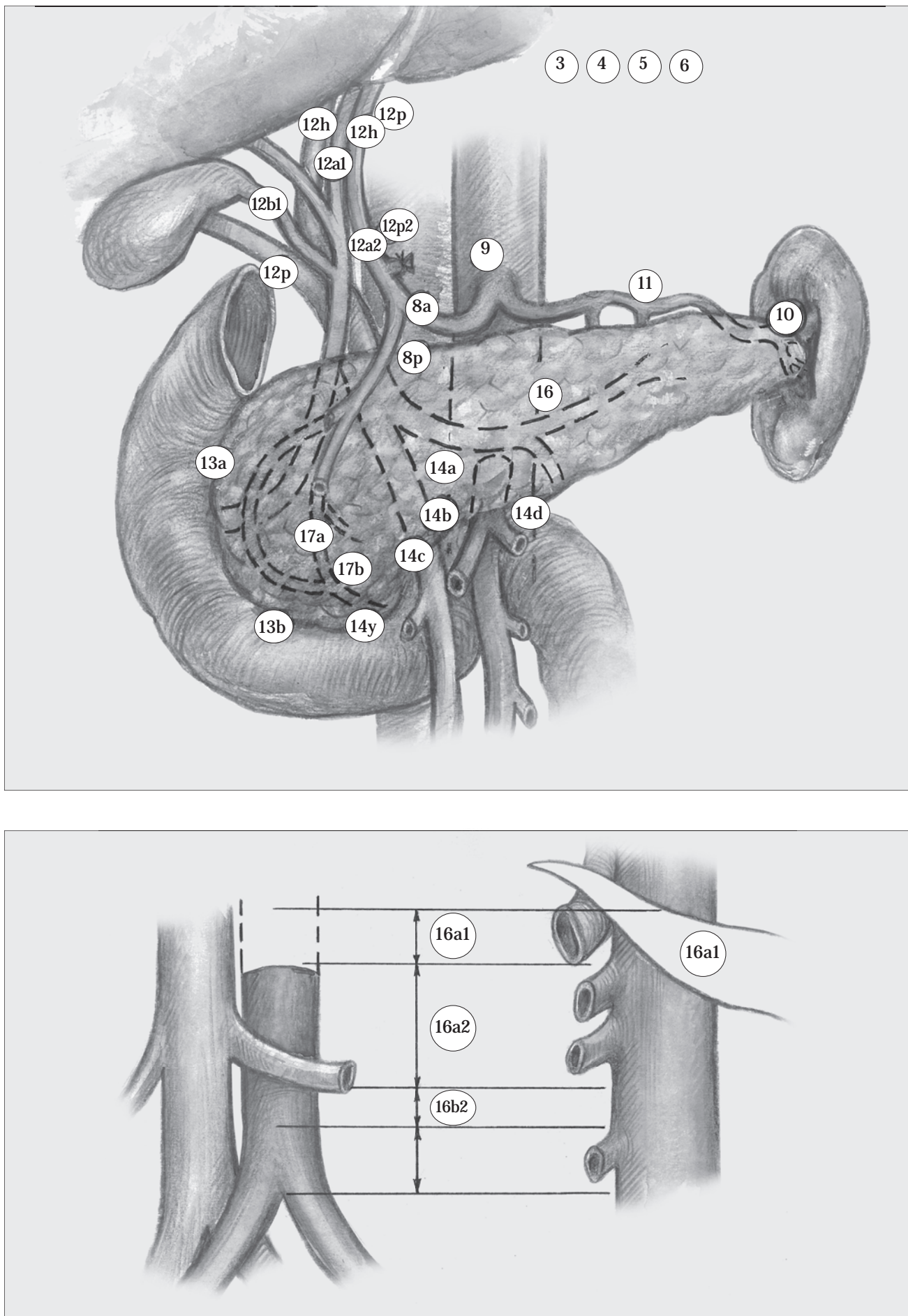


Рис. 40. Обсяг розширеної лімфодисекції при панкреатодуоденальній резекції за Y. Nimura і співавт. (2011).

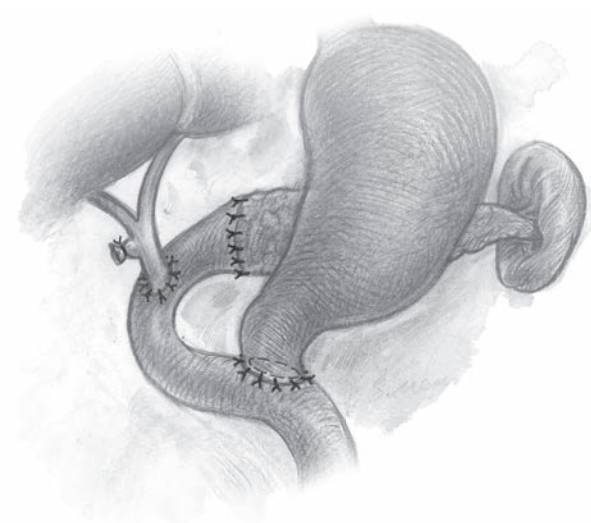


Рис. 41. Варіант реконструкції травного тракту після панкреатодуоденальної резекції за *Whipple*.

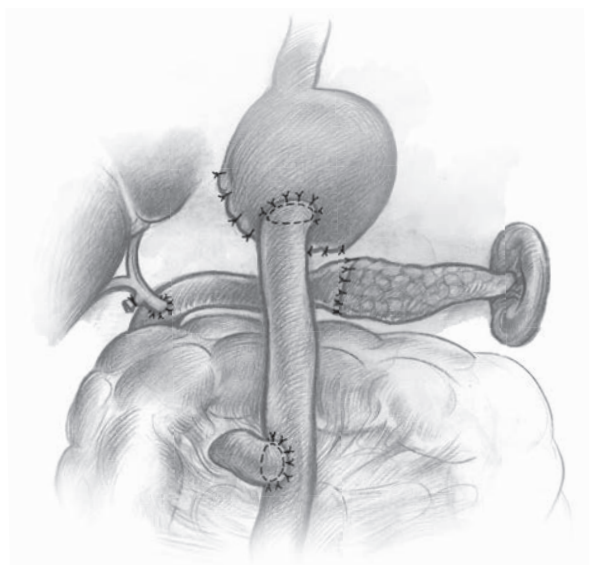


Рис. 43. Ізолювану за Ру петлю тонкої кишки розміщено в ретроколярній позиції.

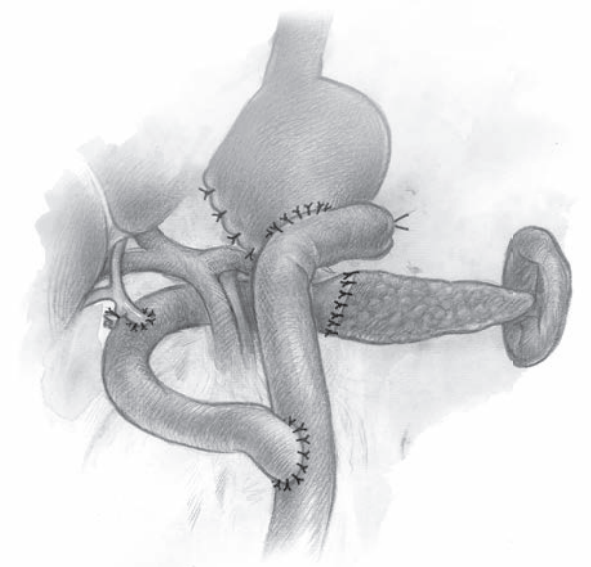


Рис. 45. Ізолювану за Ру петлю тонкої кишки розміщено в ретромезентеріальній позиції.

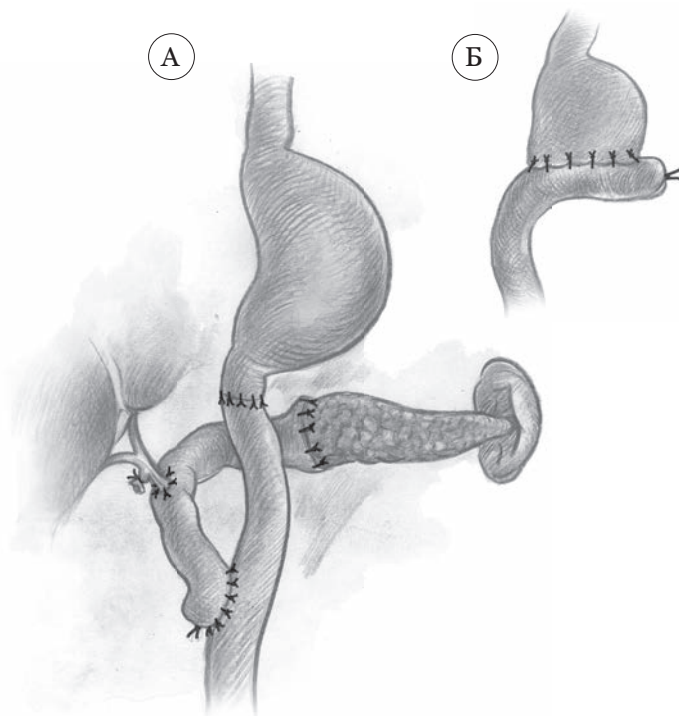


Рис. 42. Варіант реконструкції травного тракту після панкреатодуоденальної резекції за *Roux*: А. При пілорозберігаючій панкреатодуоденальній резекції; Б. При гастропанкреатодуоденальній резекції.

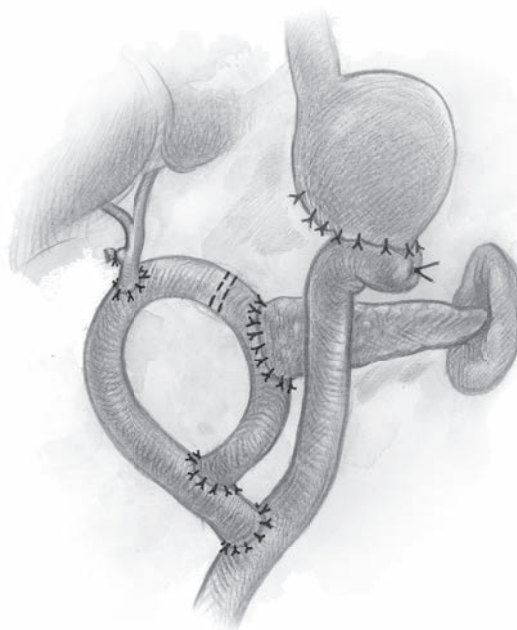


Рис. 44. Модифікація реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції (за *G. Pescio* і співавт., 1996) з використанням Р-петлі.

на підшлунковій залозі. В історичному аспекті, найбільш значущі розробки в цій області наведено в роботі В. І. Кочіашвілі (1971), де ці способи розділені на формування панкреатодигестивних співвусть за типом кінець в бік та кінець в кінець, або на ушивання кукси підшлункової залози.

Так, серед методів панкреатодигестивного анастомозування за типом кінець в бік В. І. Кочіашвілі виділяє наступні.

Метод Whipple. Куксу підшлункової залози прошивають матрацними швами. Після цього задній край залози підшивають окремими вузловими швами до бокової поверхні тонкої кишки, після чого у виділену головну панкреатичну протоку вводять тонкий дренаж, який через окремий розріз проводять у просвіт тонкої кишки. Стінку протоки підшивають 2-4 швами до слизової оболонки тонкої кишки, після чого передній край панкреатичної кукси підшивають вузловими швами до стінки кишки.

Метод Cattell. Панкреатичну протоку виділяють та перев'язують кетгутовою лігатурою, кінці якої не зрізають. Тонку кишку розтинають до підслизового шару, та прошивають останній залишеними кінцями кетгутової лігатури, після чого їх зав'язують. Куксу підшлункової залози підшивають спереду і ззаду до країв розрізу кишки. За думкою авторів, в подальшому невротизація прошитої стінки кишки та розсмоктування кетгута мають призвести до утворення внутрішньої панкреатикодигестивної нориці.

Метод Cuno. Розсікають обидві стінки кишки двома протирозрізами. Куксу підшлункової залози вшивають в один з розрізів кишки через інший розріз.

Метод Potts. Панкреатичну протоку ізолюють. Зріз кукси підшлункової залози з обох боків від протоки зашивають. В протоку вводять спеціальний металевий воронкоподібний дренаж з віталію та закріплюють його 4 швами через воронку, кінці яких проводять через отвори у трубочці. Виконують невеликий розріз в кишці, в який вводять вільний воронкоподібний кінець дренажу разом із проведеними через нього кінцями лігатур, які утримують протоку. Після цього підшлункову залозу підшивають до стінки протоки.

Метод Шалімова. Задню стінку анастомозу між панкреатичною куксою та тонкою кишкою формують шляхом накладання серозно-капсулярних швів. Накладають однорядні шовкові шви із захопленням стінки панкреатичної протоки. Куксу підшлункової залози ушивають однорядними швами. На кишку накладають шви, що огортають анастомоз. Привідну петлю «виключають» шляхом накладання серозних швів.

Метод Галєєва. На відміну від анастомозування за А. А. Шалімовим, куксу підшлункової залози вкривають петлею тонкої кишки на більш значній відстані.

Метод Кочіашвілі. Відступаючи на 0,5-1,0 см від краю пересіченої підшлункової залози,

накладають поверхневий циркулярний шов (за типом кисетного) шовковою ниткою, який затягують після введення в головну панкреатичну протоку тонкого «загубленого» дренажу. Після цього панкреатичну куксу підшивають до серозної оболонки кишки, проводячи голку під циркулярним швом на залозі таким чином, щоб при стягуванні цих швів вони утримувалися не за м'яку тканину залози, а за заздалегідь накладений циркулярний шов.

Серед методів формування панкреатодигестивного анастомозу кінець в кінець В. І. Кочіашвілі виділяє наступні.

Метод Binkley. На куксу підшлункової залози (відступаючи на 2-3 см від резекційної поверхні) накладають подвійні занурюючі шовкові шви таким чином, щоб при їх затягуванні кукса глибоко заходила в «кишковий» канал. Зверху накладають підкріплюючі серозно-капсулярні шви.

Метод Цагарейшвілі. Панкреатичну куксу занурюють в кишку, за допомогою двох кисетних швів, формуючи так звану «воронку».

Метод Child. Куксу підшлункової залози вшивають в тонку кишку за допомогою двохрядних вузлових швів. Вірсунгову протоку перев'язують кетгутовою лігатурою для запобігання агресивної дії панкреатичного соку на анастомоз. Після розсмоктування кетгута відновлюється пасаж панкреатичного соку в кишку.

Метод Шалімова. Панкреатичну куксу вшивають у кишку двохранними вузловими шовковими швами, другий ряд яких глибоко занурює куксу залози в «кишковий» канал.

Метод Кочіашвілі. Відрізняється від попередньої методики тим, що анастомозування здійснюється з попереднім формуванням циркулярного укріплюючого шва.

Також В. І. Кочіашвілі виділяв наступні варіанти завершення панкреатодуоденальної резекції без формування панкреатодигестивного анастомозу.

Метод McCoughan. Підшлункову залозу пересікають клиноподібно, після чого на неї накладають П-подібні шви, ушиваючи резекційну поверхню.

Метод Whipple. Панкреатичну протоку ізолювано перев'язують, після чого накладають матрацні шви на куксу підшлункової залози.

Метод Brunswick. Виконують зшивання залози подвійним швом: перший ряд окремими вузловими, другий – занурюючими П-подібними.

Метод Кочіашвілі. Підшлункову залозу перетинають клиноподібно. Накладають подвійний П-подібний шов через великий чепець. При зав'язуванні швів краї рани зближуються, а між ними щільно входить чепець. Другий ряд швів проходить крізь заздалегідь накладений циркулярний укріплюючий шов.

Метод Савельєва та Работнікова. Для ушивання панкреатичної кукси використовується механічний шов, який накладають за допомогою апарату УКЛ.

У 1935 р. Whipple вперше опублікував серію панкреатодуоденальних резекцій без формування панкреатодигестивного співвустя. В подальшому питання оклюзії головної панкреатичної протоки неодноразово розглядалися у зв'язку з можливістю профілактики неспроможності панкреатодигестивного анастомозу та формування панкреатичних нориць. Були запропоновані різні методи ручного і механічного прошивання головної панкреатичної протоки, оклюзія його за допомогою різних хімічних субстанцій Ethibloc® (Ethicon, Norderstedt, Germany), Neoprene glue (Du Pont de Nemours Italiana, Cologno Monzese, Italy), Fibrin glue (Tissucol® Baxter, Deerfield, IL, USA), Cianoacrilate (Glubran 2®, GEM, Viareggio, Italy), а також комбінація цих методів.

Так, на думку Theodosios Theodosopoulos і співавт. (2013), оклюзія головної панкреатичної протоки є досить ефективним і безпечним методом обробки кукси підшлункової залози, яка може бути альтернативою формуванню панкреатодигестивного співвустя.

Проте результати багатоцентрових рандомізованих досліджень показали відсутність зниження кількості ускладнень, в тому числі формування панкреатичних нориць, при використанні оклюзії головної панкреатичної протоки (K. Tran et al., 2002; G. Gonzo et al., 2015). Більш того, ряд досліджень виявив значно більшу кількість випадків розвитку панкреатичних нориць при використанні оклюзійного методу обробки кукси підшлункової залози. Крім того, автори відзначають, що при оклюзії головної панкреатичної протоки значно частіше розвивається цукровий діабет (M. Zovak et al., 2014). Окрім цього пацієнти страждають вираженою екзокринною недостатністю підшлункової залози, що вимагає довічної замісної терапії (G. Gonzo et al., 2015).

Слід зазначити, що, на думку Stuart G. Marcus і співавт. (1995), розвиток панкреатичної фістули при використанні оклюзуючого методу є менш небезпечним, ніж неспроможність панкреатодигестивного анастомозу.

Разом з тим, на думку Claudio Mauriello і співавт. (2017), використання оклюзії головної панкреатичної протоки може бути використано у літніх пацієнтів (старше 65 років) з високим ризиком неспроможності панкреатодигестивного анастомозу («м'яка» залоза, малий діаметр панкреатичної протоки) та супутніми захворюваннями для зменшення часу операції і зниження ускладнень, пов'язаних з формуванням співвустя. Крім того, R. Tersigni і співавт. (2014) вважають, що оклюзія протоки підшлункової залози за допомогою механічного або ручного шва може бути використана у випадках повторних операцій при арозивних кровотечах або сепсисі, які пов'язані з неспроможністю панкреатодигестивного співвустя.

Резюмуючи результати порівняння формування панкреатоєюноанастомозу і оклюзії головної протоки K. Tran і співавт. (2002) приходять до висновку, що останній не має переваг перед

формуванням співвустя, а хірург, який виконує панкреатодуоденальні резекції повинен володіти декількома способами обробки панкреатичної кукси.

На нашу думку, навіть тимчасове підвищення тиску в системі панкреатичних приток може призводити до розвитку гострого запалення та некрозу кукси підшлункової залози, а тому вважаємо за доцільне забезпечення безперервного відтоку панкреатичного соку. В обраних клінічних ситуаціях, коли формування панкреатодигестивного співвустя не є можливим, схилиємось до зовнішнього дренивання головної панкреатичної протоки.

Дренування головної панкреатичної протоки застосовується як самостійний метод обробки панкреатичної кукси, так і в якості декомпресивного заходу при формуванні панкреатодигестивного співвустя.

Формування панкреатикостоми після виконання панкреатодуоденальної резекції також застосовується при «несприятливому» типі дистальної кукси підшлункової залози і в більшості випадків є варіантом двохетапного лікування.

Так, Данилов М. В. і співавт. (1995) запропонували спосіб двохетапного виконання панкреатодуоденальної резекції. Техніка операції була наступною: після перетину залози в області її перехийка і видалення панкреатодуоденального комплексу на зрізі кукси залози виявляють і маркують перехідну головну панкреатичну протоку, після чого виконують ретельний гемостаз шляхом обшивання кровоточивих судин. Мобілізують куксу підшлункової залози на 5-6 см, після чого до неї підводять куксу виділеної за Ру петлі тонкої кишки, на якій раніше був сформований білодигестивний анастомоз, і підшивають дистальну панкреатичну куксу. Ушитий кінець кишки виводять в лапаротомну рану і фіксують вузловими швами до очеревини і апоневрозу. По всій можливій довжині головної панкреатичної протоки вводять тонку пластмасову трубку з кількома перфораційними отворами. Навколо панкреатикостомічної трубки на зріз залози накладають кисетний шов, який затягують навколо трубки, фіксуючи його до останньої. Дренажну трубку додатково фіксують до стінки кишки, створюючи навколо неї кілька швами серозно-м'язовий канал за типом Вітцеля. Другим етапом виділяють дистальну ділянку ізольованої кишкової петлі разом з фіксованою до неї панкреатичною куксою. Розсікають на 2 см головну панкреатичну протоку і паралельно їй стінку кишки, після чого формують повздожній панкреатоєюноанастомоз однорядними вузловими швами нитками «Prolene» 4/0 (рис. 46).

Ще один метод використання стента (зовнішнього дренажу) запропоновано при неспроможності панкреатикоєюноанастомозу Tara S. Kent і співавт. (2010), який автори назвали «техніка мостового стентування» (bridge stent technique). Полягає вона в наступному. Після виявлення дефекту в анастомозі та наявності

діастазу між петлею тонкої кишки і панкреатичною куксою виконують релапаротомію (А). У якості стенту використовують педіатричний зонд для харчування з діаметром від 3 до 8 Fr, залежно від діаметра головної панкреатичної протоки. Встановлюють стент у головну панкреатичну протоку і в тонку кишку через раніше сформований для анастомозу отвір та фіксують його з обох кінців кисетним швом, що розсмоктується (Б). При необхідності зонд (стент) виводять через петлю тонкої кишки назовні, нижче білодігестивного співвустя, формуючи навколо нього канал за методикою Вітцеля, у вигляді панкреатикостоми. Надалі при варіанті внутрішнього стентування після розсмоктування швів стент самостійно мігрує в просвіт кишки, а при варіанті зовнішнього дренивання – дренаж витягується назовні, при цьому формується канал («нео-протока») (В). Зона неспроможності дренирується дренажами для контролю виділень (рис. 47).

Використання внутрішнього або зовнішнього дренивання панкреатодигестивного співвустя має неоднозначну оцінку. Так, в роботах М. Zovac і співавт., 2014 і Jose Manuel Ramia, 2014 на підставі оцінки результатів проспективних рандомізованих досліджень, присвячених стентуванню, відзначають, що внутрішнє стентування (внутрішній або втрачений дренаж) при формуванні панкреатодигестивного анастомозу не знижує ймовірність розвитку неспроможності сполучення. Крім того, можливість міграції

внутрішнього стента і оклюзії сформованого співвустя ще більше підвищує ризик розвитку формування панкреатичної нориці. Разом з тим, використання зовнішнього дренажу панкреатодигестивного співвустя, може сприяти зниженню ймовірності розвитку панкреатичної фістули. Більш того, відмічено, що навіть при розвитку неспроможності панкреатодигестивного співвустя при наявності зовнішнього дренажу її перебіг не супроводжується значущими ускладненнями (Suvit Sriussadaporn і співавт., 2008).

Формування співвустя між панкреатичним залишком і тонкою кишкою на сьогоднішній день залишається основним методом обробки кукси підшлункової залози. На думку F. Bentivegna і співавт. (2014) перевагою цього виду сполучення є хороша васкуляризація і значна мобільність тонкої кишки. При цьому можливе формування принципово двох варіантів співвустя: формування анастомозу кінець-у-бік (прямий анастомоз кукси залози та тонкої кишки або прецизійне зіставлення головної панкреатичної протоки та слизової тонкої кишки (метод «протока-слизова» або «duct-to-mucosa»)) і кінець в кінець (F. Bentivegna і співавт., 2008).

При цьому вибір того чи іншого способу реконструкції залежить як від особистих уподобань оперуючого хірурга, так і від стану панкреатичного залишку. «М'яка» кукса підшлункової залози і малий діаметр (менше 3 мм) головної панкреатичної протоки в більшості випадків

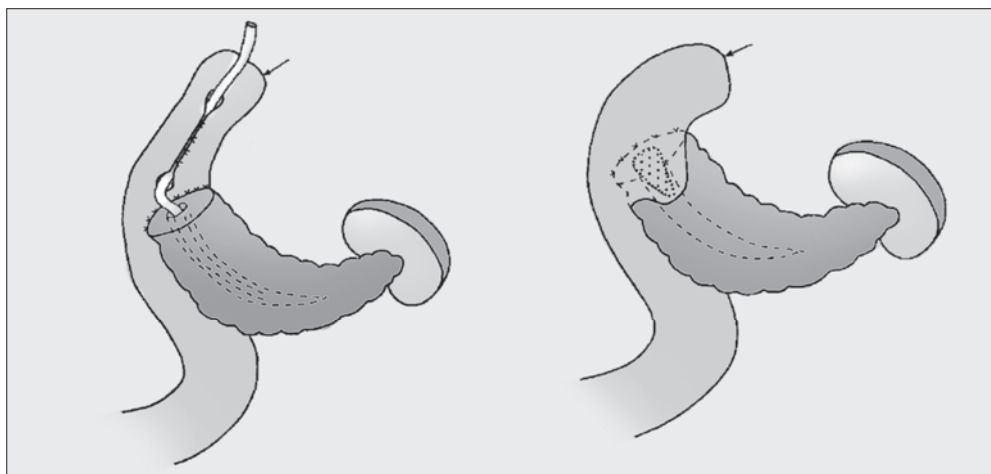


Рис. 46. Методика двохетапного панкреатоеюноанастомозу за М. В. Даніловим і співавт., 1995 (пояснення в тексті).

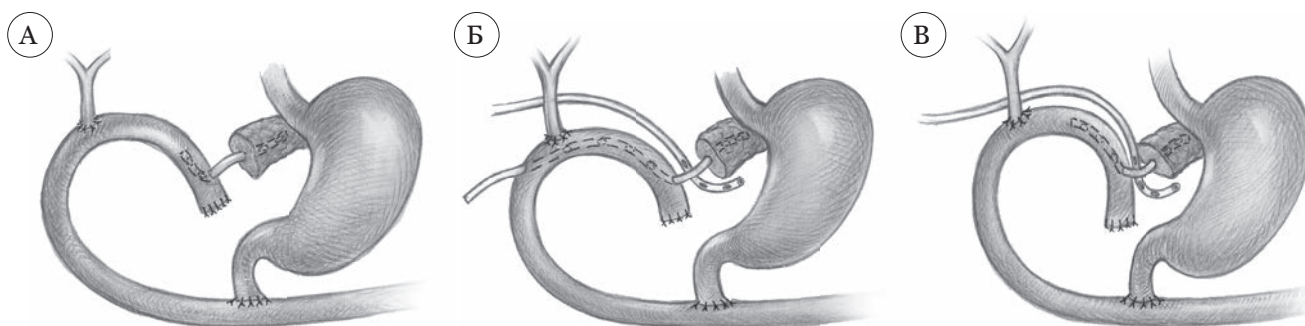


Рис. 47. Методика формування «нео-протоки» підшлункової залози при неспроможності панкреатикоєюноанастомозу після панкреатодуоденальної резекції за Tara S. Kent і співавт., 2010 (опис в тексті)

диктують необхідність використання інвагінаційного анастомозу, в той час як при виявленні головної панкреатичної протоки, що добре диференціюється, можливе успішне використання методики «протока-слизова». Разом з тим, деякі автори відзначають, що наявність хорошої операційної оптики дозволяє формувати анастомоз за типом «протока-слизова» навіть при невеликому діаметрі Вірсунгової протоки.

Крім того, вибір того чи іншого способу формування інвагінаційного анастомозу, в першу чергу, залежить від розміру панкреатичного залишку. Так, наявність невеликої кукси підшлункової залози, порівняної з внутрішнім діаметром тонкої кишки дозволяє формувати анастомоз за типом кінець в кінець. Основною ж перевагою термінолатерального анастомозу є можливість моделювання розміру анастомотичного отвору в кишці для хорошого зіставлення співвустя (S. G. Marcus і співавт., 1995).

Вперше формування термінолатерального панкреатоєюноанастомозу було запропоноване R. B. Cattell в 1948 р.

Техніка формування інвагінаційного термінолатерального панкреатоєюноанастомозу полягає в наступному (Е. Р. Kennedy і співавт., 2011). Кукса підшлункової залози мобілізується принаймні на 2 см від заочеревинної клітковини. Накладають вузлові шви між стінкою виділеної тонкої кишки і капсулою підшлункової залози. В головну панкреатичну протоку вводиться зонд для попередження його підхоплення в зону швів (А). Після формування в тонкій кишці отвору, діаметр якого відповідає діаметру панкреатичної кукси, безперервним швом задній край підшлункової залози підшивається до єюнотомічного отвору (Б), після чого його продовжують на передню губу (В). Окремими вузловими швами передню поверхню підшлункової залози занурюють у тонку кишку (Г, Д) (рис. 48).

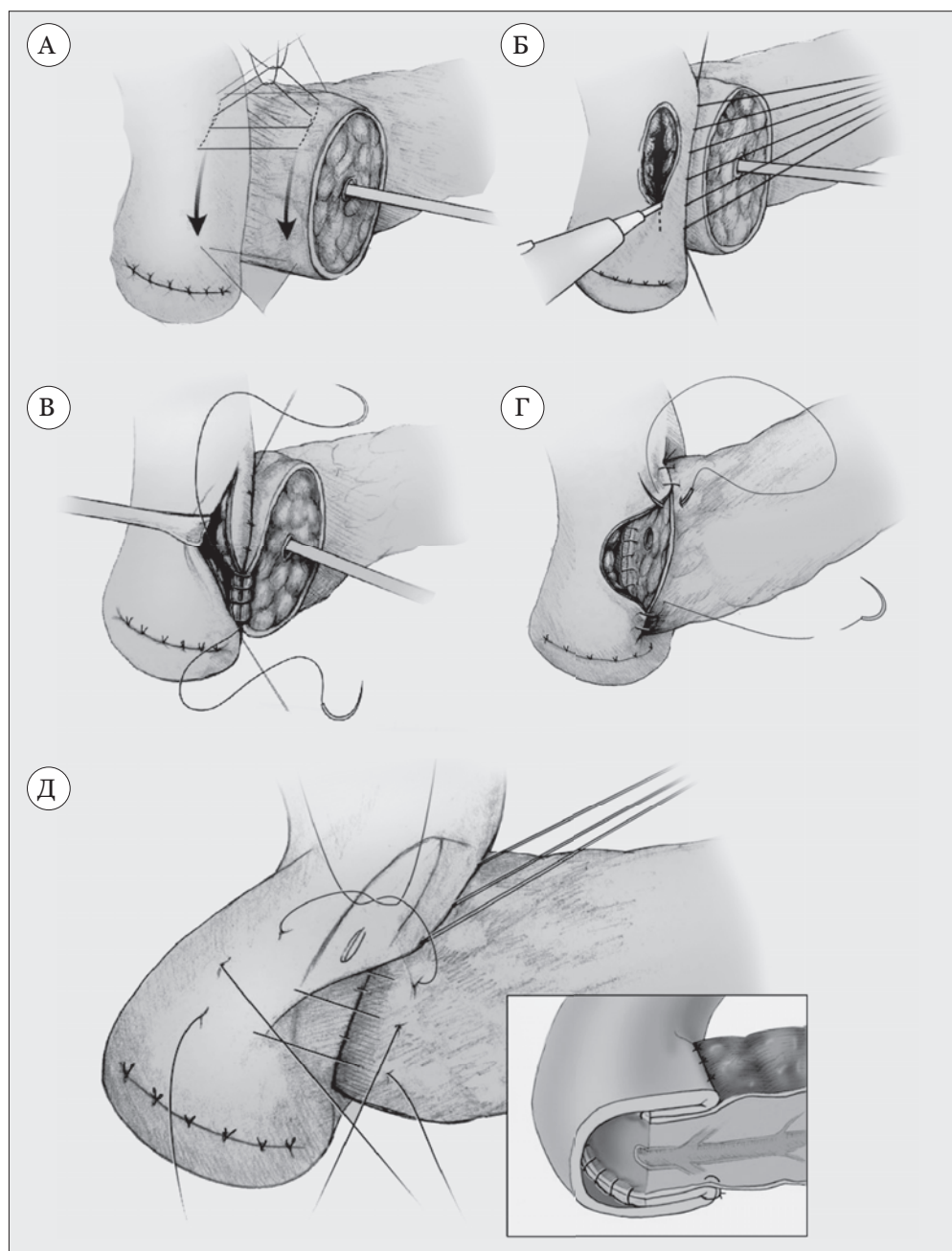


Рис. 48. Техніка формування інвагінаційного термінолатерального панкреатоєюноанастомозу за Е. Р. Kennedy і співавт., 2011 (пояснення в тексті).

Формування термінолатерального анастомозу за типом «протока-слизова» починається з накладання вузлових швів між задньою поверхнею підшлункової залози і серозно-м'язовим шаром виділеної тонкої кишки. У тонкій кишці на всю глибину стінки за допомогою електрокоагулятора формується отвір, по діаметру рівний діаметру головної панкреатичної протоки (А). У вустя Вірсунгової протоки вводиться стент (внутрішній або зовнішній). Ниткою, що розсмоктується повільно (PDS II 3-0), накладають вузлові шви між сформованим отвором в тонкій кишці на всю глибину її стінки і підшлунковою залозою, причому шви на останній повинні підхоплювати стінку протоки і паренхіму залози (Б). При використанні зовнішнього стента, останній проводиться в тонку кишку і виводиться назовні дистальніше місця формування білідигестивного співвустя (В). Після цього накладаються шви між передньою поверхнею кукси підшлункової залози та серозно-м'язовим шаром тонкої кишки (Г) (рис. 49).

Разом з тим, незважаючи на всі переваги формування термінолатерального панкреатоеюноанастомозу, кількість випадків розвитку його неспроможності залишається значною, у зв'язку

з чим протягом багатьох десятиріч ведеться пошук способів зниження частоти розвитку цього ускладнення. Одними з питань, які викликають дискусію, є вибір шва і доцільність використання дворядного шва. Так, у роботі Seung Eun Lee і співавт. (2007) показано, що використання безперервного шва при формуванні зовнішнього шару передньої та задньої губи при формуванні панкреатоеюноанастомозу кінець в бік за типом «протока-слизова» дозволяє не тільки знизити ймовірність розвитку «великих» панкреатичних норниць, але і значно скоротити час операції (рис. 50).

Також в роботі Shu-bo Pa і співавт. (2016) було показано, що використання однорядного способу формування співвустя між куксою підшлункової залози безперервним швом і тонкою кишкою за типом «протока-слизова» достовірно не знижує кількість ускладнень, порівняно з використанням двохрядного шва (на що раніше вказували деякі автори). Разом з тим, було зазначено, що дослідження триває і потрібне подальше виявлення можливих переваг однорядного співвустя безперервним швом.

Крім того, в даний час ведеться пошук способів підвищення надійності анастомозів і зниження

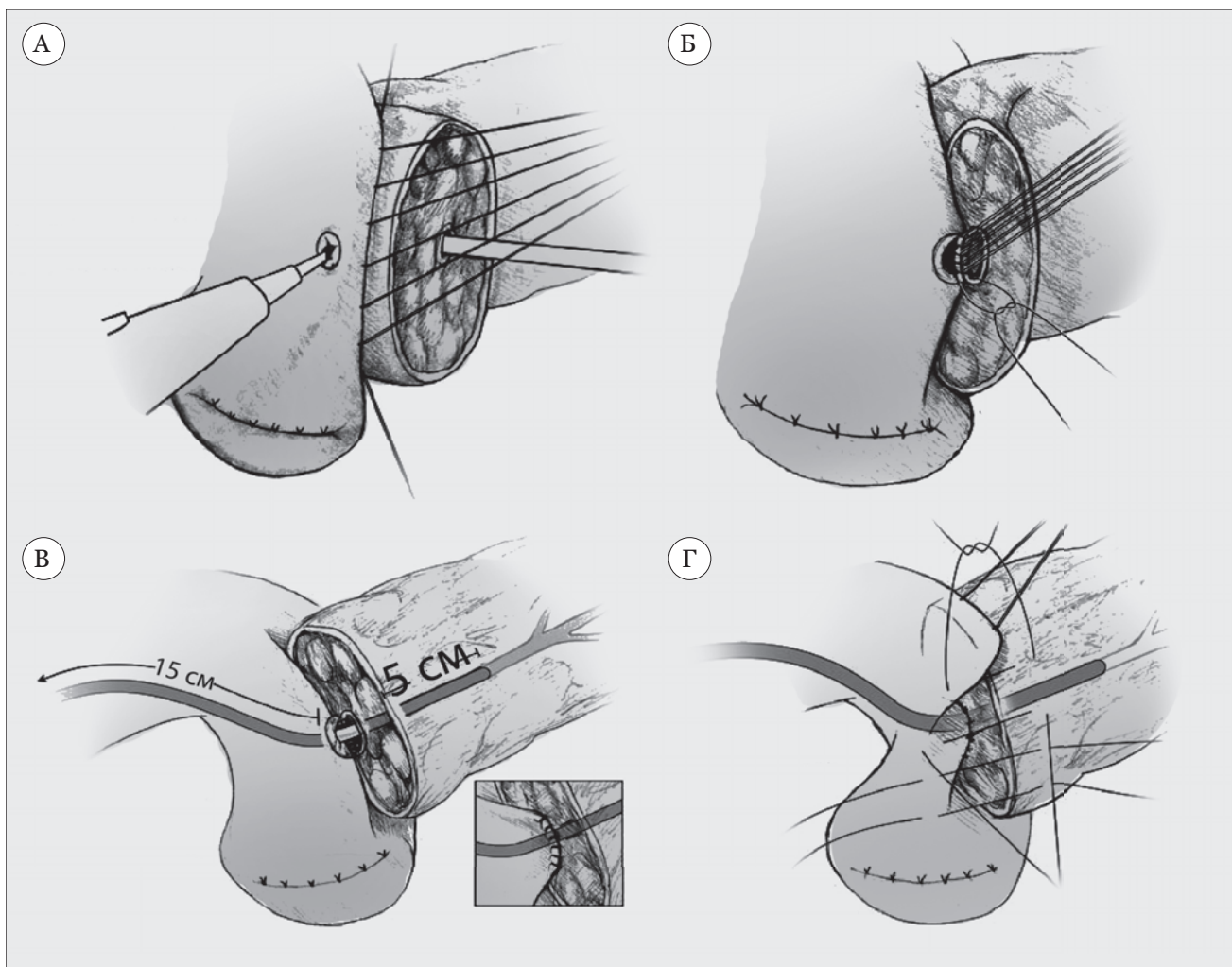


Рис. 49. Техніка формування термінолатерального панкреатоеюноанастомозу за типом «протока-слизова» (пояснення в тексті).

числа ускладнень при виконанні панкреатодуоденальних резекцій.

Kenichi Nakamada і співавт. (2008) запропонували свій спосіб формування термінолатерального панкреатоеюноанастомозу за типом «протока-слизова».

Транссекцію підшлункової залози виконують за допомогою електрокоагуляції або скальпеля, після чого у Вірсунгову протоку встановлюють стент з міткою на кінці для попередження його зміщення, який за допомогою лігатури, що має здатність швидко розсмоктуватися, фіксують до зрізу панкреатичної протоки (А). Серозно-м'язовий шар анастомозуємої тонкої кишки по протибрижовому краю висікають за діаметром, рівним зрізу панкреатичної кукси (Б, В). У центрі висіченої слизової кишки накладається кисетний шов, формується отвір у слизовій, куди вводиться

інший кінець стента (Г, Д). Після формування задньої губи анастомозу між ними зав'язуються кінці лігатури на протоці підшлункової залози і кисетного шва та формується передній ряд швів (Е-З). Стент виводиться назовні і видаляється після загоєння анастомозу (рис. 51).

При цьому автори відзначають переваги даного анастомозу саме у хворих групи ризику (тобто з «м'якою» залозою і малим діаметром Вірсунгової протоки) в аспекті зниження ймовірності розвитку неспроможності даного співвустя.

Інший спосіб запропонований В. Zhang і співавт. (2013), передбачає створення термінолатерального співвустя з вшиванням головної панкреатичної протоки за типом папіли (рис. 52).

Кукса підшлункової залози ушивається за типом риба'ячого рота з виділенням Вірсунгової протоки за типом папіли довжиною до 6-8 мм.

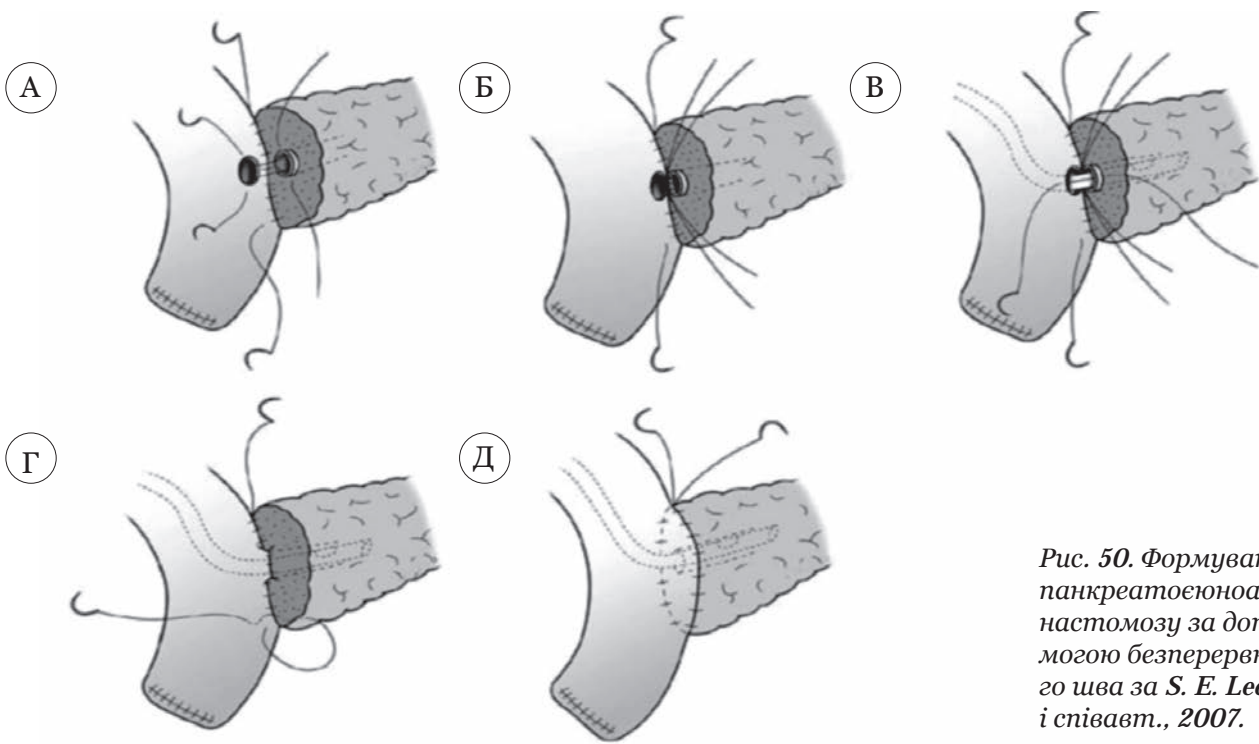


Рис. 50. Формування панкреатоеюноанастомозу за допомогою безперервного шва за S. E. Lee і співавт., 2007.

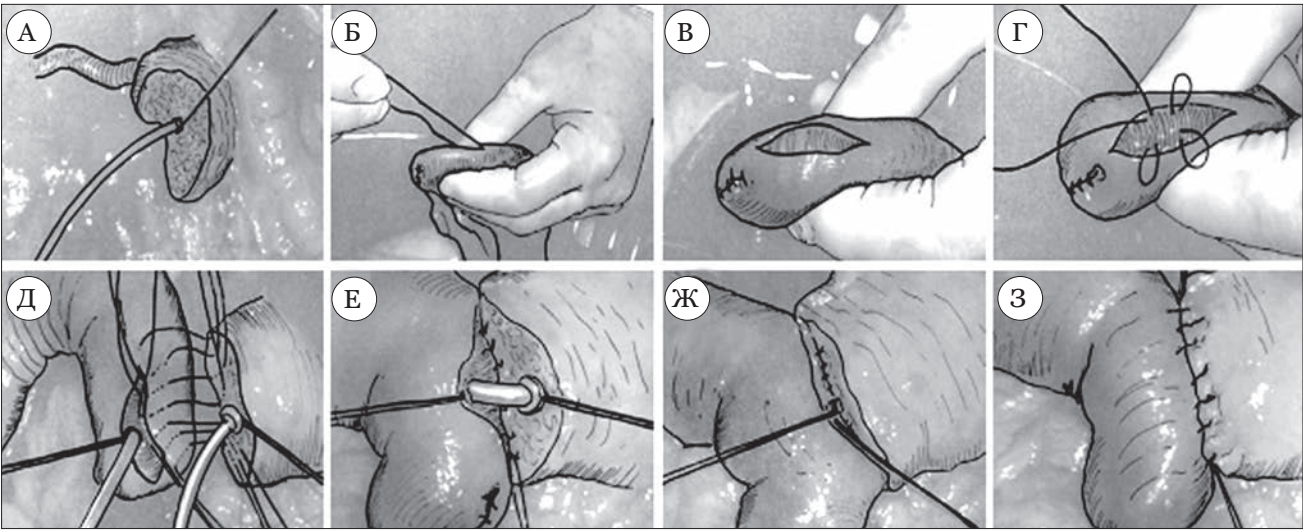


Рис. 51. Формування панкреатоеюноанастомозу за типом «протока-слизова» за K. Nakamada і співавт., 2008 (пояснення в тексті).

При цьому всі судини, що кровоточать, і дрібні панкреатичні протоки резекційної поверхні повинні бути ретельно прошиті і перев'язані (А, Б).

Тонка кишка проводиться позаду ретроколярно, накладаються шви між задньою поверхнею залози і тонкою кишкою, після чого формується отвір у тонкій кишці, що по діаметру дорівнює розмірам головної панкреатичної протоки (В, Г). Остання занурюється в кишку шляхом накладання швів між перидуктальною паренхімою і стінкою тонкої кишки в області сформованого отвору (Д). Після затягування швів окремими вузловими швами передня поверхня підшлункової залози підшивається до серозно-м'язового шару тонкої кишки (Е).

Masafumi Kuramoto і співавт. (2013) пропонують наносити по колу залози в зоні формування співвуста на відстані 1,5-2 см від резекційної поверхні силіконового клею (А) для посилення панкреатичного залишку.

Другий ряд швів на передній і задній губі накладається через серозно-м'язовий шар тонкої кишки і паренхіму залози, посилену фібриновим покриттям (Б, В) (рис. 53).

Як вже було зазначено раніше, формування термінотермінального панкреатоєюноанастомозу можливе при відповідності діаметра панкреатичного залишку і анастомозуємої петлі тонкої кишки.

Для формування даного типу анастомозу кукса підшлункової залози звільнюється від оточуючих тканин для занурення в тонку кишку. Вільний кінець тонкої кишки підшивається по окружності до окружності панкреатичної кукси внутрішніми швами, а потім зовнішні шви інвагінують куксу в тонку кишку на глибину 1-2 см (рис. 54).

Для зниження ймовірності розвитку неспроможності панкреатоєюноанастомозу і, відповідно, панкреатичної фістули при термінотермінальному способі формування співвуста був запропонований ряд модифікацій.

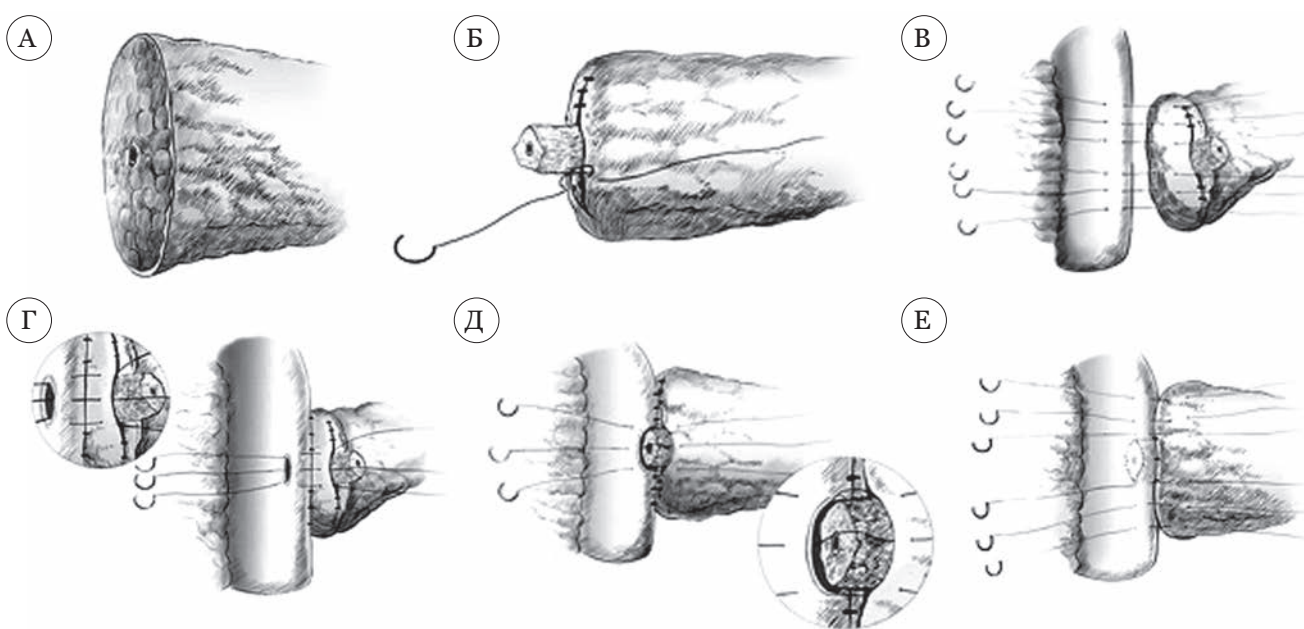


Рис. 52. Методика створення термінолатерального панкреатоєюноанастомозу з формуванням неопіли за B. Zhang і співавт., 2013 (пояснення в тексті).

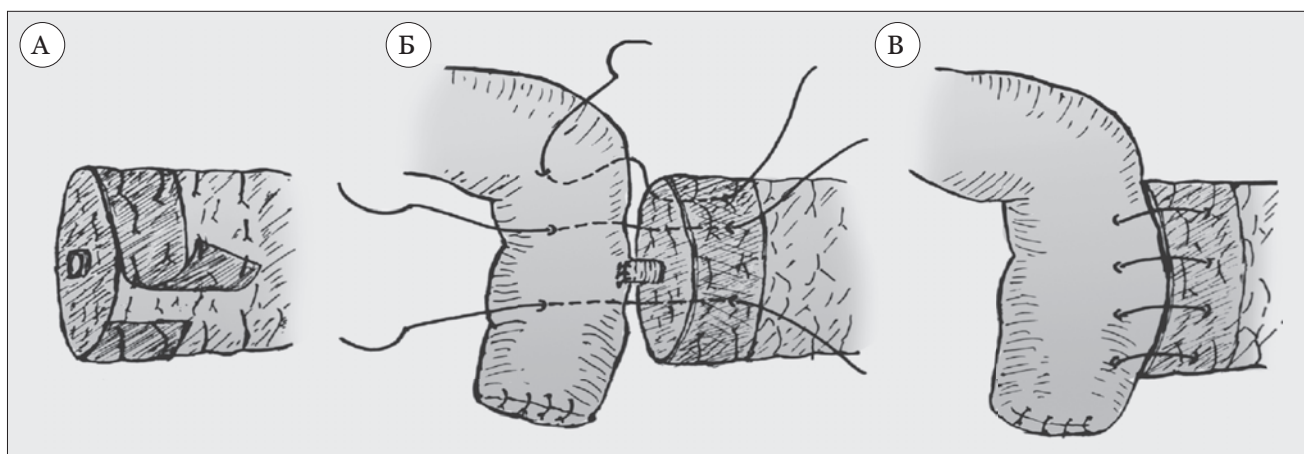


Рис. 53. Зміцнення лінії швів панкреатоєюноанастомозу за допомогою силіконового клею за M. Kuramoto і співавт., 2013 (пояснення в тексті).

Так, Hong-Bo Meng і співавт. (2015) пропонують додатково прошивати резекційну поверхню панкреас «сіткоподібними» швами, попередньо ідентифікуючи і стентуючи Вірсунгову протоку (рис. 55).

На думку авторів, подібний спосіб обробки кукси підшлункової залози дозволяє, по-перше, домогтися хорошого гемостазу і попередити підтікання панкреатичного соку з резекційної поверхні залози, а, по-друге, такий шов дозволяє посилити панкреатичну куксу і знизити ймовірність прорізання швів, що виникає в результаті тангенціальних сил зсуву, що діють на анастомоз.

В клініці Інституту останнім часом також використовуємо метод посилення кукси підшлункової залози, але, на відміну від описаного вище метода, використовуємо обвивний шов по всій окружності резекційної поверхні панкреатичного залишку. На нашу думку, цей метод має декілька переваг: по-перше, забезпечуючи надійний гемостаз, обвивний шов менше ішемізує резекційну куксу, що сприяє більшій надійності

панкреатоєюноанастомозу, а, по-друге, знижується ймовірність прошивання головної панкреатичної протоки при її малому діаметрі (рис. 72).

S. Pedrazzoli і співавт. (1996) пропонують видаляти 2-3 см серозно-м'язового шару термінального відділу анастомозуємої кишки (А), після чого на відстані 2 см від резекційної поверхні залози накладаються вузлові шви між задньою поверхнею панкреатичного залишку і серозно-м'язовим шаром тонкої кишки. Потім позбавлена серозно-м'язового шару ділянка кишки по колу підшивається до країв кукси підшлункової залози безперервним швом (Б). Надалі вузловими швами панкреатична кукса інвагінується в тонку кишку (В) (рис. 56).

Автори вважають, що наявність всього «одного м'язового шару» після інвагінації дозволяє, по-перше, формувати термінотермінальний анастомоз навіть при невідповідності діаметрів панкреатичного залишку і кишки, а, по-друге, знизити ймовірність розвитку післяопераційного панкреатиту.

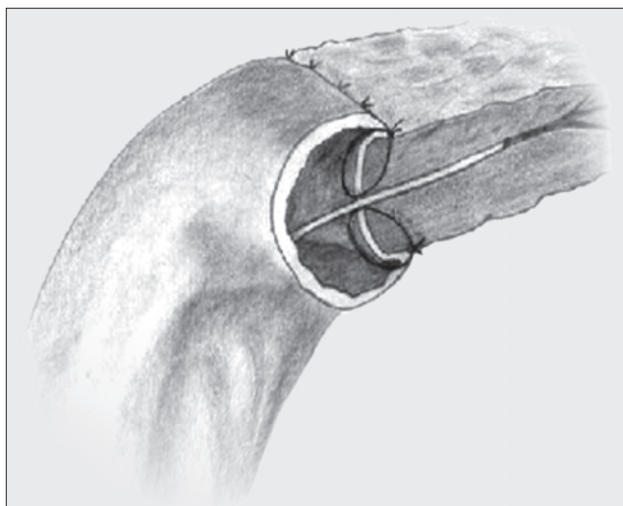


Рис. 54. Схема формування термінотермінального панкреатоєюноанастомозу.

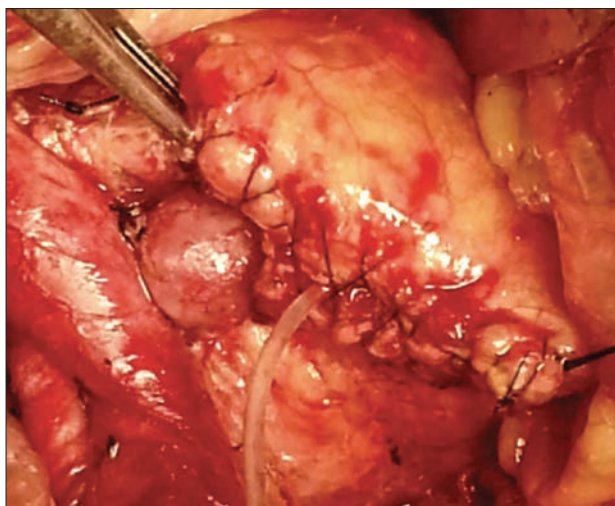


Рис. 55. Посилення кукси підшлункової залози за Н.-В. Meng і співавт., 2015.

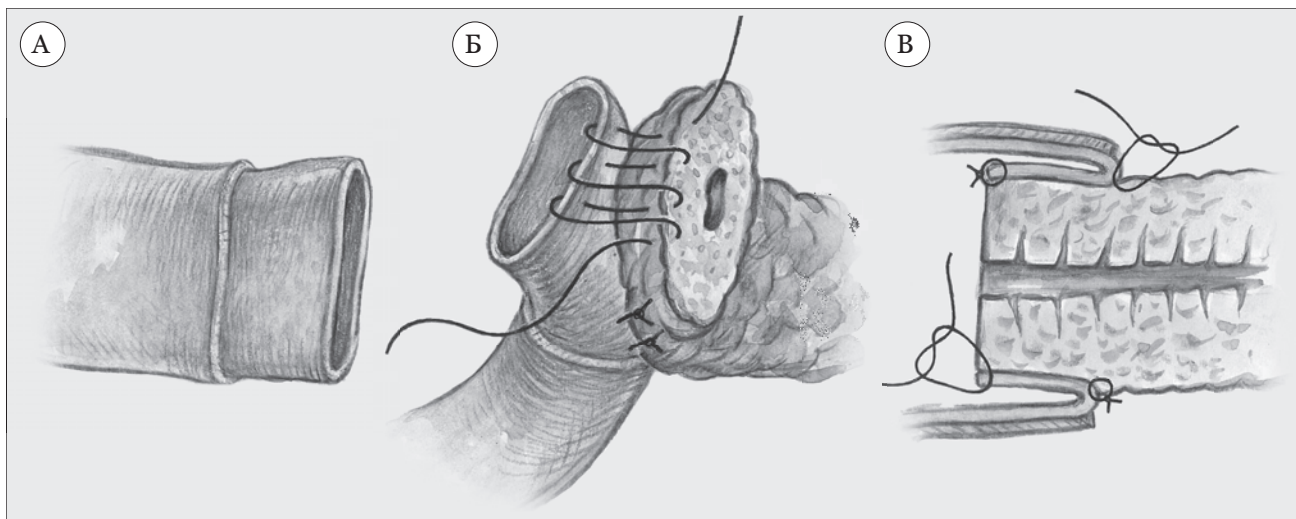


Рис. 56. Спосіб формування термінотермінального панкреатоєюноанастомозу за S. Pedrazzoli і співавт., 1996 (пояснення в тексті).

R. Caronna і співавт. (2012) пропонують зміцнювати лінію швів панкреатоєюноанастомозу колагеновою губкою, покритою фібриногеном і тромбіном (TachoSil, Nycomed). На їх думку, використання такого способу зміцнення зони анастомозу та зовнішнє дренирування протоки підшлункової залози (яке, за вказівкою авторів, є обов'язковим при виконанні термінотермінального панкреатоєюноанастомозу) дозволяє попередити підтікання панкреатичного соку за межі зони анастомозу та знизити ймовірність арозивної кровотечі після операції (рис. 57).

У 2004 р. S. Y. Peng і співавт. запропонували техніку формування «бандажованого» панкреатоєюноанастомозу («binding» pancreaticojejunostomy в англійському варіанті), що дозволило їм досягти нульової кількості випадків розвитку неспроможності панкреатоєюноанастомозу.

На думку авторів, основною причиною формування панкреатичних нориць є пошкодження дрібних панкреатичних проток голкою при формуванні анастомозу, що призводить до

малого підтікання панкреатичного соку, що тягне за собою значне його підтікання в результаті формування недостатності анастомозу.

Для попередження розвитку неспроможності були запропоновані 3 модифікації формування панкреатоєюноанастомозу:

1. Тонка кишка вивертається навиворіт для формування першого ряду швів між підшлунковою залозою і слизовою кишкою;

2. Протягом 2-3 см хімічним шляхом видаляється слизова оболонка термінального відділу тонкої кишки, у яку буде інвагіновано панкреатичний залишок (А);

3. Навколо інвагінованого відділу підшлункової залози накладається лігатура (Б) для герметизації анастомозу та зіставлення кишки і панкреатичного залишку (рис. 58).

Разом з тим, іншим дослідникам не вдалося домогтися відсутності випадків неспроможності панкреатоєюноанастомозу при використанні методу Peng.

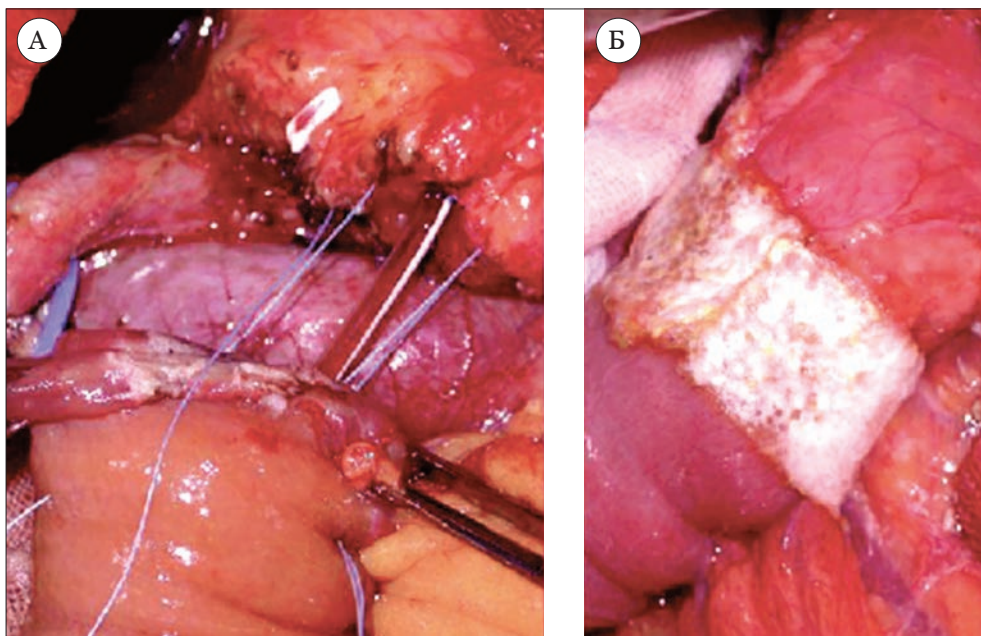


Рис. 57. Зміцнення лінії шва панкреатоєюноанастомозу колагеновою губкою за R. Caronna і співавт., 2012.

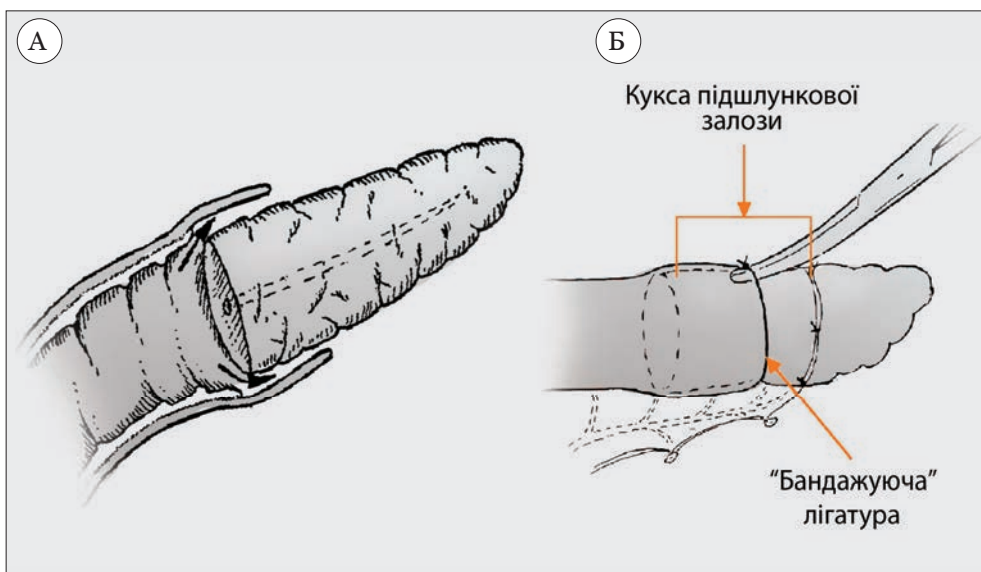


Рис. 58. Методика формування термінотермінального панкреатоєюноанастомозу за S. Y. Peng і співавт., 2004.

Для поліпшення результатів панкреатодуоденальної резекції В. І. Онопрієв і співавт. (2003) запропонували кінцепетлевий панкреатоентероанастомоз (рис. 59).

Спосіб його формування полягає в наступному. Після мобілізації кукси підшлункової залози на відстані 2,5–3 см прошивають задній листок очеревини і парапанкреатичну клітковину; в подальшому цими нитками фіксують брижу анастомозуємої тонкої кишки. Протоку підшлункової залози разом з ділянкою тканини ПЗ товщиною 0,5 см по окружності протоки виділяють з кукси залози на довжину 1,2–1,3 см. Після прецизійного гемостазу всіх кровоточивих судин панкреатичну куксу в сагітальній площині ушивають з обох сторін від виділеної протоки. Куксу підшлункової залози охоплюють кишкою за допомогою рідкісних швів (А). По протибрижовому краю фіксованої петлі кишки розкривають її просвіт в поздовжньому напрямку від верхнього краю кукси підшлункової залози до її нижнього краю. Таким чином, лінія розтину просвіту кишки охоплює всю обрану петлю. З утворених двох клаптів стінки тонкої кишки формують задню та передню стінки панкреатикоентероанастомозу (Б). Раніше накладені і зав'язані шви на поверхні кукси підшлункової залози проводять в підслизовому шарі задньої стінки тонкої кишки. Власне панкреатикоентероанастомоз формують на відкритій кишці. Після закінчення формування задньої стінки анастомозу панкреатична кукса виявляється вкритою слизово-підслизовим шаром тонкої кишки, а Вірсунгова протока – ізольовано сполучена з підслизовим шаром порожнистої кишки та зіставленими з нею у варіанті "mucosa-to-mucosa" з використанням для цього протилежних одна одній ділянок задньої стінки анастомозуємої петлі кишки. Далі накладають серозно-м'язові шви на передній стінці тонкої кишки.

Необхідно відзначити, що велика кількість існуючих варіантів формування панкреатоентероанастомозу свідчить про остаточну невирішеність проблеми та необхідність пошуку методів поліпшення результатів панкреатодуоденальних резекцій.

У 1946 р. Waugh and Clagett запропонували при обробці кукси підшлункової залози формувати панкреатогастроанастомоз, який, на думку авторів, володів цілим рядом теоретичних переваг: близькість двох органів, що анастомозуються, обумовлює формування співвустя без натягу, хороша перфузія анастомозу за рахунок багатой васкуляризації стінки шлунка, нейтралізація ферментів підшлункової залози шлунковою кислотою, розділення панкреатоєюно – та білідигестивного анастомозів знижує ризик розвитку післяопераційних ускладнень, можливість контролю рівня амілази шляхом встановлення назогастрального зонду замість радіологічного та ендоскопічного дослідження.

Однак, вже в 1971 р. В. І. Кочіашвілі писав: «Шлунок для цілей анастомозування (з підшлунковою залозою – прим. авторів) майже не вживається, оскільки в післяопераційному періоді нерідкі явища важких панкреонекрозів. Таким чином, єдиним, вартим уваги методом обробки панкреатичної кукси залишається її анастомозування з тонкою кишкою».

Разом з тим інтерес хірургів до формування панкреатогастроанастомозів не тільки не зник, але й привів до розробки досить великого числа модифікацій формування даного співвустя. Більш того, деякі хірурги наполягають на формуванні саме панкреатогастрального анастомозу при високій «м'якій» куксі підшлункової залози і невеликому діаметрі панкреатичної протоки (Fu-Bao Liu et. Al, 2013; Жвїтіашвілі І. Д., 2014; J. Heller et al., 2014).

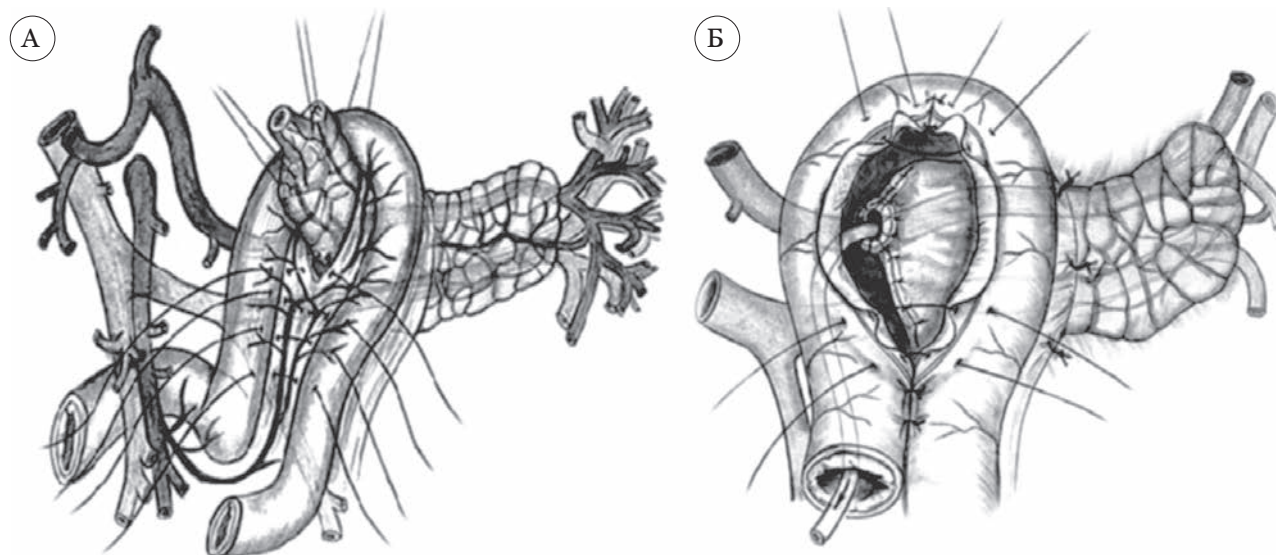


Рис. 59. Спосіб формування кінцепетлевого панкреатоєюноанастомозу за В. І. Онопрієвим і співавт., 2003 (опис в тексті).

Ж. М. Ramia (2014) вважає, що до недоліків панкреатогастрального співвустя відносяться збільшення випадків уповільненого спорожнення шлунка та обструкція головної панкреатичної протоки внаслідок розростання слизової шлунка.

Крім того, за даними цілого ряду метааналізів (Т. He et al., 2012; Y. F. Shen et al., 2012; J. Grindler et al., 2015), виявлено відсутність переваг панкреатогастрального анастомозу перед панкреатоєюноанастомозом.

Класичний метод формування панкреатогастрального анастомозу за **Waugh-Clagett (1946)** полягає у формуванні співвустя за типом «протока-слизова», при якому панкреатична кукса підшивається до серозно-м'язового шару стінки шлунка, а Вірсунгова протока занурюється на всю глибину стінки шлунка (рис. 60). При цьому питання установки стента у співвустя вирішується індивідуально.

Ще одним методом формування панкреатогастроанастомозу є інвагінація панкреатичної

кукси в шлунок без адаптації головної панкреатичної протоки і слизової шлунка (рис. 61). При цьому Т. Chawla і співавт. (2017) вважають, що формування такого типу анастомозу є не тільки простим, але й безпечним методом при будь-якому типі кукси підшлункової залози.

Ж. Rhoads (1968) запропонував модифікацію інвагінаційного панкреатогастроанастомозу, який виконується в наступній послідовності: ряд швів, які не розсмоктуються, накладають між передньою поверхнею підшлункової залози і серозно-м'язовим шаром задньої стінки шлунка; на задній стінці шлунка, на 5-6 см проксимальніше місця перетину шлунка, виконується розріз, що відповідає діаметру кукси підшлункової залози (А). За допомогою заздалегідь накладених на куксу підшлункової залози навідних швів останню на 2 см імплантують в шлунок (Б). Між куксою підшлункової залози та стінкою шлунка накладають внутрішній ряд швів (В) (рис. 62).

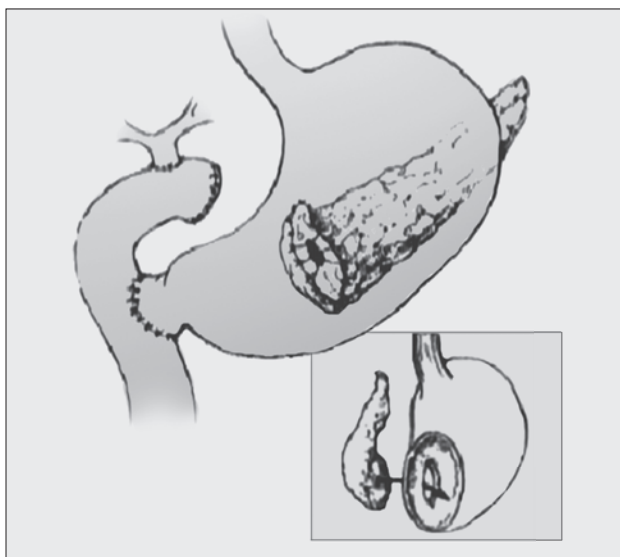


Рис. 60. Схема формування панкреатогастроанастомозу за **Waugh-Clagett (1946)**.

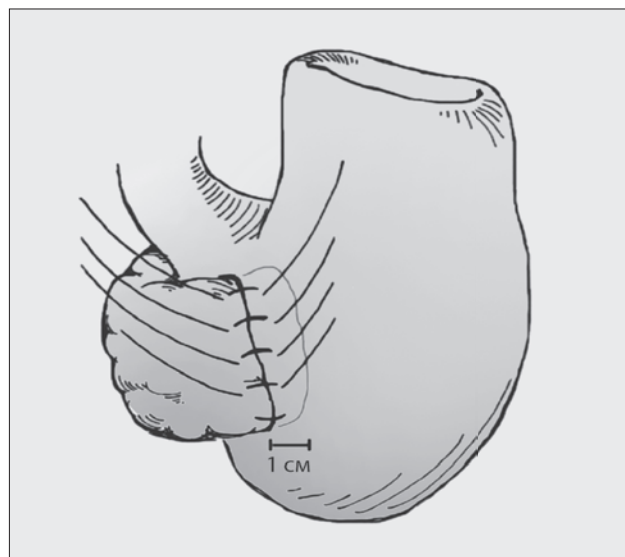


Рис. 61. Схема формування інвагінаційного панкреатогастрального анастомозу без адаптації головної панкреатичної протоки та слизової оболонки шлунка.

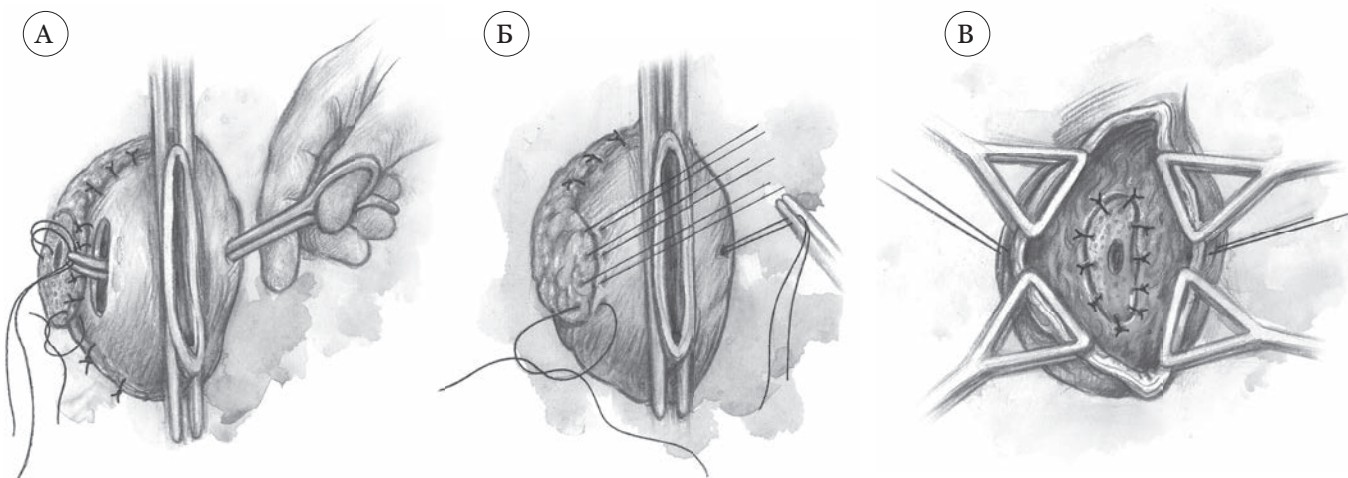


Рис. 62. Формування інвагінаційного панкреатогастрального анастомозу за **J. Rhoads, 1968** (пояснення в тексті).

Для підвищення надійності панкреатогастрального анастомозу М. Osman і співавт. (2014) запропонували поєднувати формування співвустя за типом «протока-слизова» з інвагінацією панкреатичного залишку в стінку шлунка. Спосіб полягає в наступному. Після перетину підшлункової залози степлером та мобілізації 2-3 см панкреатичної кукси ідентифікується головна панкреатична протока, після чого знімається кілька скріпкових швів біля неї, та в протоку вводять стент. На задній стінці шлунка формується отвір, діаметр якого відповідає діаметру Вірсунгової протоки. Навколо отвору накладається кисетний шов з таким розрахунком, щоб занурити у подальшому панкреатичний залишок (А). Накладаються 4 поліпропіленових шва 2-0 між головною панкреатичною протокою та отвором в шлунку (Б), після чого кукса підшлункової залози 4-ма швами фіксується до задньої стінки шлунка (В) та інвагінується кисетним швом в стінку останнього (Г) (рис. 63).

С. Takao і співавт. (2012) для підвищення надійності панкреатогастрального анастомозу пропонують метод «пронизуючого підшлункову залозу» співвустя («pancreas-transfixing method with duct-to-mucosa anastomosis» в англійському варіанті), який полягає в наступному. Підшлункова залоза перетинається в області перешийка

ультразвуковим дисектором, що дозволяє домогтися стійкого гемостазу, і мобілізується принаймні на 1 см. В панкреатичну протоку встановлюється спеціальний дренаж 5-7,5 Fr довжиною 60 см. Розсікається серозно-м'язовий шар задньої стінки шлунка протягом 2 см (А), після чого голкою на кінці панкреатичного дренажу проколюють обидві стінки шлунка (Б). Формується двохрядний панкреатогастроанастомоз за типом кінець в бік. Перший ряд швів накладають довгою зігнутою голкою на задню стінку шлунка знизу вгору, після чого проходять через всю глибину кукси підшлункової залози, починаючи з передньої і виходячи на задню поверхню панкреатичного залишку на відстані 1 см від резекційної поверхні (В). Формують 6 – 8 швів. Далі накладають шви, що розсмоктуються, між головною панкреатичною протокою та отвором у задній стінці шлунка (Г). Після зав'язування швів внутрішнього ряду, зав'язують перший ряд швів (що пронизують підшлункову залозу). Обрізають встановлений дренаж, формуючи внутрішній стент і ушивають передню стінку шлунка (Д) (рис. 64).

Для полегшення формування панкреатогастроанастомозу, гарної візуалізації зони формування співвустя Tae Ho Hong і соат., 2011, пропонують формувати панкреатогастроанастомоз через передню стінку шлунка. Спосіб

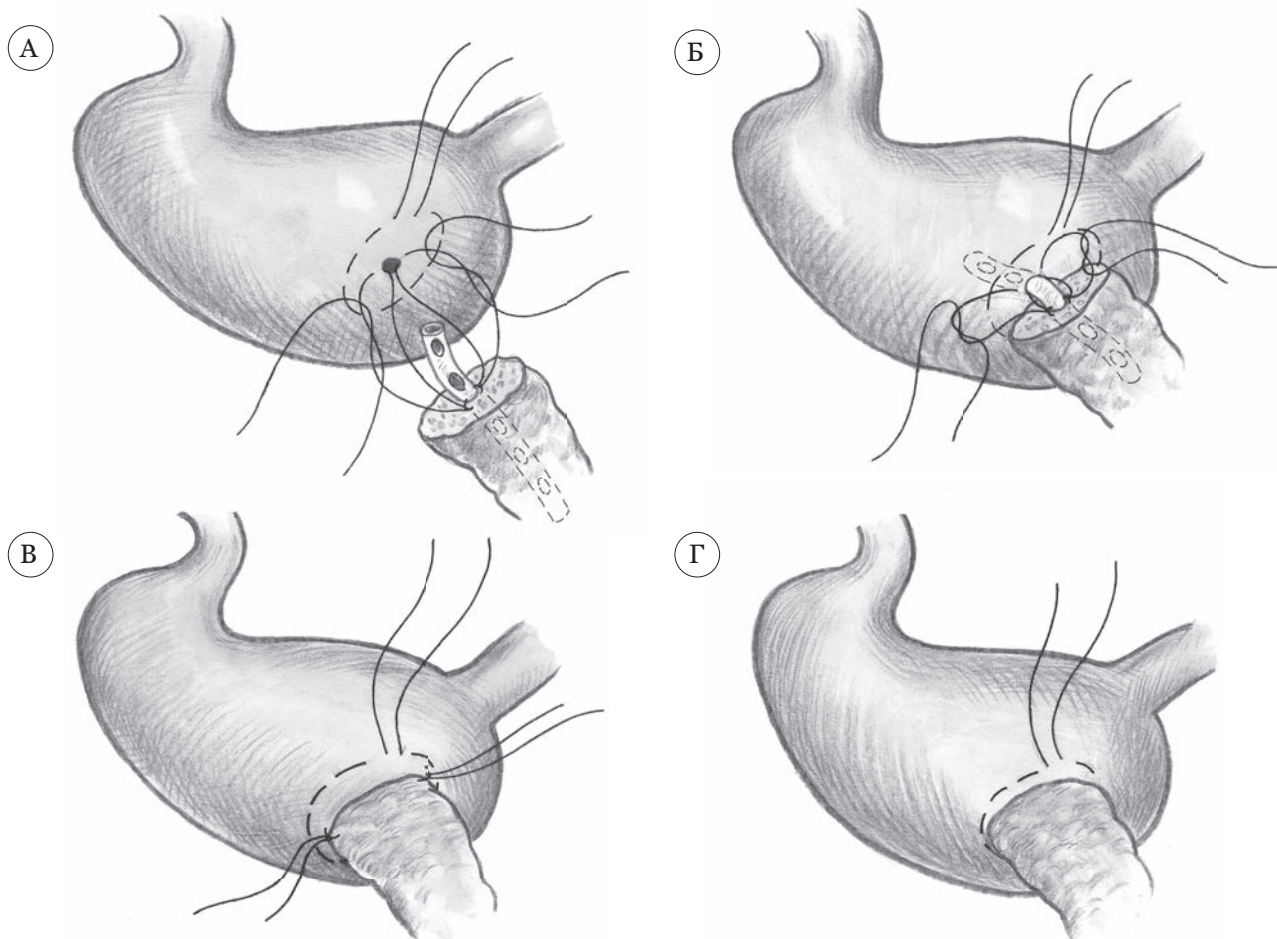


Рис. 63. Формування панкреатогастроанастомозу за М. Osman і співавт., 2014 (пояснення в тексті).

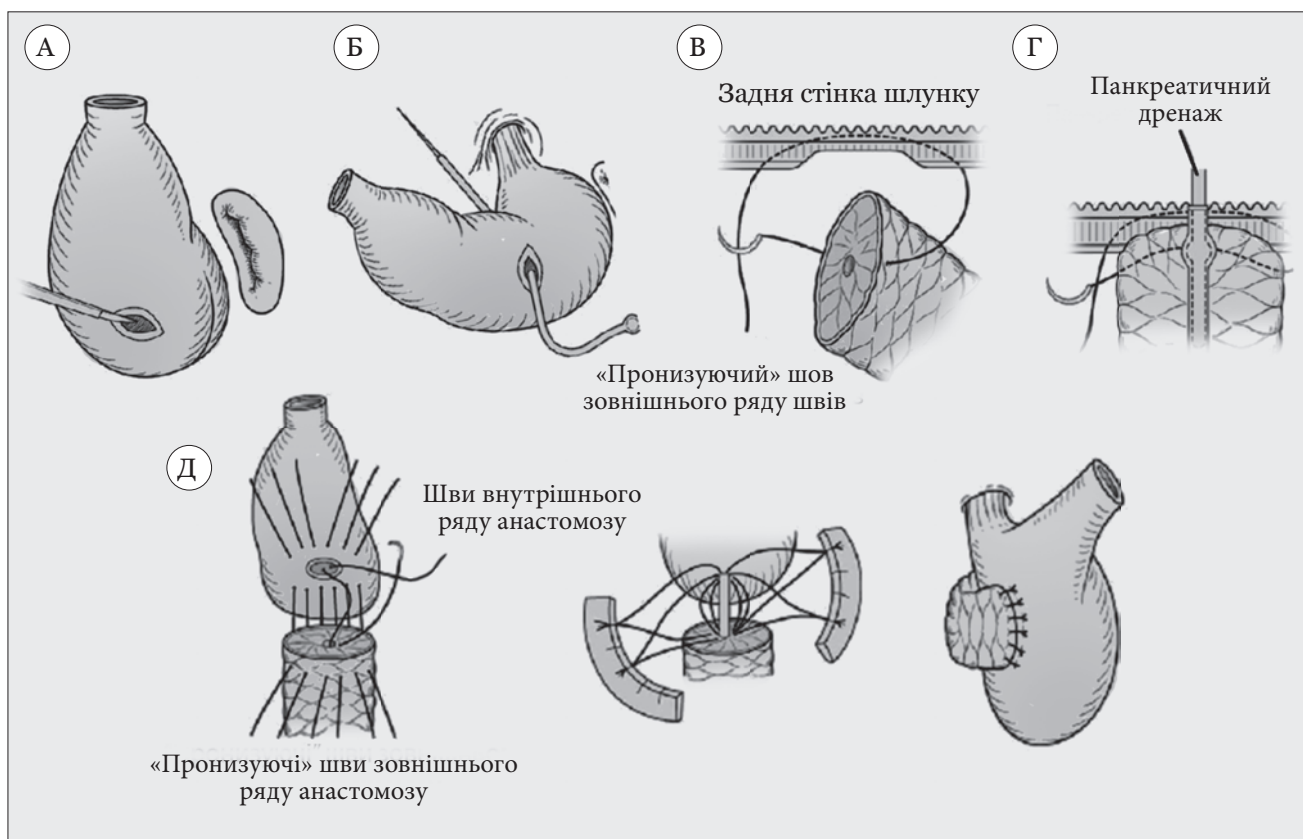


Рис. 64. Спосіб формування панкреатогастрального анастомозу за S. Takao та співавт., 2012 (пояснення в тексті).

полягає в наступному. Після видалення гастропанкреатодуоденального комплексу мобілізують панкреатичну куксу на відстані 4 см. У Вірсунгову протоку встановлюють короткий стент і здійснюють ретельний гемостаз шляхом електрокоагуляції і прошивання резекційної поверхні. Шлунок адаптують до панкреатичної кукси та розтинають передню стінку шлунка. За допомогою електрокоагуляції виконують поперечний розтин серозного шару задньої стінки шлунка. При цьому довжина розрізу складає $\frac{3}{4}$ довжини панкреатичної кукси. За допомогою м'якого затискача формують невеликий отвір у слизовій задньої стінки шлунка. За допомогою двох швів, накладених на панкреатичну куксу, шляхом легкої тракції, підшлункову залозу інвагінують у шлунок на глибину приблизно 2 см. Два шва, посилені прокладками, накладаються через всю товщу залози по верхньому і нижньому краях та стінку шлунка по кутах гастротомічного отвору на задній стінці шлунка. Після встановлення назогастрального зонда ушивається передня стінка шлунка (рис. 65).

Натяг в зоні співвустя і деформація шлунка є одними з небажаних чинників при формуванні панкреатогастрального анастомозу. Одним з варіантів вирішення даної проблеми стала модифікація техніки панкреатогastroанастомозу у пацієнтів з пілорусзберігаючою панкреатодуоденальною резекцією, запропонованою L. Fernández-Cruz і співавт. (2008). Основною умовою застосування даної техніки є збереження

шлунково-чепцевої аркади, тому дана техніка не може бути застосована при виконанні стандартної гастропанкреатодуоденальної резекції. Техніка полягає в наступному. Після видалення панкреатодуоденального комплексу по великій кривизні шлунка за допомогою лінійного степлера викроюється клапоть шириною 3 см і довжиною 10-12 см, який переміщується безпосередньо до панкреатичної кукси, що дозволяє повністю уникнути натягу в зоні протоки. Формується панкреатогастральний термінолатеральний анастомоз за типом «протока-слизова» з обов'язковим стентуванням головної панкреатичної протоки (рис. 66).

Однією з причин, що сприяють формуванню неспроможності панкреатодигестивного співвустя, є необхідність прошивання паренхіми підшлункової залози, що неминуче призводить до пошкодження дрібних панкреатичних проток, а в подальшому – до формування панкреатичних нориць. Для зниження ризику розвитку цього ускладнення F. Zhu і співавт. (2013) запропонували методику панкреатогастрального анастомозу без накладання швів на підшлункову залозу. Спосіб полягає в наступному. Після обробки резекційної поверхні підшлункової залози з ретельною зупинкою кровотечі ідентифікують головну панкреатичну протоку, в яку встановлюють пластиковий стент так, щоб 4-5 см його перебували в протоці панкреатичної кукси, а 3 см – зовні. При цьому стент фіксується до протоки. Панкреатичний залишок мобілізується

приблизно на 2-3 см для формування співвустя. По верхньому і нижньому краях кукси підшлункової залози накладають шви-трималки.

Шлунок після перетину не прошивається, на нього попередньо накладається жом. На задній стінці шлунка висікають ділянку серозно-м'язового шару, відповідно до діаметра панкреатичної кукси. При цьому зона висічення серозно-м'язового шару вибирається так, щоб при формуванні співвустя не було натягу в зоні анастомозу. Накладається обвивний серозно-м'язовий шов із захопленням 1 см серозно-м'язового шару шлунка від краю інцизії. Розсікається слизовий шар шлунка в області раніше висіченого серозно-м'язового шару, після чого накладається другий обвивний шов, який захоплює 1 см слизової оболонки, рахуючи від краю розрізу.

З кукси шлунка знімається жом, після чого кінці раніше накладеного обвивного шва на слизову оболонку шлунка переміщують у просвіт шлунка. За допомогою швів-трималок підшлункову куксу ніжно переміщують у просвіт шлунка через раніше сформований отвір так, щоб стінка шлунка щільно облягала панкреатичний залишок, уникаючи при цьому розривів паренхіми кукси підшлункової залози. В ідеальному варіанті панкреатичний залишок повинен пролабіювати в просвіт шлунка на 1 см. Потім зав'язують серозно-м'язовий обвивний шов, після чого – обвивний шов слизової оболонки з боку просвіту кукси шлунка (рис. 65).

Ще в 1971 р В. І. Кочіашвілі описав понад 100 різних способів формування панкреатоєюноанастомозу. Разом з тим, таке різноманіття існуючих методів говорить про відсутність універсального і надійного методу обробки кукси підшлункової залози. Вважаємо вірним твердження, що хірург, який виконує панкреатодуоденальні резекції, повинен володіти декількома методиками обробки кукси підшлункової залози. При цьому неможливо використовувати єдиний метод у всіх хворих, а вибір того чи іншого типу обробки кукси підшлункової залози підбирається індивідуально в залежності як від загального стану хворого на момент операції, так і від стану панкреатичної кукси та загальної панкреатичної протоки. У клініці перевага віддається роздільному формуванню панкреатоєюно-, білідигестивного співвустя та гастроентероанастомозу. При цьому послідовно формується панкреатоєюно- та білідигестивний анастомози на петлі тонкої кишки, виділеній за Ру, яка розміщується позаду від поперечноободової кишки або в ретромезентеріальній позиції, що, на нашу думку, є більш фізіологічним. Формується гастроентероанастомоз на відвідній петлі тонкої кишки, що розташовують допреди від поперечноободової кишки при позадуободовому варіанті розміщення ізольованої за Ру петлі тонкої кишки з панкреатоєюно- та білідигестивним співвустями, або позадуободово при ретромезентеріальній позиції

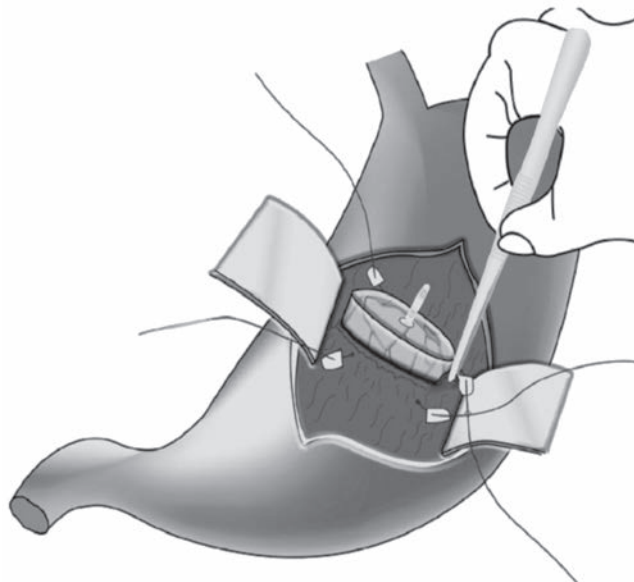


Рис. 65. Формування панкреатогастрального співвустя за Т. Н. Hong і співавт., 2011.

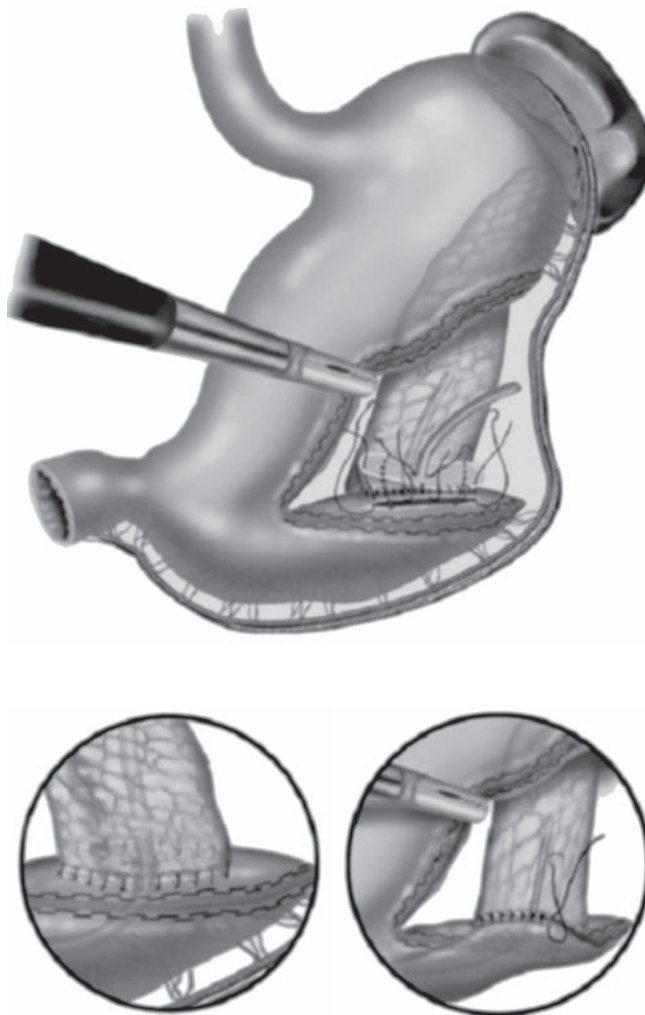


Рис. 66. Варіант панкреатогастрального анастомозу з викроюванням шлункового клаптя з великої кривизни шлунка за L. Fernández-Cruz і співавт., 2008.

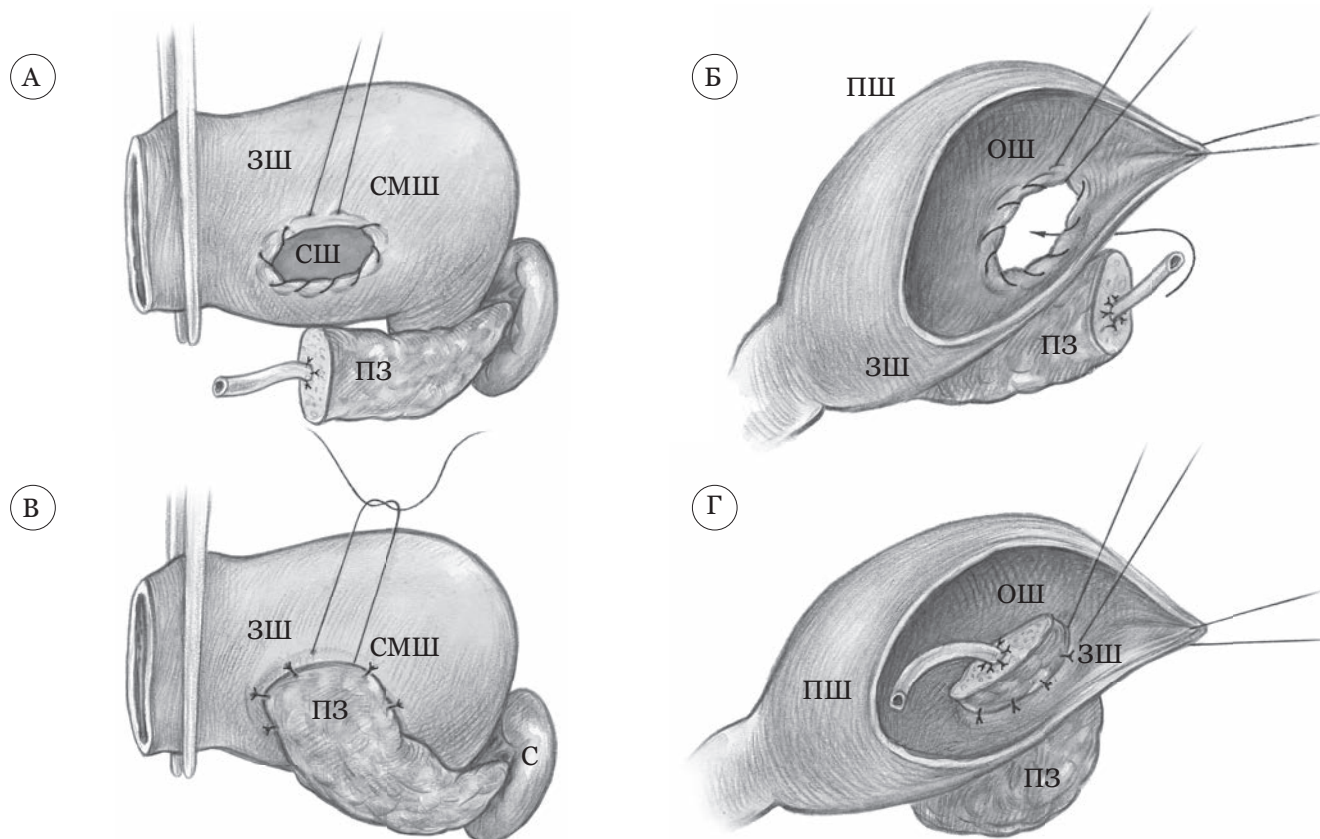


Рис. 67. Модифікація панкреатогастрального анастомозу за F. Zhu і співавт., 2013. А) Висічено ділянку серозно-м'язового шару задньої стінки шлунка (ЗШ) та накладено серозно-м'язовий обвивний шов (СМШ); Б) розсічена слизова оболонка задньої стінки шлунка (СШ) та на неї накладено другий обвивний шов (ОШ), кінці якого переведені у просвіт кукси шлунка; В) кукса підшлункової залози переведена (ПЗ) в просвіт шлунка, зав'язано серозно-м'язовий обвивний шов; Г) зі сторони просвіта кукси шлунка зав'язано обвивний шов слизової оболонки шлунка. С – селезінка, ПШ – передня стінка шлунка.

останньої, після чого формується міжкишкове сполучення (рис. 68).

У клініці вибір того чи іншого способу обробки панкреатичного залишку залежить від ряду факторів. Як і більшість хірургів вважаємо, що факторами ризику розвитку неспроможності панкреатоеюноанастомозу є щільність панкреатичної кукси, діаметр головної панкреатичної протоки, а також обсяг інтраопераційної крововтрати. Крім того, до додаткових чинників ризику відносимо вік пацієнта, тривалість жовтяниці, аліментарний статус пацієнта, а також коротку брижу тонкої кишки.

Наявність «м'якої» підшлункової залози і малого діаметра панкреатичної протоки (менше 3 мм) є показанням до формування інвагінаційного термінолатерального панкреатоеюноанастомозу. При цьому обов'язковою вважаємо ідентифікацію головної панкреатичної протоки для попередження її прошивання під час формування співвустя. Формування анастомозу здійснюється двохранним вузловим швом за допомогою атравматичних ниток, що розсмоктуються (Vicryl 3-0). При відповідності діаметрів панкреатичної кукси та тонкої кишки, за наявності «м'якої» кукси підшлункової залози та невеликої панкреатичної протоки, перевагу надаємо формуванню термінотермінального панкреатоеюноанастомозу (рис. 69).

Тверда консистенція панкреатичного залишку з широкою головною панкреатичною протокою дозволяє формувати термінолатеральний або термінотермінальний панкреатоеюноанастомоз по типу «протока-слизова».

Ідентифікуємо головну панкреатичну протоку, в яку встановлюємо пластиковий стент, який фіксується до стінки протоки. Формування анастомозу починаємо з накладення вузлових швів між нижнім краєм панкреатичної кукси і серозно-м'язовим шаром тонкої кишки. Потім формуємо отвір в тонкій кишці, що за діаметром відповідає головній панкреатичній протоці.

При цьому для кращої адаптації слизової кишки і головної панкреатичної протоки накладаємо 4-6 швів (Vicryl 2-0) між серозною і слизовою оболонками тонкої кишки, розташованими на 12, 3, 6 і 9 годинах умовного циферблата (рис. 70).

За допомогою ниток, які повільно розсмоктуються (PDS II 5-0) прецизійно накладається 4-8 вузлових швів між отвором в кишці і головною панкреатичною протокою, після чого всі шви зав'язують, попередньо зануривши стент у кишку. Формують зовнішній ряд передньої губи анастомозу шляхом зшивання верхнього краю кукси підшлункової залози та серозно-м'язового шару тонкої кишки окремими швами ниткою Vicryl 3-0 (рис. 71).

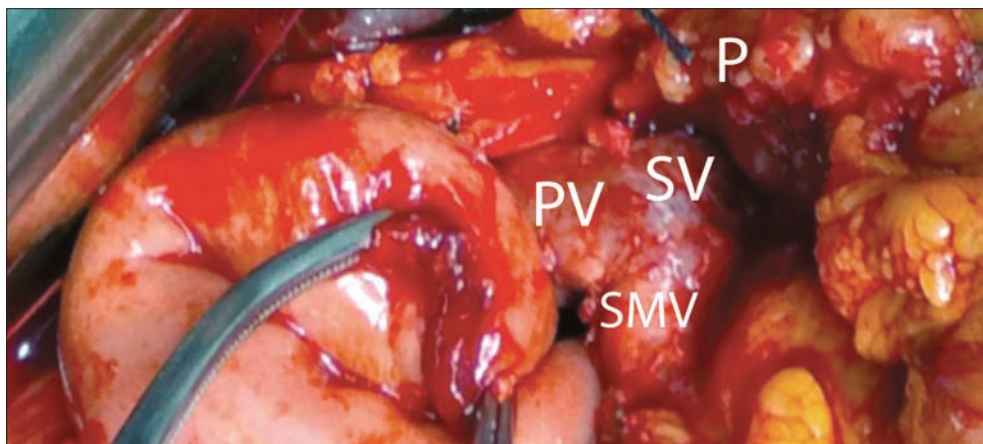


Рис. 68. Етап панкреатодуоденальної резекції. Кишка, що виділена за Ру, розташована в ретромезенціальній позиції. PV – ворітна вена, SV – селезінкова вена, SMV – верхня брижова вена. Власне спостереження.

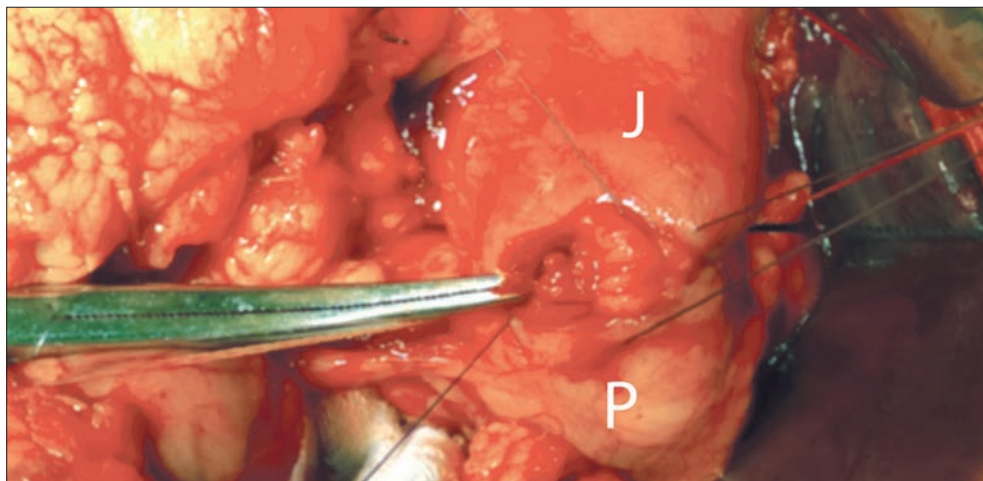


Рис. 69. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування передньої губи інвагінаційного панкреатоеюноанастомозу кінець-у-кінець. J – петля порожнистої кишки, що виділена за Ру, P – панкреатична кукса. Власне спостереження.



Рис. 70. Адаптація серозної і слизової оболонок тонкої кишки перед формуванням анастомозу. Власне спостереження.

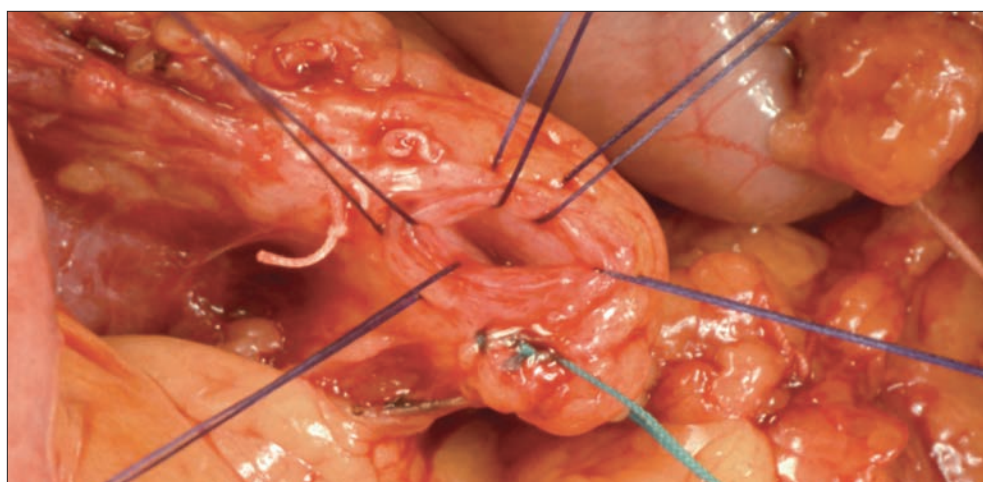


Рис. 71. Накладено шви на головну панкреатичну протоку. Власне спостереження.

При відповідності діаметрів тонкої кишки та панкреатичного залишку, за умов наявності широкої головної панкреатичної протоки та щільної консистенції кукси підшлункової залози, накладаємо термінотермінальний панкреатоеюноанастомоз за типом «протока-слизова». Формування анастомозу виконуємо наступним чином. Після ізоляції тонкої кишки за Ру надаємо їй або ретромезентеріальне, або позадуободове положення. Ідентифікуємо головну панкреатичну протоку на резекційній поверхні панкреатичної кукси після її ретельного гемостазу, та встановлюємо стент в Вірсунгову протоку. Стент фіксується безпосередньо до протоки ниткою, що розмоктується (Vicryl 3-0, 4-0). Формуються шви між задньою стінкою анастомозуємої петлі тонкої кишки та панкреатичною куксою. Після цього з анастомозуємої кишки видаляють декілька скріпкових швів з таким розрахунком, щоб отвір, який утворюється, відповідав діаметру головної панкреатичної протоки. За допомогою ниток, що повільно розмоктуються (Prolene 4-0, 5-0), прецизійно накладаються 4-8 вузлових швів між стінкою протоки та слизовою оболонкою тонкої кишки спочатку на передню, а потім на задню напівокружності формуємого співвустя. Після цього стент занурюється у просвіт тонкої кишки та послідовно зав'язуються всі шви, починаючи із задньої стінки. Надалі накладаються вузлові шви між перенхімою панкреатичної кукси та серозно-м'язовим шаром тонкої кишки, остаточно формуючи таким чином передню губу анастомозу.

Проаналізувавши недоліки та переваги різних варіантів формування панкреатоеюноанастомозу в клініці Інституту було розроблено спосіб формування цього співвустя, який, на нашу думку, дозволяє значно знизити ризик розвитку панкреатичної фістули, оскільки враховує наявність основних несприятливих факторів, що ведуть до розвитку неспроможності анастомозу та включає методи їх профілактики (рис. 72).

Першим етапом оцінюємо консистенцію панкреатичної кукси. При наявності «соковитої» кукси підшлункової залози перед формуванням анастомозу накладаємо один чи два циркулярних шви, відступивши на 1,5-2 см від резекційної поверхні підшлункової залози. Після затягування ці шви не тільки укріплюють панкреатичну куксу в зоні анастомозування, але й використовуються в якості своєрідного «каркасу», який утримує серозно-капсулярні шви, які буде накладено в подальшому. Разом з тим при твердій консистенції панкреатичної кукси накладання кисетних швів не є обов'язковим, оскільки у подібних випадках прорізування швами тканини підшлункової кукси не відбувається.

Другим етапом вважаємо принциповим ідентифікацію та дренажування/стентування головної панкреатичної протоки за допомогою стенту або «втраченого» дренажу відповідного діаметру. За рахунок цього прийому досягається відведення панкреатичного соку за межі анастомотичної

камери, що зменшує дію агресивного панкреатичного соку на зону анастомозування, знижуючи ризик розвитку неспроможності панкреатоеюноанастомозу. При цьому дренаж фіксується безпосередньо до стінки головної панкреатичної протоки 2-4 швами нитками, що не розмокшуються (Prolene 4-0, 5-0), краї яких не зрізають.

З центру проксимального краю виділеної за Ру за допомогою степлера (або апарату УКЛ) та переведеної у відповідну до анастомозування позицію петлі тонкої кишки видаляють декілька скріпкових швів так, щоб отвір у кишці, що утворився, за діаметром відповідав діаметру головної панкреатичної протоки. Після цього у просвіт тонкої кишки занурюється вільний відрізок «втраченого» дренажу та за допомогою ниток, якими дренаж фіксований до вірсунгової протоки прошивають тонку кишку, відступивши 5 мм від сформованого отвору у напрямку зсередини-назовні. При зав'язуванні швів досягається адаптація слизових оболонок тонкої кишки та головної панкреатичної протоки (що в майбутньому дозволить сформувати внутрішню панкреатодигестивну норицю).

Далі накладається двохрядний шов для остаточної формування панкреатоеюноанастомозу. Перший ряд швів задньої губи накладаємо вузловими окремими швами за допомогою ниток, що повільно розмокшуються (PDS II 3/0), далі накладаємо безперервний обвивний шов ниткою, що розмоктується (Vicryl 2/0, 3/0) в якості другого ряду задньої губи анастомозу. Так само накладається перший ряд швів передньої губи співвустя. Зовнішній ряд передньої губи анастомозу накладається за допомогою П-подібних або гачкоподібних швів ниткою, що повільно розмоктується (PDS II 3/0).

Надійність анастомозу досягається прецизійною технікою накладання швів, а також подвійним підхопленням серозної оболонки тонкої кишки: спочатку підхоплення серозної оболонки кишки на відстані 1-2 мм від лінії анастомозування після прошивання підшлункової залози з наступним прошиванням серозної оболонки кишки на відстані 1-1,5 см від попереднього шва. Таким чином зона анастомозу, по-перше, занурюється у тонку кишку, а, по-друге, створення «валику» зі стінки тонкої кишки попереджує прорізання швів на підшлунковій залозі при їх зав'язуванні (рис. 72).

Наявність короткої брижі тонкої кишки в ряді випадків перешкоджає достатній мобільності ізолюваної петлі тонкої кишки. При цьому формування панкреатоеюноанастомозу супроводжується значним натягом зони співвустя, що може призводити до неспроможності сформованого анастомозу. У подібній ситуації вважаємо можливим формування панкреатогастрального співвустя для зниження ризику формування панкреатичної фістули.

Технічно складні втручання, що супроводжуються масивною крововтратою, тривале

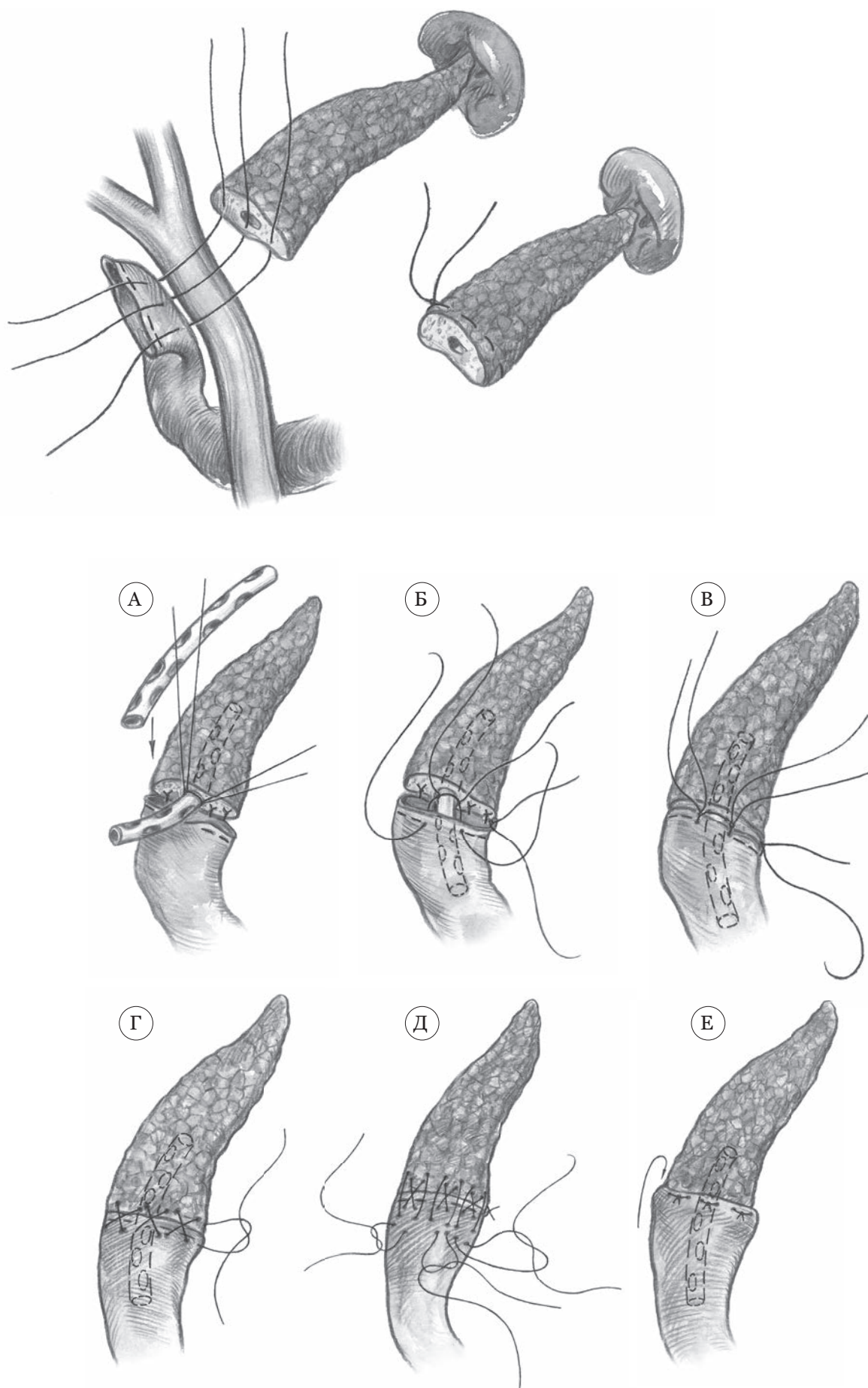


Рис. 72. Формування панкреатоеюноанастомозу за типом "duct-to-mucosa" за власною методикою.

існування механічної жовтяниці до операції, низький аліментарний статус, особливо у літніх пацієнтів, у ряді випадків диктує необхідність відмови від формування панкреатодигестивного співвустя на користь формування зовнішньої панкреатикостоми. При цьому у молодих пацієнтів можливе виконання двохетапного втручання з відтермінованим формуванням панкреатодигестивного співвустя, в той час як у літніх пацієнтів у подальшому можна відмовитися від повторного втручання на користь оклюзії головної панкреатичної протоки при високому ризику повторного втручання.

Питання внутрішнього або зовнішнього стентування (дренування) анастомозу розглядається багатьма хірургами. При цьому більшість схильється до необхідності встановлення стента в зону сформованого співвустя, що дозволяє відводити панкреатичний сік в анастомозовану петлю тонкої кишки або назовні, що сприяє зниженню навантаження на анастомоз (рис. 169). При цьому ретроградне встановлення стента підвищує ризик його міграції в тонку кишку або оклюзію панкреатодигестивного анастомозу внаслідок перистальтики кишки. Для профілактики даного ускладнення ми фіксуємо стент до головної панкреатичної протоки за допомогою шва, що розсмоктується (рис. 73), або використовуємо спосіб антеградного дренивання анастомозу при формуванні термінотермінального панкреатоєюноанастомозу, що дозволяє нівелювати ризик міграції дренажу (рис. 74).

Таким чином, вибір способу обробки кукси підшлункової залози після панкреатодуоденальної резекції повинен бути індивідуальним і залежати від сукупності факторів ризику

неспроможності співвустя, яке формується. У ряді випадків необхідно відмовитися від формування співвустя на користь формування тимчасової або постійної панкреатикостоми для зниження ризику післяопераційних ускладнень і летальності. Ми не виявили переваг панкреатогастрального співвустя перед панкреатоєюноанастомозом, однак при короткій брижі тонкої кишки вважаємо виправданим формування саме панкреатогастрального співвустя. У більшості ж випадків вважаємо можливим формування того чи іншого виду панкреатоєюноанастомозу.

Для формування панкреатоєюноанастомозу використовуємо петлю тонкої кишки, що виділена за Ру. На цій же петлі формуємо білідигестивне співвустя. При формуванні панкреатогастрального співвустя, білідигестивне співвустя формуємо окремо на ізольованій за Ру петлі тонкої кишки. При обох варіантах реконструкції гастроентероанастомоз формується на відповідній петлі тонкої кишки.

При формуванні білідигестивного співвустя перевагу надаємо створенню термінолатерального гепатикоєюноанастомозу. При цьому вибір способу анастомозування залежить від діаметра загальної печінкової протоки. У разі малого діаметру гепатикусу вважаємо за доцільне застосування каркасного дренивання зони білідигестивного з'єднання для запобігання його неспроможності у ранньому післяопераційному періоді і профілактики стриктури сформованого анастомозу у віддаленому періоді. Найбільш часто використовуємо метод черезпечінкового дренивання. При раніше виконаному черезшкірному черезпечінковому холангіодренуванні (у разі наявності механічної

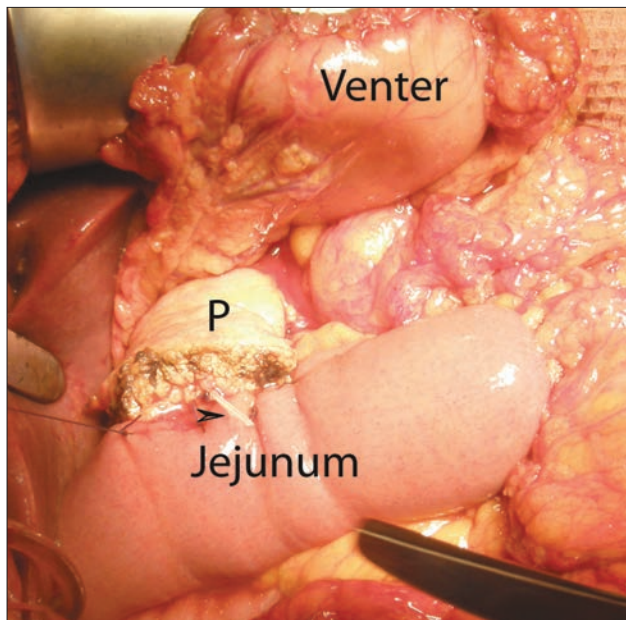


Рис. 73. Встановлено стент у головну панкреатичну протоку (вказано стрілкою), накладені шви між нижнім краєм кукси підшлункової залози та тонкою кишкою. *Venter* – шлунок, *P* – кукса підшлункової залози, *Jejunum* – ізольована за Ру петля тонкої кишки. Власне спостереження.

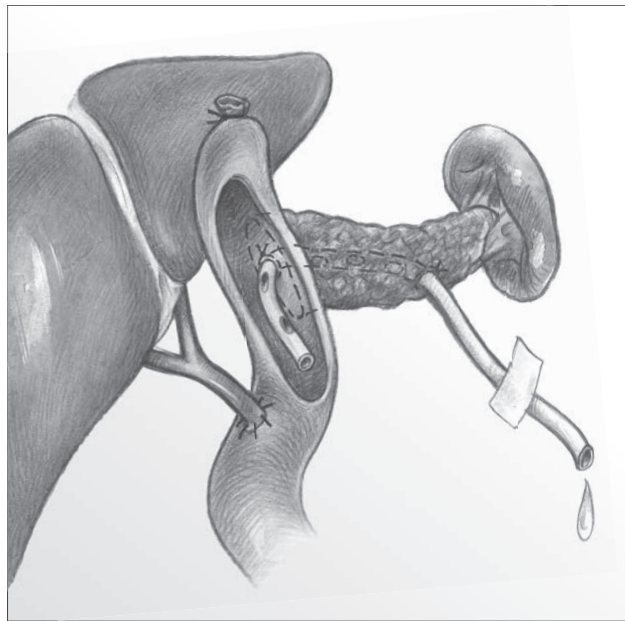


Рис. 74. Антеградне дренивання головної панкреатичної протоки при формуванні панкреатоєюноанастомозу. *1* – панкреатоєюноанастомоз, *2* - зовнішній дренаж Вірсунгової протоки. Патент України № 78237.

жовтяниці перед операцією) використовуємо раніше встановлений дренаж, який зводимо в петлю тонкої кишки. За відсутності холангіодренажа проводимо його ретроградно через печінкову паренхіму і виводимо на шкіру (рис. 75).

Для формування білідигестивного анастомозу використовуємо нитку PDS II (3/0). У разі великого діаметра жовчної протоки вважаємо можливим формування співвуста безперервним обвивним швом, що підвищує герметичність анастомозу та при великому діаметрі жовчної протоки не призводить у подальшому до стриктури сформованого співвуста (рис. 76, 77)

Крім того, при діаметрі гепатикуса 2 см і більше можливе формування білідигестивного анастомозу за допомогою механічних циркулярних степлерів. При цьому робочу голівку апарату вводять в куксу загальної жовчної протоки, на

краю якої накладають кисетний шов, який затягують, та фіксують робочу голівку зшиваючого апарату. Через проксимальну куксу кишки, ізольованої за Ру, вводять робочу частину апарату, після чого формують білідигестивне співвуста на відстані 10 см від панкреатоєюноанастомозу (рис. 78, 79, 80).

При формуванні білідигестивного співвуста окремими вузловими швами техніка накладання анастомозу є важливим чинником, який визначає, по-перше, його надійність, а, по-друге, ймовірність його рубцювання надалі. Серед основних технічних моментів формування білідигестивного співвуста вважаємо необхідним виділити наступні: прецизійність формування анастомозу з максимальною адаптацією слизових кишки та протоки, розташування швів вузликами назовні, відповідність діаметра протоки і отвору в кишці.

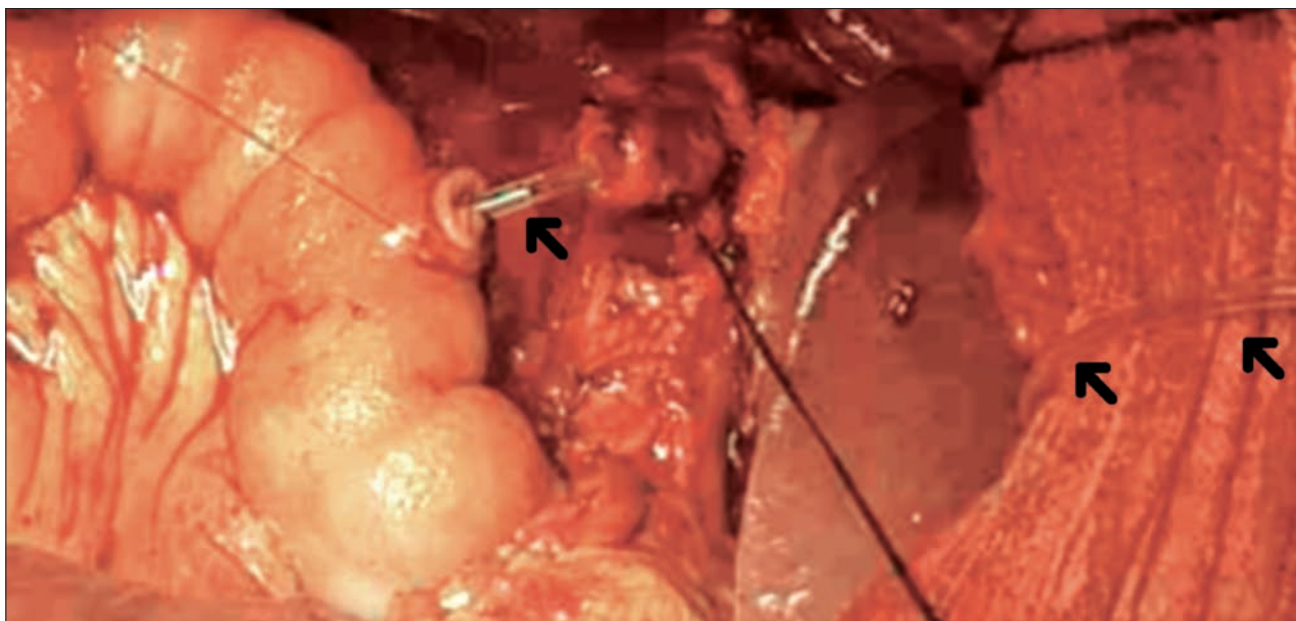


Рис. 75. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування гепатикоеюноанастомозу на транспанкреатичному дренажі за Прадері-Смітом (вказаний стрілками). Власне спостереження.

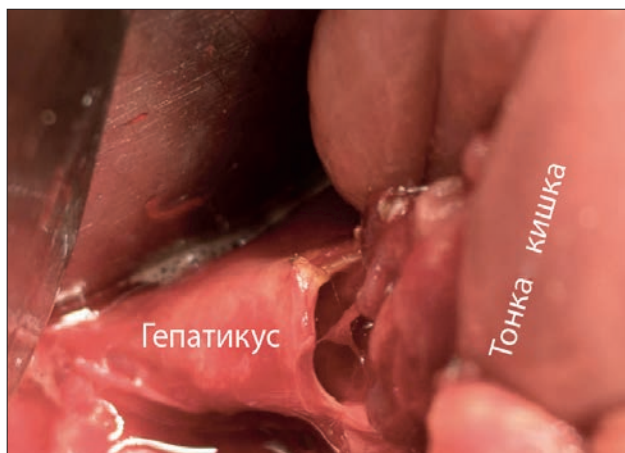


Рис. 76. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування задньої губи гепатикоеюноанастомозу безперервним швом. Власне спостереження.



Рис. 77. Етап панкреатодуоденальної резекції. Сформовано передню губу гепатикоеюноанастомозу безперервним швом (вказано стрілками). Власне спостереження.

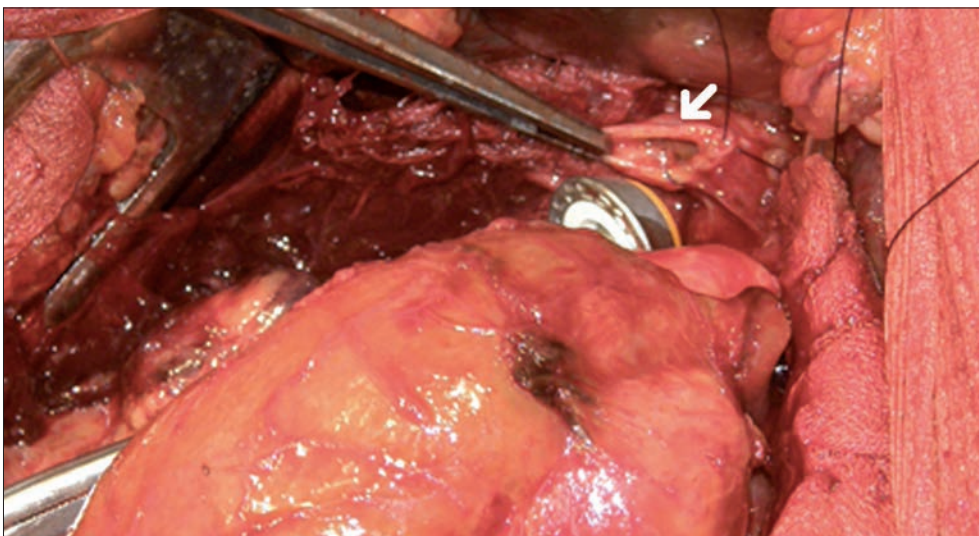


Рис. 78. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування механічного гепатикоєюноанастомозу. Візуальна оцінка відповідності діаметрів загальної печінкової протоки (біла стрілка) та робочої голівки циркулярного степлеру. Власне спостереження.

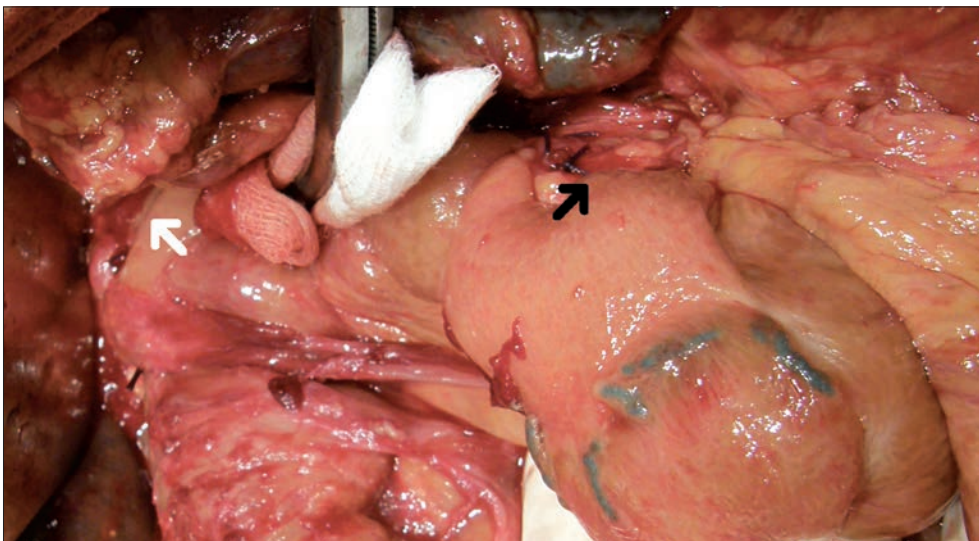


Рис. 79. Етап панкреатодуоденальної резекції. Сформовано апаратний гепатикоєюноанастомоз за допомогою циркулярного степлеру діаметром 21 мм (лінія механічних швів вказана білою стрілкою) у 10 см від панкреатоеюноанастомозу (чорна стрілка). Власне спостереження.

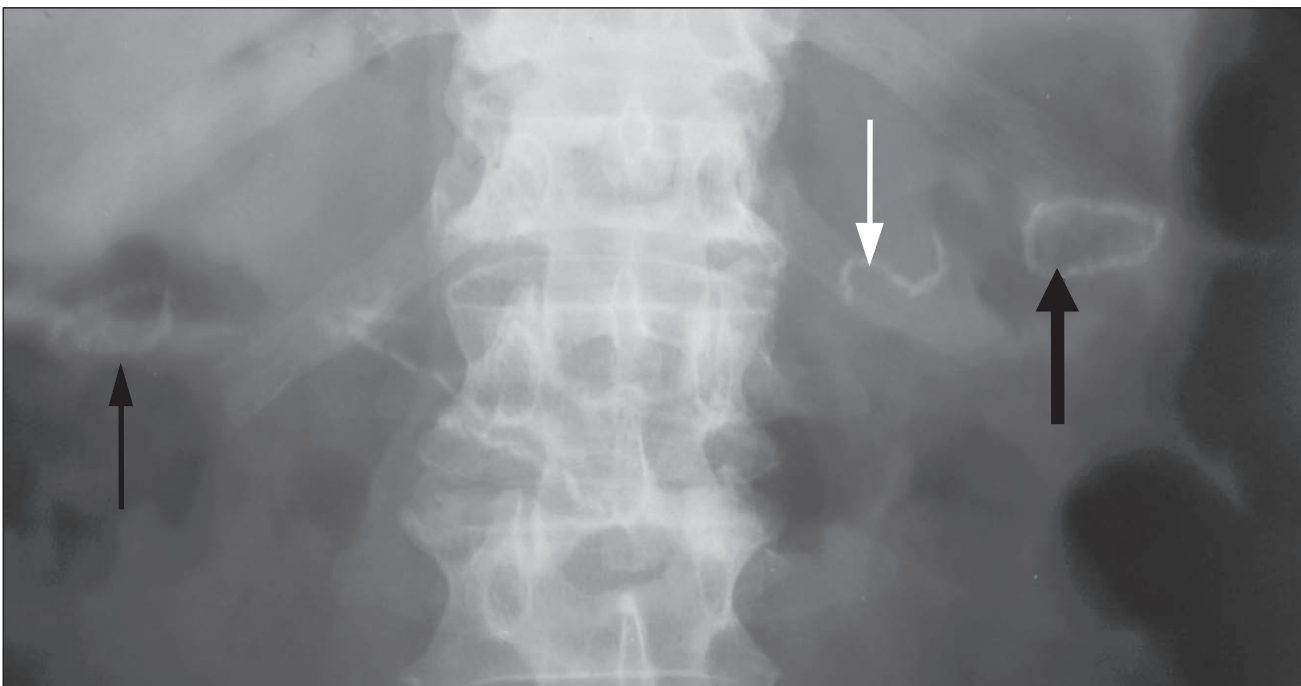


Рис. 80. Рентгенологічне дослідження черевної порожнини після панкреатодуоденальної резекції з формуванням степлерних гепатикоєюно- (тонка чорна стрілка) та гастроентероанастомозів (товста чорна стрілка). Білою стрілкою вказано лінію механічних швів кукси виділеної за Ру петлі тонкої кишки. Власне спостереження.

Для кращої адаптації слизової кишки і жовчної протоки, а також для попередження невідповідності діаметрів гепатикуса і отвору в кишці вважаємо за необхідне адаптацію слизової та серозної оболонок тонкої кишки перед формуванням співвуста за допомогою швів ниткою, яка розсмоктується (Vicryl 3/0) (рис. 70).

Однією з головних проблем формування білідигестивного співвуста є накладання швів на задню губу анастомозу, у зв'язку з чим вважаємо виправданим використання методики, розробленої в клініці Інституту (рис. 81, 82), яка полягає в наступному. Перший шов накладається на 12 годинах умовного циферблата, після чого накладають шви на праву напівокружність анастомозу до 6 години циферблата в напрямку проти годинникової стрілки. Шви не зав'язуються. Надалі накладають шви на ліву напівокружність анастомозу в напрямку з 12 до

6 години циферблата за годинниковою стрілкою. Після накладання всіх швів вузликами назовні, приступають до зав'язування швів, починаючи з правої напівокружності. Перед зав'язуванням останніх двох швів перевіряють правильність установки транспечінкового дренажу (якщо його встановлювали). Необхідно зазначити, що досить важливим моментом є неприпустимість заплутування швів під час їх накладання та зав'язування.

Формування гастроентероанастомозу в більшості випадків виконуємо за допомогою механічного шва циркулярним степлером. Крім високої біологічної та механічної міцності сформованого механічного сполучення, а також високого ступеня його герметичності, використання механічного шва дозволяє скоротити тривалість операції, збільшення якої є одним з несприятливих факторів панкреатодуоденальної резекції.

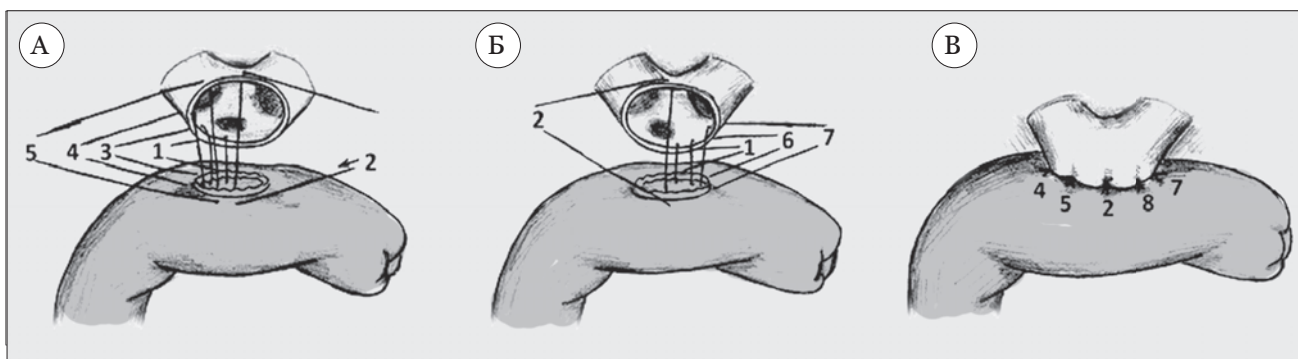


Рис. 81. Формування білідигестивного сполучення за допомогою вузлових швів за розробленою в клініці Інституту методикою. А – накладені шви на праву напівокружність анастомозу; Б – накладені шви на ліву напівокружність анастомозу; В – зав'язані всі шви.

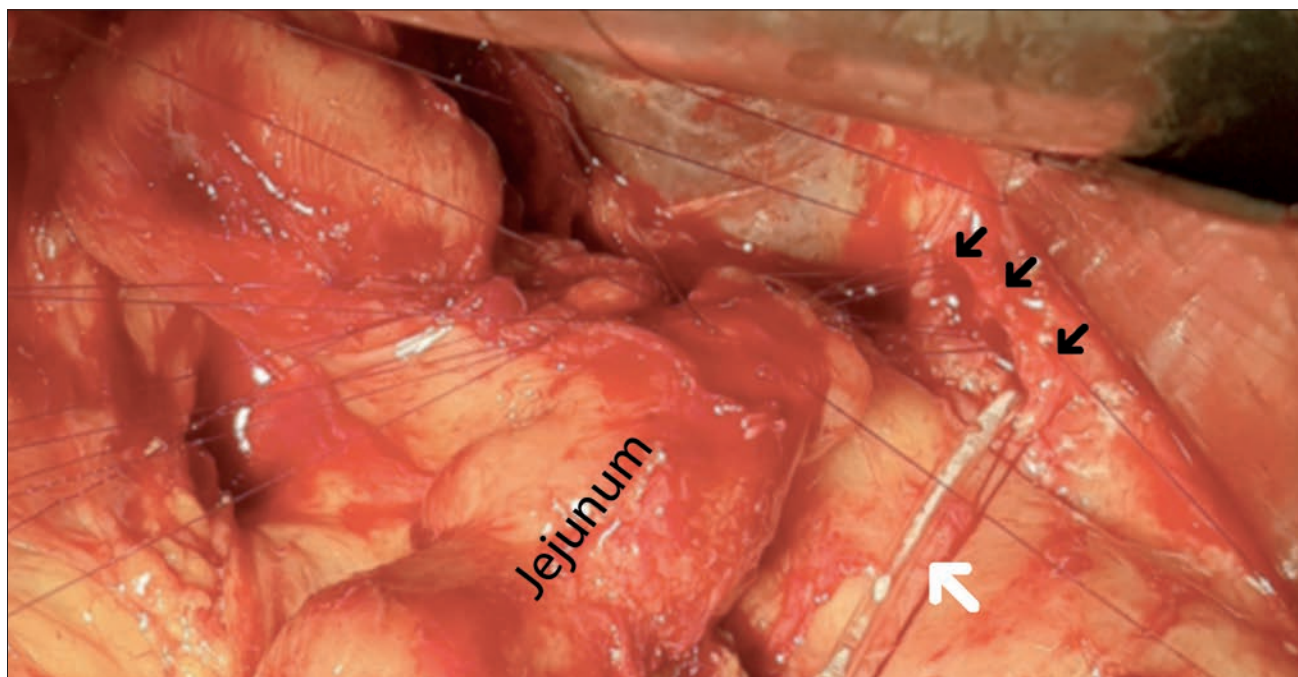


Рис. 82. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування гепатикоєюноанастомозу окремими швами за методикою клініки на транспечінковому дренажі за Прадері-Смітом (біла стрілка). Гепатикус вказаний чорними стрілками, Jejunum - петля порожнистої кишки, виділена за Ру. Власне спостереження.

Для формування механічного гастроентероанастомозу перед перетином шлунка під час виконання панкреатодуоденальної резекції надсікається передня стінка шлунка нижче рівня його перетину, і в шлунок вводиться робоча голівка зшиваючого апарату зі спеціальним перфоруємим списом (рис. 83).

Перед створенням співвустя в 30-40 см від шлунка у відповідній петлі тонкої кишки формується отвір, що по діаметру відповідає робочій частині апарату, та в подальшому буде використовуватися для формування міжкишкового з'єднання. На куксу відповідної петлі тонкої кишки накладається кисетний шов, який затягується на стикувальній частині циркулярного степлера. Після цього перфорується задня стінка шлунка ближче до великої кривизни, а потім формується задній гастроентероанастомоз (рис. 84).

Також можливий інший варіант формування механічного гастроентероанастомозу вже після пересічення шлунка та видалення панкреатодуоденального комплексу, при якому спочатку формують отвір на відповідній петлі тонкої кишки, який надалі використовують для формування міжкишкового співвустя, та через нього проводять робочу голівку зшиваючого апарату з перфоруємим списом. На відстані 3-5 см від кукси відповідної петлі тонкої кишки та протибрижовому краю виводять стикувальну частину голівки апарату. Після цього розтинають передню стінку шлунку, через яку вводять тубус апарату та формують задній гастроентероанастомоз ближче до великої кривизни шлунка, після чого отвір у передній стінці шлунка зашивають двохрядним швом (рис. 85, 86).

При пілорусзберігаючій панкреатодуоденальній резекції формування механічного гастроентероанастомозу виконують за типом кінець в кінець. Кисетний шов накладається на підворотареву частину дванадцятипалої кишки, після чого робоча голівка циркулярного степлера занурюється у просвіт шлунка, а накладений шов зав'язується. Робочу частину зшиваючого апарату проводять через ентеротомічний отвір, сформований у відповідній петлі тонкої кишки, який надалі застосовують для створення міжкишкового анастомозу.

Слід підкреслити деякі особливості цієї технології анастомозування. Гастроентероанастомоз у цьому випадку повинен бути створений на відстані, не більше ніж 1 см від воротаря для запобігання ішемічних розладів та розвитку неспроможності механічних швів, а також розвитку гострих виразок, що можуть ускладнитись кровотечею та перфорацією. Формування співвустя ближче 1 см від воротаря може сприяти розвитку пілороспазму та анастомозиту з відповідними проявами гастростазу. Ці ускладнення можна попередити чітким дотриманням оптимальної відстані від воротаря при формуванні

гастроентероанастомозу, що дорівнює 1 см, а також виконанням інтраопераційної пілородилатації перед анастомозуванням.

Завершальним елементом реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції є формування міжкишкового співвустя кінець в бік або бік-в бік, між проксимальною куксою виділеної за Ру петлі тонкої кишки і раніше сформованим отвором на відповідній петлі тонкої кишки.

У завершенні ретельно осушується черевна порожнина, контролюється надійність гемостазу, здійснюється дренування підпечінкового та лівого піддіафрагмального просторів, зони панкреатоєюноанастомозу і порожнини малого тазу. В якості дренажних конструкцій бажаним є використання силіконових трубок або дренажів за типом Блейка.

Використання силіконових дренажів дозволяє, за необхідності, протягом тривалого часу залишати їх у черевній порожнині при розвитку післяопераційних ускладнень з меншим ризиком розвитку дигестивних нориць або кровотеч, що пов'язані з формуванням пролежнів у порожнистих органах або судинах та обумовлені компресивним впливом дренажних трубок порівняно з більш жорсткими конструкціями. Операція завершується пошаровим ушиванням черевної стінки.

Таким чином, проаналізувавши результати лікування хворих, яким було виконано панкреатодуоденальну резекцію вважаємо принциповим дотримання наступних вимог при виконанні цієї операції:

- 1) необхідно намагатися зберегти пілоричний сфінктер, що забезпечить порційний пасаж їжі зі шлунку;
- 2) мобілізацію підшлункової залози до місця її пересічення над ворітною веною необхідно виконувати в напрямку від холедоха до портомезентеріального сполучення;
- 3) перевагу слід надавати ретромезентеріальному розташуванню, виділеної за Ру петлі тонкої кишки (у позиції дванадцятипалої кишки), що є більш фізіологічним;
- 4) перевагу слід надавати формуванню панкреатоєюноанастомозу за типом кінець в кінець, що також є більш фізіологічним, відповідно до первинної анатомії;
- 5) панкреатоєюно- та білодигестивне співвустя слід формувати на ізольованій за Ру петлі тонкої кишки, при цьому дуоденоентероанастомоз та міжкишковий анастомоз формуються за типом кінець-у-бік;
- 6) при обробці зв'язки гачкоподібного відростку підшлункової залози за допомогою апарату УКЛ необхідно додаткове прошивання останньої за допомогою нитки, що не розсмоктується (Prolene 2/0) в обох напрямках для профілактики післяопераційної кровотечі у цій зоні.

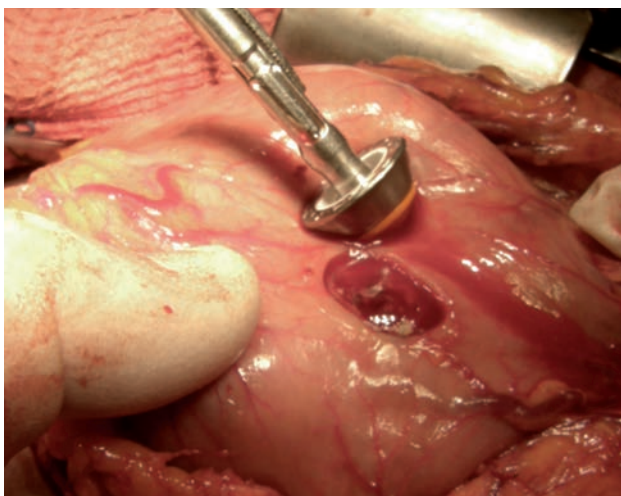


Рис. 83. Нижче зони перетину шлунка сформовано отвір для введення робочої голівки зшиваючого апарату. Власне спостереження



Рис. 84. Етап формування апаратного гастроентероанастомозу. Тубус робочої частини зшиваючого апарату введений через отвір відвідної петлі тонкої кишки, який в подальшому буде використано для формування міжкишкового співвустя. Власне спостереження

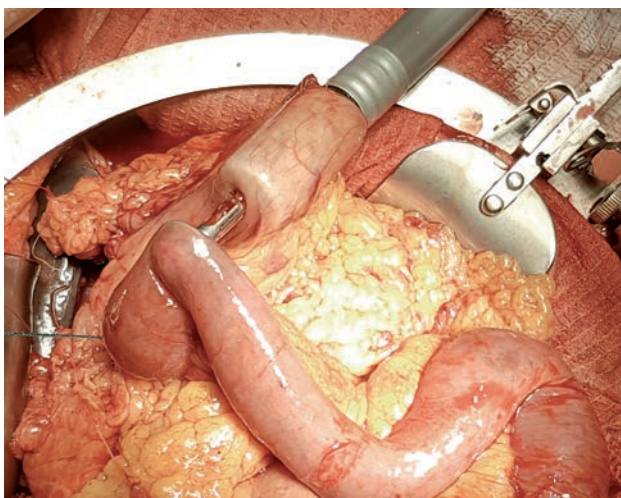


Рис. 85. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування заднього гастроентероанастомозу апаратним методом. Робоча голівка циркулярного степлеру заведена у тонку кишку, у той час як тубус зшиваючого апарату проведений крізь сформований у передній стінці кукси шлунка отвір. Власне спостереження

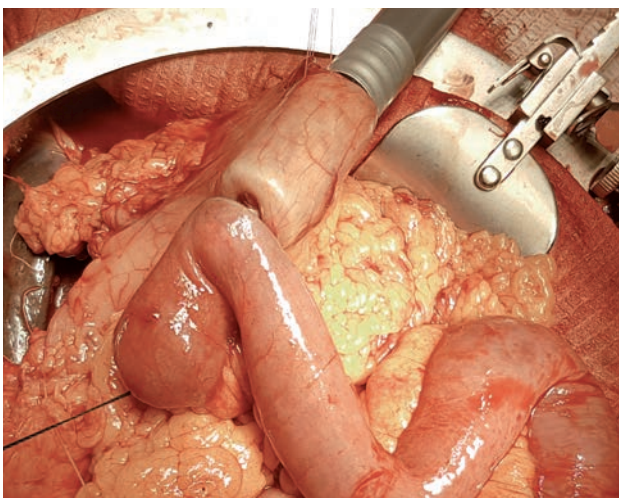


Рис. 86. Етап панкреатодуоденальної резекції. Формування гастроентероанастомозу. Зближення задньої стінки кукси шлунку та відвідної петлі тонкої кишки.

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНИЙ РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Успіх радикального хірургічного втручання та кількість післяопераційних ускладнень у хворих на рак голівки підшлункової залози напряду залежать від загального стану хворого перед операцією та правильно проведеної передопераційної підготовки. Особливо це важливо у хворих з ускладненим перебігом захворювання та, насамперед, стосується хворих з механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю, що досить часто зустрічаються при злоякісних пухлинах цієї локалізації. Саме значна гіпербілірубінемія (більше 100 мкмоль/л) та низький аліментарний статус (гіпопротеїнемія менше 60 г/л, явища диспротеїнемії) є значущими факторами у розвитку ускладнень та летальності у хворих на рак підшлункової залози та потребують попередньої корекції, часто за невідкладними показаннями.

Обтурація жовчних проток призводить до розвитку цілого комплексу несприятливих синдромів, основними з яких є холемія, ахолія та холангіт, які призводять до розвитку не тільки печінкової недостатності, але й значних патофізіологічних порушень в організмі, що, в першу чергу, сприяють неспроможності формуємих співвуст після операції та виникненню поліорганної дисфункції.

На нашу думку, що співпадає з даними більшості авторів, виконувати радикальну операцію при наявності механічної жовтяниці можливо при досягненні рівня загального білірубіна ≤ 100 мкмоль/л.

Найбільш виправданим втручанням для створення умов для відтоку жовчі в теперішній час є черезшкірні черезпечінкові операції, що виконуються або під рентгенологічним, або під ультразвуковим контролем.

Вважаємо доцільним виконання зовнішнього дренивання жовчних проток, що дозволяє достатньо швидко знизити вираженість механічної жовтяниці за умови відповідної супутньої терапії (рис. 87).

Також можливе виконання зовнішньо-внутрішнього черезшкірного черезпечінкового дренивання, що створює умови для надходження жовчі у просвіт дванадцятипалої кишки. З одного боку відновлення природного пасажу жовчі у шлунково-кишковий тракт знижує прояви ахолії та є корисним при підготовці хворого, але з іншого – реканалізація протоки через пухлину може сприяти дисемінації пухлинного процесу (рис. 88).

При технічних труднощах канюляції жовчних проток можливе також накладання черезшкірної черезпечінкової холецистостоми. Однак у цьому випадку необхідно бути впевненим у прохідності міхурової та загальної жовчних проток, відсутності захворювань жовчного міхура, в першу чергу, холецистолітіаза (рис. 89). Проте надавати перевагу все ж таки необхідно методам дренивання саме жовчних проток.

При технічному неуспіху або неможливості виконання черезшкірних черезпечінкових втручань виконують операції з відкритого доступу.



Рис. 87. Холангіограма. Зовнішнє черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток (дренаж у лівій печінковій протоці). Власне спостереження.

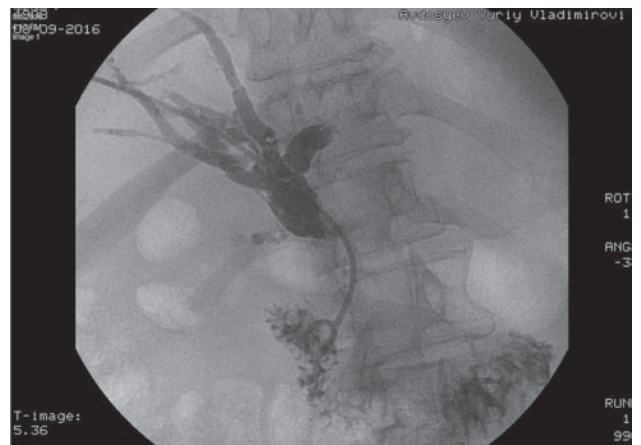


Рис. 88. Холангіограма. Зовнішньо-внутрішнє черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних шляхів при дистальній холангіокарциномі. Дренаж проведено через пухлину в дванадцятипалу кишку. Власне дослідження.

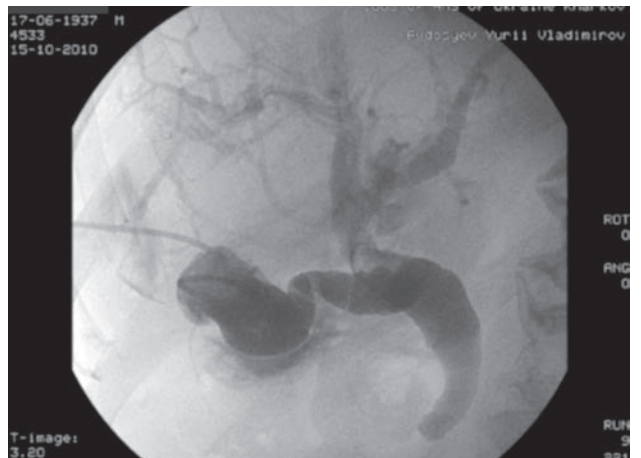


Рис. 89. Холангіограма. Черезшкірна черезпечінкова холецистостомія у хворого на рак голівки підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею. Власне спостереження.

З огляду на сучасні онкологічні стандарти формування холецистоєюноанастомозу для корекції механічної жовтяниці не є доцільним, бо буде потребувати в подальшому резекції холецистоєюноанастомозу та формування нового білідигестивного співвустя. Тому більш доцільним вважаємо формування гепатикоєюноанастомозу на ізольованій за Ру петлі тонкої кишки після пересічення гепатикохоледоха вище рівня впадіння міхурової протоки, яке доповнюється холецистектомією та лімфодисекцією гепатодуоденальної зв'язки, що полегшує у подальшому виконання панкреатодуоденальної резекції. Необхідно зазначити, що гепатикоєюноанастомоз накладається на відстані 10-12 см від краю ізольованої за Ру петлі тонкої кишки, що необхідно для формування панкреатоєюноанастомозу з цією ж петлею у подальшому. Також необхідно відзначити, що в цьому випадку співвустя формується на відвідній петлі тонкої кишки (рис. 90).

Дуоденальна непрохідність також є частим ускладненням пухлин голівки підшлункової залози. При цьому порушення проходження їжі через дванадцятипалу кишку створюють умови для розвитку низького аліментарного статусу хворого, що в першу чергу проявляється гіпо- та диспротеїнемією, а також анемією. Тому відновлення нутритивного статусу цих хворих має надзвичайне значення при плануванні радикальних втручань при пухлинах цієї зони. Необхідно відзначити, що заходи по відновленню аліментарного статусу повинні включати в себе як парентеральне харчування з введенням вітамінів, та, за необхідності, переливання препаратів крові – 20% альбуміну та еритроцитів, так і обов'язкове відновлення ентерального харчування.

При явищах часткової дуоденальної непрохідності можливе ендоскопічне проведення зонду

за зону стенозу або стентування зони звуження в якості передопераційної підготовки до радикального оперативного втручання.

Разом з тим, необхідно відзначити, що в деяких випадках часткового пухлинного стенозу, а також при повній дуоденальній непрохідності, проведення дуоденоскопа за зону стенозу не є можливим, що, відповідно, унеможливорює встановлення зонду для ентерального харчування. Крім того стентування зони пухлинного стенозу економічно недоцільне при плануванні панкреатодуоденальної резекції і може виконуватися лише в окремих пацієнтів з високим ризиком відкритого втручання за наявності умов для встановлення стента.

У клініці взято за тактику формування гастроентероанастомозу за Ру, який формується на відвідній петлі тонкої кишки на відстані не менше 50-60 см від зв'язки Трейца, що пов'язано з особливостями подальшої панкреатодуоденальної резекції: необхідністю видалення перших 10 см порожнистої кишки, а залишок її до міжкишкового співвустя використовують для формування білідигестивного та панкреатоєюноанастомозів (рис. 91).

Найбільш складна ситуація при раку підшлункової залози виникає при поєднанні механічної жовтяниці та дуоденальної непрохідності (часткової або повної). Необхідно зазначити, що більшість цих хворих мають запущений місцево розповсюджений пухлинний процес і не підлягають радикальному лікуванню. Разом з тим за невеликого відсотка спостережень все ж таки можливе радикальне хірургічне втручання після корекції відповідних ускладнень.

Найбільш прийнятним в цих випадках є комбіноване використання мініінвазивних втручань: черезшкірного черезпечінкового дренирування жовчних шляхів та ендоскопічної корекції дуоденальної непрохідності. При неможливості

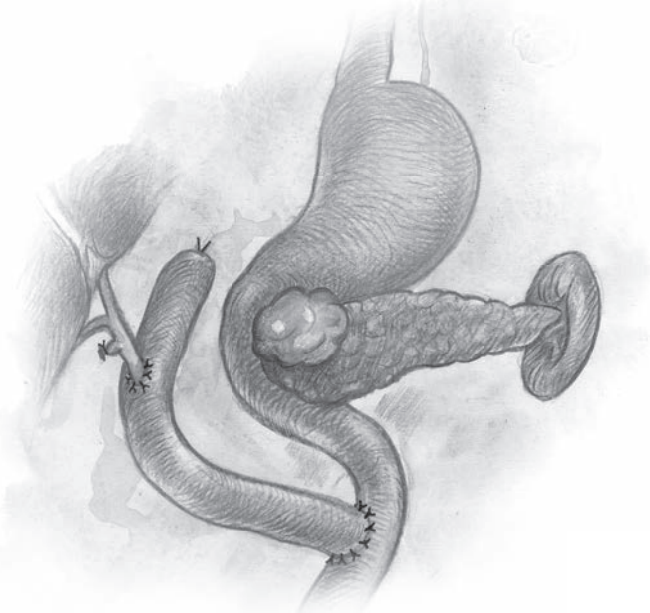


Рис. 90. Перший етап хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею: виконано холецистектомію та створено гепатикоєюноанастомоз за Ру.

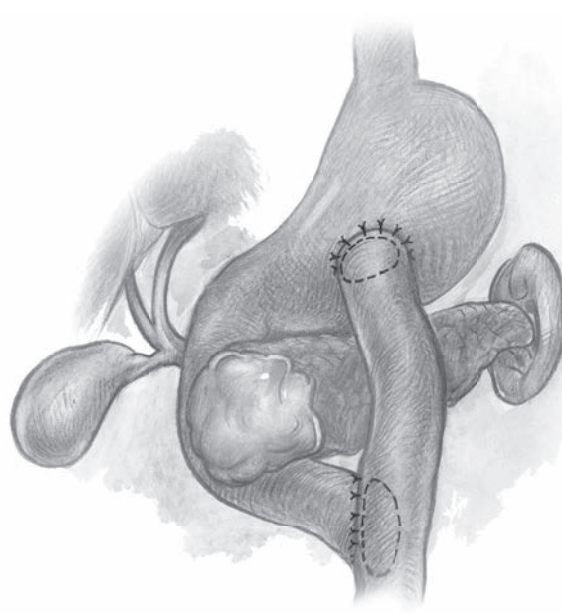


Рис. 91. Перший етап хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози, що ускладнений дуоденальною непрохідністю: сформований гастроентероанастомоз за Ру.

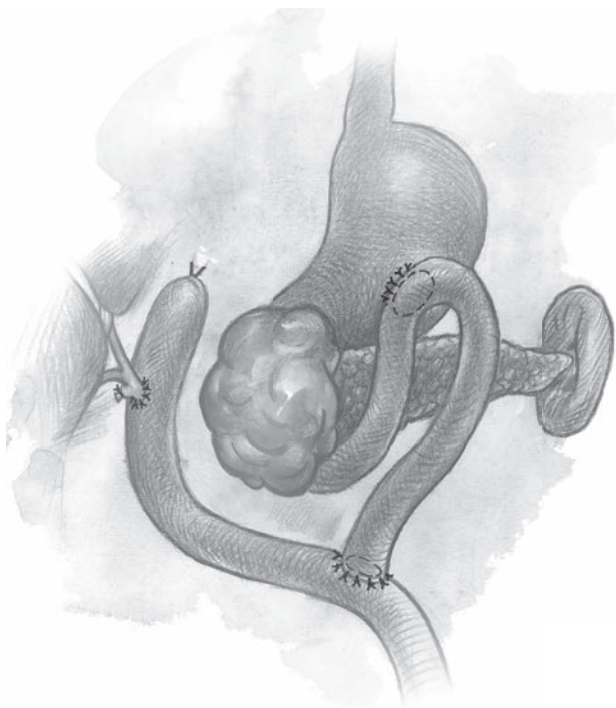


Рис. 92. Перший етап хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю: виконано холецистектомію та сформовані гастроентероанастомоз та гепатикоєюноанастомоз за Ру

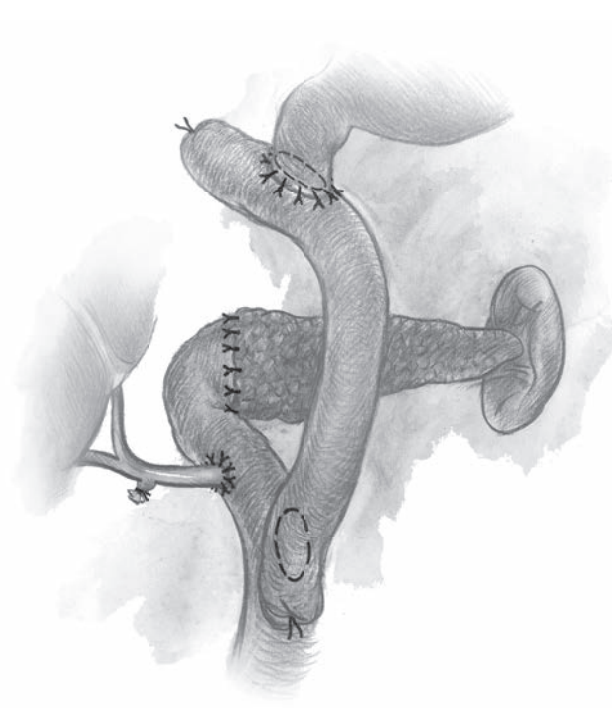


Рис. 93. Другий етап хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю: реконструкція травного тракту після виконання панкреатодуоденальної резекції

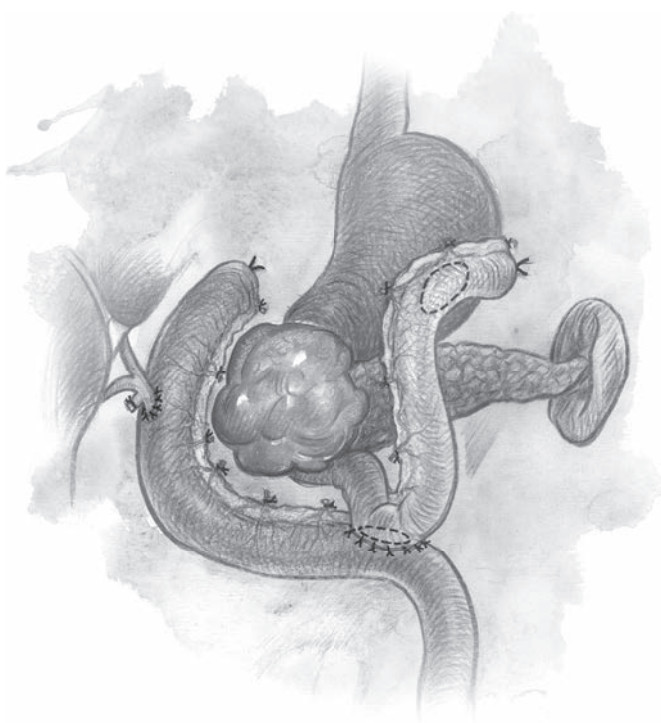


Рис. 94. Варіант першого етапу хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю: виконано холецистектомію та сформовані гастроентероанастомоз та гепатикоєюноанастомоз на розщепленій петлі тонкої кишки за власною методикою

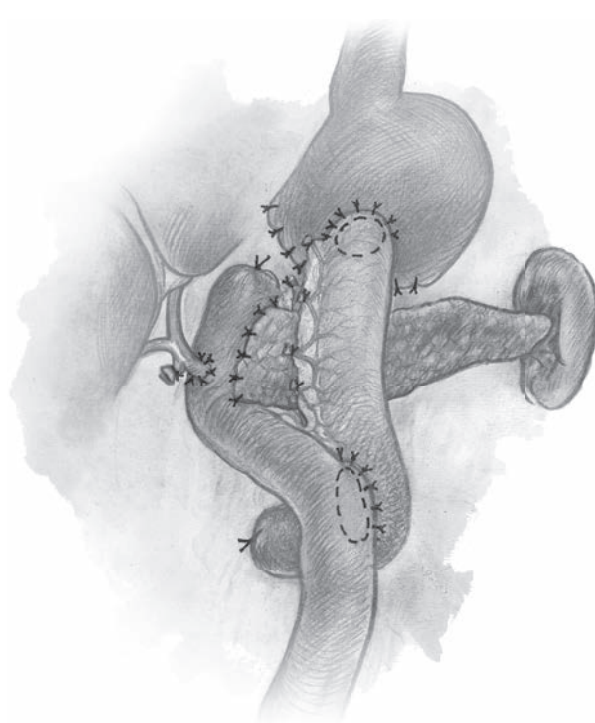


Рис. 95. Другий етап хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю при використанні розщепленої петлі тонкої кишки: реконструкція травного тракту після виконання панкреатодуоденальної резекції

використання цих методів доцільним є виконання відкритих втручань. При цьому на першому етапі хірургічного лікування необхідно враховувати необхідність виконання радикального втручання, що потребує дотримання певних технічних прийомів формування співвусть.

У клініці використовується два варіанти таких оперативних втручань.

В першому варіанті операцію починають з холецистектомії, лімфодисекції гепатодуоденальної зв'язки та формування гепатикоєюноанастомозу після пересічення гепатикохоледох вище рівня міхурової протоки. При цьому, як і у випадку ізольованої механічної жовтяниці залишають додаткові 10-12 см кукси тонкої кишки для подальшого формування панкреатоєюноанастомозу. Формується гастроентероанастомоз на короткій петлі тонкої кишки. При цьому анастомоз формується по великій кривизні шлунку у середній третині, враховуючи лінію наступного перетину шлунку. Окрім того, слід враховувати необхідність видалення 10 см початкового відділу тонкої кишки при виконанні панкреатодуоденальної резекції, як другого етапу хірургічного лікування (рис. 92, 93).

Другий варіант заснований на використанні розщепленої петлі тонкої кишки за методикою клініки. При використанні цього методу петля тонкої кишки перетинається та розщеплюється по брижі, як і за методикою Ру, зберігаючи судини, що живлять кишку. Таким чином формуються 2 «рукави», один з котрих має ізоперистальтичні, а другий – антиперистальтичні властивості. З ізоперистальтичним «рукавом» формується гепатикоєюноанастомоз, залишаючи достатню довжину кукси тонкої кишки для подальшого формування панкреатодигестивного анастомозу. Попередньо виконують холецистектомію, лімфодисекцію гепатодуоденальної зв'язки та пересікають гепатикохоледох вище рівня впадіння міхурової протоки. З антиперистальтичним «рукавом» формують гастроентероанастомоз, враховуючи рівень пересічення шлунку у подальшому. Міжкишкове співвустя формують на відстані 15-20 см від зв'язки Трейца, враховуючи необхідність видалення 10 см початкового відділу тонкої кишки при радикальній операції (рис. 94, 95, Патент України №85288).

РАДИКАЛЬНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ТІЛА І ХВОСТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Дистальна резекція підшлункової залози була запропонована для лікування раку лівої половини підшлункової залози в кінці 19 століття в Європі. У США ця операція була вперше виконана Briggs в 1890 р. До 1999 року дистальна резекція підшлункової залози була основним методом лікування раку тіла і хвоста підшлункової залози

(Steven M.Strasberg і співавт., 2011) (рис. 96). При цьому дистальна резекція підшлункової залози у класичному варіанті не відповідає онкологічним стандартам, оскільки не передбачає дисекцію лімфовузлів N1 порядку і не виконується в площинах, що дозволяють добитися R0 резекції, у зв'язку з чим S. M. Strasberg і співавт. у 1999 р.



Рис. 96. Схема
дистальної резекції
підшлункової залози

запропонували новий метод хірургічного лікування пухлин дистальних відділів підшлункової залози, відомий в сучасній літературі як **RAMPS** (**R**adical **A**ntegrade **M**odular **P**ancreatosp^lenectomy – радикальна антеградна модульна панкреатоспленектомія). В основу виконання даної операції було покладено 3 принципи: N1 лімфодисекція, модульна (тобто опційна) задня площина резекції, залежно від розташування пухлини для досягнення R0 краю резекції, мобілізація видалюемого комплексу зправа наліво для раннього контролю судинних структур (тобто антеградна).

Анатомічні передумови для виконання **RAMPS** (за S. M. Strasberg, 2011). Дистальні відділи підшлункової залози (тіло і хвіст) розташовані в заочеревинному параренальному (тобто біля нирки) просторі попереду від передньої ниркової фасції. При цьому нирка і лівий наднирник розташовані позаду цієї фасції в периренальному (тобто навколо нирки) просторі. Периренальний простір характеризується наявністю пухкої жирової тканини, в той час як у параренальному просторі знаходиться здебільшого волокниста фіброзна тканина (рис. 97).

Два шари очеревини брижі ободової кишки розділяються біля передньої поверхні нижнього краю підшлункової залози: один прямує вгору та заочеревинно, а другий – донизу, що пояснює часте залучення брижі товстої кишки в пухлинний процес. Розташований спереду шлунок є одним з органів, який найбільш часто залучається в пухлинний процес, оскільки задній листок парієтальної очеревини, що покриває спереду

підшлункову залозу, найчастіше контактує з вісцеральною очеревиною задньої стінки шлунка. Розташована латеральніше селезінка часто втягується у пухлинний процес при ураженні хвоста підшлункової залози. Структурами, що мають заочеревинне сусідство з підшлунковою залозою в параренальному просторі, є дванадцятипала кишка, селезінкова зв'язка ободової кишки і корінь брижі товстої кишки. Взаємовідносини задньої поверхні підшлункової залози з оточуючими тканинами і органами є надзвичайно важливими для хірурга, оскільки саме задній край резекції є зоною з мікроскопічно позитивним (R1) краєм резекції, який найбільш часто виявляється при стандартній дистальній резекції підшлункової залози. Позаду та зверху панкреатичні пухлини можуть інвазувати селезінкову артерію, черевний стовбур, загальну печінкову та, іноді, вустя лівої шлункової артерії. Ще більш позаду і внизу можуть залучатися аорта, верхньобрижова артерія, спленомезентеріальний конfluence ворітної вени. Також пухлини підшлункової залози при поширенні в позадупанкреатичний простір через преренальну фасцію можуть інвазувати лівий наднирник або, рідше, ліву нирку, або – судинні структури цих органів.

При цьому основною метою **RAMPS** є досягнення негативного тангенціального краю резекції, шляхом розташування площини резекції позаду преренальної фасції (передня **RAMPS**), якщо пухлина не проникає за межі капсули підшлункової залози, або позаду лівого наднирника і фасції Героти (задня **RAMPS**), якщо пухлина поширюється за межі капсули підшлункової залози (рис. 98).

Парієтальна очеревина

Передня ниркова фасція

Задня ниркова фасція

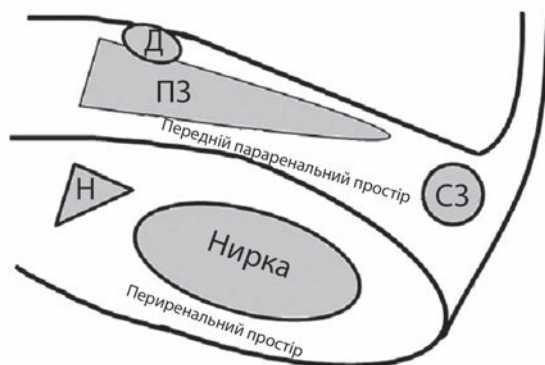
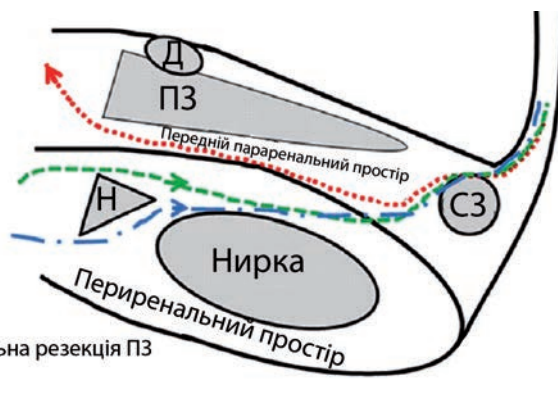


Рис. 97. Заочеревинні фасціальні простори. Д – дванадцятипала кишка, ПЗ – підшлункова залоза, Н – лівий наднирник, СЗ – селезінкова зв'язка поперечно-ободової кишки.

Парієтальна очеревина

Передня ниркова фасція

Задня ниркова фасція



←..... Стандартна дистальна резекція ПЗ
→..... Передня RAMPS
→..... Задня RAMPS

Рис. 98. Площини заднього краю резекції при різних варіантах резекції підшлункової залози. Д – дванадцятипала кишка, ПЗ – підшлункова залоза, Н – лівий наднирник, СЗ – селезінкова зв'язка поперечно-ободової кишки.

Вибір таких варіантів площини резекції дозволяє домогтися видалення макроскопічно невидимої інвазії по задньому краю пухлини.

При передній RAMPS задній край резекції проходить вздовж лівої наднирничкової вени від її з'єднання з лівою нирковою веною та далі по її передній поверхні ретроградно зправа наліво до лівого наднирника, а потім продовжується вздовж поверхні наднирника і фасції Героти. При задній RAMPS ліва наднирничкова вена перев'язується і відтинається у місці її впадіння в ниркову вену та видаляється разом з лівим наднирником, таким чином формуючи задній край резекції.

Другим завданням RAMPS є видалення лімфовузлів групи N1 при відсутності лімфодисекції лімфатичних вузлів груп N2 і N3 (рис. 99).

Тіло і хвіст підшлункової залози можуть бути розділені на 4 приблизно рівних квадранта, від яких лімфовідтік відбувається в лімфатичні протоки, які проходять по верхньому і нижньому краях підшлункової залози, на яких розташовується ланцюжок дрібних лімфовузлів. Подальший лімфовідтік від лівої половини тіла і хвоста підшлункової залози відбувається в селезінкові лімфовузли у воротах селезінки або в гастролієнальні лімфовузли в гастролієнальній частині великого чепця. Лімфовідтік від правої половини тіла підшлункової залози відбувається в гастродуоденальні та інфрапанкреатичні лімфовузли. Ці 4 групи лімфовузлів формують кільце лімфовузлів, лімфовідтік від якого відбувається в передні парааортальні лімфовузли в зоні верхньої брижової артерії і черевного стовбура, при цьому вони не є виключно лімфовузлами групи N2. Лімфовідтік від центральної частини

тіла підшлункової залози здійснюється безпосередньо в ці лімфовузли, минаючи лімфовузли кільця навколо підшлункової залози. Таким чином зазначені вище парааортальні лімфовузли можуть відноситись як до групи N1, так і до N2. Грунтуючись на цій інформації, лімфодисекція при раку тіла і хвоста підшлункової залози повинна включати як видалення кільця лімфовузлів навколо підшлункової залози, так і ланцюжків лімфовузлів в області верхньої брижової артерії та черевного стовбура.

Техніка операції. Доступ лапароскопічний або лапаротомія – «Мерседес» з більш довгим лівим розрізом або L-лапаротомія. Розкривається чепцева сумка або шляхом відділення великого чепця від товстої кишки, або через шлунково-ободову зв'язку. Шлунково-селезінкова зв'язка відділяється безпосередньо біля шлунка з перев'язкою коротких шлункових артерій, що дозволяє видалити шлунково-сальникову групу лімфатичних вузлів. Середня ободова вена ідентифікується до місця впадіння в верхню брижову вену. Створюється тунель між перешийком підшлункової залози і портомезентеріальним конfluenceм. При необхідності можна перев'язати і відтягти праву шлунково-чепцеву вену для кращої візуалізації верхньої брижової вени. Виконується мобілізація дванадцятипалої кишки за Кохером і виділяється на кілька сантиметрів ліва ниркова вена. Це необхідно в подальшому для ідентифікації зазначеної вени з лівого боку. Через малий чепець ідентифікується і перетинається права шлункова артерія. Ідентифікується власна печінкова артерія до її розділення на загальну печінкову і гастродуоденальні артерії. Гастродуоденальні

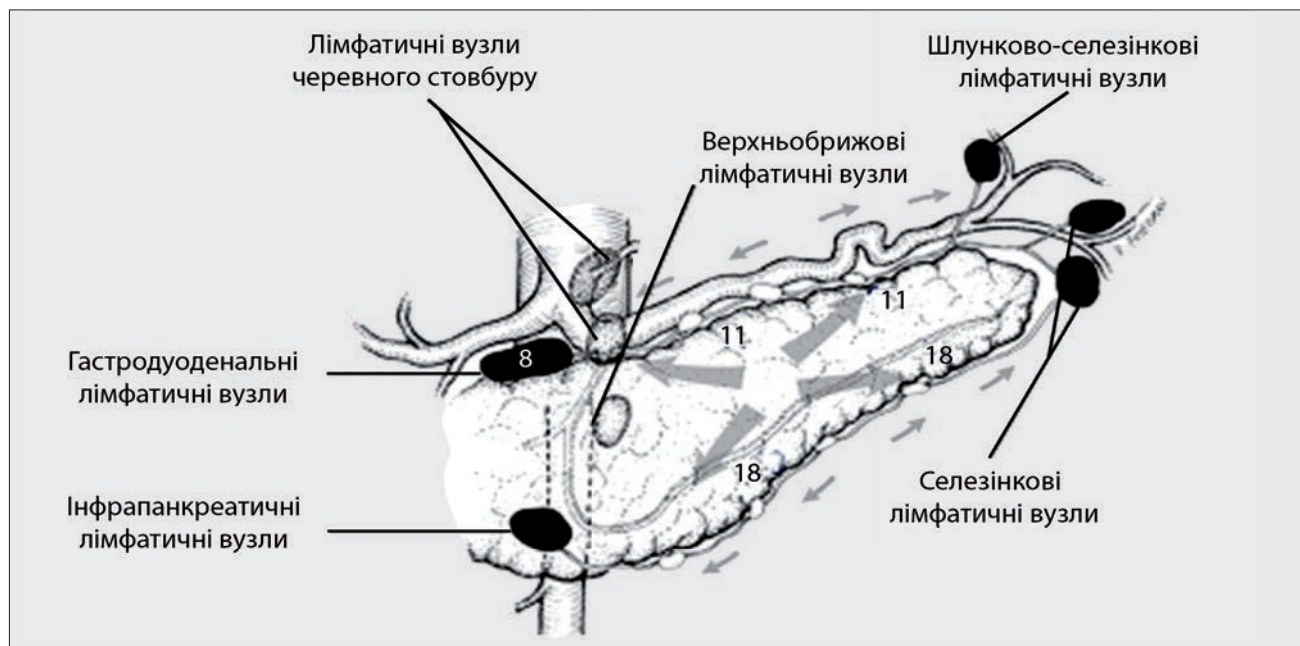


Рис. 99. Лімфодренаж тіла і хвоста підшлункової залози. Кільце лімфовузлів навколо підшлункової залози виділено рамками, верхньобрижові лімфовузли і лімфовузли черевного стовбура формують ланцюжок лімфовузлів. Гастродуоденальні лімфовузли (№8 за Японською класифікацією) та ланцюжок лімфовузлів по верхньому і нижньому краях підшлункової залози (№11, 18) найбільш часто уражаються метастазами при пухлинах тіла і хвоста підшлункової залози.

лімфовузли (8 група за Японською класифікацією) мобілізуються зверху вниз і вліво, оголюючи загальну печінкову артерію. Виділяють передню поверхню ворітної вени, зміщуючи гастродуоденальну артерію вправо. Підшлункова залоза перетинається в області перешийка за допомогою степлера або скальпелем. Видаляються лімфовузли навколо черевного стовбура, шляхом видалення всіх лімфовузлів, розташованих біля ніжки діафрагми, вище та позаду черевного стовбура і вустя лівої шлункової, загальної печінкової та селезінкової артерій. Таким чином, виділяється вустя селезінкової артерії верхнім доступом, у той час як лімфовузли зміщуються донизу. При цьому черевний ганглії не резеціюють.

Селезінкова вена виділяється в місці впадіння в верхню брижову вену, перев'язується і відсікається. При наявності пухлинної інвазії в цій зоні виконують резекцію верхньої брижової та/або ворітної вен з їх реконструкцією. Права межа дисекції направляється донизу у сагітальній площині шляхом розділення жирової та фіброзної тканини до виявлення лівого краю верхньої брижової артерії. Дисекція вздовж верхньої брижової артерії триває назад і догори у напрямку до аорти. На цьому етапі повинні простежуватися лівий верхній край брижової артерії і черевного стовбура до місця впадіння в аорту. При цьому видаляються лімфовузли, розташовані по передній поверхні аорти між черевним стовбуром і верхньою брижовою артерією, а також ліворуч від верхньої брижової артерії. Після цього правий край дисекції проходить у сагітальній площині через передню ниркову фасцію, ниркову і наднирникову вени. Цей етап полегшується при розташуванні пальця хірурга позаду дуоденум на передній поверхні лівої ниркової вени, яка була раніше виділена при мобілізації дванадцятипалої кишки. Палець хірурга ідентифікується з лівої сторони позаду від верхньої брижової артерії. Розділяючи навколишні тканини (преренальна фасція), виділяється ліва ниркова вена. При передній **RAMPS** дисекція продовжується по передній поверхні лівої наднирникової вени і продовжується по передній поверхні лівого наднирника, які є орієнтирами задньої площини дисекції. Направляючись в задньолатеральному напрямку в перинефральну жирову клітковину, продовжують дисекцію, перетинаючи верхні і нижні зрощення підшлункової залози при просуванні вліво. Перетинається нижня брижова вена. Перетин шлунково-селезінкової зв'язки є остаточним етапом передньої **RAMPS**. При задній **RAMPS** ліва наднирникова вена перетинається біля місця впадіння в ліву ниркову вену і дисекція триває вліво і назад від лівого наднирника у напрямку до поверхні лівої нирки. При інвазії пухлини в поряд розташовані органи (шлунок, дванадцятипалу кишку, селезінкову зв'язку ободової кишки), тобто при місцевому розповсюдженні пухлини, всі ці органи можуть бути видалені разом з основним препаратом (S. M. Strasberg, 2011).

Н. Kitagawa і співавт. (2014) пропонують модифікацію задньої **RAMPS**, яка полягає в розширенні зони дисекції по лівій нирковій вені в ворота лівої нирки, проте, при цьому зберігається лівий наднирник (рис. 100, 101). Автори відзначають, що використання подібної модифікації задньої **RAMPS** дозволяє досягти чистого заднього краю резекції (R0) та адекватної лімфодисекції.

Як вже було зазначено, незважаючи на застосування різних методів комбінованого та комплексного лікування, на сьогоднішній день тільки R0 резекція може достовірно покращити результати лікування і виживаність пацієнтів з раком підшлункової залози, тому при поширенні пухлини на черевний стовбур виконуються різні варіанти резекцій черевного стовбура. Однією з операцій такого типу є операція **Appleby**.

Техніка операції вперше описана канадським хірургом **Lyons Appleby** в 1952 р. і передбачає **en bloc** резекцію черевного стовбура і загальної печінкової артерії при раку шлунка. J. Markowitz і співавт. (1941), експериментально довів, що перев'язка печінкових артерій у воротах печінки у собак дозволяє домогтися припинення артеріального кровопостачання печінки, в той час як перев'язка вустя загальної печінкової артерії не призводить до припинення кровопостачання печінки. В той же час **Appleby** зазначив, що перетискання печінкової артерії проксимальніше гастродуоденальної артерії, а також одномоментне перетискання черевного стовбура, не призводить до припинення кровотоку по печінковій артерії, кровотік в яку здійснюється по колатераліях з верхньої брижової артерії (рис. 102).

Разом з тим в оригінальній статті автор зазначає, що при відходженні черевного стовбура і верхньої брижової артерії від аорти єдиним стовбуром необхідно чітко ідентифікувати верхню брижову артерію до перев'язки та відсікання черевного стовбура. Грунтуючись на роботах J. Markowitz і власних спостереженнях **Appleby** розробив техніку операції резекції черевного стовбура і загальної печінкової артерії, яку описував наступним чином: «Перев'язка головної (загальної) печінкової артерії проксимальніше впадіння гастродуоденальної артерії може бути виконана безкарно, і для безпеки подібної перев'язки може бути визначена шляхом тимчасової оклюзії черевного стовбура і загальної печінкової артерії. При цьому, чим далі проводиться перев'язка печінкових артерій від порталних воріт печінки, тим вона безпечніша».

У 1976 р. Y. Nimura і співавт., адаптували оригінальну операцію **Appleby** для хірургічного лікування хворих на рак тіла-хвоста підшлункової залози, а в 1987 р. S. Hishinuma і співавт. модифікували це втручання, розробивши техніку збереження всього шлунка, що дозволило зберегти нормальне шлунково-кишкове гормональне середовище, результатом чого стало поліпшення нутриційного статусу пацієнтів після операції. Ця операція отримала назву модифікованої операції

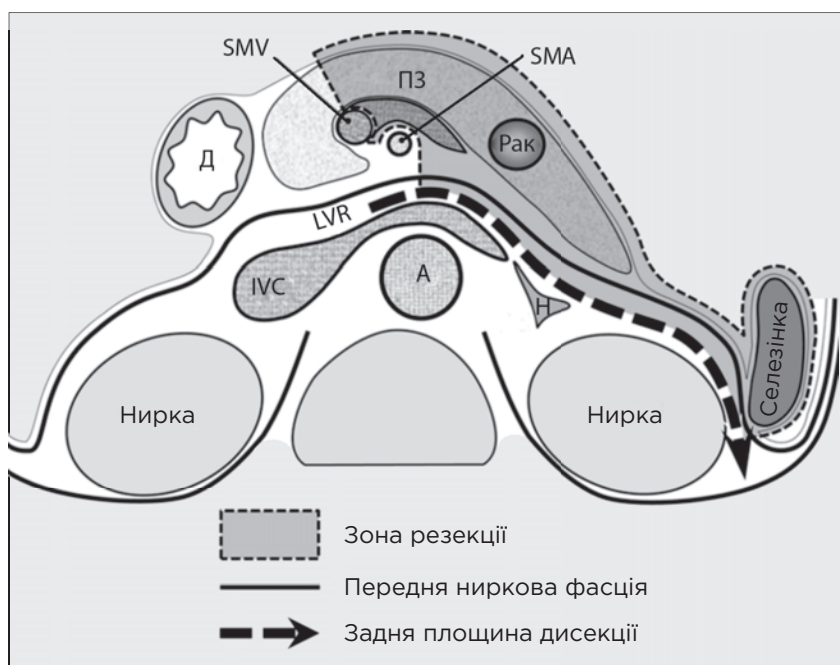


Рис. 100. Модифікація задньої RAMPS за H. Kitagawa і співавт. (2014). Дисекція передньої ниркової фасції, що покриває заочеревинні органи, включаючи ліву нирку і наднирник, нижню порожнисту вену і аорту (тому що капсула підшлункової залози пов'язана з передньою нирковою фасцією), при цьому задній край дисекції знаходиться позаду преренальної фасції. Н – наднирник, А – аорта, Д – дванадцятипала кишка, ПЗ – підшлункова залоза, IVC – нижня порожниста вена, LVR – ліва ниркова вена, SMA – верхня брижова артерія, SMV – верхня брижова вена

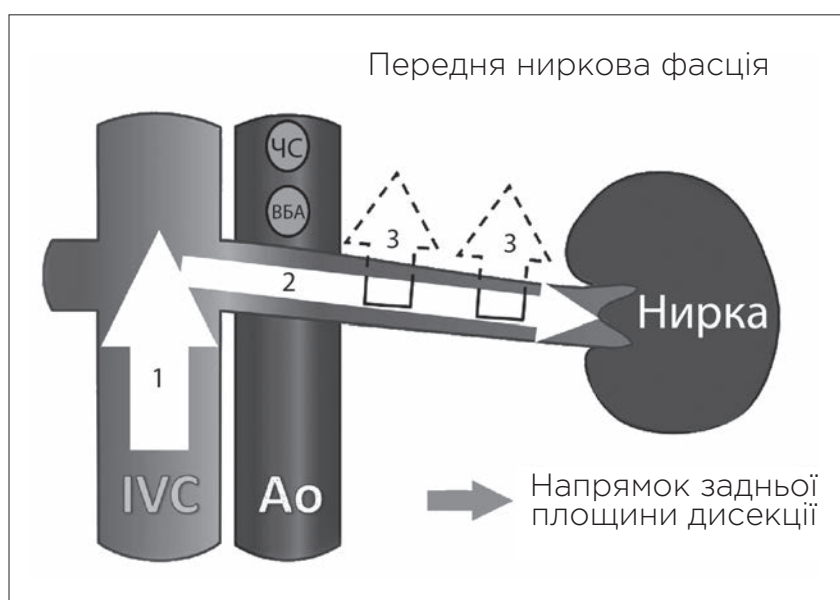


Рис. 101. Модифікація задньої RAMPS за H. Kitagawa і співавт. (2014). Задня площина дисекції (1). Преренальна фасція видаляється над нижньою порожнистою веною (IVC) до адвентиції і продовжується в цій площині до впадіння лівої ниркової вени (2), поширюючись вліво вздовж лівої ниркової вени до воріт лівої нирки (нижня межа дисекції). Надалі дисекція виконується догори до верхнього краю підшлункової залози. Ao – аорта, ВБА – верхня брижова артерія, ЧС – черевний стовбур

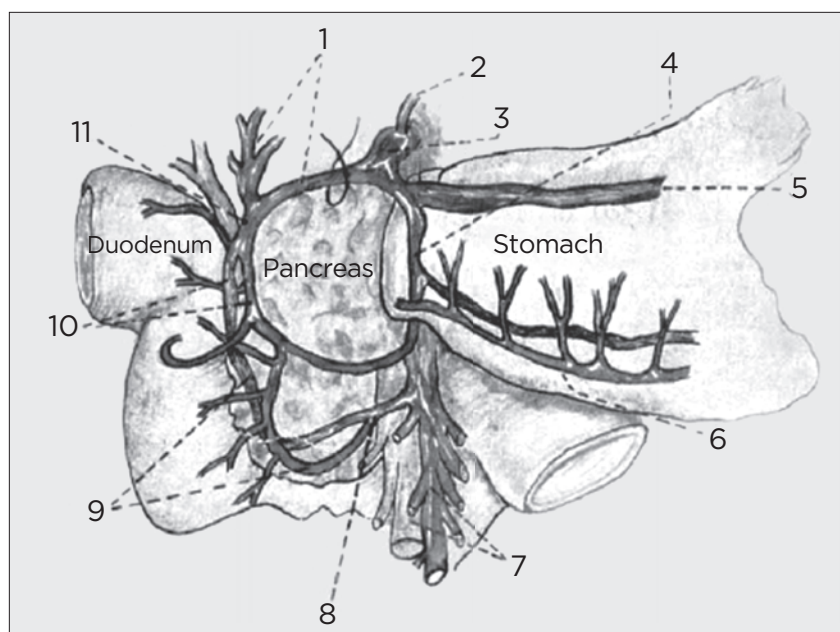


Рис. 102. Схема перев'язки загальної печінкової артерії (з оригінальної статті L. Appleby, 1952). 1 – печінкова артерія, 2 – ліва шлункова артерія, 3 – черевний стовбур, 4 – верхня панкреатична артерія, 5 – селезінкова артерія, 6 – шлунково-чепцева артерія, 7 – верхня брижова артерія, 8 – нижня панкреатодуоденальна артерія, 9 – передня і задня панкреатодуоденальні артерії, 10 – гастродуоденальна артерія

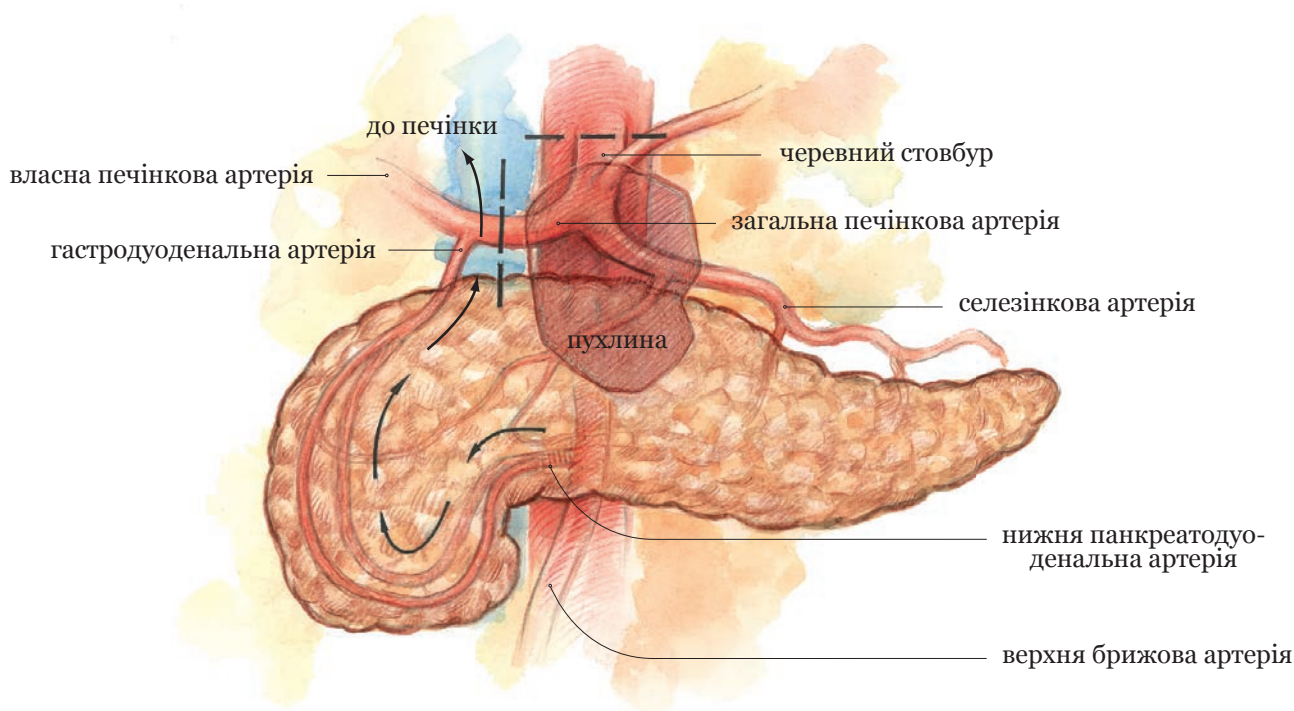


Рис. 103. Колатеральний кровотік в печінку при виконанні дистальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура. Пунктиром позначені зони перетину черевного стовбура і загальної печінкової артерії. Ретроградний кровотік з верхньої брижової артерії через нижню панкреатодуоденальну артерію і її гілки здійснюється в гілки гастродуоденальної артерії і далі – у власну печінкову артерію.

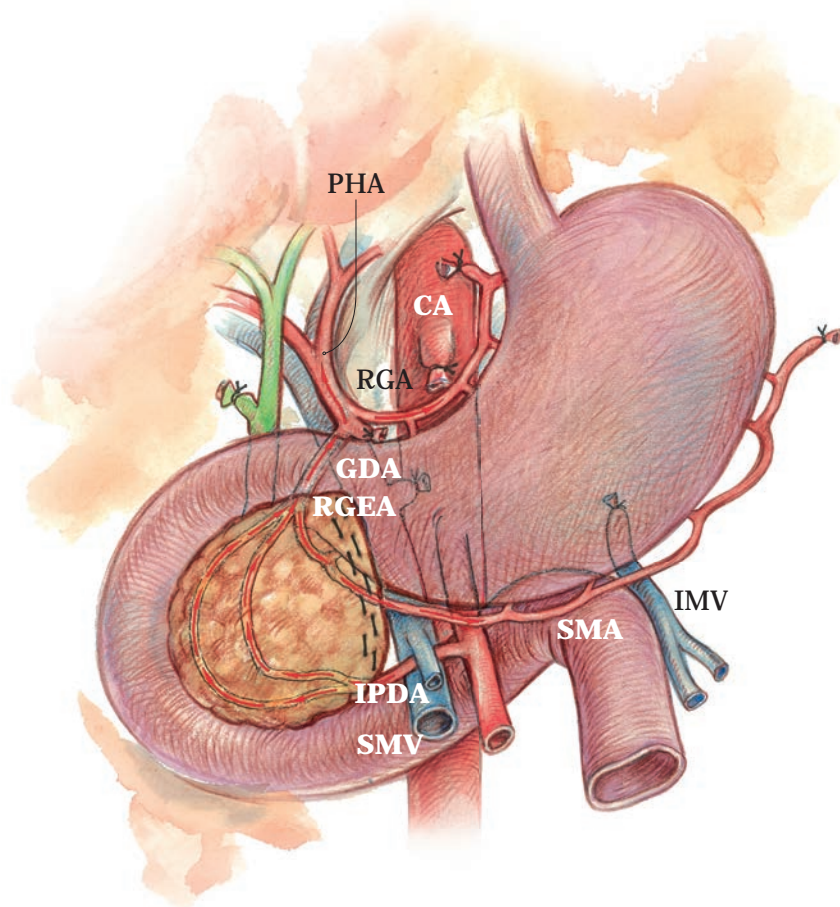


Рис. 104. Напрямок колатерального кровотоку в шлунок при виконанні дистальної резекції підшлункової залози після резекції черевного стовбура (позначено червоними стрілками). СА – черевний стовбур, РНА – власна печінкова артерія, RGA – права шлункова артерія; GDA – гастродуоденальна артерія, RGEA – ліва шлунково-чепцева артерія, IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія, SMV – верхня брижова вена, SMA – верхня брижова артерія, IMV – нижня брижова вена.

Appleby (m Appleby – в зарубіжній літературі) (Yan-Ming Zh і співавт., 2014).

Анатомічні передумови для виконання дистальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура.

В нормі артеріальне кровопостачання печінки і шлунка здійснюється артеріями черевного стовбура. Оклюзія черевного стовбура (наприклад при атеросклерозі) зазвичай не призводить до інфаркту печінки, оскільки колатеральний кровотік здійснюється через панкреатодуоденальну аркаду з верхньої брижової артерії. Нижня панкреатодуоденальна артерія відходить з правої сторони верхньої брижової артерії на 2-3 см нижче від вустя останньої. Її передні і задні гілки анастомозують з передніми і задніми гілками верхньої панкреатодуоденальної артерії, що відходить від гастродуоденальної артерії. Всі вони формують панкреатодуоденальну артеріальну аркаду, яка проходить біля підшлункової залози близько до дуоденального вигину. Необхідно відзначити, що нижня панкреатодуоденальна артерія часто відсутня, а передня і задня нижні панкреатодуоденальні артерії відходять безпосередньо від верхньої брижової артерії. При цьому існує безліч варіантів відходження вказаних артерій. Ретроградний кровотік до шлунку здійснюється через панкреатодуоденальну аркаду в праві шлункову і шлунково-чепцеву артерії. При цьому відсутність кровотоку через короткі шлункові артерії і ліву шлунково-чепцеву артерію (внаслідок резекції селезінкової артерії) може призводити до ішемії шлунка (рис. 103, 104).

Техніка операції.

Виконання операції по суті аналогічне техніці виконання задньої RAMPS. Доступ до черевного стовбура здійснюється праворуч після широкої мобілізації дванадцятипалої кишки. Необхідно візуалізувати вустя верхньої брижової, нижньої панкреатодуоденальної і правої ниркової артерій, оскільки вони можуть бути пошкоджені під час

дисекції навколо черевного стовбура. У зв'язку з цим дисекція повинна виконуватися з особливою обережністю. Черевний стовбур перетинається біля вустя на аорті, а загальна печінкова артерія на рівні відходження гастродуоденальної артерії, після чого видаляється оточуюче їх нервове сплетіння (черевне) en bloc з дистальним відділом підшлункової залози та селезінкою (рис. 105).

Для попередження післяопераційної ішемії печінки деякі хірурги вважають за краще виконувати передопераційну емболізацію загальної печінкової артерії мікросферами (Satoshi Hirano і співавт., 2007) за кілька днів або тижнів до операції або протезувати дефект печінкової артерії (S.M. Strasberg, 2011). При цьому необхідно видаляти мікросфери під час операції для полегшення ушивання печінкової артерії.

Незважаючи на доведену безпечність виконання дистальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура, результати її залишаються суперечливими. Так в роботах Н. Ham і співавт. (2015) і Н. Gong та співавт. (2016) показано збільшення 2-х і 3-х річної виживаності у хворих на рак лівої половини підшлункової залози в порівнянні зі стандартною дистальною резекцією підшлункової залози, що пояснюється більш частим досягненням чистого (R0) краю резекції. В інших роботах показано відсутність достовірної різниці у виживаності при використанні обох методів (Yan-Ming Zhou і співавт., 2014; В. І. Єгоров і співавт., 2016) або зменшення виживаності (В. Liu, 2003), що може бути пояснено значним пухлинним поширенням у хворих, які перенесли en bloc резекцію печінкової артерії і черевного стовбура. Крім того, відмінні результати застосування операції mAppleby у пацієнтів з III стадією захворювання (5-річна виживаність 42%) корелюють з несприятливими результатами у пацієнтів з IVb стадією захворювання (5-річна виживаність 0%) (S. Hirano і співавт., 2007). Кількість післяопераційних ускладнень

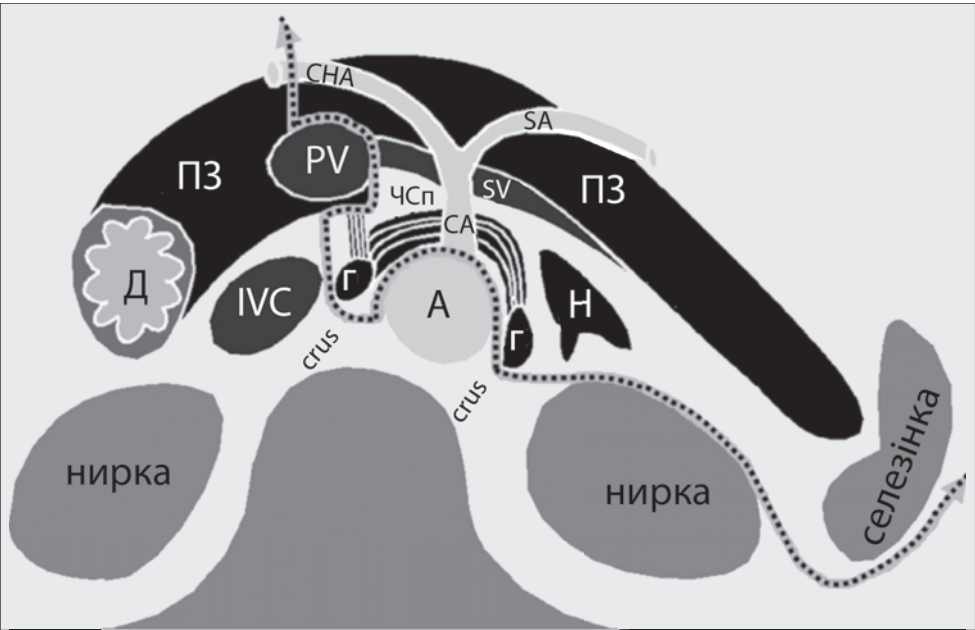


Рис. 105. Схема операції mAppleby (Hishinuma). Крапками маркована площина резекції. Н – лівий наднирник, Г – черевний гангліон, ЧСп – черевне сплетіння, Д – дванадцятипала кишка, PV – ворітна вена, А – аорта, ІVC – нижня порожниста вена, СА – черевний стовбур, СНА – загальна печінкова артерія, crus – ніжки діафрагми, SA – селезінкова артерія, SV – селезінкова вена.

і післяопераційна летальність суттєво не відрізняються у пацієнтів, які перенесли стандартну дистальну резекцію підшлункової залози і операцію **mAppleby**, однак, серед специфічних ускладнень останньої необхідно відзначити ішемічні ушкодження печінки і шлунка. Це дає підстави використовувати операцію **mAppleby** для поліпшення якості життя хворих з поширеними формами раку тіла і хвоста підшлункової залози у зв'язку з високим рівнем контролю болю, що пов'язано з пухлинним ураженням заочеревинних нервових структур (S. Hirano і співавт., 2007; Yan-Ming Zhou і співавт., 2014; H. Ham і співавт., 2015).

Таким чином, дистальна резекція підшлункової залози із спленектомією при пухлинах тіла і хвоста її не відповідає онкологічним стандартам, у зв'язку з високою ймовірністю залишення мікроскопічно позитивного (R1) заднього краю резекції, а тому бажаним є виконання **RAMPS**. При розташуванні пухлини в межах підшлункової залози доцільним є виконання передньої **RAMPS**, а при поширенні пухлини за межі заднього краю підшлункової залози і на лівий наднирник – задньої **RAMPS**. Залучення черевного стовбура і загальної печінкової артерії служить показанням до виконання операції **mAppleby**. Незважаючи на сумнівні результати в плані збільшення виживаності, що досягається після цієї операції, високий рівень контролю болю і, відповідно, поліпшення якості життя пацієнтів при зіставних з **RAMPS** рівнях післяопераційної летальності та ускладнень дозволяє рекомендувати виконання цього втручання у пацієнтів з розповсюдженими дистальними формами раку підшлункової залози (рис. 106).

За даними M. P. Ridolfini і співавт. (2007) розвиток панкреатичних фістул зазначається у 22-57% хворих, що перенесли радикальні резекції з приводу злоякісних пухлин тіла-хвоста підшлункової залози. Водночас F. Сеєка і співавт. (2014) відзначають, що перебіг панкреатичних

нориць, які сформувалися після дистальної резекції, не мають вираженої тяжкості клінічного перебігу порівняно з фістулами, які виникли в результаті неспроможності панкреатодигестивного співвустя після панкреатодуоденальної резекції. Серед факторів ризику формування панкреатичних нориць виділяють наступні: чоловіча стать, молодий вік, м'яка структура підшлункової залози, ожиріння, мультивісцеральні резекції, інтраопераційна крововтрата понад 1 л, час операції понад 240 хв, куріння, значна товщина паренхіми підшлункової залози в зоні трансекції органу, наявність кістозних і нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Водночас наявність передопераційного цукрового діабету, щільна консистенція підшлункової залози, наявність внутрішньопротокової аденокарциноми підшлункової залози знижують ймовірність розвитку панкреатичної фістули (U. F. Wellner і співавт., 2012).

На сьогоднішній день використовуються різні техніки трансекції паренхіми підшлункової залози: перетин її скальпелем, ультразвукова дисекція, перетин за допомогою лінійного степлера, резекція за допомогою радіочастотної абляції.

На даний момент достатньо велика кількість способів обробки проксимальної кукси підшлункової залози після її дистальної резекції (або **RAMPS**): ушивання проксимальної кукси підшлункової залози за допомогою П-подібних швів; ушивання панкреатичного залишку за допомогою механічного шва; ушивання кукси з окремою перев'язкою головної панкреатичної протоки; зміцнення лінії степлерного шва; аплікація фібринового клею; використання спеціальних поверхнево-активних покриттів (фібриноген-тромбін-покривний колаген (TachoSil®)); латки з серозно-м'язового шару шлунка чи тонкої кишки; латки з серпоподібної зв'язки печінки; оментопексія; формування панкреатоєюноанастомозу (U. Lorenz і співавт., 2007). При цьому кожен з методів має свої переваги та недоліки (рис. 107, 108).

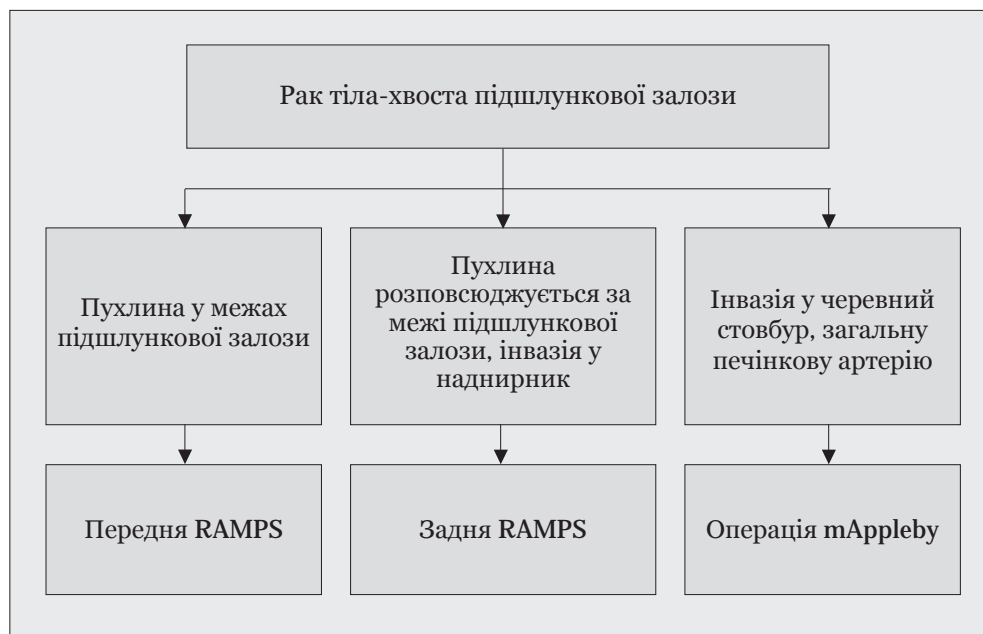


Рис. 106. Індивідуалізація хірургічної тактики при злоякісних пухлинах тіла і хвоста підшлункової залози.

Проведені дослідження показують відсутність переваг того чи іншого методу при рутинному його застосуванні (F. Češka і співавт., 2014; D. Kollár і співавт., 2016). Крім того, існують діаметрально протилежні погляди щодо закінчення дистальної резекції підшлункової залози формуванням панкреатоєюноанастомозу. Так, у роботі R. L. Meniconi і співавт. (2013) показано значне зниження частоти випадків розвитку панкреатичних нориць у групі з формуванням панкреатоєюноанастомозу порівняно з групою з ушиванням проксимальної панкреатичної кукси: 0% проти 29,1%, відповідно.

У той же час в роботі M. Kawai і співавт. (2016) показано, що використання степлерного методу обробки панкреатичного залишку порівняно з формуванням панкреатоєюноанастомозу не супроводжується достовірною різницею у розвитку панкреатичної нориці, яка спостерігалась в 37,7 і 38,7% випадків, відповідно. Разом з тим автори зазначають, що формування панкреатоєюноанастомозу після дистальної резекції підшлункової залози може призвести до розвитку більш серйозних ускладнень, ніж степлерне закриття анастомозу, що пов'язано з наявністю

в зоні анастомозу кишкового соку і необхідністю перетину кишки.

Крім того, в роботі F. Klein і співавт. (2017) показано, що ушивання кукси підшлункової залози за типом риб'ячого рота з додатковою аплікацією бичачого альбумін-глутарового альдегіду на резекційну поверхню перед затягуванням швів дозволяє знизити ймовірність розвитку панкреатичних нориць до 9%.

Одним із способів профілактики розвитку панкреатичних нориць після дистальної резекції підшлункової залози, на думку N. Katsura і співавт. (2017) є інвагінація проксимальної кукси підшлункової залози в шлунок (рис. 109). При використанні такого методу розвиток панкреатичних нориць, за даними авторів, відмічено всього в 5% спостережень. Разом з тим, автори відзначають, що використання подібного способу обробки проксимальної панкреатичної кукси має низку недоліків:

1. Можливість уповільненого спорожнення шлунку внаслідок його деформації;
2. Можливість розвитку важких ускладнень при неспроможності сформованого співвустя;
3. Технічні труднощі при можливих повторних операціях на шлунку.

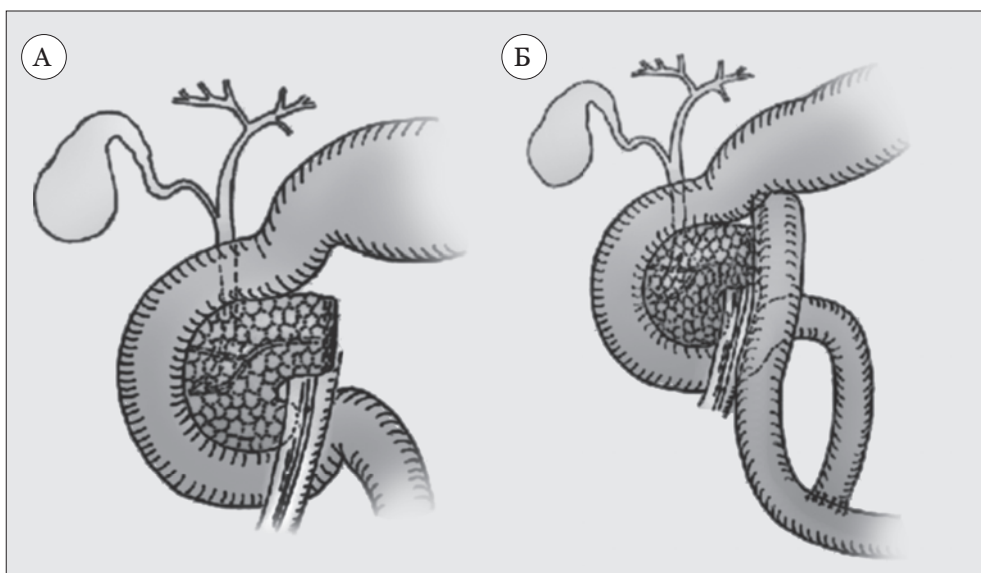


Рис. 107. Способи обробки проксимальної кукси підшлункової залози: А. Прошивання степлером; Б. Формування панкреатоєюноанастомозу.

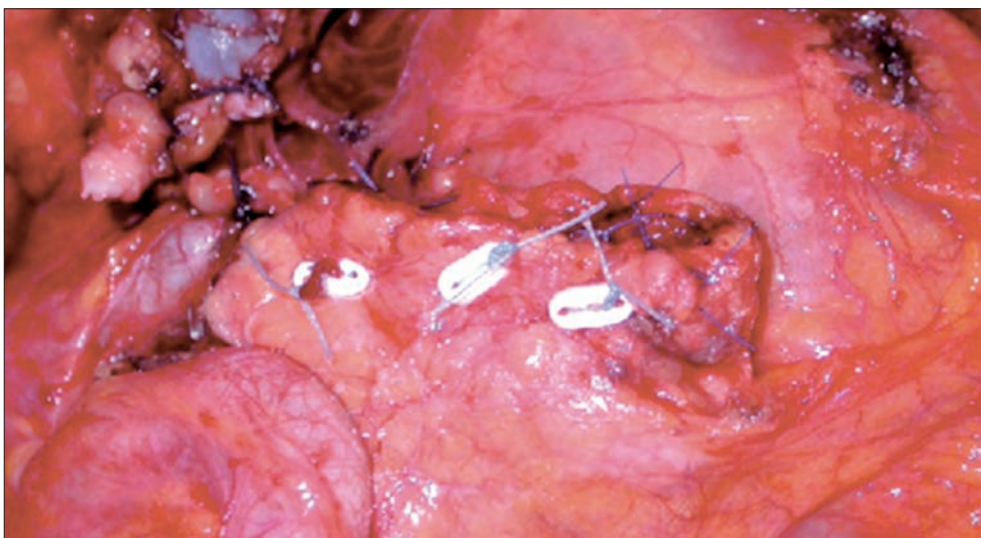


Рис. 108. Ушивання проксимальної кукси підшлункової залози з додатковими PTFE прокладками (за R.L. Meniconi та співавт., 2013).

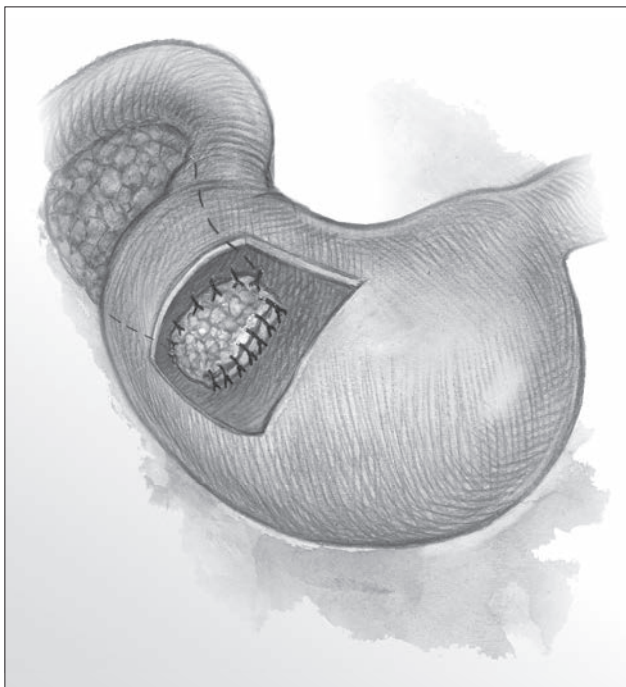


Рис. 109. Інвагінація проксимальної кукси підшлункової залози у шлунок після дистальної її резекції.

Таким чином, наявність великої кількості методик, як і у випадку з обробкою кукси підшлункової залози після панкреатодуоденальної резекції, свідчить про відсутність єдиного оптимального методу завершення дистальної резекції. По всій імовірності, необхідно погодитися з думкою U. F. Wellner і співавт. (2012), які вважають необхідним індивідуалізувати тактику при обробці проксимальної панкреатичної кукси і пропонують наступний алгоритм (рис. 110).

Ми вважаємо, що при обробці проксимальної кукси після дистальної резекції підшлункової залози достатнім є ушивання кукси за допомогою механічного шва (апаратом УКЛ), вузлового П-подібного або безперервного шва з наступною перитонізацією лінії швів парієтальною очеревиною. При наявності вираженої панкреатичної протоки можлива її окрема перев'язка або ушивання. Не будучи прихильниками формування панкреатоєюноанастомозу після виконання дистальної резекції підшлункової залози (або RAMPS), допускаємо можливість його формування в окремих поодиноких випадках при порушенні природного відтоку панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку і неможливості корекції даного стану інтраопераційно.

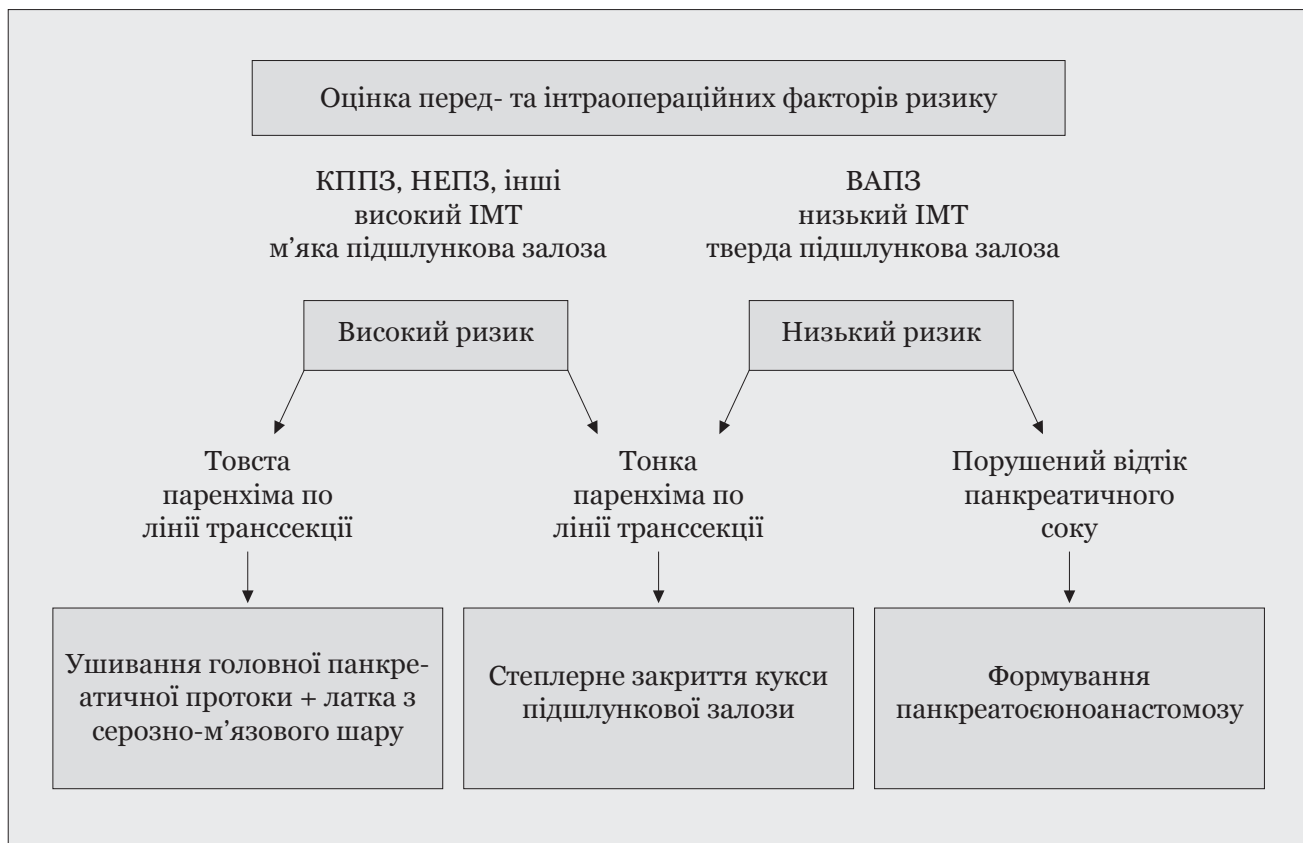


Рис. 110. Індивідуалізація методів обробки панкреатичної кукси після дистальної резекції підшлункової залози за U. F. Wellner і співавт. (2012): КППЗ – кістозні пухлини підшлункової залози, НЕПЗ – нейроендокринні пухлини підшлункової залози, ІМТ – індекс маси тіла, ВАПЗ – внутрішньопотокова аденокарцинома підшлункової залози.

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИХ ФОРМАХ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

При раку підшлункової залози з інвазією в суміжні органи і тканини без канцероматозу і віддаленого метастазування при переносимості значних за обсягом оперативних втручань ми віддаємо перевагу комбінованим операціям.

З урахуванням локалізації інвазії принципово виділяються наступні хірургічні варіанти:

1. Інвазія раку голівки підшлункової залози в шлунок з його обмеженим або тотальним ураженням;
2. Інвазія раку тіла підшлункової залози з його обмеженим або тотальним ураженням;
3. Інвазія раку хвоста підшлункової залози в шлунок з його обмеженим або тотальним ураженням;
4. Інвазія раку підшлункової залози в поперечно-ободову кишку.

Хірургічна корекція місцево розповсюдженого раку підшлункової залози в цих випадках здійснюється з урахуванням розмірів пухлини, ступеня ураження та локалізації інвазії, необхідності виконання одного з видів лімфодисекції.

Так, при раку голівки підшлункової залози з інвазією в дистальні відділи шлунку виконують панкреатодуоденальну резекцію в поєднанні з субтотальною резекцією шлунку та з лімфодисекцією панкреатичних і шлункових лімфатичних колекторів. У разі тотального ураження шлунку або інвазії пухлини підшлункової залози в тіло шлунку вважаємо за доцільне панкреатодуоденальну резекцію доповнювати гастректомією.

Безумовно, такі операції виконують тільки в плановому порядку після ретельного передопераційного обстеження і комплексної передопераційної підготовки. Техніка виконання комбінованої панкреатодуоденальної резекції з резекцією шлунку або гастректомією не відрізняється від техніки ізольованого виконання подібних хірургічних втручань.

Послідовність відновлення травного каналу після видалення пухлини і задіяних в онкопроцес органів та тканин виглядає наступним чином. Формують панкреатоєюноанастомоз, гепатоеюноанастомоз на петлі, ізольованій за Ру, а надалі – «високий» гастроентеро- або езофагоєюноанастомоз на відвідній петлі тонкої кишки, після чого формують міжкишкове співвустя за типом кінець в бік (рис. 111, 112).

При використанні петлевого способу анастомозування шлунку чи стравоходу за типом кінець в бік його виконують на довгій петлі з браунівським міжкишковим з'єднанням та заглушкою привідної петлі (рис. 113, 114).

Ще більш складною є хірургічна ситуація, коли пухлина голівки підшлункової залози захоплює шлунок і праву половину ободової кишки. Виникає необхідність панкреатодуоденальної резекції в поєднанні з гастректомією і резекцією ободової

кишки. Відновний етап у цьому разі ми рекомендуємо виконувати з використанням ілеоцекального сегменту кишківника (рис. 115, 116).

У разі комбінації панкреатодуоденальної резекції з субтотальною дистальною резекцією шлунку та ободової кишки можливий і більш традиційний варіант оперативного втручання з формуванням товсто-товстокишкового анастомозу (рис. 117).

На думку Патютко Ю. І. та співавт. (2016), розширення об'ємів оперативного втручання не завжди є виправданим та не є єдиним засобом, що дозволяє досягнути максимального радикалізму, а в деяких випадках суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Разом з тим автори наголошують, що виконуючи органозберігаючі операції у хворих на злоякісні пухлини підшлункової залози, зокрема медіанні (корпоральні) резекції органу, треба враховувати деякі вимоги, які найбільш чітко сформовані С. Іасоно та співавт. (2007). Серед них найбільш значущими є досягнення гістологічно чистого (R0) краю резекції та розмір хвоста підшлункової залози, що залишається, не менше 5 см.

Разом з тим ми вважаємо, що збереження дистальної кукси підшлункової залози доцільне при невеликих пухлинах її тіла та високому ризику розвитку ендокринних ускладнень після видалення більше ніж $\frac{3}{4}$ органу. В інших випадках ми, як і більшість хірургів, віддаємо перевагу виконанню RAMPS.

Тому при локальних інвазіях пухлин тіла підшлункової залози у шлунок вважаємо можливим використання двох варіантів операцій:

1) виконання одного з варіантів RAMPS (частіше - передньої) у поєднанні з резекцією шлунку або гастректомією;

2) медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з резекцією шлунку або гастректомією в обраних випадках (рис. 118, 119, 120).

В залежності від анатомічних умов, які виникають після медіанної (корпоральної) резекції підшлункової залози та повного видалення шлунку або його резекції, можливий інший варіант відновлення травного тракту (рис. 121, 122).

Принциповими етапами такої відновної операції є зашивання кукс дванадцятипалої кишки та проксимальної частини підшлункової залози з окремим прошиванням Вірсунгової протоки.

Тонку кишку роз'єднують по брижі на відстані 30-40 см із збереженням кровопостачання її кінців, ізоперистальтичний сегмент якої використовують для формування езофагоентеро- або гастроентероанастомозу, а антиперистальтичний сегмент – для панкреатоентероанастомозування. Міжкишковий браунівський анастомоз відновлює пасаж їжі, жовчі та панкреатичного соку по

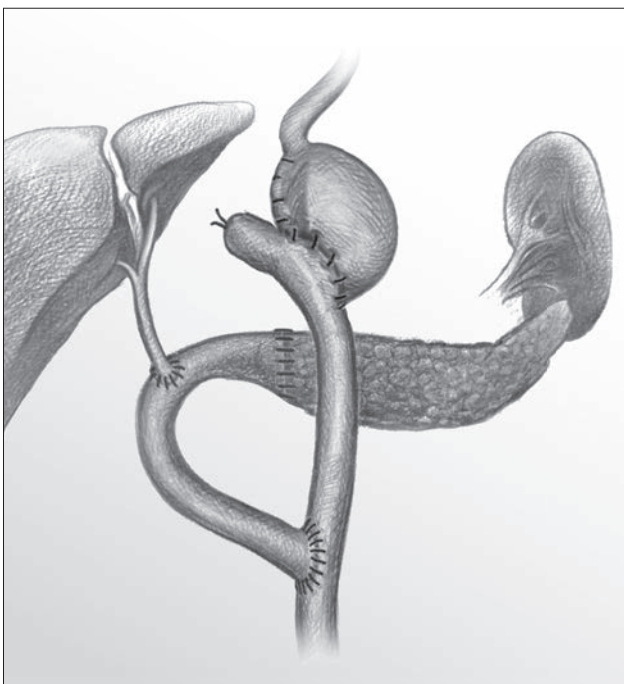


Рис. 111. Панкреатодуоденальна резекція у поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку і гастроентероанастомозом за Ру.

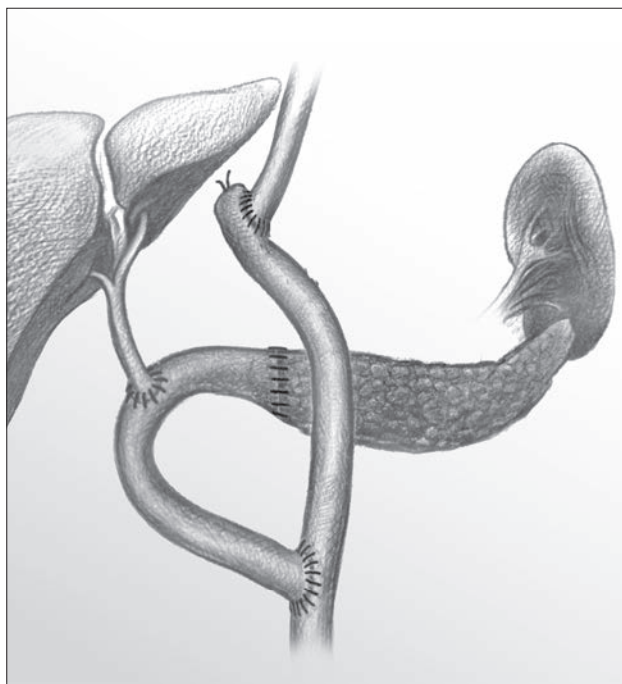


Рис. 112. Комбінована панкреатодуоденальна резекція з гастректомією з формуванням езофагоентероанастомозу за Ру.

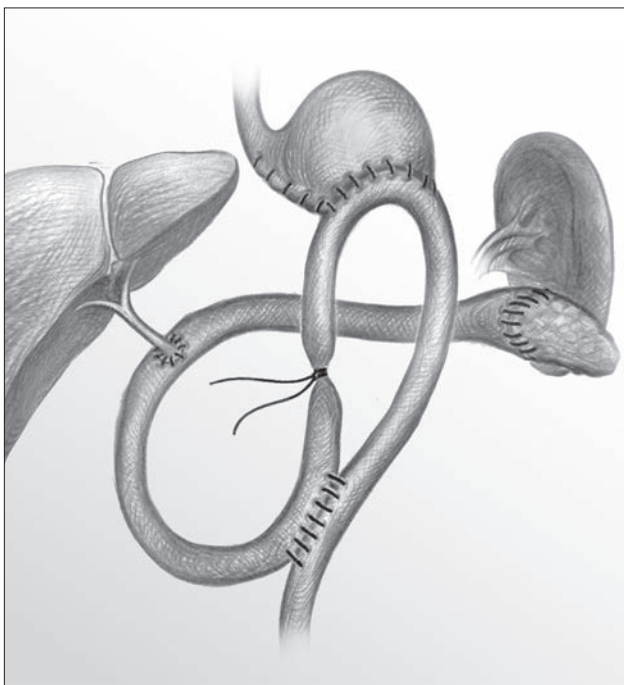


Рис. 113. Панкреатодуоденальна резекція в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку і гастроентероанастомозом на довгій петлі з міжкишковим анастомозом бік в бік та заглушкою привідної петлі.

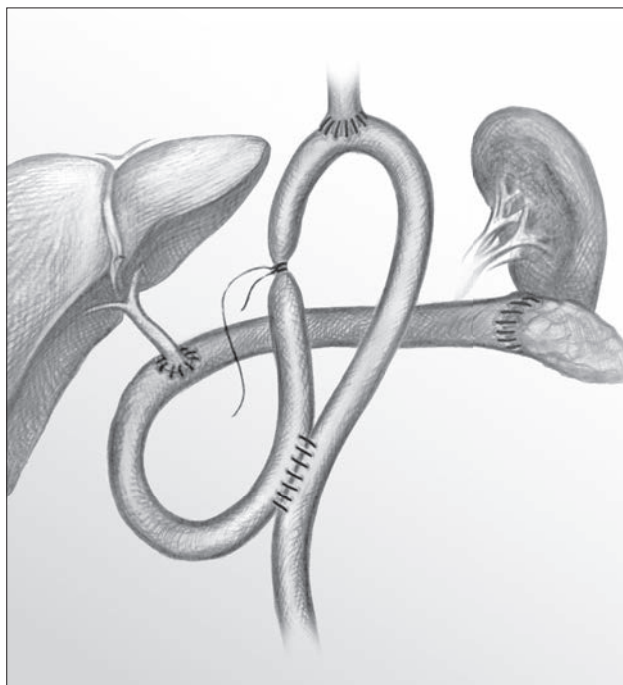


Рис. 114. Комбінована панкреатодуоденальна резекція з гастректомією та езофагоентероанастомозом на довгій петлі з міжкишковим анастомозом і заглушкою привідної петлі.

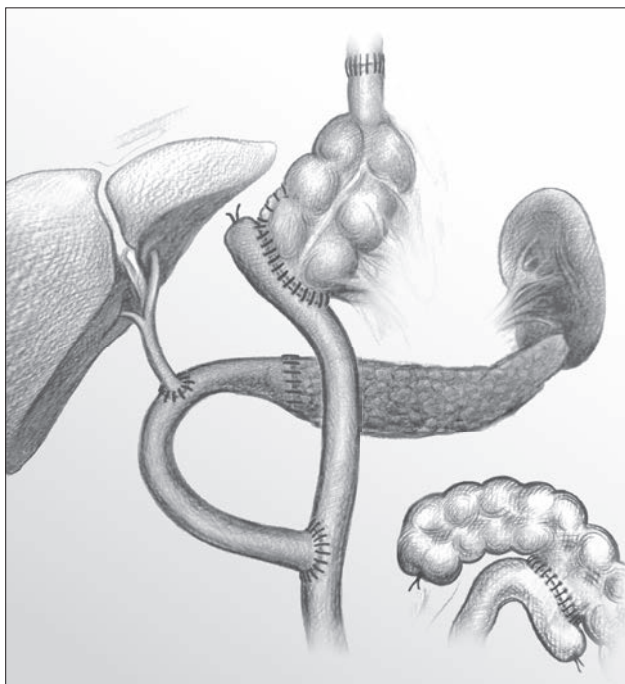


Рис. 115. Панкреатодуоденальна резекція у поєднанні з гастректомією та резекцією правої половини ободової кишки. Заміщення шлунку ілеоцекальним сегментом кишкового тракту (сформовані езофагодуоденальна та цекоентероанастомози) та відновлення травного тракту ілеотрансверзоанастомозуванням.

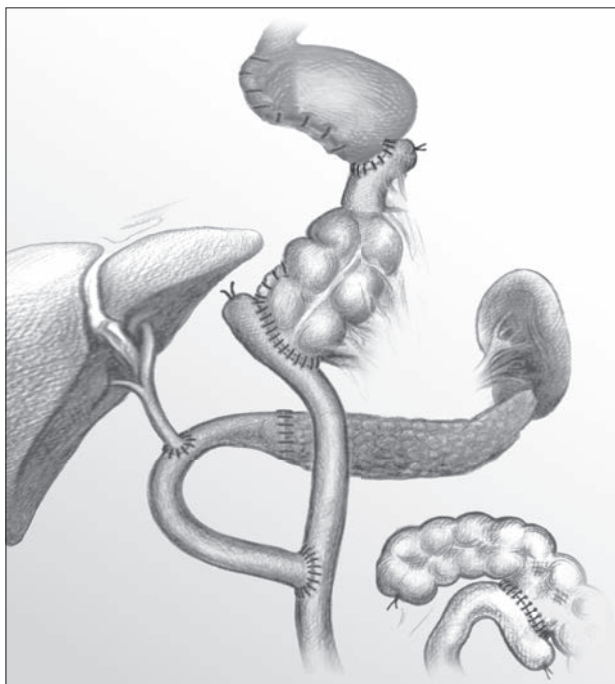


Рис. 116. Панкреатодуоденальна резекція в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку та резекцією правої половини ободової кишки. Заміщення дистального відділу шлунку ілеоцекальним сегментом кишкового тракту та ілеотрансверзоанастомозуванням.

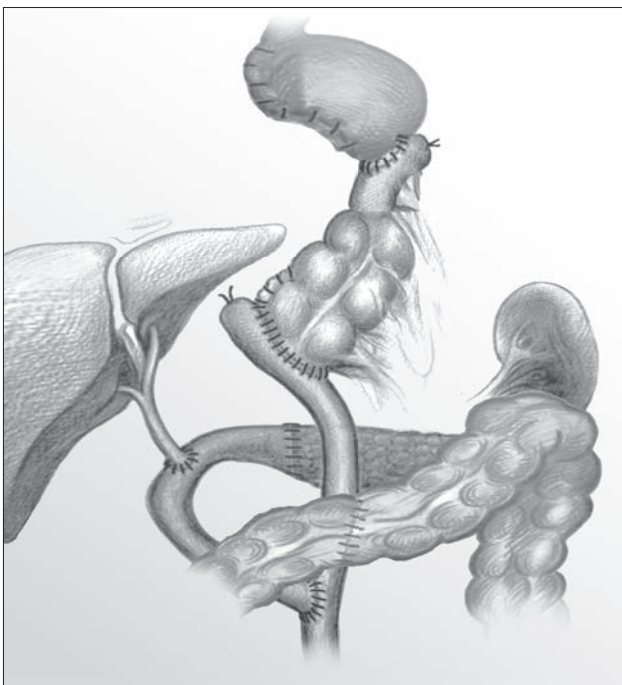


Рис. 117. Панкреатодуоденальна резекція в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку та одночасною резекцією поперечно-ободової кишки з формуванням товсто-товстокишкового анастомозу.

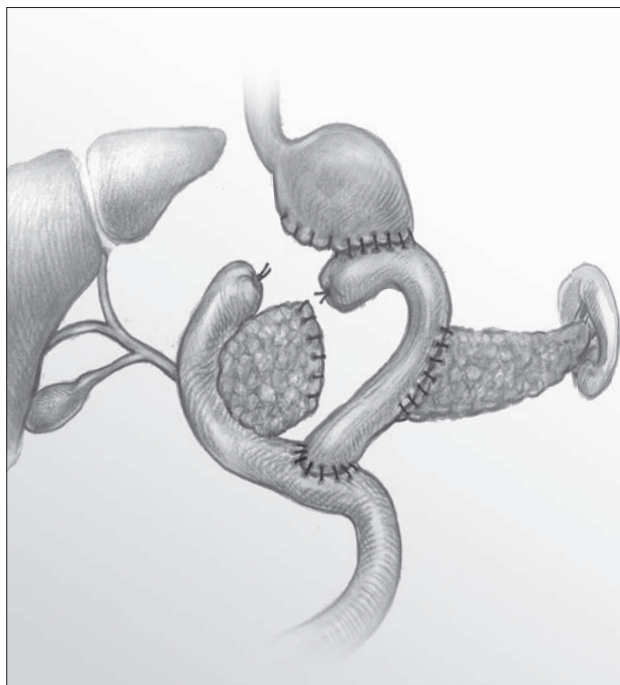


Рис. 118. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку.

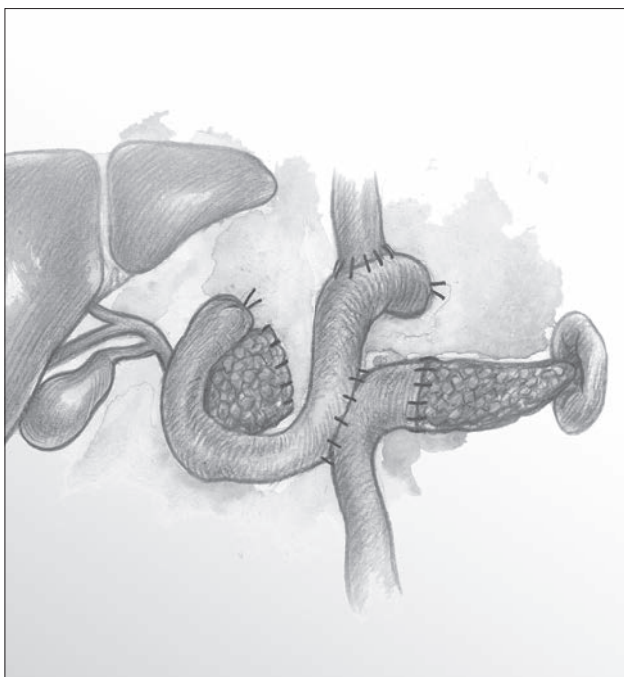


Рис. 119. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з гастректомією з реконструкцією на розщепленій петлі тонкої кишки (за власною методикою).

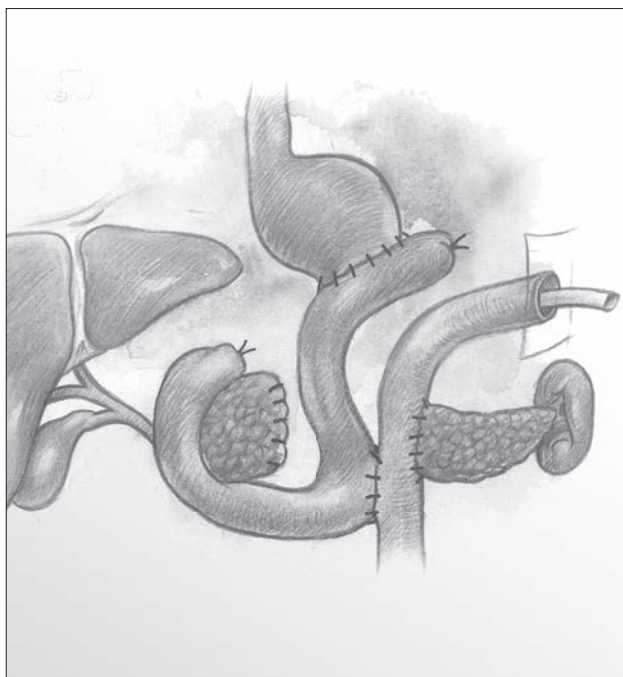


Рис. 120. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку з реконструкцією на розщепленій (за власною методикою) петлі тонкої кишки.

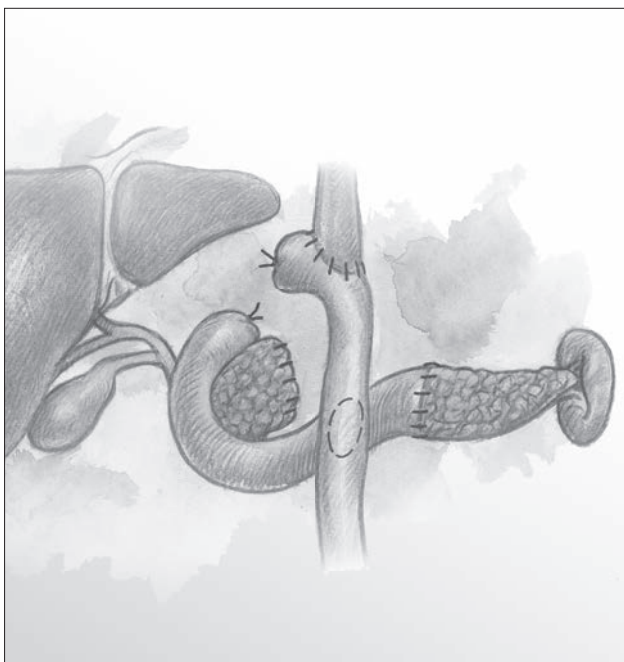


Рис. 121. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з гастректомією. Проксимальна кулка підшлункової залози та дванадцятипала кишка зашиті. Тонка кишка мобілізована за методикою клініки, сформовано антиперистальтичний панкреатоеюноанастомоз та ізоперистальтичний езофагointероанастомоз із міжкишковим браунівським співвустям.

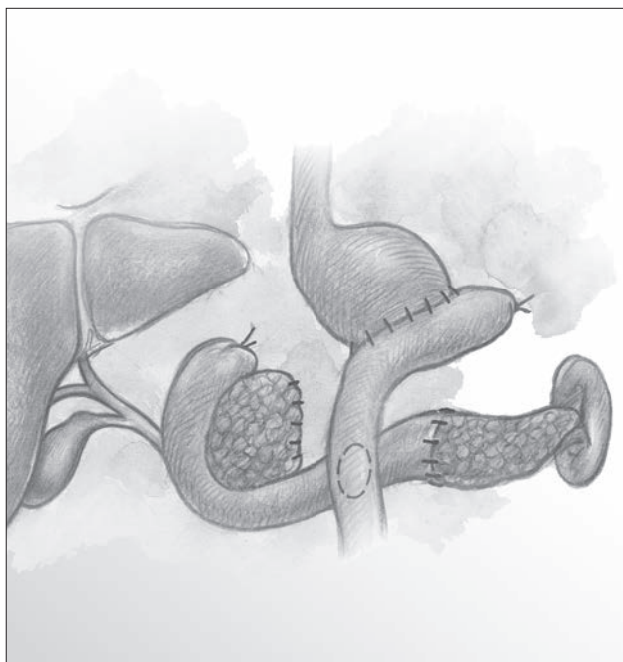


Рис. 122. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку. Проксимальна кулка підшлункової залози та дванадцятипала кишка зашиті. Після мобілізації тонкої кишки за методикою клініки сформовано панкреатоеюноанастомоз та гастроентероанастомоз із міжкишковим браунівським співвустям.

травному тракту. Антиперистальтичний сегмент тонкої кишки у такому варіанті анастомозування є повністю виключеним із стравотоку. Аналогічна методика відновлення шлунково-кишкового тракту може бути використана при корпоральній резекції підшлункової залози у поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку.

У випадках великих пухлин дистальних відділів (тіла та хвоста) підшлункової залози зі значним локальним розповсюдженням на додаток до **RAMPS**, за необхідності, видаляють інші органи, залучені у злоякісний процес: ліву нирку, селезінковий кут ободової кишки, поперечно-ободову кишку та/або ліву половину товстої кишки. До резекції ободової кишки у різних її відділах також вдаються при пухлинній інвазії у брижу товстої кишки.

У переважній більшості пацієнтів технічно правильне анастомозування товстої кишки не викликає ускладнень. Проте, значний обсяг оперативного втручання, наявність інших анастомозів (гастроентеро- або езофагоентероанастомозу, панкреатоєюноанастомозу та міжкишкового співвустя), а також кукс дванадцятипалої кишки та проксимальної частини підшлункової залози, виснаженість хворих з анемією та білковим дефіцитом, іноді ішемізація ободової кишки в зоні мобілізації, деколи механічний натяг зшиваємих сегментів товстої кишки створюють передумови до розвитку неспроможності товстокишкового з'єднання. У таких випадках необхідно відмовитися від одномоментної резекції товстої кишки на користь обструктивної з можливим відновленням цілісності товстої кишки через 3-6 місяців після первинної операції.

Таким чином, у випадках місцеворозповсюджених злоякісних пухлин підшлункової залози

хірургічна тактика має бути суворо індивідуалізована. Передопераційне планування повинно враховувати не тільки розповсюдженість пухлини та залучення сусідніх органів та структур, але й загальний стан пацієнта, наявність ускладнень пухлинного процесу, а також переносимість майбутнього хірургічного втручання. На передопераційному етапі у цих хворих найбільш серйозну увагу треба надати корекції порушень гомеостазу та підготовці до попередньої операції. Разом з тим не меншу увагу треба приділяти і своєчасній післяопераційній корекції будь-яких найменших порушень функціонування організму, включаючи нормалізацію водно-електролітного та кислотно-лужного балансу, корекцію анемії та аліментарного статусу та інше. Особливу увагу треба приділяти вчасній профілактиці та корекції післяопераційних хірургічних ускладнень, зокрема розвитку дигестивних та панкреатичних нориць, арозивної кровотечі, для чого можуть бути застосовані як консервативні заходи, так і малоінвазивні та повторні відкриті хірургічні втручання, включаючи видалення залишеної панкреатичної кукси (при панкреатодуоденальній або медіанній резекціях підшлункової залози), створення артіфіціальної ілео-/ колостоми при неспроможності товстокишкового анастомозу та інше.

Разом з тим комплексний підхід до лікування цих хворих з активною участю не тільки хірургів-онкологів, але й анестезіологів протягом всього терміну лікування пацієнтів дозволяє домогтися сприятливих показників післяопераційних ускладнень та летальності, а також безрецидивної та загальної виживаності, навіть при значному місцевому розповсюдженні злоякісних пухлин підшлункової залози.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Злоякісні пухлини периапулярної зони, так само як і рак дистальних відділів підшлункової залози мають несприятливий перебіг. Німий перебіг, агресивне зростання пухлин, здатність до лімфосудинної інвазії, периневральне поширення пухлини призводять до виявлення захворювання на пізніх стадіях, коли найчастіше вже є віддалені метастази. Ці фактори обумовлюють низьку резектабельність при пухлинах зазначеної локалізації. Ці ж фактори призводять до низької п'ятирічної виживаності, короткої безрецидивної виживаності, що не дозволяє визнати результати лікування пацієнтів зазначених груп задовільними.

Локальне розповсюдження пухлини, пухлинне ураження лімфатичних колекторів, чистота краю резекції (R0) є основними факторами прогнозу

у даних пацієнтів. До інших факторів можна віднести генетичні та імуногістохімічні особливості пухлини, вік пацієнтів, тривалість операції і обсяг інтраопераційної крововтрати, які також є значущими факторами прогнозу.

Панкреатодуоденальна резекція є стандартним хірургічним втручанням, що дозволяє розраховувати на прийнятні віддалені результати при злоякісних пухлинах периапулярної зони. Судинна інвазія в даний час не є фактором нерезектабельності, особливо при інвазії вен басейну портокавального конfluence. Разом з тим відношення до резекцій артеріальних судин залишається стриманим. Розширення обсягу лімфодисекції також достовірно не призводить до поліпшення результатів лікування хворих.

Дистальна резекція підшлункової залози в даний час не розглядається в якості радикального хірургічного втручання при раку лівої половини підшлункової залози, оскільки не задовольняє вимогам онкологічних стандартів. Операціями вибору при раку тіла або хвоста підшлункової залози є передня або задня **RAMPS**, вибір якої залежить від розповсюдженості пухлини в органі та заочеревинній клітковині.

Вдосконалення хірургічної техніки та інструментарію, шовного матеріалу, анестезіологічного супроводу операцій дозволили значно знизити післяопераційну летальність після виконання панкреатодуоденальної резекції, а також **RAMPS**, яка у великих панкреатологічних центрах лишається на рівні 0-5%. Разом з тим, кількість післяопераційних ускладнень при виконанні зазначених втручань залишається, як і раніше, високою, досягаючи 50-70%. Одним з найбільш драматичних ускладнень є неспроможність панкреатодигестивного анастомозу, а також кукси підшлункової залози з формуванням панкреатичної нориці. Вдосконалення техніки обробки кукси підшлункової залози, індивідуалізація хірургічної тактики, використання якісного шовного матеріалу, ретельна і акуратна техніка оперування є важливими чинниками зниження частоти інтра- та післяопераційних ускладнень.

Вважаємо справедливим той факт, що хірург, який виконує резекційні втручання на підшлунковій залозі повинен володіти кількома методами обробки панкреатичної кукси, вибір якого повинен бути визначений конкретною хірургічною ситуацією.

Деякі хірурги для виконання реконструктивного етапу після панкреатодуоденальної резекції у хворих з непухлинними захворюваннями підшлункової залози використовують жовчний міхур із збереженням його кровопостачання. Передумовою для такого типу операцій є те, що, при наявності механічної жовтяниці, жовчний міхур суттєво збільшується у розмірах та у більшості пацієнтів кровопостається за рахунок розгалуженої сітки міхурових артерій та вен. Ретельне його виділення із застосуванням прецизійної коагуляційної техніки не супроводжується порушенням його кровопостачання. При цьому в переважній більшості випадків у хворих з непухлинними захворюваннями підшлункової залози порушення прохідності міхурової протоки не відзначається.

Ми поділяємо думку авторів щодо можливості використання жовчного міхура в окремих випадках для створення холецистопанкреатоанастомозу, який формується в області дна жовчного міхура. При достатній прохідності міхурової протоки в подальшому формується співвуста між нею та тонкою кишкою, яку переміщено в ретромезентеріальну позицію для формування дуоденоентероанастомозу «кінець в кінець» для відновлення

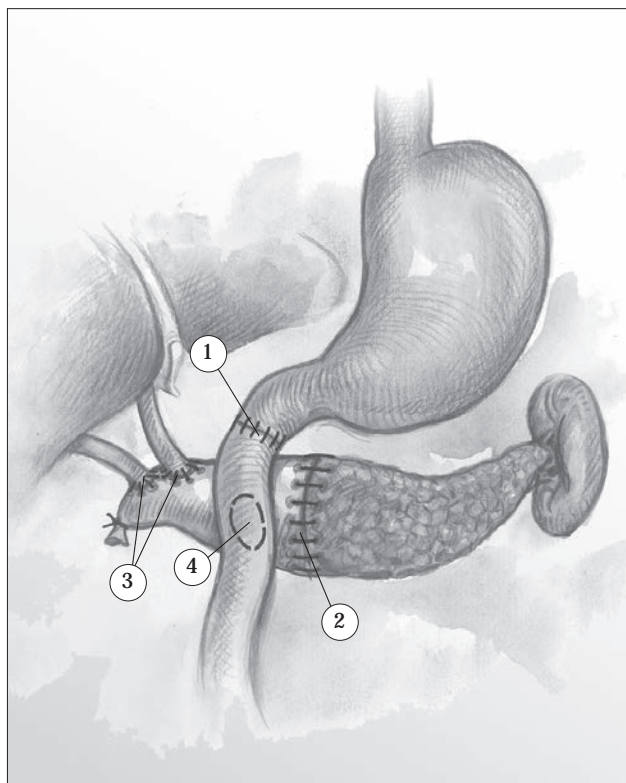


Рис. 191. Реконструкція травного тракту після панкреатодуоденальної резекції та резекції гепатикохоледоху з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані дуоденоентероанастомоз (1), холецистопанкреатоанастомоз (2), бігепатикохолецистоанастомоз (3) та холецистоентероанастомоз (4) на єдиній петлі тонкої кишки

нормального пасажу їжі. При недостатній прохідності міхурової протоки додатково формуються гепатикохолецистоанастомоз та холецистоентероанастомоз «бік в бік». При цьому спосіб формування білодигестивного анастомозу залежить від рівня перетину загальної жовчної протоки: а) холецистоентероанастомоз (при пересіченні холедоху в дистальній його частині); б) гепатикохолецистоентероанастомоз (при перетинанні гепатикохоледоху вище рівня впадіння міхурової протоки); в) бігепатикохолецистоентероанастомоз (при пересіченні загальної печінкової протоки на рівні конfluence).

Кукса міхурової протоки у разі її пересічення може бути використана для дренивання головної панкреатичної протоки або загальної жовчної та дольових жовчних проток через жовчний міхур, як це зображено на рисунках у атласі.

В цілому використання такої методики значно прискорює виконання реконструктивного етапу операції, але слід зазначити і «слабкі місця» такого типу операцій. По-перше, кровопостачання жовчного міхура здійснюється лише за рахунок міхурової артерії, що може привести до ішемії останнього при його переміщенні, а, по-друге, необхідність формування трьох анастомозів

безпосередньо з жовчним міхуром (з підшлунковою залозою, жовчною протокою та тонкою кишкою). Разом з тим, якщо врахувати можливість прецизійного формування холецистопанкреатоанастомозу за типом «протока-слизова» з дренуванням головної панкреатичної протоки, а також прецизійне формування анастомозу між жовчним міхуром та жовчними протоками однорядним швом та формування двохрядного холецистоентероанастомозу з використанням сучасного атравматичного матеріалу, така реконструкція може бути оптимальною. Невеликий досвід використання жовчного міхура для реконструктивного етапу панкреатодуоденальних резекцій потребує накопичення фактичних даних з наступним аналізом результатів та вироблення більш чітких показань та рекомендацій щодо використання подібної методики.

З метою спрощення реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції нами була відпрацьована та впроваджена в клінічну практику методика протезування видаленої дванадцятипалої кишки тонкою кишкою, що відповідає анатомо-фізіологічному відновленню травного каналу. Мобілізовану тонку кишку проводять в ретромезентеріальну позицію та формують дуоденоентероанастомоз «кінець в кінець», панкреатоентероанастомоз «кінець в бік» за типом «протока-слизова». Нижче панкреатоєюноанастомозу на протилежному боці цієї ж петлі тонкої кишки формують гепатикоєюноанастомоз «кінець в бік». Через куксу міхурової протоки або через гепатикус проводять декомпресійний дренаж через тонку кишку в головну панкреатичну протоку. Така методика дозволяє значно скоротити час операції, є менш травматичною та дозволяє зменшити кількість ускладнень у порівнянні зі стандартною технікою панкреатодуоденальних резекцій (рис. 62, 63 в атласі).

Використання різних типів реконструкції після панкреатодуоденальної резекції дозволяє стверджувати, що оперативне втручання повинне бути індивідуалізованим, відповідно до клінічної ситуації, а хірург, що виконує операції подібного типу, має бути здатен виконати оптимальне втручання в конкретній ситуації.

Розвиток хірургічної техніки призвів до розробки лапароскопічних методів панкреатодуоденальної резекції та **RAMPS**, включаючи виконання розширених та комбінованих втручань з резекцією та реконструкцією судин. Знижуючи травматичність втручання для пацієнта, операції з лапароскопічного доступу є викликом для оперуючого хірурга. Складність резекційного етапу при подібному доступі поєднується з ще більшою складністю реконструктивного етапу, особливо при формуванні панкреатодигестивного і білодигестивного анастомозів. Тому лапароскопічні втручання повинен виконувати хірург з великим досвідом традиційних резекційних втручань на

підшлунковій залозі, а також значним досвідом лапароскопічних втручань.

Недоліків лапароскопічних втручань багато в чому позбавлені робот-асистовані втручання. Однак дороговизна як самого роботизованого комплексу, так і витратних матеріалів обумовлює можливість виконання подібних втручань лише в обраних центрах з гарним матеріальним забезпеченням. Крім того, в даний час в світі відбувається накопичення досвіду виконання подібних втручань при раку підшлункової залози і периампулярної зони, що тільки дозволить у майбутньому виявити переваги та недоліки даної технології. Тому втручання з традиційного доступу при пухлинах зазначеної локалізації є пріоритетними в більшості клінік.

Хірургічний метод є основним у програмі лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями підшлункової залози і периампулярної зони. Однак, покращення результатів лікування, що виявляється у збільшенні 5-річної і безрецидивної виживаності, пов'язано з комплексним підходом до лікування. Ад'ювантна хіміопроменева терапія дозволяє поліпшити результати лікування як резектабельних, так і гранично резектабельних пухлин периампулярної зони і раку підшлункової залози. Схеми на основі гемцитабіна є кращими у порівнянні зі схемами на основі 5-фторурацилу при лікуванні злоякісних пухлин зазначених локалізацій.

Ефективність неoad'ювантної хіміопроменевої терапії в даний час є спірною. Більшість досліджень показують відсутність підвищення безрецидивної і загальної виживаності, проте в ряді випадків дозволяють підвищити резектабельність при місцевому розповсюдженні пухлин і домогтися чистого краю (R0) резекції.

Перспективними напрямками, що дозволяють сподіватися на поліпшення результатів лікування пацієнтів з периампулярними пухлинами і раком підшлункової залози, є дослідження ефективності таргетної і генної терапії.

Таким чином, проблема лікування раку підшлункової залози і периампулярної зони ще далека від остаточного вирішення. Проведені в останні десятиліття дослідження лише незначно дозволили поліпшити результати лікування даної категорії пацієнтів, що потребує подальшого вдосконалення як хірургічних, так і медикаментозних та променевих методів лікування. Прихований у більшості випадків перебіг при пухлинах вказаної локалізації (за винятком раку великого дуоденального сосочка) вимагає онкологічної настороженості лікарів, виявлення груп ризику, що також дозволить поліпшити результати лікування. Удосконалення техніки хірургічного втручання, способів обробки панкреатичної кукси дозволить знизити кількість післяопераційних ускладнень і поліпшити економічну ефективність лікування хворих.

1. Барванян Г.М. Оптимизация хирургического лечения объемных образований головки поджелудочной железы / Г. М. Барванян // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т.9, N.2. – С. 155-161.
2. Быков М. И. Пути улучшения результатов эндоскопических чреспапиллярных вмешательств у больных с дистальной обструкцией желчевыводящих протоков: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.17 / Быков Михаил Ильич. – К., 2015. – 356 с.
3. Выбор метода наложения панкреатодигестивного анастомоза при панкреатодуоденальных резекциях / Б. С. Запорожченко, В. Н. Качанов, О. Б. Зубков [и соавт.] // Шпитальна хірургія. – 2013. – N1. – С. 103-106.
4. Двухэтапная обработка культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции / М. В. Данилов, В. П. Глабай, А. В. Кустов [и соавт.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т.3, N.2. – С. 51-58.
5. Еремеев А.Г. Способ формирования инвагинационного панкреатоеюноанастомоза / А. Г. Еремеев, С. Г. Попов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – N.4. – С. 62 – 65.
6. Жвйтиашвили И. Д. Выбор и особенности формирования панкреатодигестивного соустья при проксимальных резекциях поджелудочной железы: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец 14.01.17 «Хирургия» / И. Д. Жвйтиашвили. – Смоленск, 2014. – 21 с.
7. Котельникова Л. П. Способ формирования инвагинационного панкреатоеюноанастомоза / Л. П. Котельникова, И. Г. Бурнишев, П. Л. Кудрявцев [и соавт.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. XXXI, N2. – С. 25-29.
8. Кочиашвили В. И. Атлас хирургических вмешательств на желчных путях. – М.: Медицина, 1971. – 208 с.
9. Кучин Д. М. Выбор оптимального способа формирования панкреатодигестивного анастомоза при гастропанкреатодуоденальной резекции: дис. кандидата мед. наук : 14.01.17 / Кучин Денис Михайлович. – М., 2017. – 101 с.
10. Назиров Ф. Г. Сравнительный анализ результатов использования различных видов панкреатодигестивного анастомоза при радикальной операции у больных с периапулярными опухолями / Ф. Г. Назиров, А. В. Девятов, М. М. Акбаров // Український журнал хірургії. – 2013. – N.3(22). – С. 121-128.
11. Непосредственные результаты модифицированной операции Appleby: собственный опыт и литературные данные / В. И. Егоров, Р. В. Петров, Н. С. Старостина [и соавт.] // Gastroenterology. – 2016. – N. 1 (118). – С.94-99.
12. Новый способ формирования панкреатоеюнального анастомоза после панкреатодуоденальной резекции / К. Г. Холоденин, В. А. Соловьёв, А. Г. Захаров [и соавт.] // Медицинский альманах. – 2011. – N. 2(15). – С. 99-102.
13. Патютко Ю. И. Органосохраняющие анатомические вмешательства при опухолевых поражениях поджелудочной железы / Ю. И. Патютко, Н. Е. Кудашкин, А. Г. Котельников // Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии: науч.-практ. конф. с междунар. участ., 28-29 ноября 2016 г.: тезисы докл. – М., 2016. – 4 с. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/section3/Patyutko.pdf> (электронный ресурс)
14. Рогаль М. Л. Концепт-левой панкреатоэнтероанастомоз при панкреатодуоденальной резекции / М. Л. Рогаль, П. А. Ярцев, А. В. Водясов // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т.19, N2. – С. 14-18.
15. Северцев А. Н. Дистальная резекция en bloc поджелудочной железы и общей печеночной артерии: «модифицированная операция Appleby» (новое в хирургии) / А. Н. Северцев // Доказательная Гастроэнтерология – 2013. – N. 3. – С. 3 – 8.
16. Солоднина Е. Н. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике хирургических заболеваний органов панкреатобилиарной зоны : дис. ... доктора мед. наук: 14.01.17 / Солоднина Елена Николаевна. – М., 2016. – 316 с.
17. Сравнительная оценка способов панкреатоеюноанастомоза и частота развития послеоперационного панкреатита при панкреатодуоденальной резекции / Н. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов, И. В. Тесленко [и соавт.] // Харківська хірургічна

- школа. – 2015. – N. 3(72). – С. 26-30.
18. Тавобиллов М. М. Гибридные технологии хирургического лечения рака головки поджелудочной железы : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец 14.01.17 «Хирургия», 14.01.12 «Онкология» / М. М. Тавобиллов. – М., 2017. – 43 с.
 19. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma / L. A. Orci, J. Meyer, C. Combescure [et al.] // HPB. – 2015. – N.17. – P.565–572.
 20. A Modification of Radical Antegrade Modular Pancreatospelenectomy for Adenocarcinoma of the Left Pancreas: Significance of En Bloc Resection Including the Anterior Renal Fascia / H. Kitagawa, H. Tajima, H. Nakagawara [et al.] // World J Surg. – 2014. – N.38. – P.2448-2454.
 21. A nomogram for predicting the probability of recurrence in patients with carcinomas located in the ampulla of Vater / K.-H. Liu, C.-H. Hsu, J.-T. Hsu [et al.] // Journal of Cancer. – 2017. – N. 8(3). P. 425-433.
 22. A retrospective study of ampullary adenocarcinomas: overall survival and responsiveness to fluoropyrimidinebased chemotherapy / Z.-Q. Jiang, G. Varadhachary, X. Wang [et al.] // Annals of Oncology. – 2013. – N.24. – P. 2349-2353.
 23. A Review of Techniques for Closure of the Pancreatic Remnant following Distal Pancreatectomy / D. Kollar, T. Huszar, Z. Poharnok [et al.] // Dig Surg. – 2016. – N.33. – P.320-328.
 24. A systematic review of the role of periadventitial dissection of the superior mesenteric artery in affecting margin status after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma / J. R. Butler, S. A. Ahmad, M. H. Katz [et al.] // HPB. – 2016. – N.18. – P.305-311.
 25. Adjuvant surgery for advanced extrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Oshiro, K. Takahashi, R. Sasaki [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – N. 19(40). – P. 6934-6938.
 26. Akerberg D. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas / D. Akerberg, D. Ansari, R. Andersson // World J Gastroenterol. – 2016. – N. 22(28). – P. 6424-6433.
 27. Alliance for clinical trials in oncology (ALLIANCE) trial A021501: preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas / M. H. G. Katz, F.-S. Ou, J. M. Herman [et al.] // BMC Cancer. – 2017. – N.17. – P. 505-512.
 28. Ampullary cancer of intestinal origin and duodenal cancer - a logical clinical and therapeutic subgroup in periampullary cancer / M. D. Chandrasegaram, A. J. Gill, J. Samra [et al.] // World J Gastrointest Oncol. – 2017. – N. 9(10). – P. 407-415.
 29. An easier method for performing a pancreaticojejunostomy for the soft pancreas using a fast-absorbable suture / K. Hakamada, S. Narumi, Y. Toyoki [et al.] // World J Gastroenterol. – 2008. – N. 14(7). – P. 1091-1096.
 30. An easy and secure pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: transpancreatic suture with a buttress method through an anterior gastrotomy / T. H. Hong, Y. C. Youn, Y. K. You [et al.] // J Korean Surg Soc. – 2011. – N. 81. – P. 332-338.
 31. Analysis of closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic Resection / U. Lorenz, M. Maier, U. Steger [et al.] // HPB. – 2007. – N.9. – P.302-307.
 32. Appleby L. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma / L. Appleby // Cancer. – 1953. – V.6. – P. 704-707.
 33. Application of “Papillary-Like Main Pancreatic Duct Invaginated” Pancreaticojejunostomy for Normal Soft Pancreas Cases / B. Zhang, J. Xu, C. Liu [et al.] // Scientific reports. – 2013. – N. 3. – P. 2068-2072.
 34. Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection / U. F. Wellner, F. Makowiec, O. Sick [et al.] // World J Gastrointest Surg. – 2012. – N. 4(5). – P. 114-120.
 35. Askew J. Review of the investigation and surgical management of resectable ampullary adenocarcinoma / J. Askew, S. Connor // HPB. – 2013. – N. 15. – P. 829–838.
 36. Beyond the Whipple Operation: Radical Resections for Cancers of the Head of the Pancreas / H. F. Schoellhammer, B. S. Goldner, J. Kim [et al.] // Indian J Surg Oncol. – 2015. – N. 6(1). – P. 41–46.
 37. Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations / L.Marcano-Bonilla, E.A. Mohamed, T. Mounajjed [et al.] // Chin Clin Oncol. – 2016. – V.5, N.5. – P. 61 – 92.
 38. Binding pancreaticojejunostomy – a safe and reliable anastomosis procedure / S. Y. Peng, J. W. Wang, J. T. li [et al.] // HPB. – 2004. – V.6, N.3. – P. 154-160.
 39. Bovine Serum Albumin-Glutaraldehyde Sealed Fish-Mouth Closure of the Pancreatic Remnant during Distal Pancreatectomy / F. Klein, I. M. Sauer, J. Pratschke [et al.] // HPB Surgery. – 2017. - Volume 2017, Article ID 9747421, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9747421> (електронний ресурс).

40. Celiac Axis Resection with Distal Pancreatectomy (Modified Appleby Procedure) Allows for R0 Resection of Pancreatic Body and Tail Mass Following Neoadjuvant Therapy: Case Report and Literature Review / M. Morris, T. Price, Z. Callahan [et al.] // *Journal of Pancreatic Cancer*. – 2016. – N. 2.1. – P. 53-57.
41. Chawla T. Pancreaticogastrostomy – an alternate for dealing with pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy – experience from a tertiary care center of Pakistan / T. Chawla, H. Bari, S. Effendi // *J Pak Med Assoc*. – 2017. – V. 67, N. 10. – P. 1621-1624.
42. Cholangiocarcinoma. A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors / A. Nakeeb, H. A. Pitt, T. A. Sohn [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 1996. – V. 224, N. 4. – P. 463-475.
43. Chun Y. S. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers / Y. S. Chun, T. M. Pawlik, J.-N. Vauthey // *Ann Surg Oncol*. – 2018. – N. 25. – P.845–847.
44. Classification and techniques of en bloc venous reconstruction for pancreaticoduodenectomy / F. Alemi, F. G. Rocha, W. S. Helton // *HPB*. – 2016. – N.18. – P. 827-834.
45. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma /B. Blechacz, M. Komuta, T. Roskams [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – N. 8(9). – P. 512-522.
46. Comparing the cost-effectiveness of FOLFIRINOX, nab-paclitaxel plus gemcitabine, gemcitabine and S-1 for the treatment of metastatic pancreatic cancer / M. Kuri-moto, M. Kimura, E. Usami [et al.] // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2017. – N. 7. – P. 125-130.
47. Comparison of Incidence of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma - Focus on East and South-eastern Asia / H.-R. Shin, J.-K. Oh, E. Masuyer [et al.] // *Asian Pacific J Cancer Prev*. – 2010. – N. 11. – P. 1159-1166.
48. Continuous suture of the pancreatic stump and Braun enteroenterostomy in pancreaticoduodenectomy / H.-B. Meng, B. Zhou, F. Wu [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2015. – N. 21(9). – P.2731-2738.
49. Curative resection of carcinoma of the ampulla of Vater with lymphnode metastases around the abdominal aorta after chemotherapy: A case report / W. Fujii, K. Hayashi, S. Yamada [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2016. – N.28. – P. 274–278.
50. Current strategies in the therapeutic approach for adenocarcinoma of the ampulla of Vater / B. Gaspar, M. Beuran, S. Paun [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2013. – V. 6, N.3. – P.260-265.
51. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma / S.-M. Hong, T. M. Pawlik, H. J. Cho // *Surgery*. – 2009. – N. 146(2). – P. 250–257.
52. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis / Q. Meng, S. Shi, C. Liang [et al.] // *Onco-Targets and Therapy*. – 2017. – N.10. – P.4591-4598.
53. Differential Expression of E-Cadherin, β -Catenin, and S100A4 in Intestinal Type and Nonintestinal Type Ampulla of Vater Cancers / R. Sung, L. Kang, J.-H. Han [et al.] // *Gut and Liver*. 2014. – V. 8, N.1. – P. 94-101.
54. Distal bile duct carcinomas and pancreatic ductal adenocarcinomas: postulating a common tumor entity / R. B. Schmuck, C. V. de Carvalho-Fischer, C. Neumann [et al.] // *Cancer Med*. – 2016. N. 5(1). – P. 88-99.
55. Distal pancreatectomy with celiac axis resection for pancreatic body and tail cancer invading celiac axis / H. Ham, S. G. Kim, H. J. Kwon [et al.] // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2015. – N. 89(4). – P. 167-175.
56. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Gong, R. Ma, J. Gong [et al.] // *Medicine*. – 2016. – V. 95, N. 10. – P. 1-11.
57. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: Long-term Results / S. Hirano, S. Kondo, T. Hara [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – V. 246, N. 1. – P. 46-51.
58. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for pancreatic body-tail cancer: Is it justified? / Y.-M. Zhou, X.-F. Zhang, X.-D. Li [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2014. – N. 20. – P.1-5.
59. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine-based regimen / C. Yoo, J. Kang, K.-P. Kim [et al.] // *Onco-target*. – 2017. – V. 8, N. 28. – P. 46337-46347.
60. Efficacy of Endoscopic Ultrasonography in Evaluation of Undetermined Etiology of Common Bile Duct Dilatation on Abdominal Ultrasonography / R. Sotoudehmanesh, N. Nejati, M. Farsinejad [et al.] // *Middle East Journal of Digestive Diseases*. – 2016. – V. 8, N. 4. – P. 267-272.
61. Endoscopic ampullectomy: a technical review / J. Espinel, E. Pinedo, V. Ojeda

- [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2016. – V. 108, N. 5. – P. 271-278.
62. Epidemiology of pancreatic adenocarcinoma / P. K. Simoes, S. H. Olson, A. Saldia [et al.] // *Chin Clin Oncol.* – 2017. – N. 6(3). – P. 24-32.
 63. Evaluation of extra capsular lymph node involvement in patients with extra-hepatic bile duct cancer / T. Noji, M. Miyamoto, K. C. Kubota [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2012. – N. 10. – P. 106-113.
 64. Exceptional Response to Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Gemcitabine in a Patient with a Refractory Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater / M. Kapp, A. Kosmala, S. Kircher [et al.] // *Case Rep Oncol.* – 2016. – N. 9. – P. 15–24.
 65. Extrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of patients with resected proximal and distal lesions / P. J. Allena, A. S. Reinerb, M. Gonen [et al.] // *HPB.* – 2008. – N. 10. – P. 341-346.
 66. Factors Affecting Adjuvant Therapy in Stage III Pancreatic Cancer – Analysis of the National Cancer Database / M. Krishnan, A. Ahmed, R. W. Walters // *Clinical Medicine Insights: Oncology.* – 2017. – V. 11. – P. 1-7.
 67. Fernandez-Cruz L. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy / L. Fernandez-Cruz // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2011.- N. 18. – P. 762-768.
 68. Fortner J. G. Regional Pancreatectomy for Cancer of the Pancreas, Ampulla, and Other Related Sites. Tumor Staging and Results / J. G. Fortner // *Ann. Surg.* – 1984. – V. 199, N. 4. – P. 418-425.
 69. Ganeshan D. Extrahepatic biliary cancer: New staging classification / D. Ganeshan, F. E. Moron, J. Szklaruk // *World J Radiol.* – 2012. – N. 4(8). – P. 345-352.
 70. Gene Expression Profiling of Ampullary Carcinomas Classifies Ampullary Carcinomas into Biliary-Like and Intestinal-Like Subtypes That Are Prognostic of Outcome / M. J. Overman, J. Zhang, S. Kopetz [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – N. 8(6). – P. e65144-e65154.
 71. Gene Therapy for Pancreatic Cancer: Specificity, Issues and Hopes / M. Rouanet, M. Lebrin, F. Gross [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – N. 18. – P. 1231-1255.
 72. Ghouri Y.A. Cancer review: Cholangiocarcinoma / Y. A. Ghouri, I. Mian, B. Blehacz // *J Carcinog.* – 2015. – N. 14: 1, 17 pages. doi: 10.4103/1477-3163.151940 (електронний ресурс).
 73. Hatori T. Pancreaticojejunostomy without stent / T. Hatori // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2012. – N. 19. – P.125-130.
 74. Heinrich S. Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits / S. Heinrich, H. Lang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – N. 18. – P. 1622-1637.
 75. Hezel A. F. Systemic Therapy For Biliary Tract Cancers / A. F. Hezel, A. X. Zhu // *The Oncologist.* – 2008. – N. 13. – P. 415–423.
 76. Hind Right Approach Pancreaticoduodenectomy: From Skill to Indications / S. Georgescu, C. Ursulescu, V. T. Grigorean [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2014. – V. 2014, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/210835> (електронний ресурс).
 77. Immunotherapy in pancreatic cancer: Unleash its potential through novel combinations / S. Guo, M. Contratto, G. Miller [et al.] // *World J Clin Oncol.* – 2017. – N.8(3). – P. 230-240.
 78. Inferior Infracolic 'Superior Mesenteric Artery First' Approach with a No-Touch Isolation Surgical Technique in Patients with a Borderline Resectable Cancer of the Pancreatic Head / J. Zhu, D. Han, X. Li [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2016, 5 pages. DOI 10.1245/s10434-016-5542-3 (електронний ресурс).
 79. Intranuclear accumulation of galectin-3 is an independent prognostic factor for patients with distal cholangiocarcinoma / T. Shimura, Y. Kofunato, R. Okada [et al.] // *Oncology Letters.* – 2017. – N. 14. – P. 819-829.
 80. Invaginated Pancreaticojejunostomy via the Space Behind the Root of Superior Mesenteric Vessels / F. T. Dua, W. Dinga, H. F. Lina [et al.] // *Gastroenterology Research.* – 2011. – N. 4(2). – P. 64-69.
 81. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 1998. – N. 1. P. 10–24.
 82. Kennedy E.P. Dunking pancreaticojejunostomy versus duct-to-mucosa anastomosis / E. P. Kennedy, C. J. Yeo // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2011. – P. 18. – P.769–774.
 83. Kent T.S. The bridge stent technique for salvage of pancreaticojejunal anastomotic dehiscence / T. S. Kent, M. P. Callery, C. M. Vollmer Jr. // *HPB.* – 2010. – N. 12. – P. 577–582.
 84. KRAS mutation as a prognostic factor in ampullary adenocarcinoma: a meta-analysis and review / B. J. Kim, H. J. Jang, J. H. Kim [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – V. 7, N. 36.- P. 58001-58006.
 85. Lambert A. Current status on the place of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer and future directions / A. Lambert, C. Gavaille, T. Conroy. – 2017. – V. 10(8). – P. 631-645.
 86. Left Posterior Approach to the Superior Mesenteric

- Vascular Pedicle in Pancreaticoduodenectomy for Cancer of the Pancreatic Head / I. Kurosaki, M. Minagawa, K. Takano [et al.] // JOP. J Pancreas (Online). – 2011. – N.12(3). – P. 220-229.
87. Liu B. Modified Appleby operation in treatment of distal pancreatic cancer / B. Liu // HBPД Int. – 2003. – N. 2. – P. 625-625.
 88. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution / B. H. Kim, K. Kim, E. K. Chie [et al.] // Cancer Res Treat. – 2017. – N. 49(2). – P. 473-483.
 89. Long-term prognosis of surgical treatment for early ampullary cancers and implications for local ampullectomy / J. Song, H. Liu, Z. Li [et al.] // BMC Surgery. – 2015. – N. 15. – P. 32-39.
 90. Long-term survival benefit of upfront chemotherapy in patients with newly diagnosed borderline resectable pancreatic cancer / B. Shrestha, Y. Sun, F. Faisal [et al.] // Cancer Medicine. – 2017. – N. 6(7). – P. 1552-1562.
 91. Luketina R. R. Vascular Resection in Pancreatic Cancer / R. R. Luketina, T. Hackert, M. W. Buchler // Indian J Surg. – 2015. – N. 77(5). – P. 381-386.
 92. Lymph node spread of gallbladder cancer from the perspective of embryologically-based anatomy and significance of the lymphatic basin along the embryonic right hepatic artery / H. Nakagawa, H. Tajima, T. Miyashita [et al.] // Molecular And Clinical Oncology. – 2014. – N. 2. – P. 963-967.
 93. Macias R.I. R. Cholangiocarcinoma: Biology, Clinical Management, and Pharmacological Perspectives / R. I. R. Macias // ISRN Hepatology. – 2014:828074, 13 pages. doi:10.1155/2014/828074. (електронний ресурс).
 94. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery / F. Panzeri, S. Crippa, P. Castelli [et al.] // World J Gastroenterol. – 2015. – N.21(26). – P. 7970-7987.
 95. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery / F. Panzeri, S. Crippa, P. Castelli // World J Gastroenterol. – 2015. – N. 21(26). – P. 7970-7987.
 96. Management of Type 9 Hepatic Arterial Anatomy at the time of Pancreaticoduodenectomy: Considerations for Preservation and Reconstruction of a Completely Replaced Common Hepatic Artery / C. W. Hicks, R. A. Burkhart, M. J. Weiss [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2016. – N.20(7). – P. 1400-1404.
 97. Marcus S.G. Optimal Management of the Pancreatic Remnant After Pancreaticoduodenectomy / S. G. Marcus, H. Cohen, J. H. C. Ranson // Annals of Surgery. – 1995. – V. 221, N. 6. – P. 635-648.
 98. Marczell A. P. Partial Pancreaticoduodenectomy (Whipple Procedure) For Pancreatic Malignancy: Occlusion Of A Non-Anastomosed Pancreatic Stump With Fibrin Sealant / A. P. Marczell, M. Stierer // HPB Surgery. – 1992. – V. 5. – P. 251-260.
 99. MicroRNA expression profiles associated with pancreatic adenocarcinoma and ampullary adenocarcinoma / N. A. Schultz, J. Werner, H. Willenbrock [et al.] // Modern Pathology. – 2012. – N. 25. – P. 1609-1622.
 100. Modified Blumgart Anastomosis for Pancreaticojejunostomy: Technical Improvement in Matched Historical Control Study / T. Fujii, H. Sugimoto, S. Yamada [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2014. – N18. – P. 1108-1115.
 101. Modified Technique of Pancreaticogastrostomy for Soft Pancreas with Two Continuous Hemstitch Sutures: A Single-Center Prospective Study / F. Zhu, M. Wang, X. Wang [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2013. – N. 17. – P. 1306-1311.
 102. Morphohistological Features of Pancreatic Stump Are the Main Determinant of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy / C. Ridolfi, M. Rachele Angiolini, F. Gavazzi [et al.] // BioMed Research International. – 2014. – Volume 2014, Article ID 641239, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/641239> (електронний ресурс).
 103. Multi-Institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma / P. J. Allen, D. Kuk, C. Fernandez-del Castillo // Ann Surg. – 2017. – N. 265(1). – P. 185–191.
 104. Neoadjuvant Photodynamic Therapy as a New Approach to Treating Hilar Cholangiocarcinoma. A Phase II Pilot Study / M. Wiedmann, K. Caca, F. Berr [et al.] // Cancer. – 2003. – V. 97, N. 11. – P. 2783-2790.
 105. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / H.-X. Zhan, J.-W. Xu, D. Wu [et al.] // Cancer Medicine. – 2017. – N. 6(6). – P. 1201–1219.
 106. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro) / Y. Nimura // HPB. – 2008. – N. 10. – P. 130-133.
 107. No-Touch Total Mesopancreas Excision for Pancreatic Head Cancer / M. Hirota, H. Sugita, S. Honda [et al.] // JOP. J Pancreas (Online). – 2017. – N. 18(3). – P. 241-245.

108. Novel biomarkers and endoscopic techniques for diagnosing pancreaticobiliary malignancy / M. G. Keane, A. Shah, S. P. Pereira [et al.] // *F1000Research*. – 2017. – N. 6 (F1000 Faculty Rev). – P.1643-1659.
109. Novel Multimodality Treatment Sequencing for Extrahepatic (Mid and Distal) Cholangiocarcinoma / K. K. Turaga, S. Tsai, L. A. Wiebe [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2013. – N. 20. – P. 1230-1239.
110. Objective parameters aid the prediction of fistulas in pancreatic surgery / K. Felix, A. Schuck, M. M. Gaida [et al.] // *Experimental And Therapeutic Medicine*. – 2014. – N. 8. – P. 719-726.
111. Occlusion of the Pancreatic Duct Versus Pancreaticojejunostomy: A Prospective Randomized Trial / K. Tran, C. van Eijck, V. Di Carlo [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2002. – V.236, N. 4. – P. 422-428.
112. One-layer versus two-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: study protocol for a randomized controlled trial / S.-bo Pan, W. Geng, D.-chen Zhou [et al.] // *Trials*. – 2016. – N. 17. – P. 407-413.
113. Osman M. M. Evaluation of a New Modification of Pancreaticogastrostomy after Pancreaticoduodenectomy: Anastomosis of the Pancreatic Duct to the Gastric Mucosa with Invagination of the Pancreatic Remnant End into the Posterior Gastric Wall for Patients with Cancer Head of Pancreas and Periapillary Carcinoma in terms of Postoperative Pancreatic Fistula Formation / M. M. Osman, W. A. El Maksoud // *International Journal of Surgical Oncology*. – 2014. - Volume 2014, Article ID 490386, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/490386> (електронний ресурс).
114. Outcome and evaluation of prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma / J. Byrling, R. Andersson, A. Sasor [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. – 2017. – N. 30. - P. 571-577.
115. Pallisera A. Tricks and tips in pancreatoduodenectomy / A. Pallisera, R. Morales, J. M. Ramia // *World J Gastrointest Oncol*. – 2014. – N. 6(9). – P. 344-350.
116. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A comparison between the two pancreaticojejunostomy methods for approximating the pancreatic parenchyma to the jejunal seromuscular layer: Interrupted vs continuous stitches / S. E. Lee, S. H. Yang, J.-Y. Jang [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2007. – N.13(40). – P. 5351-5356.
117. Pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Evaluation of different surgical approaches in the management of pancreatic stump. Literature review / G. Conzo, C. Gambardella, E. Tartaglia [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2015. – N. 21. – P. S4-S9.
118. Pancreatic Remnant Occlusion after Whipple's Procedure: An Alternative Oncologically Safe Method / T. Theodosopoulos, D. Dellaportas, A. I. Yiallourou [et al.] // *ISRN Surgery*. – 2013. -Volume 2013, Article ID 960424, 3 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/960424>
119. Pancreatic stump closure after pancreatoduodenectomy in elderly patients: a retrospective clinical study / C. Mauriello, A. Polistena, C. Gambardella [et al.] // *Aging Clin Exp Res*. – 2017. – N. 29, Suppl. 1. – P. S35-S40.
120. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head with venous resection / V. Flis, S. Potrc, N. Kobilica // *Radiol Oncol*. – 2016. – N. 50(3). – P. 321-328.
121. Pancreaticoduodenectomy with External Drainage of the Pancreatic Remnant / S. Sriussadaporn, R. Pakart, S. Sriussadaporn [et al.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2008. – V. 31, N. 4. – P. 167-173.
122. Pancreaticoduodenectomy with vascular reconstruction for adenocarcinoma of the pancreas with borderline resectability / T. T. Cheung, R. Poon, K. Chok [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2014. – N. 20(46). – P. 17448-17455.
123. Pancreaticogastrostomy in pure laparoscopic pancreaticoduodenectomy—A novel pancreatic-gastric anastomosis technique / M. Matsuda, S. Haruta, H. Shinohara [et al.] // *BMC Surgery*. – 2015. – N. 15. – P. 80-89.
124. Pancreaticojejuno Anastomosis after Pancreaticoduodenectomy: Brief Pathophysiological Considerations for a Rational Surgical Choice / R. Caronna, N. Peparini, G. C. Russillo [et al.] // *International Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Volume 2012, Article ID 636824, 4 pages. [doi:10.1155/2012/636824](https://doi.org/10.1155/2012/636824) (електронний ресурс).
125. Pancreaticojejunostomy by reinforcing the pancreas without covering the anastomotic line reduces pancreatic fistula / M. Kuramoto, S. Ikeshima, S. Shimada [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2013. – N. 11. – P. 909-913.
126. Pancreato-jejunostomy versus hand-sewn closure of the pancreatic stump to prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a retrospective analysis / R. L. Meniconi, R. Caronna, D. Borreca [et al.] // *BMC Surgery*. – 2013. – N. 13. – P. 23-29.
127. Pandanaboyana S. Artery First Approach to Pancreatic

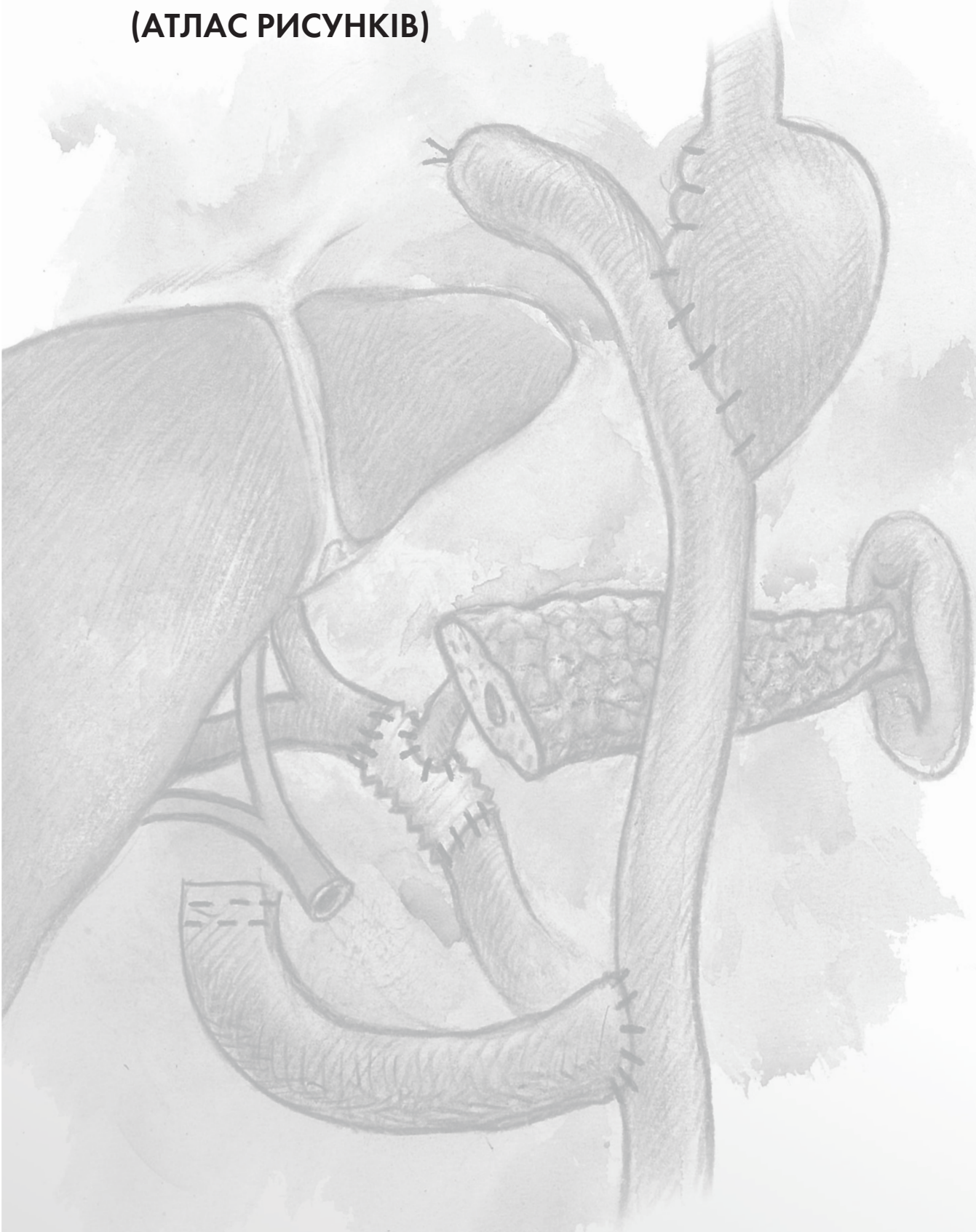
- Cancer Resection: A Review of the Evidence for Benefit / S. Pandanaboyana, B. Loveday, J. A. Windsor // JOP. J Pancreas (Online). – 2017. – N. 18(5). – P. 369-371.
128. Parsi M. A. Diagnostic and therapeutic direct peroral cholangioscopy using an intraductal anchoring balloon / M. A. Parsi, T. Stevens, J. J. Vargo // World J Gastroenterol. – 2012. – N. 18(30). – P. 3992-3996.
 129. Pedrazzoli S. An Easier Technique for End to End Pancreatcojejunostomy / S. Pedrazzoli, C. Sperti, C. Pasquali // HPB Surgery. – 1996. – V. 9. – P. 141-143.
 130. Pelosi E. Pancreatic Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells / E. Pelosi, G. Castelli, Ugo Testa // Biomedicines. – 2017. – N. 5. – P. 65-121.
 131. Performance and prognostic utility of the 92-gene assay in the molecular subclassification of ampullary adenocarcinoma / M. J. Overman, H. S. Soifer, A. J. Schuene-man [et al.] // BMC Cancer. – 2016. – N. 16. – P. 668-679.
 132. Portal vein resection and reconstruction with artificial blood vessels is safe and feasible for pancreatic ductal adenocarcinoma patients with portal vein involvement: Chinese center experience / Z.-B. Xie, J.-C. Gu, Y.-F. Zhang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – V. 8, N. 44. – P. 77883-77896.
 133. Portal vein resection in advanced pancreatic adenocarcinoma: is it worth the risk? / K. Marsoner, R. Langeder, D. Csengeri [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 2016. – N. 128. – P. 566-572.
 134. Portal vein/superior mesenteric vein resection in pancreatic cancer treatment in the elderly / J.-Z. Fang, C.-D. Lu, S.-D. Wu [et al.] // Medicine. – 2017. – N. 96. – P. 27-33.
 135. Postoperative Complications Linked to Pancreaticoduodenectomy. An Analysis of Pancreatic Stump Management / E. Benzoni, A. Zompicchiatti, E. Saccomano [et al.] // J Gastrointestin Liver Dis. – 2008. – V. 17, N. 1. – P. 43-47.
 136. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.] // Surgery. – 2005. – V. 138, N. 1. – P. 8-13.
 137. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.] // Surgery. – 2005. – V. 138, N. 1. – P. 8-13.
 138. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline / F. Prat, O. Chapat, B. Ducot [et al.] // Gut. – 1998. – N. 42. – P. 76-80.
 139. Predictors of Survival in Periapillary Cancers Following Pancreaticoduodenectomy / I. Hatzaras, N. George, P. Muscarella [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2010. – N. 17(4). – P. 991-997.
 140. Preoperative defining system for pancreatic head cancer considering surgical resection / S. J. Yang, H. K. Hwang, C. M. Kang [et al.] // World J Gastroenterol. – 2016. – N. 22(26). – P. 6076-6082.
 141. Preventing pancreatic fistula after distal pancreatectomy: An invagination method / N. Katsura, Y. Kawai, T. Gomi // World J Gastroenterol. – 2017. – N. 23(8). – P. 1507-1512.
 142. Prognostic Factors and Survival of Patients with Carcinoma of the Ampulla of Vater after Pancreaticoduodenectomy / S. Junrungsee, E. Kittivarakul, W. Ko-iam [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – N. 18 (1). P. 225-229.
 143. Prognostic factors in patients with middle and distal bile duct cancers / H. J. Kwon, S. G. Kim, J. M. Chun [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – N. 20(21). – P. 6658-6665.
 144. Proposal for a new T-stage classification system for distal cholangiocarcinoma: a 10-institution study from the U. S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium / L. M. Postlewait, C. G. Ethun, N. Le [et al.] // HPB. – 2016. – N. 18. – P. 793-799.
 145. Randomized Controlled Trial of Pancreatcojejunostomy Versus Stapler Closure of the Pancreatic Stump During Distal Pancreatectomy to Reduce Pancreatic Fistula / M. Kawai, S. Hirono, K. ichi Okada [et al.] // Ann Surg. – 2016. – N. 264. – P. 180-187.
 146. Razumilava N. Classification, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma / N. Razumilava, G. J. Gores // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – N. 11(1). – P. 13-32.
 147. Reconstruction after pancreateoduodenectomy: Pancreatcojejunostomy vs pancreatogastrostomy / T. Gomez, A. Palomares, M. Serradilla [et al.] // World J Gastrointest Oncol. – 2014. – N. 6(9). – P. 369-376.
 148. Right Posterior Approach for Pancreaticoduodenectomy: A New Technical Approach / T. Okabayashi, Y. Shima, T. Sumiyoshi [et al.] // JOP. J Pancreas (Online). – 2015. – N. 16(1). – P. 41-44.
 149. Risk Factors and Medico-Economic Effect of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy / R. Huang, B. Liu, H. Chen [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2015. – Volume 2015, Article ID 917689, 11 pages. <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/917689> (електронний ресурс).
 150. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which

- technique of pancreatic stump closure is more beneficial? / M. P. i Ridolfini, S. Alfieri, S. Gourgiotis [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2007. – N. 13(38). – P. 5096-5100.
151. Rizvi S. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma / S. Rizvi, G.J. Gores // *Gastroenterology.* – 2013. – N. 145(6). – P. 1215-1229.
152. Roeder F. Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer / F. Roeder // *World J Gastrointest Oncol.* – 2016. – N. 8(2). – P. 186-197.
153. Schulick R. D. Criteria of unresectability and the decision-making process / R. D. Schulick // *HPB.* – 2008. – N. 10. – P. 122-125.
154. Segmental portal/superior mesenteric vein resection and reconstruction with the iliac vein after pancreatoduodenectomy / X. Zhao, L.-xin Li, H. Fan // *Journal of International Medical Research.* – 2016. – N. 44(6). – P. 1339-1348.
155. Seyama Y. Current surgical treatment for bile duct cancer / Y. Seyama, M. Makuuchi // *World J Gastroenterol.* – 2007. – N. 13(10). – P. 1505-1515.
156. Sohal D. P. S. Adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma / D. P. S. Sohal // *Chin Clin Oncol.* – 2017. – N. 6(3). – P. 26-33.
157. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein / W. Kimura, T. Moriya, J. Ma [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2007. – N. 13(10). – P. 1493-1499.
158. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein: techniques and its significance / W. Kimura, M. Yano, S. Sugawara // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – N.17. – P. 813-823.
159. Strasberg S.M. Left-Sided Pancreatic Cancer. Distal Pancreatectomy and its Variants: Radical Antegrade Modular Pancreatosplicectomy and Distal Pancreatectomy With Celiac Axis Resection / S. M. Strasberg, R. Fields // *The Cancer Journal.* – 2012. – V. 18, N. 6. – P. 562-570.
160. Superior mesenteric artery first approach versus standard pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / I. Negoi, S. Hostiuc, A. Runcanu [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2017. – N. 16. – P. 127-138.
161. Surgery for Pancreatic and Periapillary Carcinoma / A. Mitra, A. D'Souza, M. Goel [et al.] // *Indian J Surg.* – 2015. – N. 77(5). – P. 371-380.
162. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms / W. M. Hackeng, R. H. Hruban, G. J. A. Offerhaus [et al.] // *Diagnostic Pathology.* – 2016. N. 11. – P. 47-63.
163. Surgical Technique in Distal Pancreatectomy: A Systematic Review of Randomized Trials / F. HeIka, B. Jon, Z. Šubrt [et al.] // *BioMed Research International.* – 2014. – Volume 2014, Article ID 482906, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/482906> (електронний ресурс).
164. Surgical treatment of pancreatic head cancer: concept revolutions and arguments / Z. Cao, J. Xu, Q. Shao // *Chin J Cancer Res.* – 2015. – N. 27(4). – P. 392-396.
165. Surgical treatment of the pancreatic stump: preventive strategies of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy for cancer / R. Tersigni, M. Capaldi, P. Ialongo // *G Chir.* – V. 35, N. 9/10. – P. 213-222.
166. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors / Y. Zhou, S. Liu, L. Wu [et al.] // *Asian Journal of Surgery.* – 2017. – N. 40. – P. 129-138.
167. Survival and an overview of decision-making in patients with cholangiocarcinoma / H. M. Forsmo, A. Horn, A. Viste [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2008. – N. 7. – P. 412-417.
168. Survival outcome and prognostic factors of neoadjuvant treatment followed by resection for borderline resectable pancreatic cancer / H. S. Kim, J.-Y. Jang, Y. Han [et al.] // *Annals of Surgical Treatment and Research.* – 2017. – N. 93(4). – P. 186-194.
169. Survival Outcomes According to Adjuvant Treatment and Prognostic Factors Including Host Immune Markers in Patients with Curatively Resected Ampulla of Vater Cancer / H. rim Ha, D.-Y. Oh, T.-Y. Kim [et al.] // *PloS One.* – 2016. – 11:e0151406, 14 pages. doi:10.1371/journal.pone.0151406, (електронний ресурс).
170. Takao S. Pancreaticogastrotomy: a pancreas-transfixing method with duct-to-mucosa anastomosis / S. Takao, H. Shinchu // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2012. – N. 19. – P. 131-134.
171. Technical Aspects of Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Benign and Malignant Disease: Review of the Literature / T. de Rooij, R. Sitarz, O. R. Busch // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2015. – V. 2015, Article ID 472906, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/472906> (електронний ресурс).
172. Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection / N. O. Glebova, C. W. Hicks, K. M. Piazza [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2015. – V. 62, N. 2. – P. 424-433.
173. Temporary Fibrin Glue Occlusion of the Main

- Pancreatic Duct in the Prevention of Intra-Abdominal Complications After Pancreatic Resection: Prospective Randomized Trial / B. Suc, S. Msika, A. Fingerhut [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2003. – V. 237, N. 1. – P. 57-65.
174. The Dagradi-Serio-Iacono operation central pancreatectomy. / C. Iacono, L. Bortolasi, E. Facci [et al.] // *Gastrointest Surg*. – 2007. – N. 11. – P. 364-376.
 175. The expression of matrix metalloproteinases in intrahepatic cholangiocarcinoma, hilar (Klatskin tumor), middle and distal extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, and ampullary carcinoma: Role of matrix metalloproteinases in tumor progression and prognosis / H. Kirimlioglu, I. Turkmen, N. Bassullu [et al.] // *Turk J Gastroenterol*. – 2009. – N. 20(1). – P. 41-47.
 176. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials / J. Hallet, F. S. W. Zih, R. G. Deobald [et al.] // *HPB*. – 2015. – N. 17. – P. 113-122.
 177. The number of lymph nodes identified in a simple pancreaticoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment / N. V. Adsay, O. Basturk, D. Altinel [et al.] // *Mod Pathol*. – 2009. – N. 22(1). – P. 107-112.
 178. The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a review / S. Russo, J. Ammori, J. Eads // *Future Oncol*. – 2016. – N. 12(5). – P. 669-685.
 179. Treatment of the pancreatic stump after DCP / F. Bentivegna, V. Cortese, S. Bentivegna [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2014. – N. 18, Suppl 2. – P. 36-39.
 180. Tumors of ampulla of Vater: A case series and review of chemotherapy options / A. Romiti, V. Barucca, A. Zullo [et al.] // *World J Gastrointest Oncol*. – 2012. – N. 4(3). – P. 60-67.
 181. Twenty-Three Years of the Warshaw Operation for Distal Pancreatectomy With Preservation of the Spleen / C. R. Ferrone, I. T. Konstantinidis, D. V. Sahani [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – V. 253, N. 6. – P. 1136-1139.
 182. Updates in Management of Ampullary Carcinomas. Highlights from the “2014 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. January 16-18, 2014 / P. K. John, A. S. Kougioumtzopoulou, K. N. Syrigos [et al.] // *J Pancreas (Online)*. – 2014. – N. 15(2). – P. 140-143.
 183. Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP). A systematic review and a meta-analysis / L. Ran, W. Zhao, Y. Zhao [et al.] // *Medicine*. – 2017. – N. 96. – P. 28-34.
 184. Verma A. Diagnosis, Preoperative Evaluation, and Assessment of Resectability of Pancreatic and Periapillary Cancer // A. Verma, S. Shukla, N. Verma // *Indian J Surg*. – 2015. – N. 77(5). – P. 362-370.
 185. Waseem D. Intrahepatic, Perihilar and Distal Cholangiocarcinoma: Management and Outcomes / D. Wasseem, P. Tushar // *Annals of Hepatology*. – 2016. – V. 16, N. 1. – P. 133-139.
 186. Yamaguchi K. Pancreatoduodenectomy for bile duct and ampullary cancer / K. Yamaguchi // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. – 2012. – N. 19. – P. 210-215.
 187. Yamaoka T. Molecular-Targeted Therapies for Epidermal Growth Factor Receptor and Its Resistance Mechanisms / T. Yamaoka, M. Ohba, T. Ohmori // *Int. J. Mol. Sci*. – 2017. – N. 18. – P. 2420-2441.
 188. Yao G. Continuous suturing with two anterior layers reduces post-operative complications and hospitalization time in pancreaticoenterostomy / G. Yao, Y. Fan, J. Zhai // *BMC Gastroenterology*. – 2016. – N. 16. – P. 69-75.
 189. Yun S.P. Prognostic impact of immunohistochemical expression of CK7 and CK20 in curatively resected ampulla of Vater cancer / S. P. Yun, H. I. Seo [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2015. – N. 15. – P. 165-172.
 190. Zovak M. Pancreatic surgery: evolution and current tailored approach / M. Zovak, D.M. Mišić, G. Glavčić // *Hepatobiliary Surg Nutr*. – 2014. – N. 3(5). – P. 247-258.

ЧАСТИНА III

ТЕХНІКА ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ (АТЛАС РИСУНКІВ)



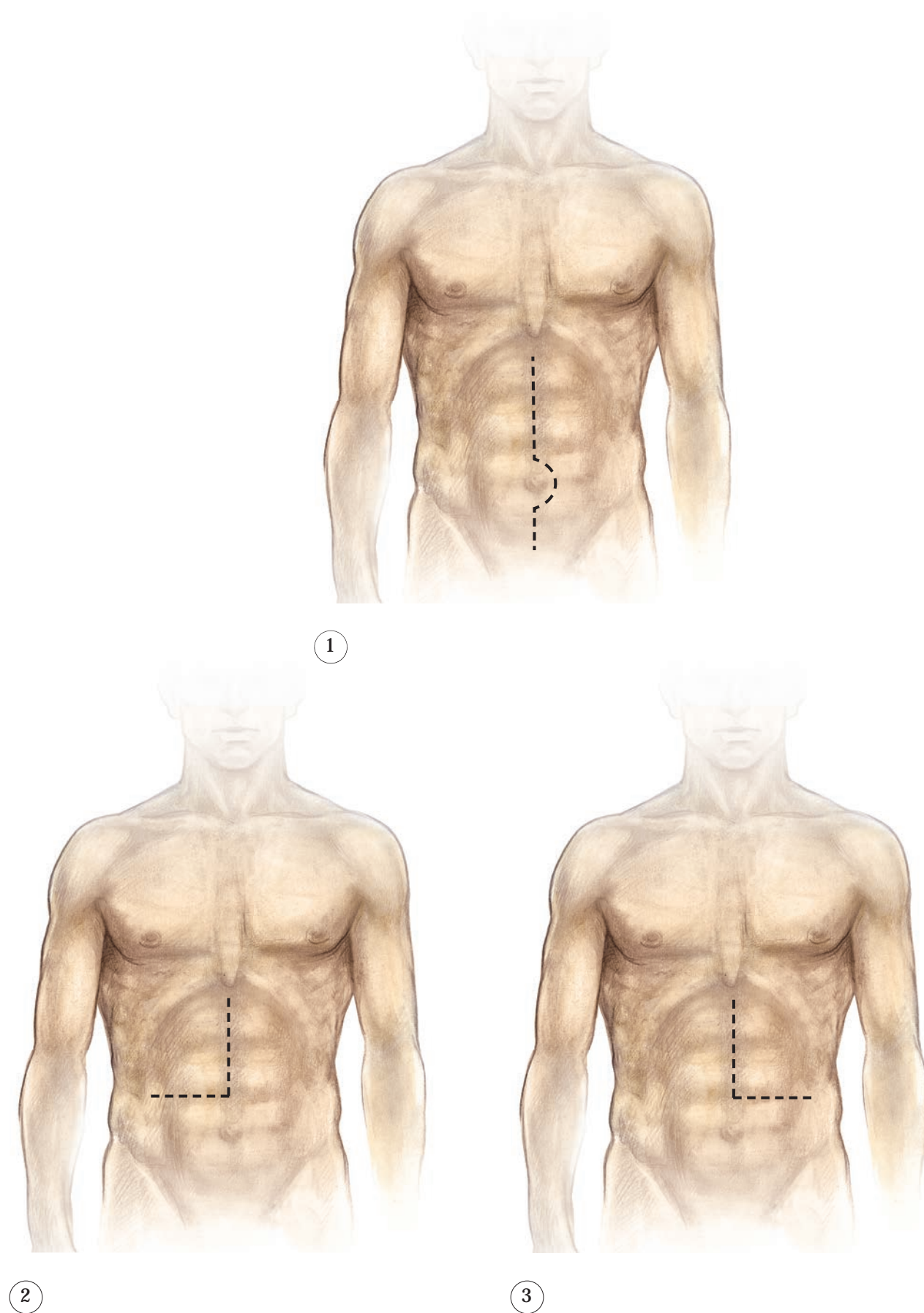
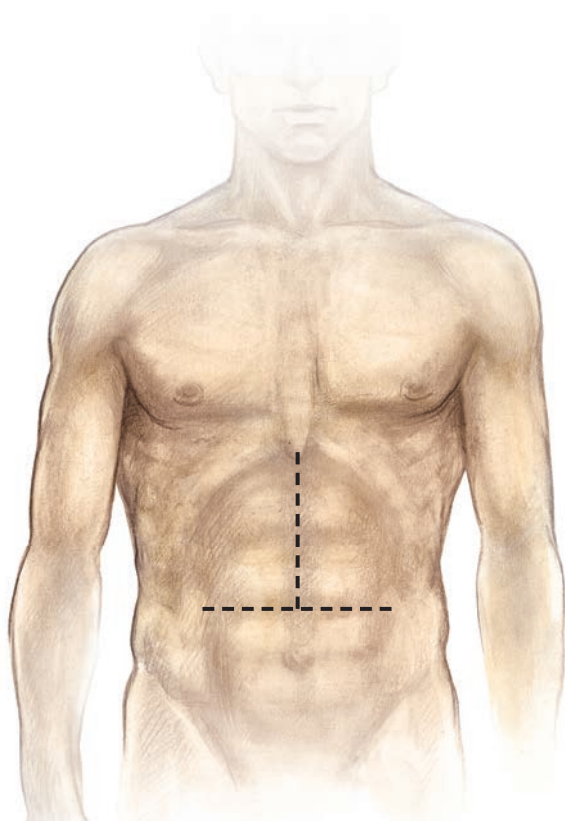
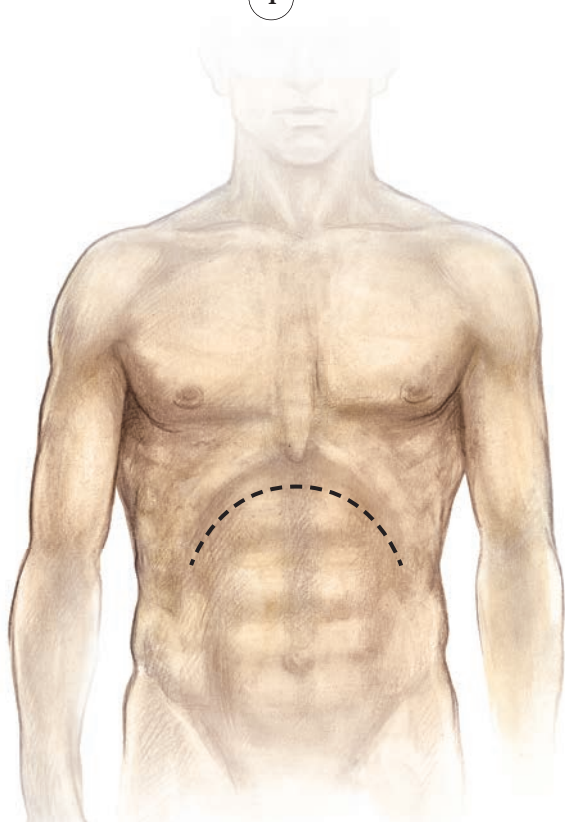


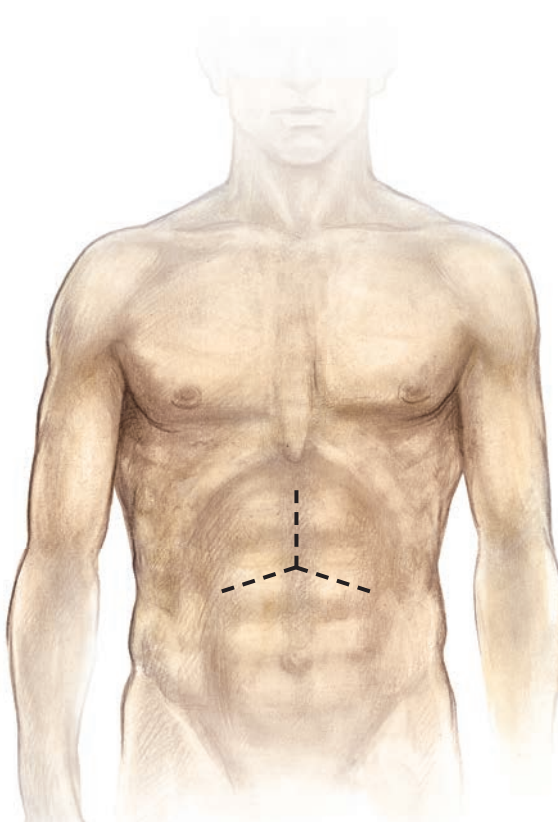
Рис. 1. Хірургічні доступи: 1 – верхньо-серединна лапаротомія; 2 – J-лапаротомія; 3 – L-лапаротомія;



4



5



6

Рис. 1 (продовження): 4 – серединно-поперечна лапаротомія ; 5 – двопідреберна лапаротомія; 6 – лапаротомія за типом «Мерседес».

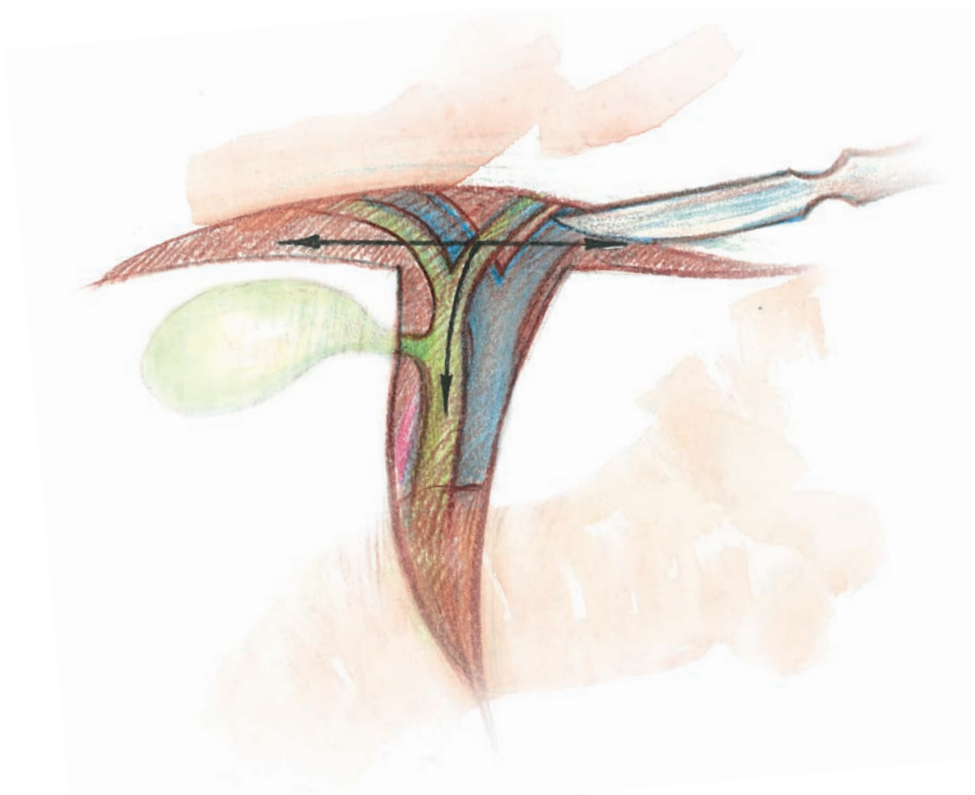


Рис. 2. Етап панкреатодуоденальної резекції. Розсічення серозної оболонки гепатодуоденальної зв'язки.

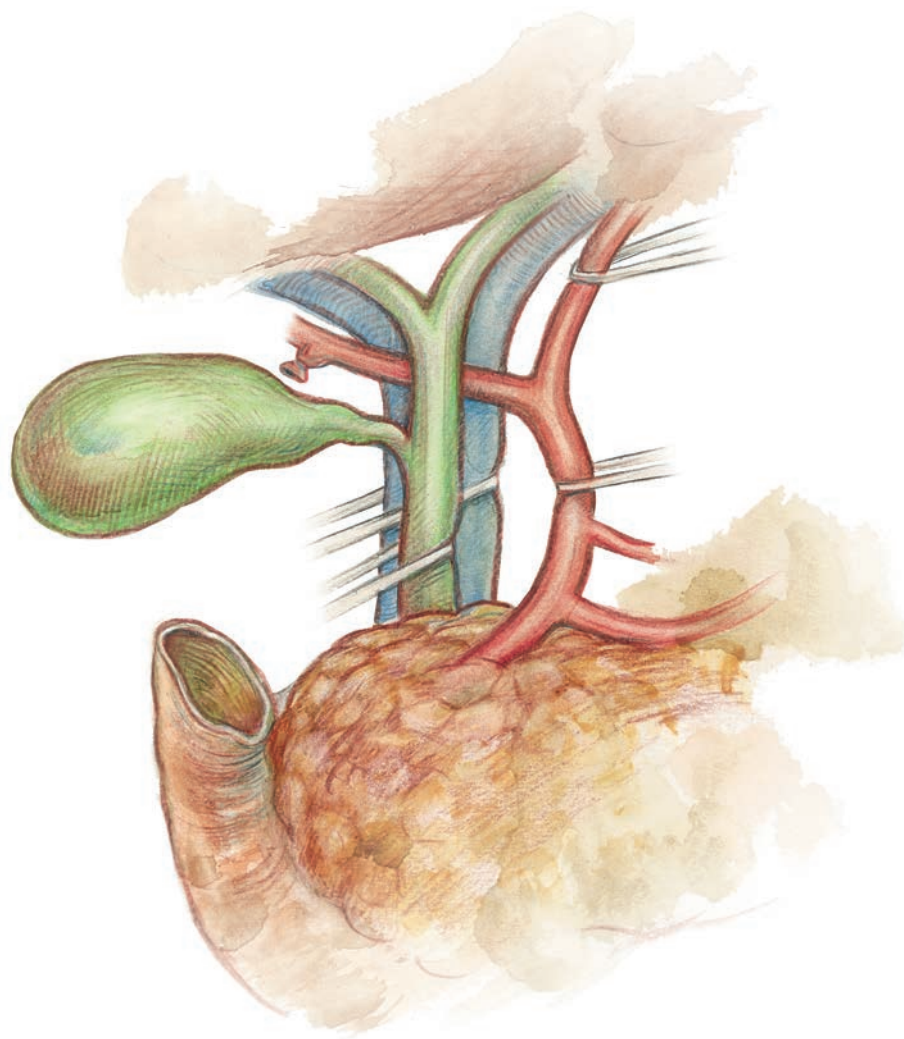


Рис. 3. Етап панкреатодуоденальної резекції. Вигляд гепатодуоденальної зв'язки після лімфодисекції.

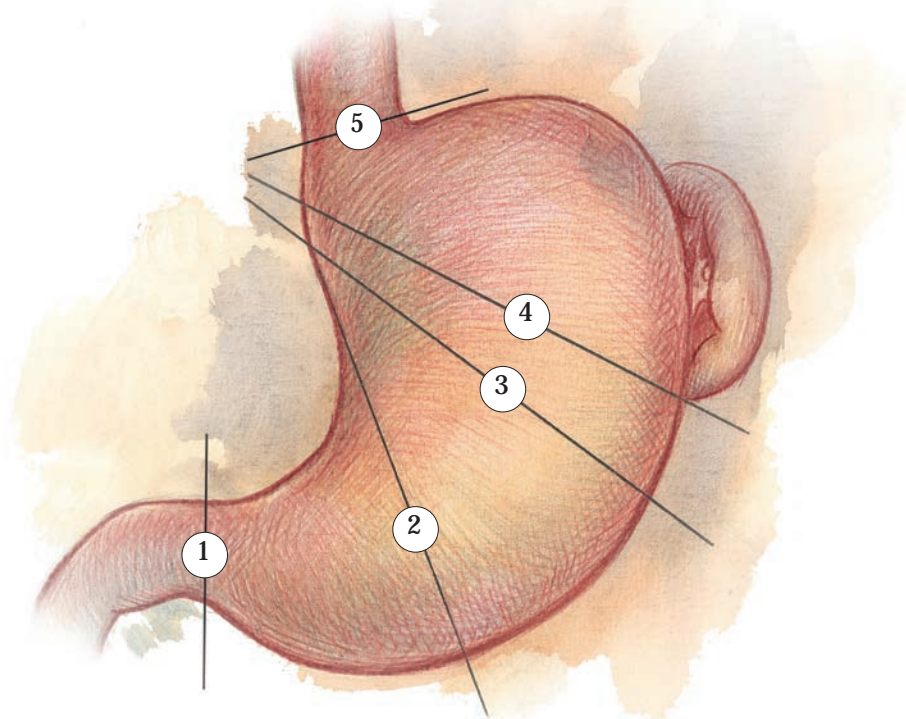


Рис. 4. Вибір рівня перетину стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки при виконанні панкреатодуоденальної резекції в залежності від місцевого розповсюдження пухлинного процесу. 1 – лінія перетину дванадцятипалої кишки нижче воротаря при пілорусзберігаючій панкреатодуоденальній резекції; 2 – лінія перетину шлунку на рівні антрального відділу при стандартній гастропанкреатодуоденальній резекції; 3 – лінія перетину шлунку на рівні середньої третини при інвазії пухлини підшлункової залози на антральний відділ шлунку; 4 – лінія перетину шлунку при його субтотальній дистальній резекції при пухлинній інвазії в тіло шлунку; 5 – лінія перетину стравоходу при комбінованій резекції підшлункової залози з гастректомією при значній пухлинній інвазії шлунку.

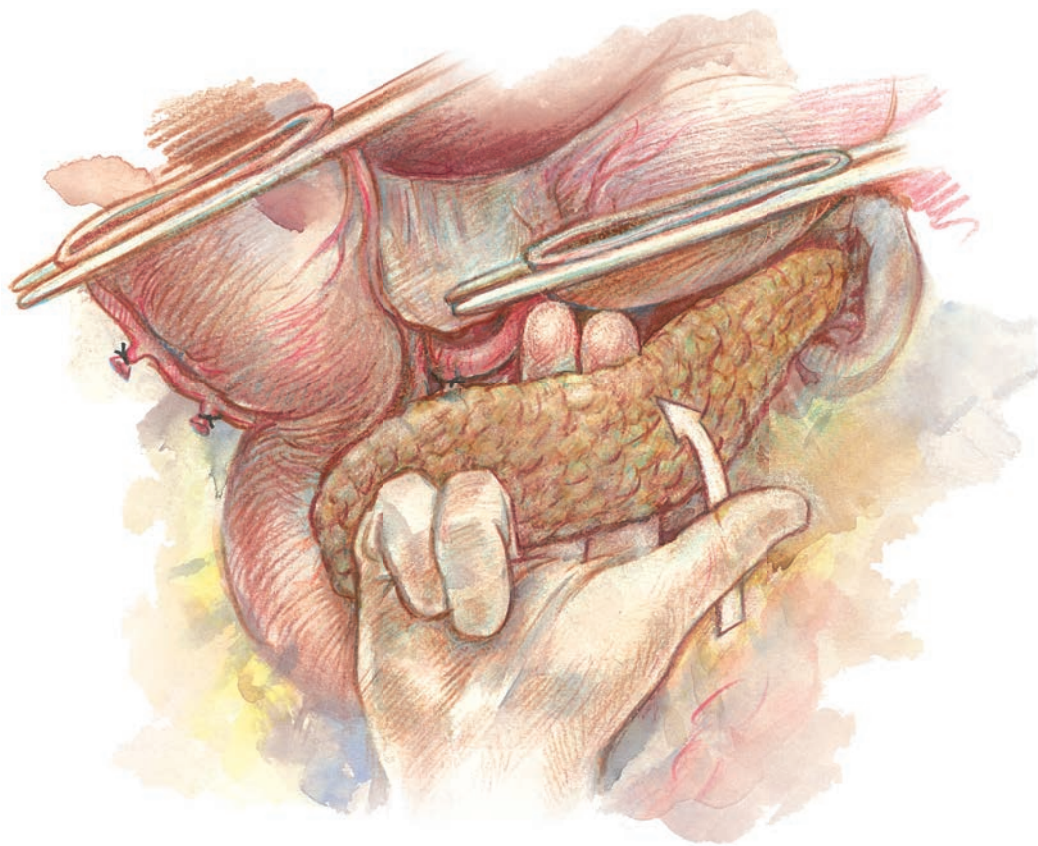


Рис. 5. Формування тунелю під перешийком підшлункової залози за стандартною методикою.



Рис. 6. Мобілізація підшлункової залози за власною методикою.

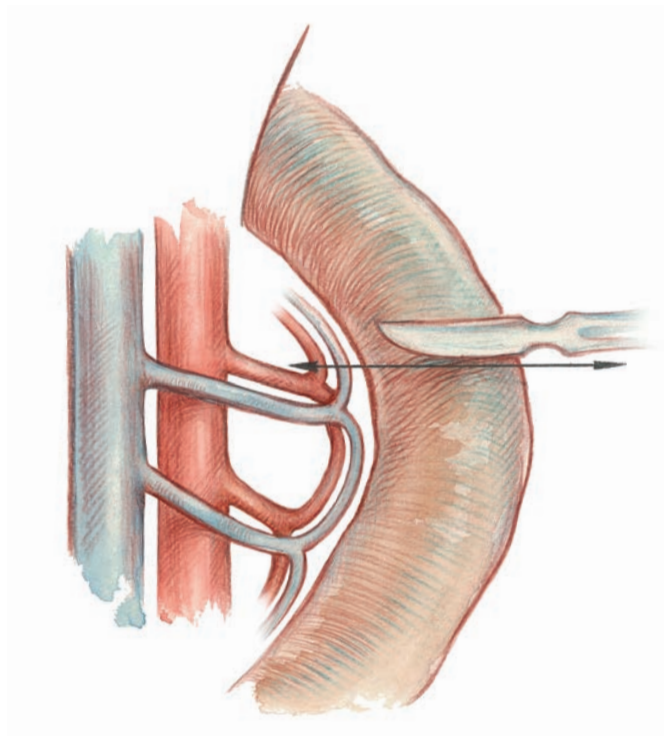


Рис. 7. Перетинання порожнистої кишки та її брижі уздовж перших артерії та вени порожнистої кишки.



Рис. 8. Відокремлення панкреатодуоденального комплексу від ворітної вени.

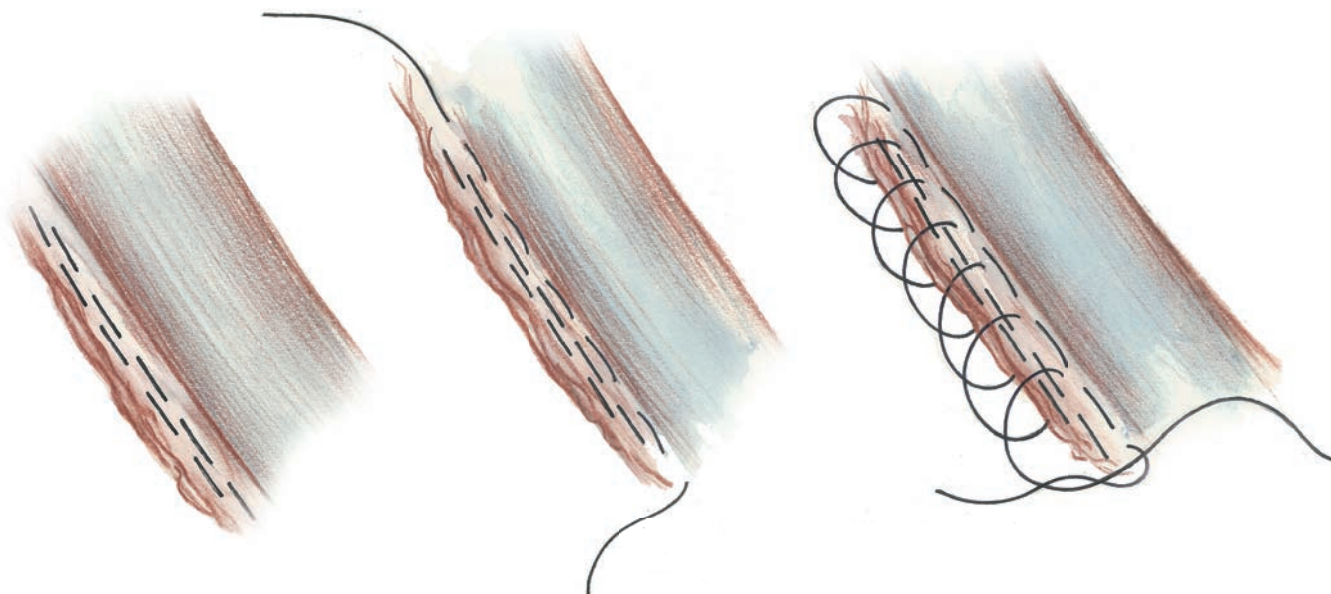


Рис. 9. Укріплення механічного шва зв'язки гачкоподібного відростку при перетинанні його за допомогою механічного степлера за методикою клініки.

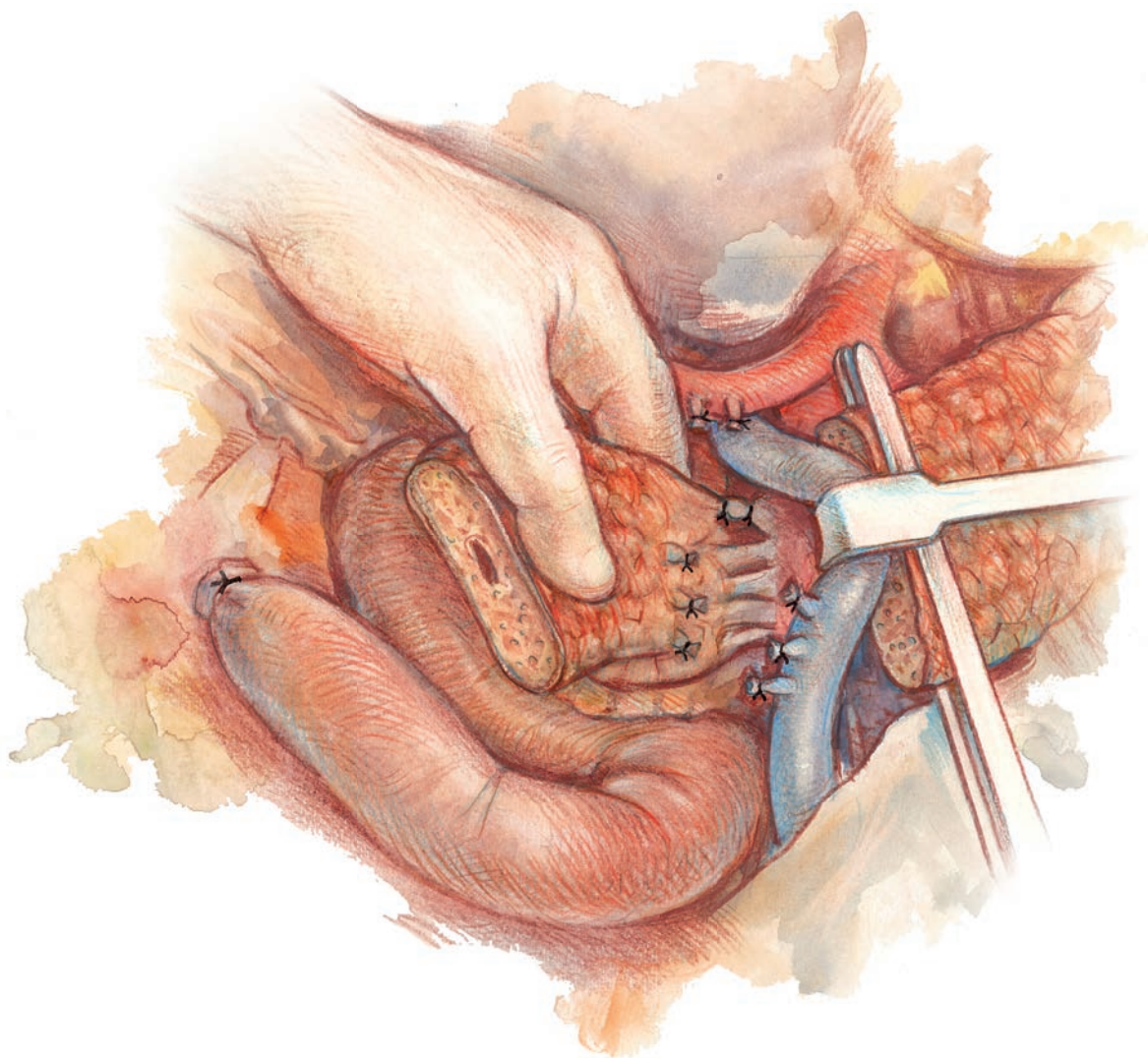


Рис. 10. Етап панкреатодуоденальної резекції. Підшлункову залозу відокремлено від ворітної вени. Зв'язка гачкоподібного відростку прецизійно відокремлюється від верхньої брижової артерії (периадвентиціальна дисекція).

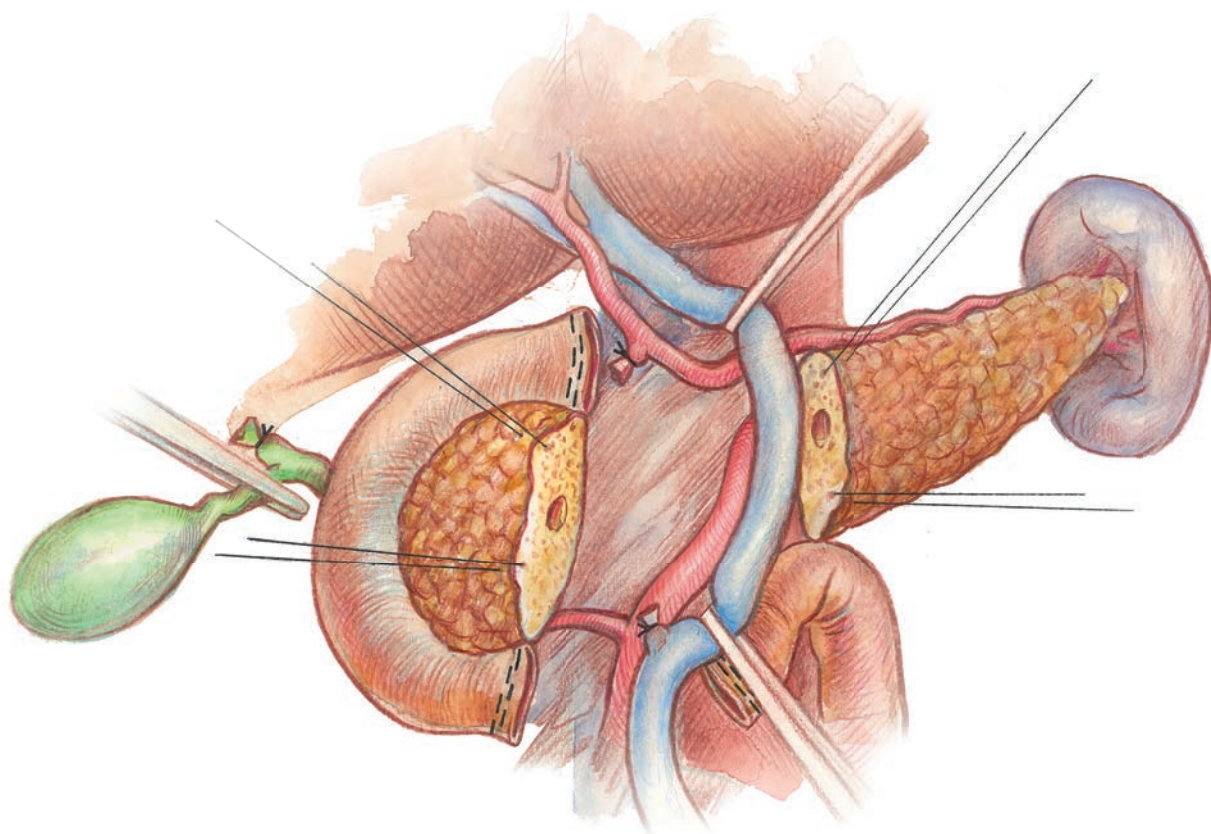


Рис. 11. Етап панкреатодуоденальної резекції. Вигляд операційного поля перед видаленням панкреатодуоденального комплексу.

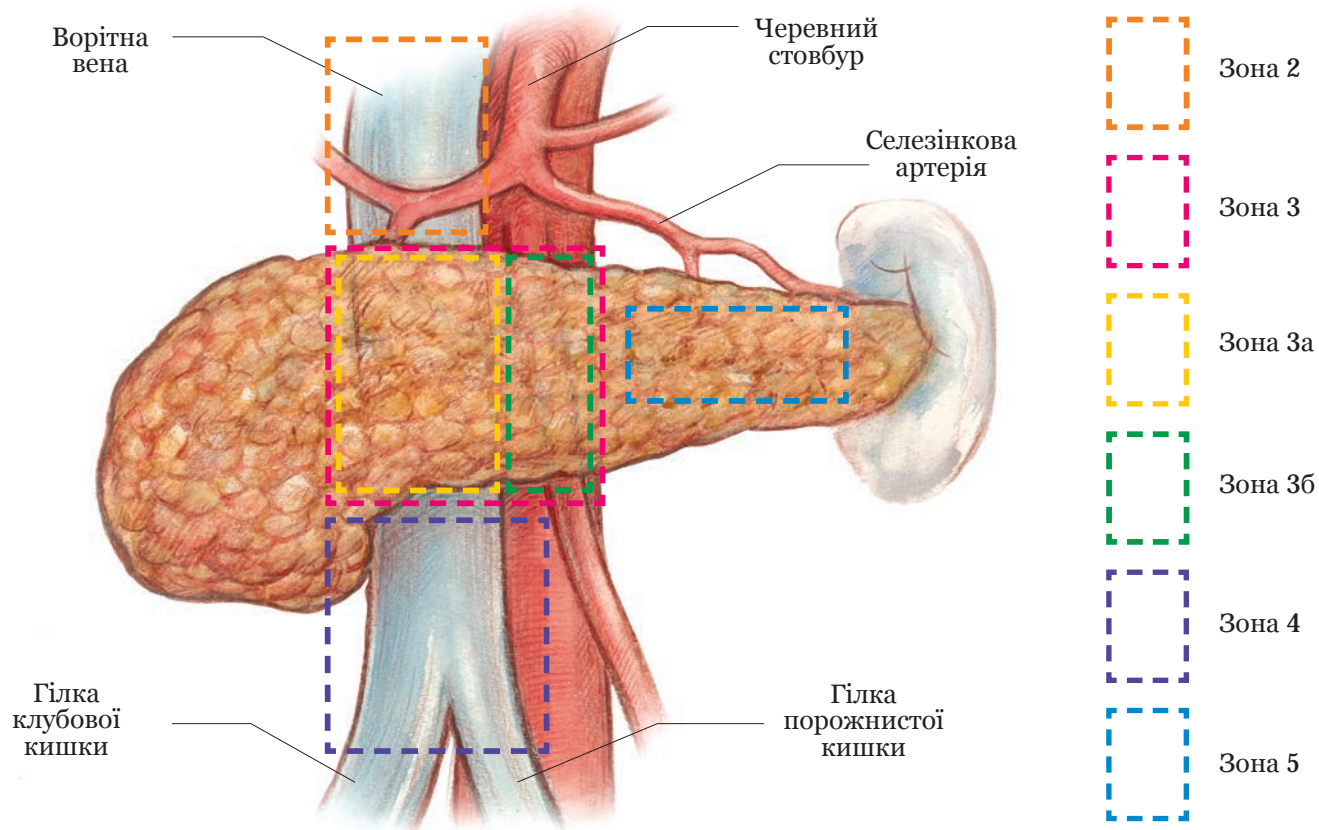


Рис. 12. Зони пухлинного ураження басейну ворітної вени.

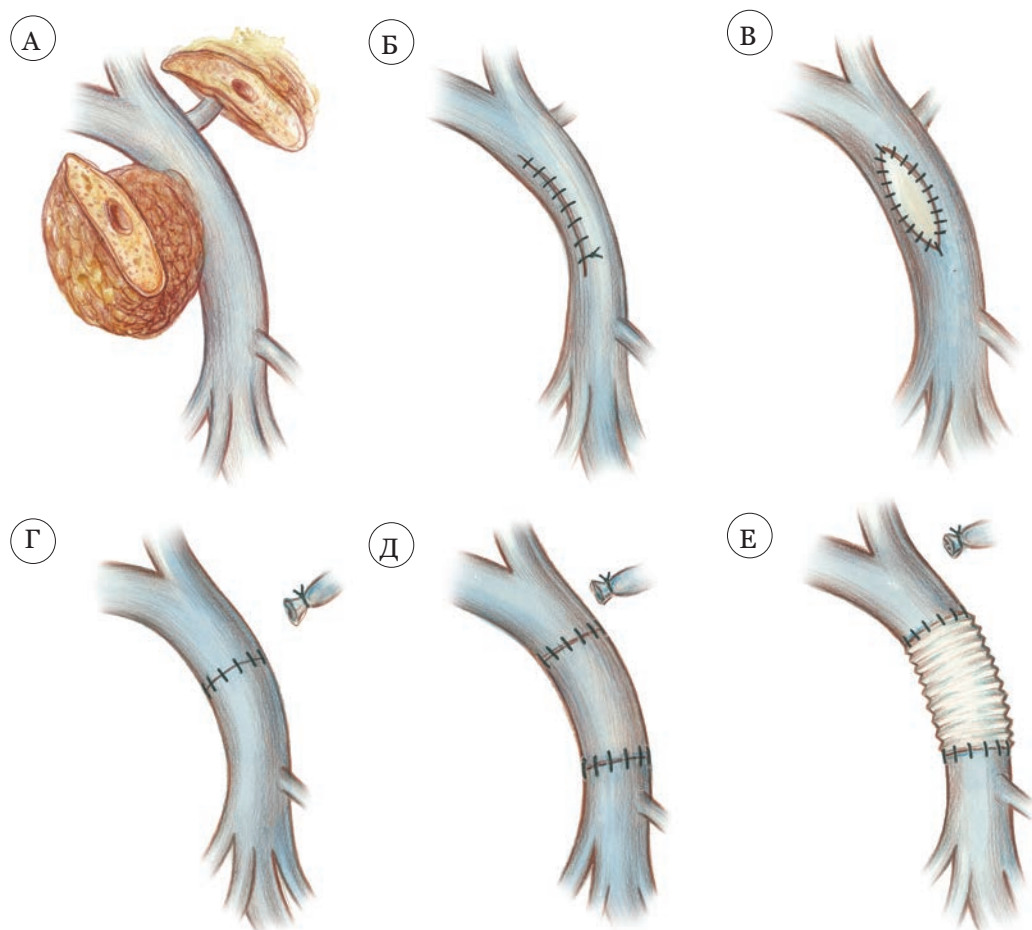


Рис. 13. Варіанти протезування ворітної вени при інвазії пухлиною гачкоподібного відростку (А): зашивання дефекту вени (Б); аутовенозна латка (В); анастомоз кінець в кінець (Г); аутовенозне протезування (Д); аллопротезування (Е) з перев'язкою селезінкової вени (Г-Е).

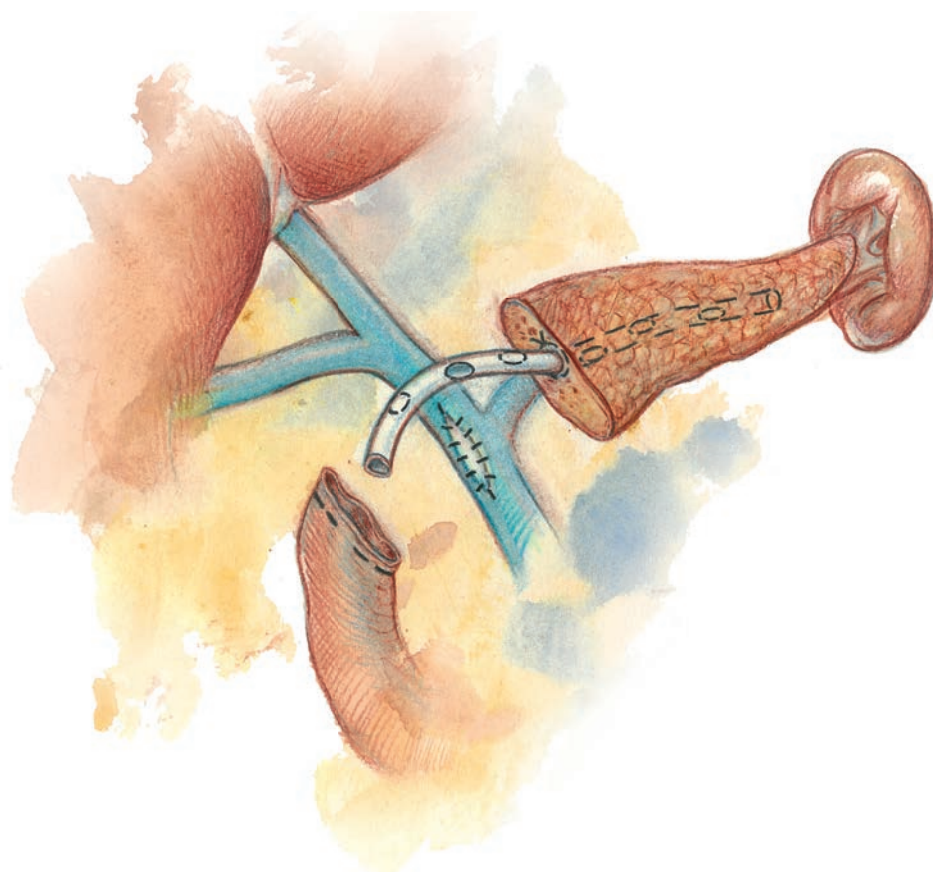


Рис. 14. Пластика ворітної вени за допомогою аутовенозної латки.

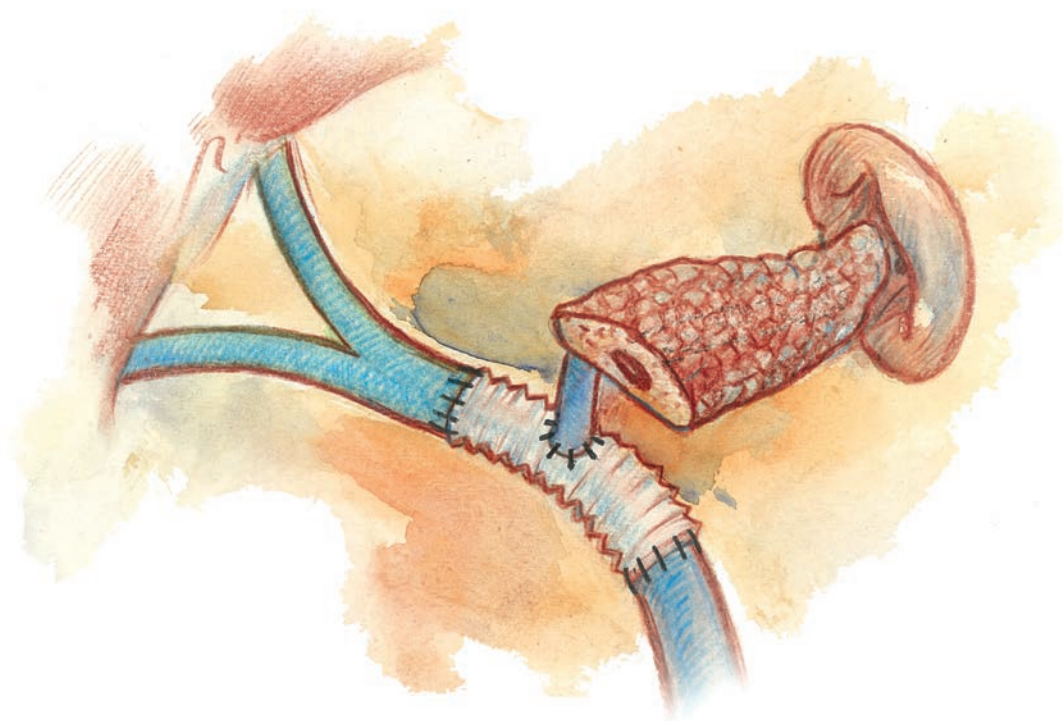


Рис. 15. Реконструкція портomezентеріального конфлюенса за допомогою PTFE-протезу.

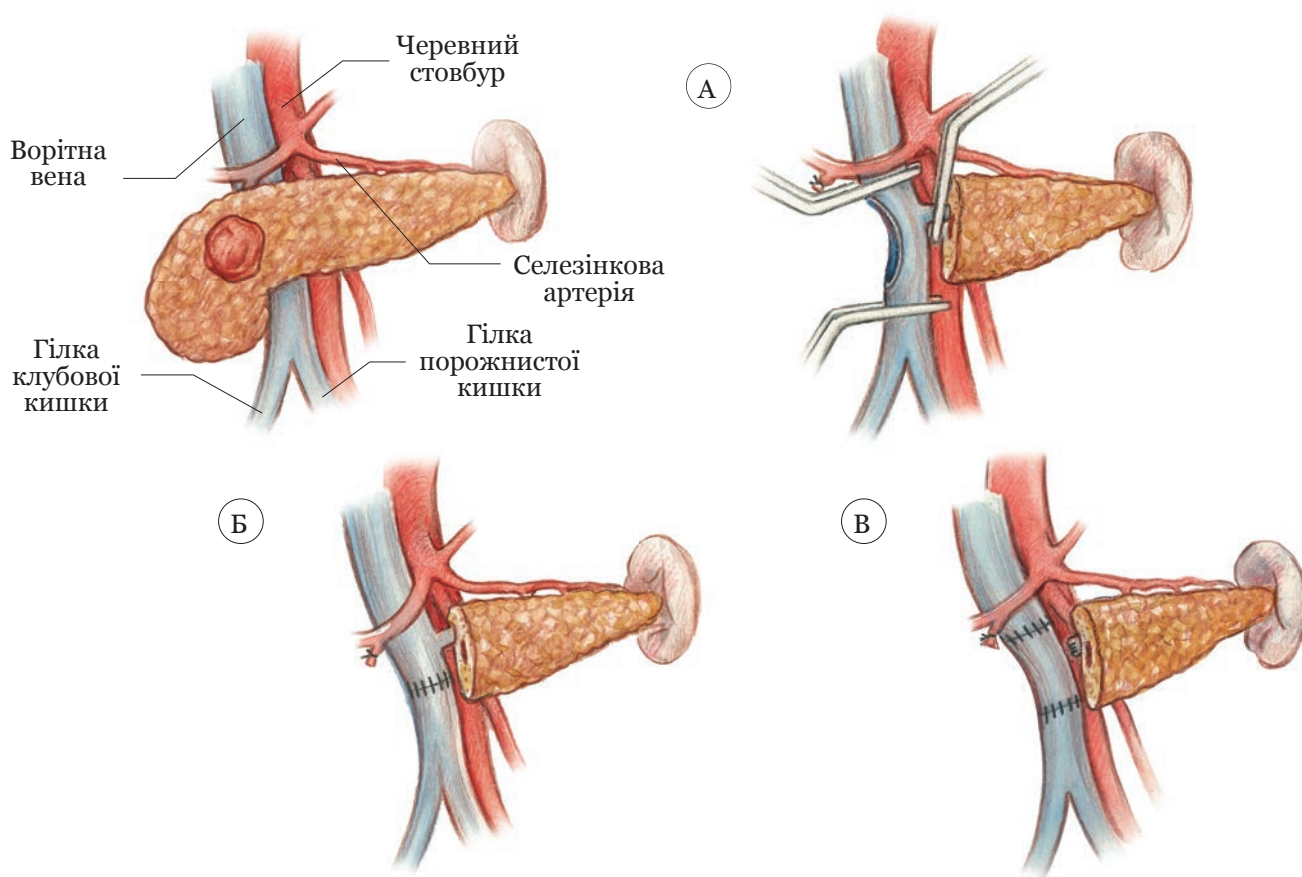


Рис. 16. Панкреатодуоденальна резекція на рівні селезінкової артерії (Whipple at the splenic artery - WATSA) при інвазії венозних структур зони 3б. Підшлункова залоза пересічена на рівні селезінкової артерії (А), після чого перев'язана селезінкова вена. Реконструкція шляхом формування портomezентеріального анастомозу кінцев в кінцев (Б) або протезування (В) при протяжному дефекті.

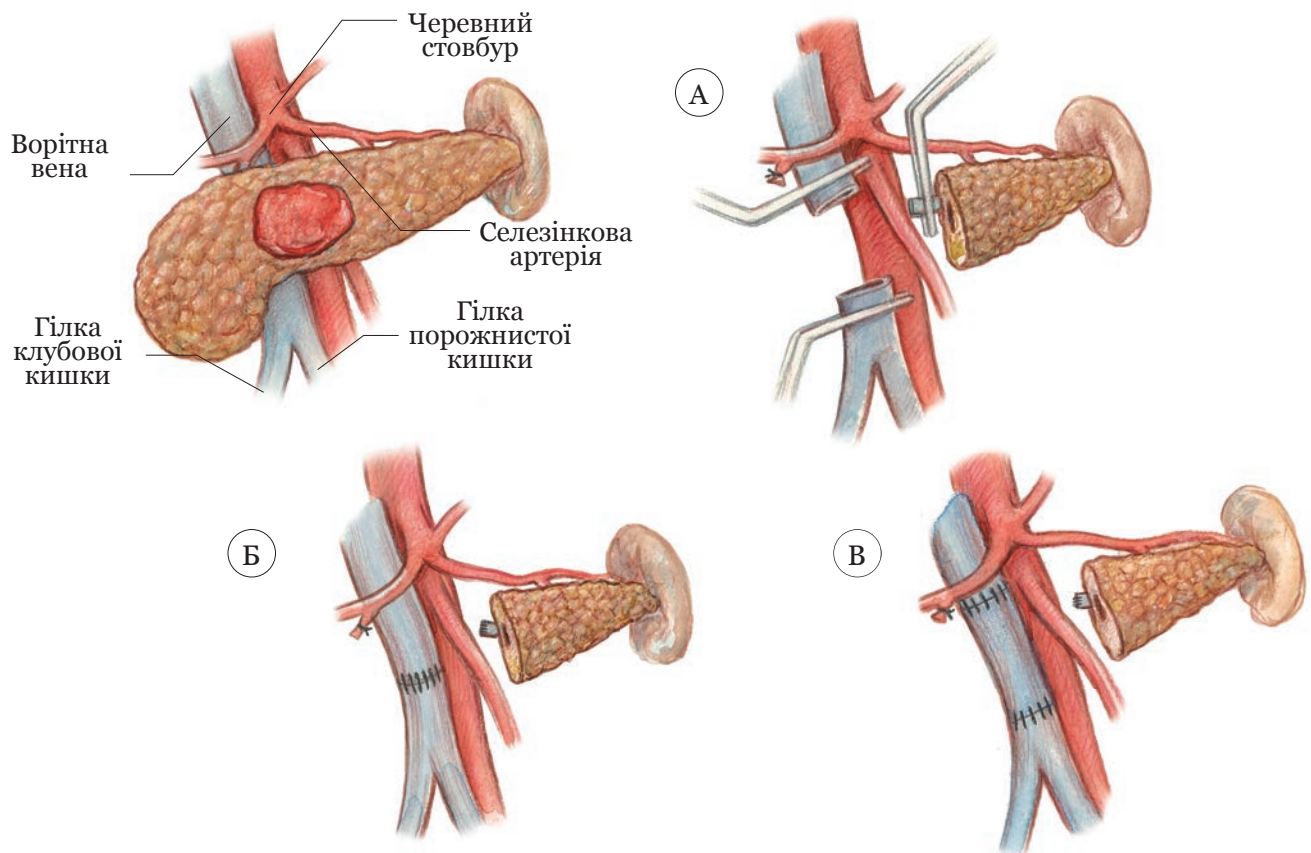


Рис. 17. При залученні правої порції спленопортального конфлюенса (зона 3а) можливо висічення ворітної вени та реконструкція її шляхом ушивання в поперечному напрямку (А, Б) або протезування (В).

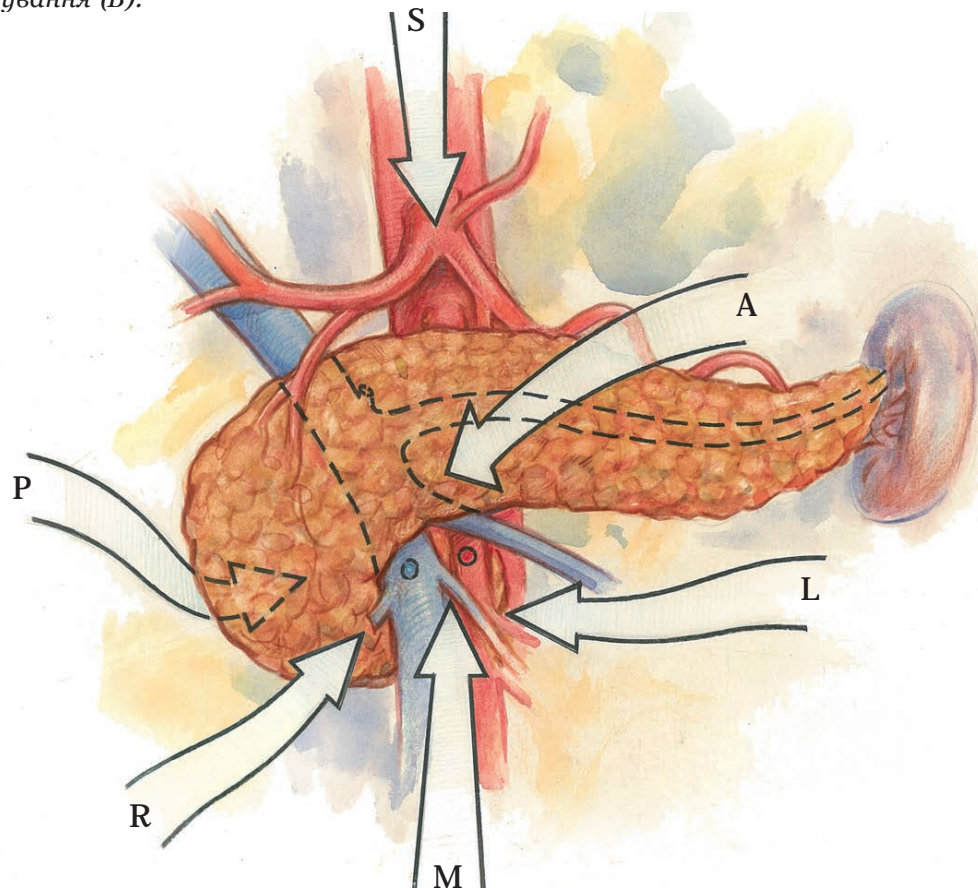


Рис. 18. Варіанти доступів до верхньої брижової артерії: S – верхній доступ, А – нижній супраколярний/передній доступ, Р - задній доступ, L – лівий задній доступ, R - правий/медіальний гачкоподібний доступ, М – нижній інфраколярний/брижовий доступ (за А. Pallisera і співавт., 2014).

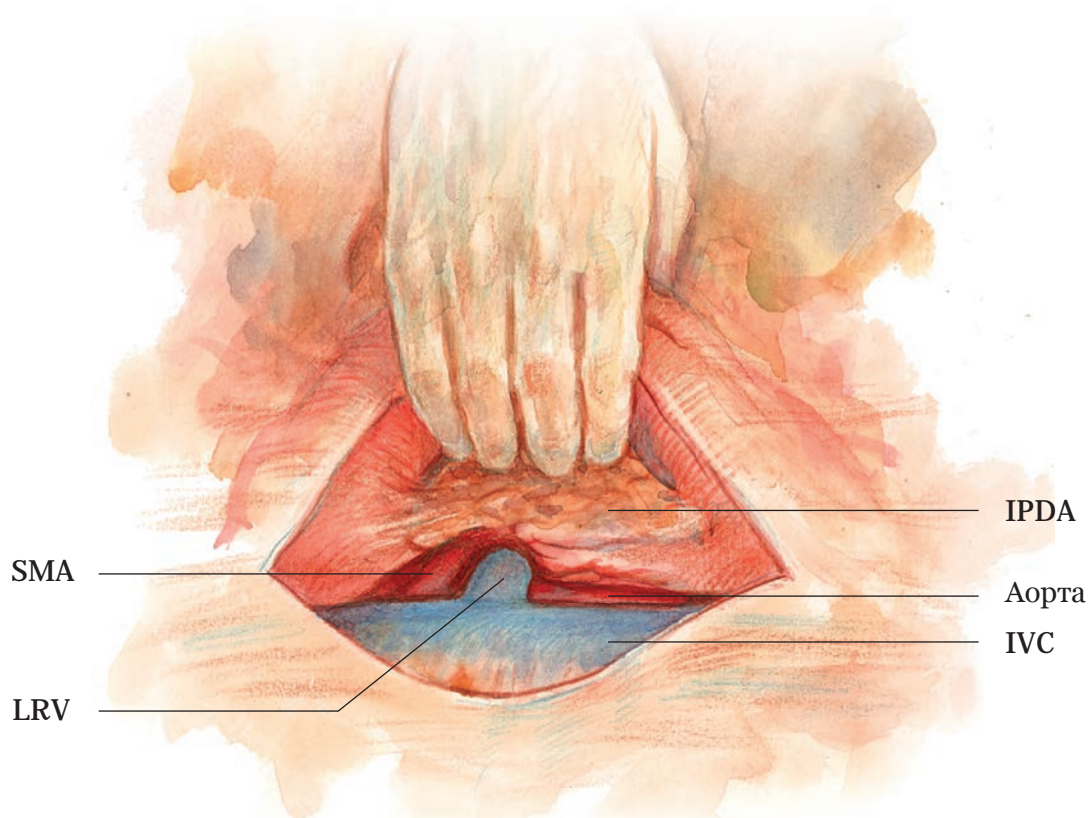


Рис. 19. Задній доступ, що дозволяє виявити вустя верхньої брижової артерії (SMA) допереду від лівої ниркової вени після мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером. IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія; LRV – ліва ниркова вена; IVC – нижня порожниста вена (за A. Pallisera і співавт., 2014).

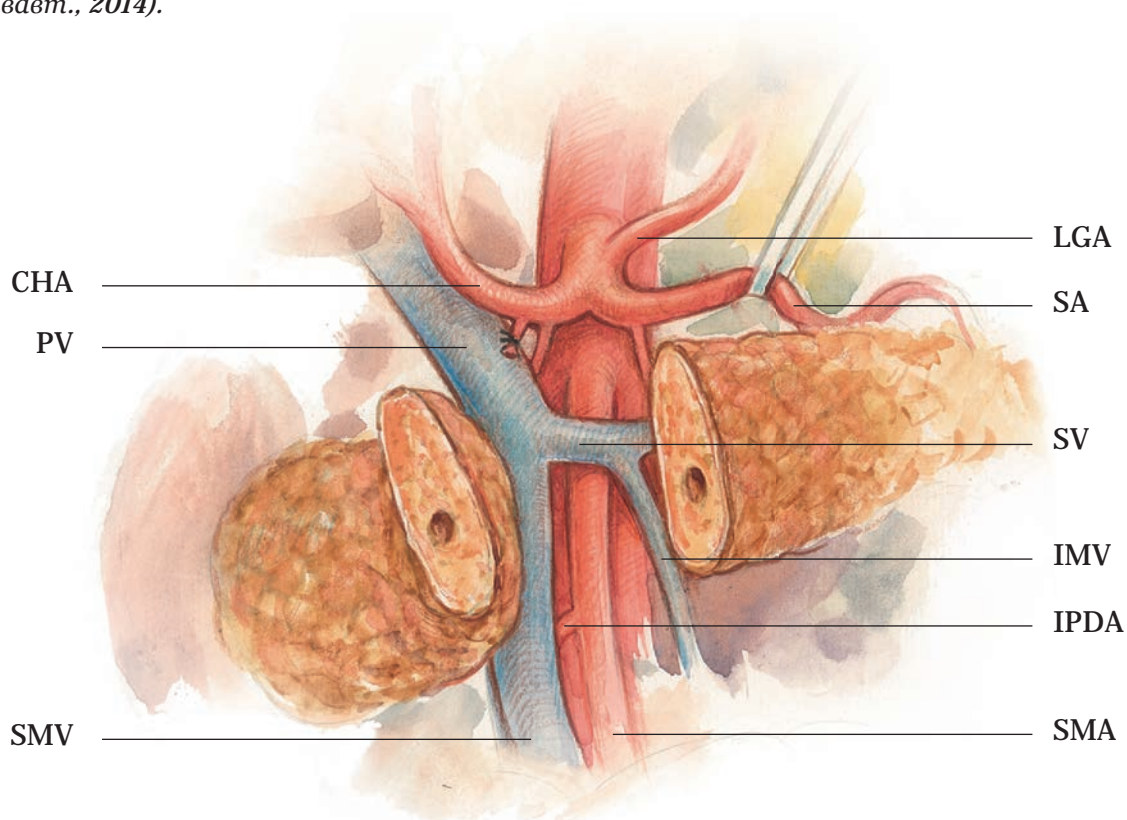


Рис. 20. Нижній супраколярний/передній доступ. Показано верхні брижові артерія (SMA) і вена (SMV), селезінкова вена (SV) і черевний стовбур з його гілками після перетину перешийка підшлункової залози. LGA – ліва шлункова артерія, CHA – загальна печінкова артерія, SA – селезінкова артерія, PV – ворітна вена, IMV – нижня брижова вена, IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія (за A. Pallisera і співавт., 2014).

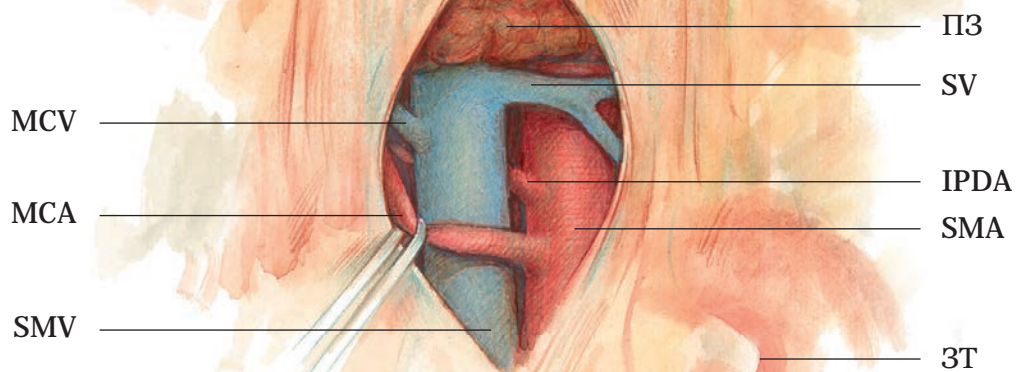


Рис. 21. Нижній інфраколярний/мезентеріальний доступ, який дозволяє візуалізувати верхні брижові артерію (SMA) і вену (SMV), а також їхні гілки після перетину очеревини праворуч від зв'язки Трейца (ЗТ) і брижі поперечно-ободової кишки. ПЗ – підшлункова залоза. IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія, SV – селезінкова вена, MCV – середня ободова вена, MCA – середня товстокишкова артерія (за A. Pallisera і співавт., 2014).

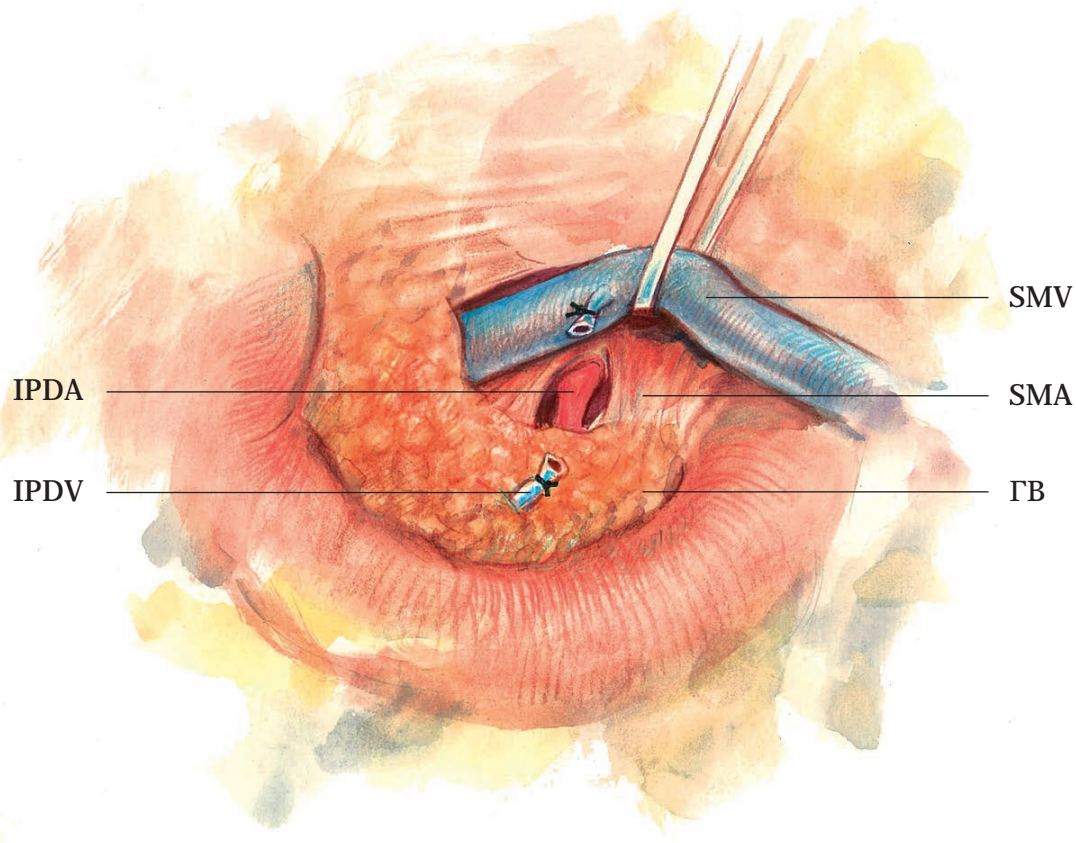


Рис. 22. Правий медіальний/гачкоподібний доступ, який дозволяє візуалізувати гачкоподібний відросток (ГВ), IPDA – нижні панкреатодуоденальні артерію (IPDA) та вену (IPDV), верхні брижові артерію (SMA) та вену (SMV) після перетину зв'язки Трейца (за A. Pallisera і співавт., 2014).

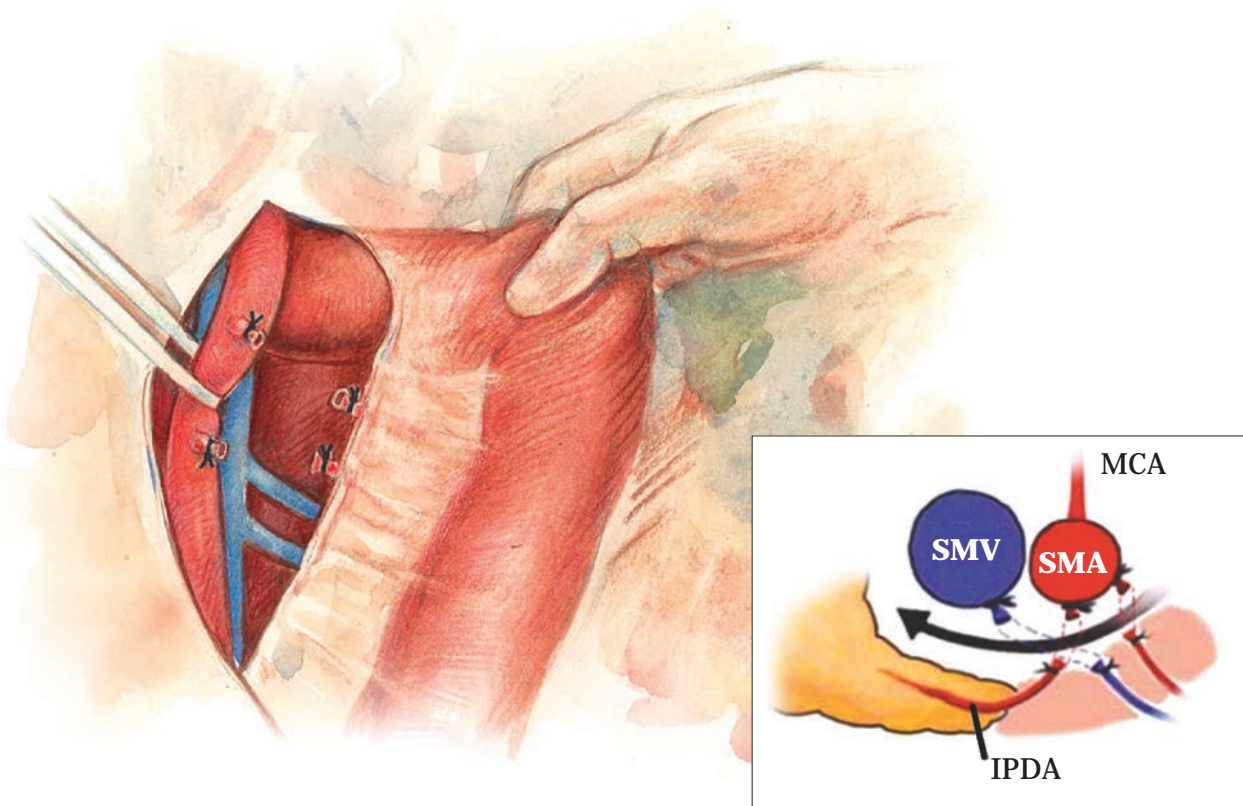


Рис. 23. Лівий задній доступ дозволяє оголити першу та другу порожнистокишкові артерії в місці їх відходження від верхньої брижової артерії (SMA) в брижі поперечно-ободової кишки. Подальша тракція тонкої кишки проксимального відділу тонкої кишки призводить до ротації верхньої брижової артерії проти годинникової стрілки, що дозволяє виявити місце відходження нижньої панкреатодуоденальної артерії (IPDA) по задній поверхні верхньої брижової артерії. MCA – середня ободова артерія, SMV – верхня брижова вена (за A. Pallisera і співавт., 2014).

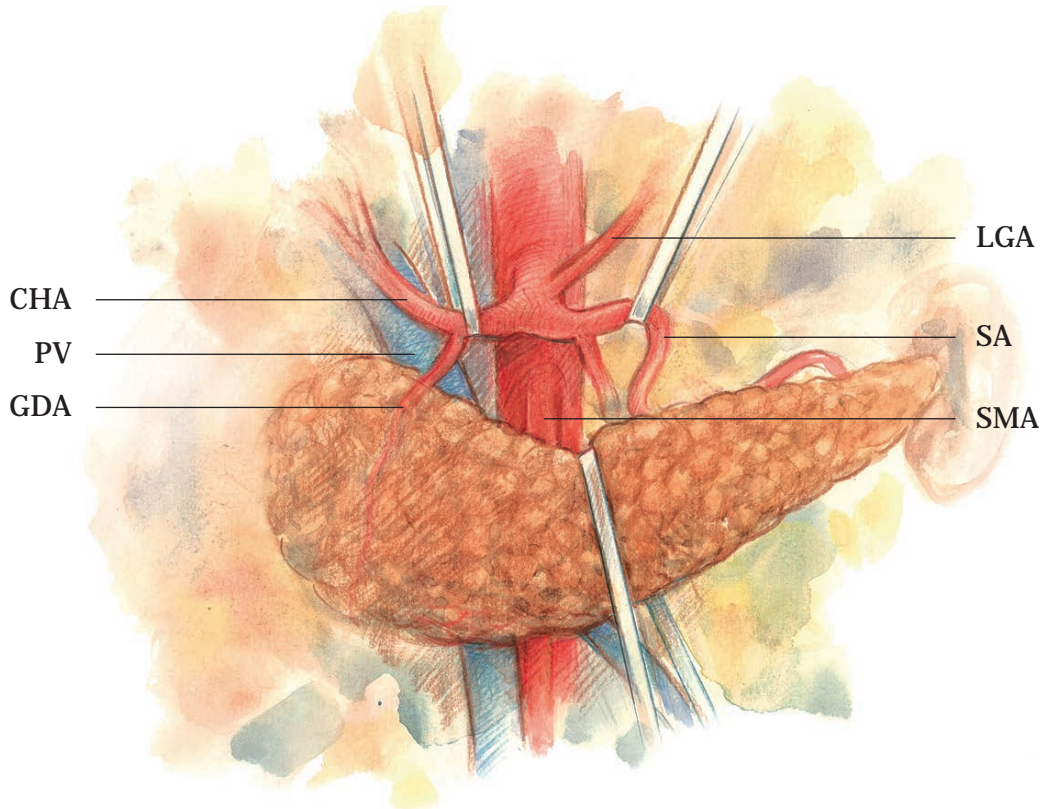


Рис. 24. Верхній доступ, при якому оголюється черевний стовбур і його гілки, а також верхня брижова артерія (SMA) з боку малого чепця над перешийком підшлункової залози. LGA - ліва шлункова артерія, CHA – загальна печінкова артерія, SA – селезінкова артерія, PV – ворітна вена, GDA – гастродуоденальна артерія (за A. Pallisera і співавт., 2014).

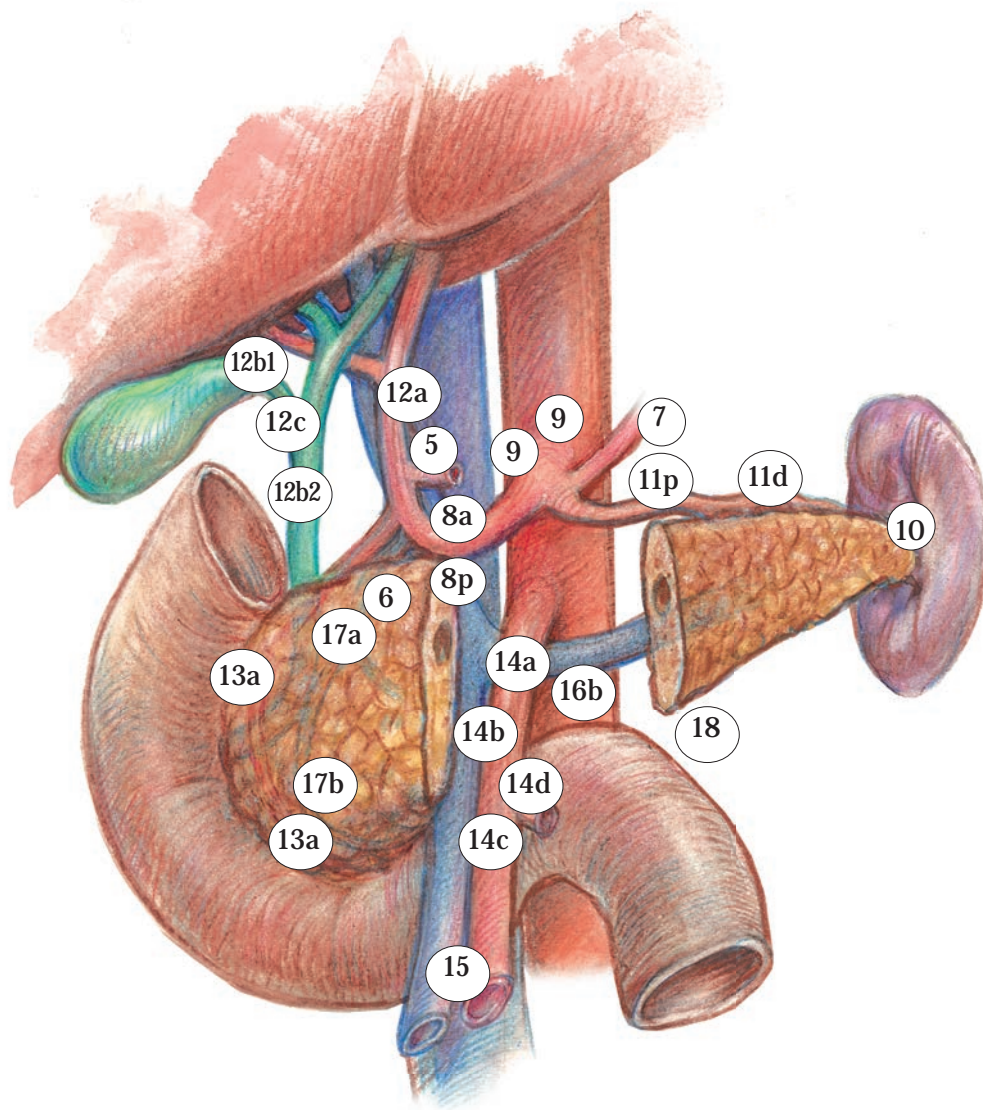


Рис. 25. Групи лімфовузлів, які видаляються при стандартній лімфодисекції під час панкреатодуоденальної резекції відповідно до японської класифікації (*Japanese Gastric Cancer Association, 1995*):

- 5 – надворотареві
- 6 – підворотареві
- 7 – вздовж лівої шлункової артерії
- 8a – вздовж загальної печінкової артерії (передньо-верхні)
- 8p – загальної печінкової артерії (задні)
- 9 – черевного стовбура
- 10 – воріт селезінки
- 11d – дистального відділу селезінкової артерії
- 11p – проксимального відділу селезінкової артерії
- 12a – ліві гепатодуоденальні
- 12b1 – верхні лімфатичні вузли печінкової артерії
- 12b2 – нижні лімфатичні вузли печінкової артерії
- 12c – навкруги міхурової протоки
- 13a – ретропанкреатичні
- 14a – біля вустя верхньої брижової артерії
- 14b – вустя нижньої панкреатодуоденальної артерії
- 14c – біля вустя середньої ободової артерії
- 14d – біля вустя верхніх порожнистокишкових артерій
- 15 – вздовж середньої ободової артерії
- 16b – парааортальні від нижнього краю лівої ниркової вени до біфуркації аорти
- 17a – передні панкреатичні вище рівня великого дуоденального сосочку
- 17b – передні панкреатичні нижче рівня великого дуоденального сосочку
- 18 – нижні панкреатичні

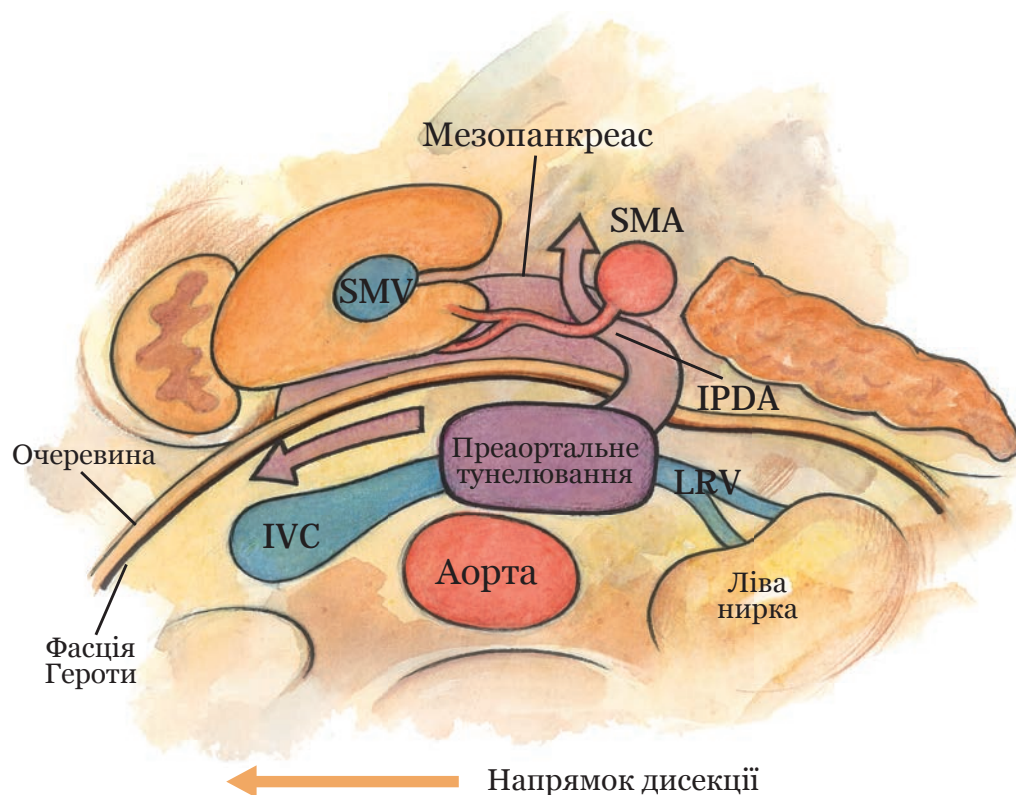


Рис. 27. Схематичний опис мезопанкреас та ліній дисекції при тотальній мезопанкреатектомії. Візуалізується передня поверхня аорти, яка відповідає задній поверхні фасції Героти. Подальша дисекція проводиться в горизонтальному напрямку. Дисекція в цій площині виконується досить легко при відсутності пухлинної інвазії або запальних змін. Край мезопанкреас перетинається вертикально вздовж правих поверхонь верхньої брижової артерії (SMA) і черевного стовбура. ІВС – нижня порожниста вена, SMV – верхня брижова вена, IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія, LVR – ліва ниркова вена за М. Adham і співавт. (2012).

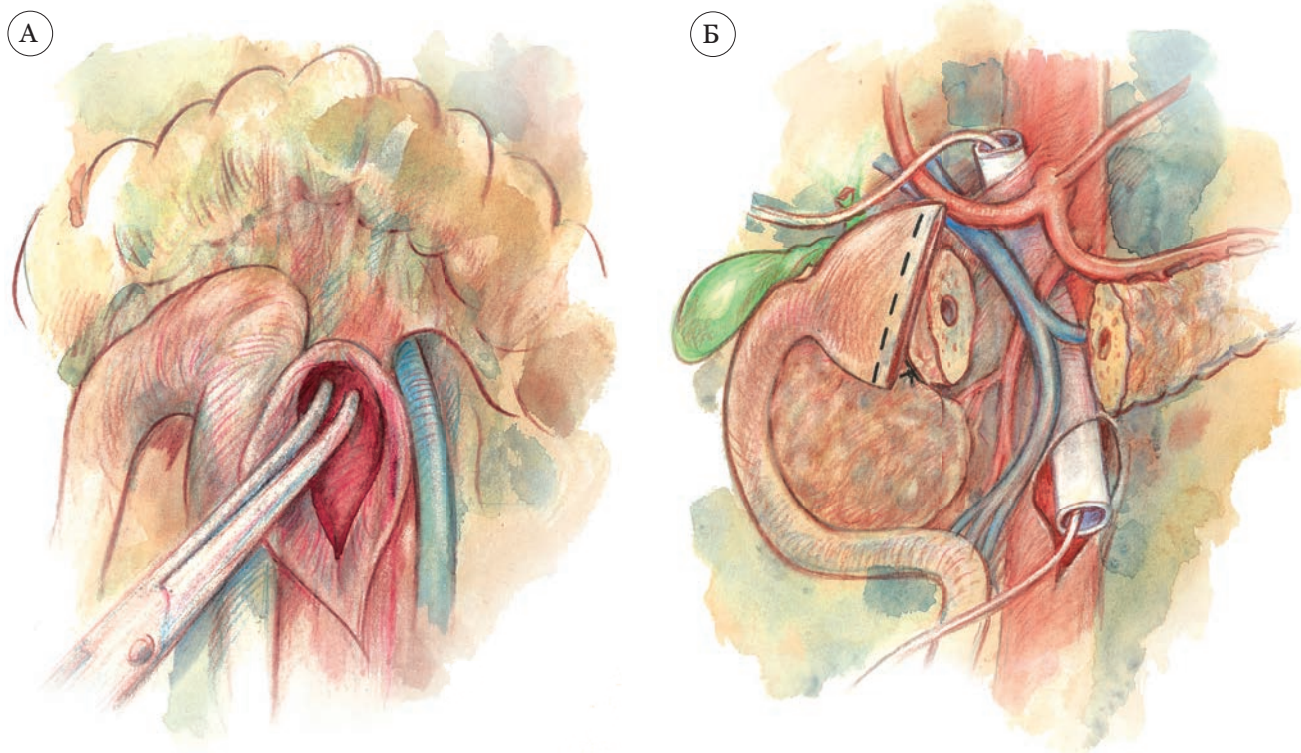


Рис. 28. Виділення передньої поверхні аорти для проведення стрічки-трималки при виконанні тотальної мезопанкреатектомії за М. Hirota і співавт. (2017).

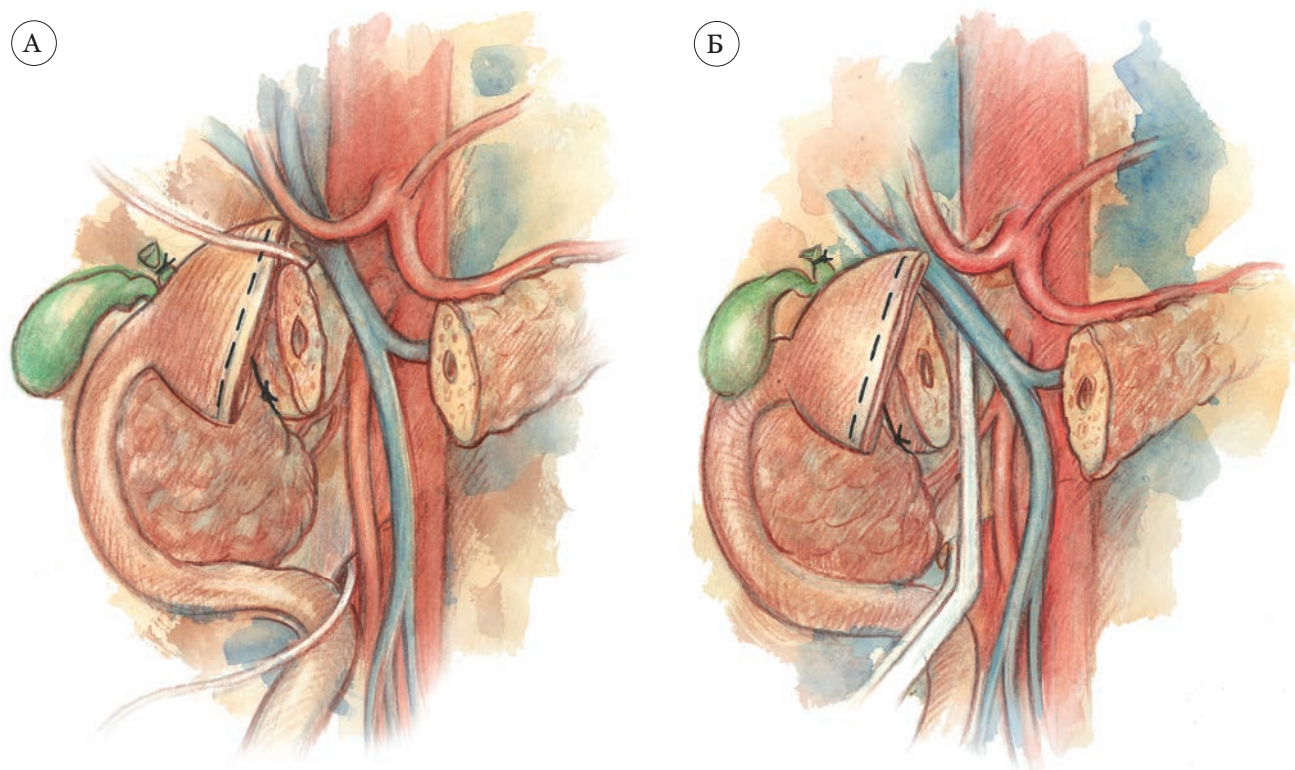


Рис. 29. Після проведення стрічки-трималки на панкреатичну сторону мезопанкреас накладається правобічний аортальний затискач (типу ДеБекі) при виконанні тотальної мезопанкреатектомії за М. Hirota і співавт. (2017).

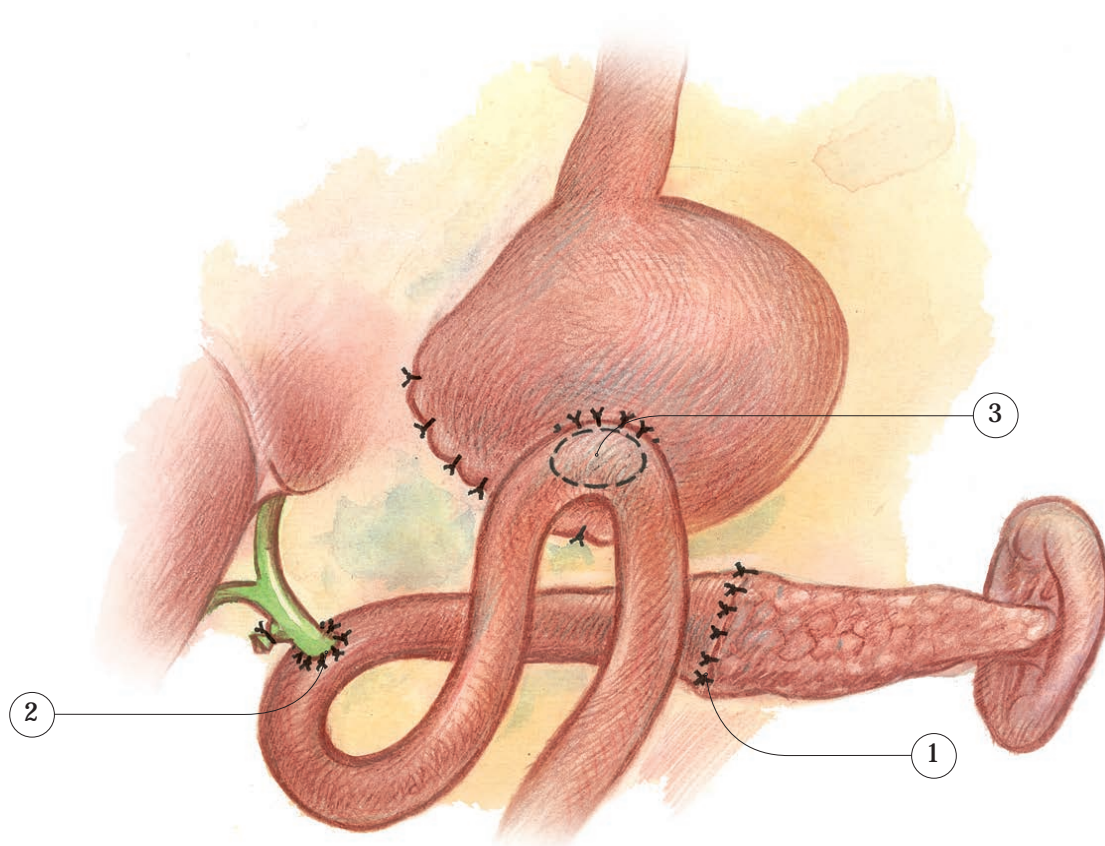


Рис. 30. Реконструктивний етап гастропанкреатодуоденальної резекції за **Whipple**. Панкреатоеюно- (1) та білідигестивне (2) співвустя, а також гастроентероанастомоз (3) послідовно сформовані на єдиній петлі тонкої кишки.

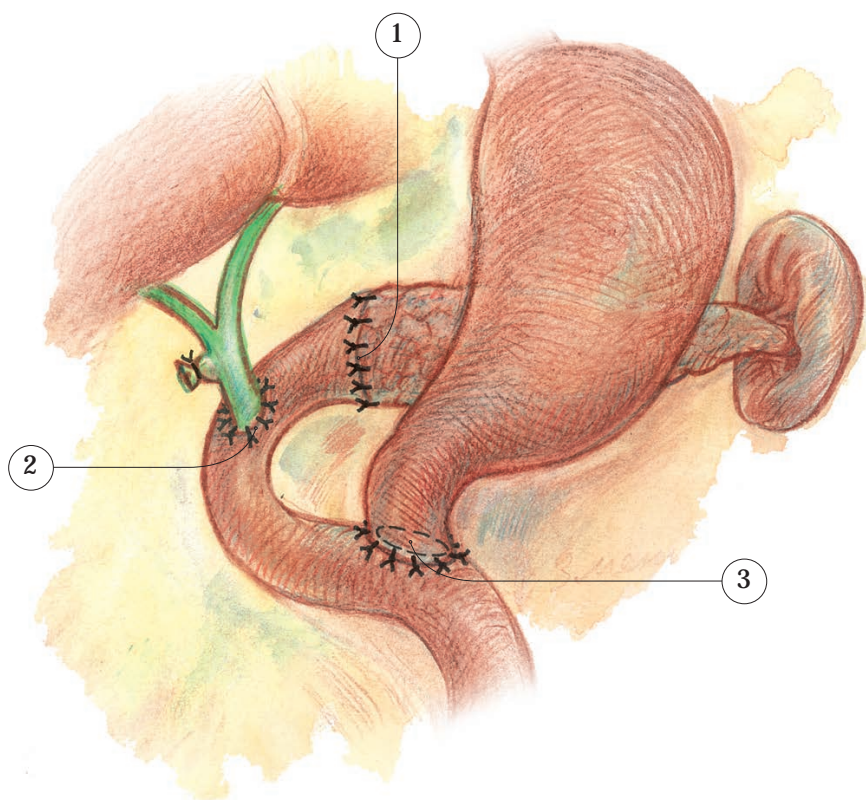


Рис. 31. Варіант реконструкції травного тракту після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції за **Whipple**. Панкреатоеюно- (1) та білідигестивне (2) співвустя, а також дуоденоентеро-анастомоз (3) послідовно сформовані на єдиній петлі тонкої кишки

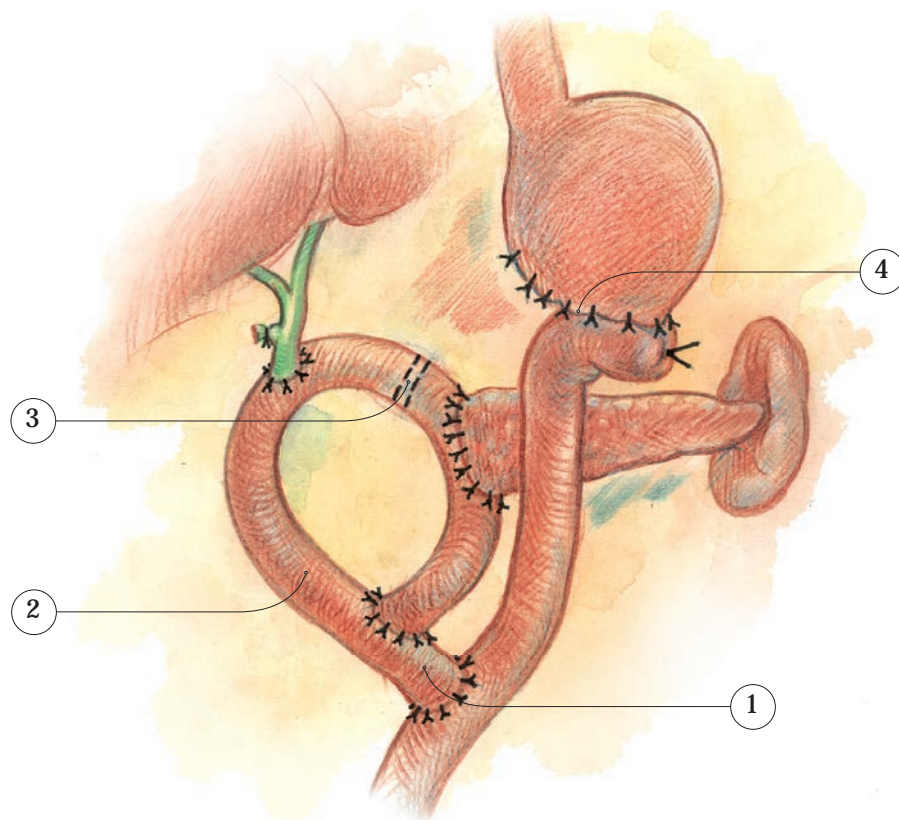


Рис. 32. Модифікація реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції. Після виділення петлі тонкої кишки (1) за Ру, формують Р-петлю (2), яку ізолюють за допомогою заглушки (3), що дозволяє ізольовано сформувати панкреатоеюно- і білідигестивне співвустя, а гастроентероанастомоз формують з відвідною петлею (4) (за G. Pescio і співавт., 1996)

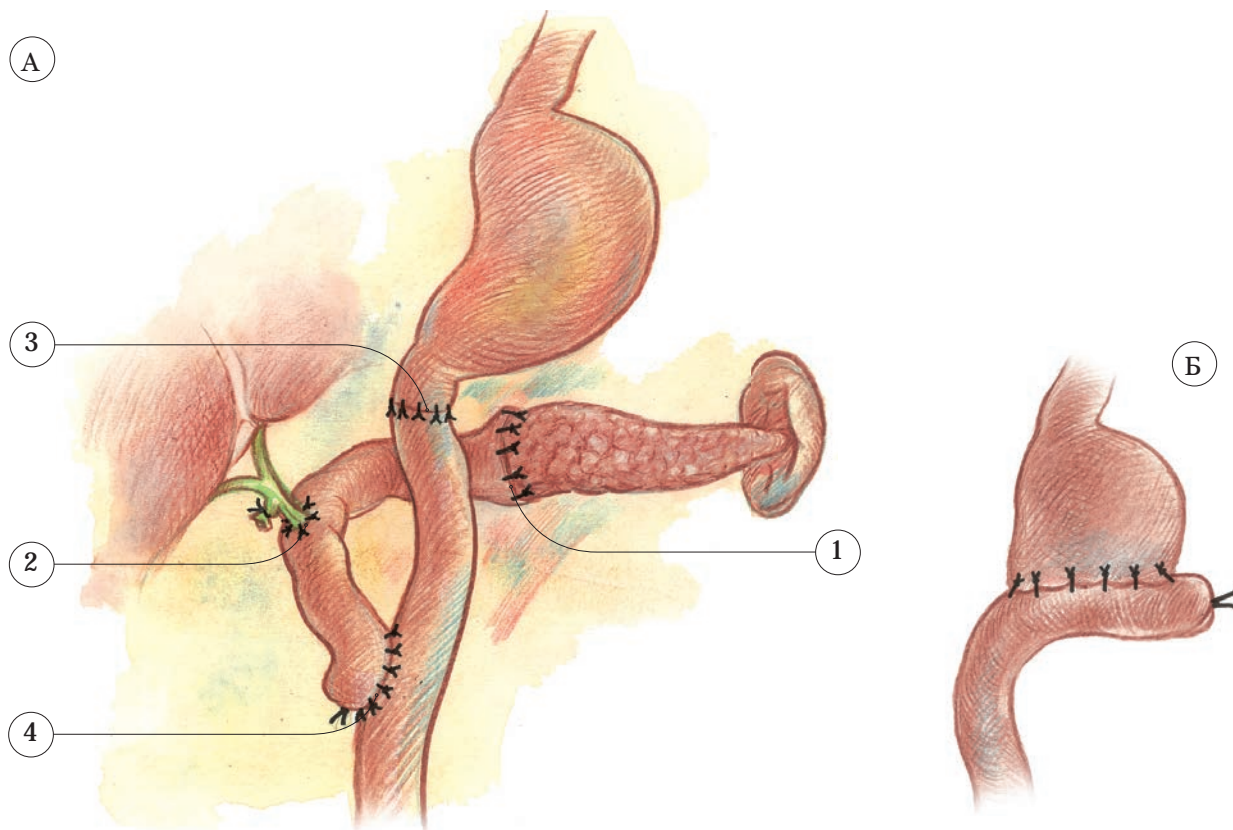


Рис. 33. А. Реконструктивний етап панкреатодуоденальної резекції за **Roux**. Панкреатоеюно- (1), білідигестивне (2) співвустя послідовно сформовані на ізолюваній за Ру петлі тонкої кишки, дуоденоентероанастомоз (3) сформовано з відвідною петлею тонкої кишки. Між двома петлями тонкої кишки сформовано міжкишкове сполучення (4) при пілорусзберігаючій панкреатодуоденальній резекції. Б. Варіант формування гастроентероанастомозу при гастропанкреатодуоденальній резекції.

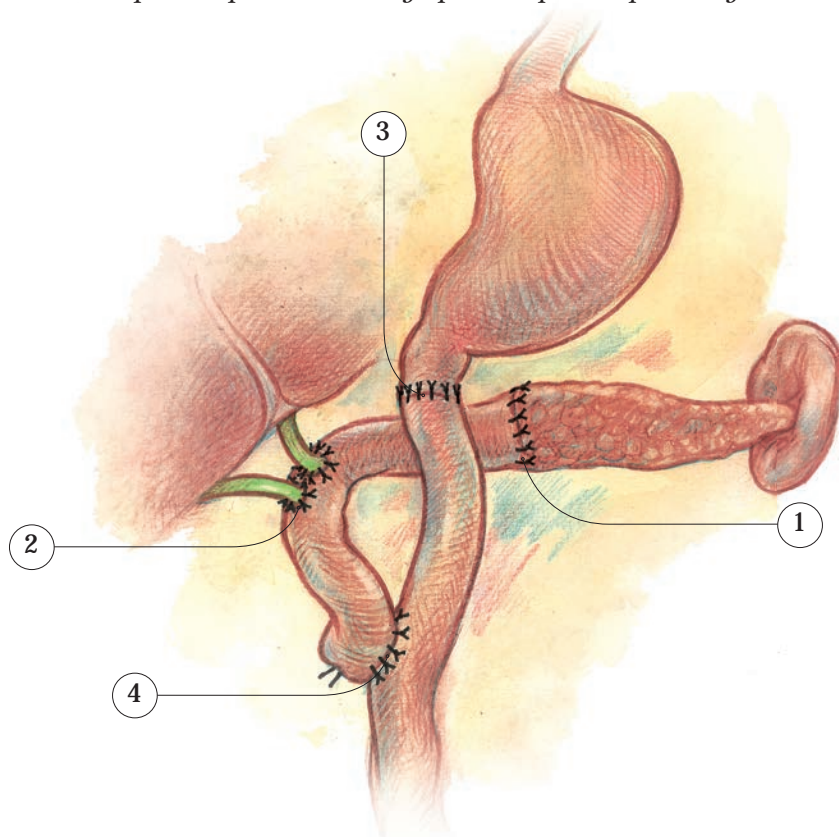


Рис. 34. Варіант реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції комбінованої з резекцією гепатикохоледоху при поширеному ураженні його холангіокарциномою. На ізолюваній за Ру петлі тонкої кишки послідовно сформовано панкреатоеюно- (1) та бігепатикоеюноанастомози (2). З відвідною петлею тонкої кишки сформовано дуоденоентероанастомоз (3). Між двома петлями тонкої кишки сформовано міжкишкове співвустя (4).

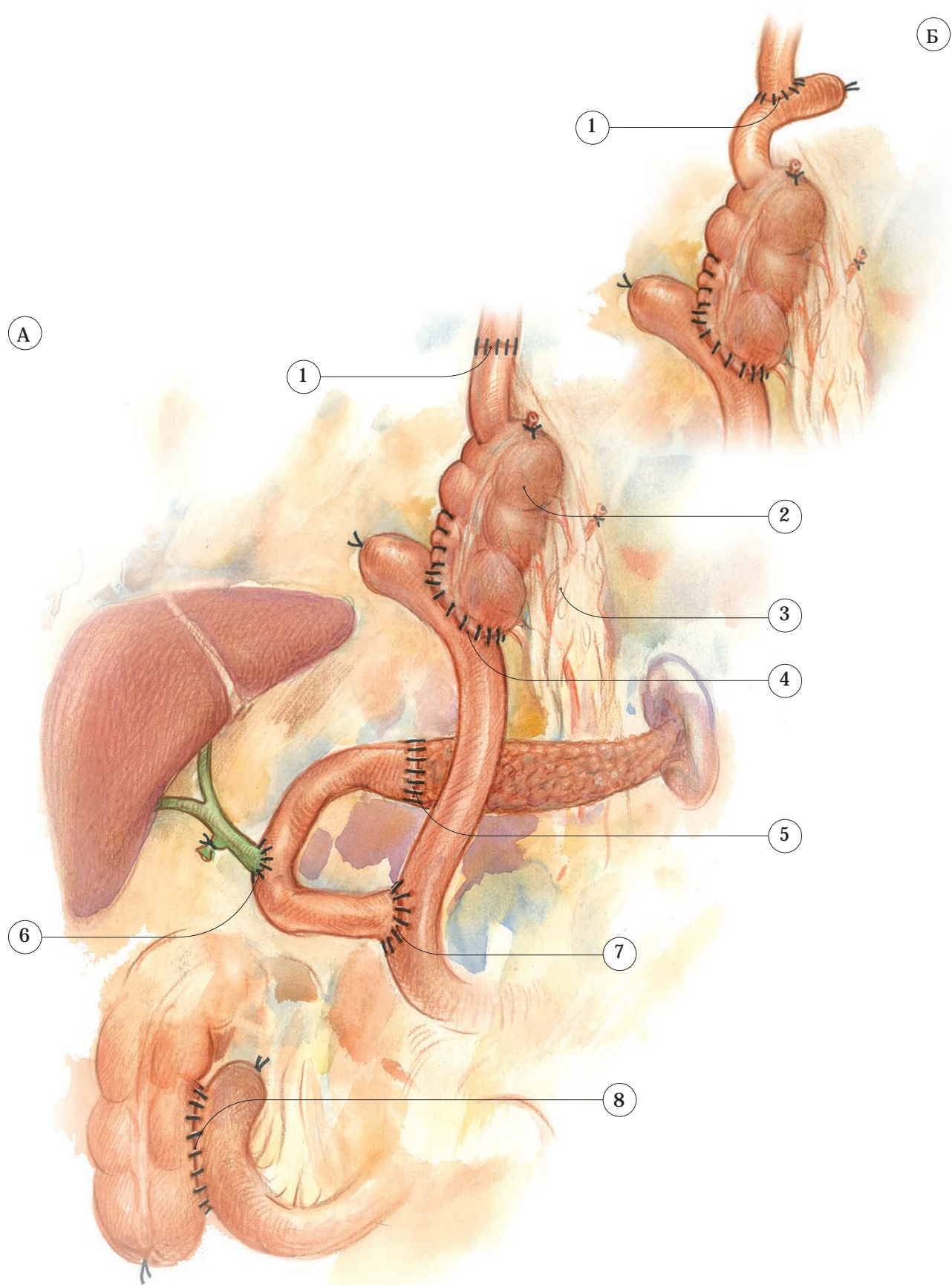


Рис. 35. Схема відновного етапу операції після комбінованої гастректомії та панкреатодуоденальної резекції з використанням гастропластики ілеоцекальним сегментом кишківника:

1 – езофагоілеоанастомоз «кінець у кінець» (А), езофагоілеоанастомоз «кінець у бік» (Б); 2 – ілеоцекальний сегмент кишківника; 3 – брижа ілеоцекального сегменту; 4 – цекоєюноанастомоз «кінець у кінець»; 5 – панкреатоеюноанастомоз; 6 – холедохоеюноанастомоз; 7 – єюноєюноанастомоз «кінець у бік», 8 – ілеоасцендоанастомоз «бік у бік»

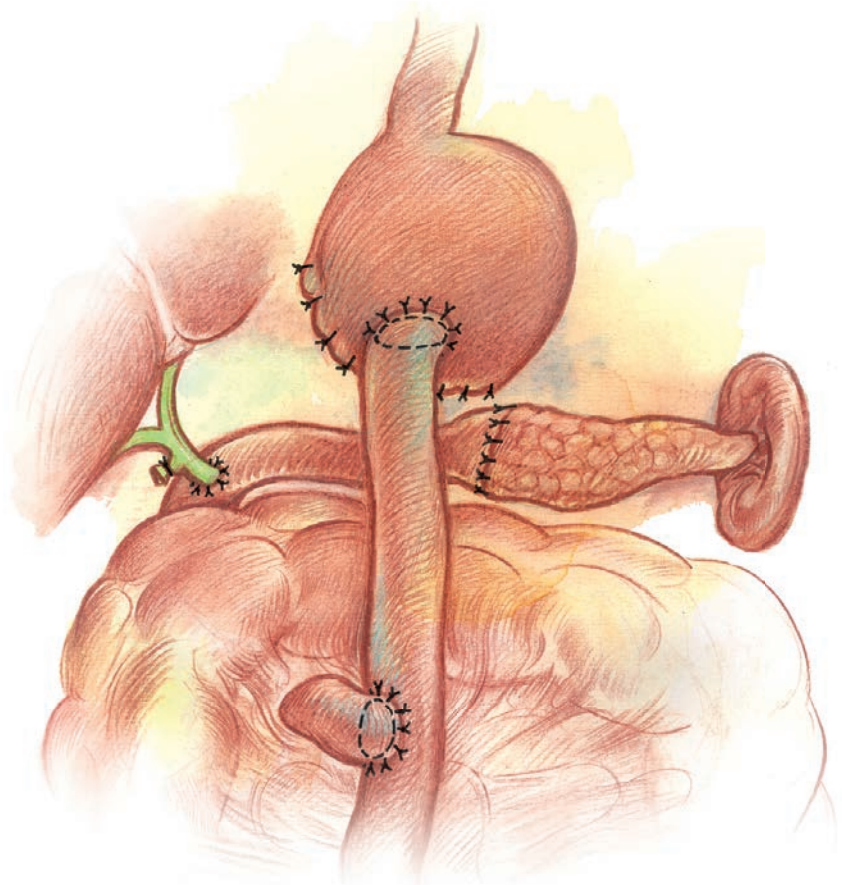


Рис. 36. Варіант розташування ізолюваної за Ру петлі тонкої кишки у позадуободовій позиції.

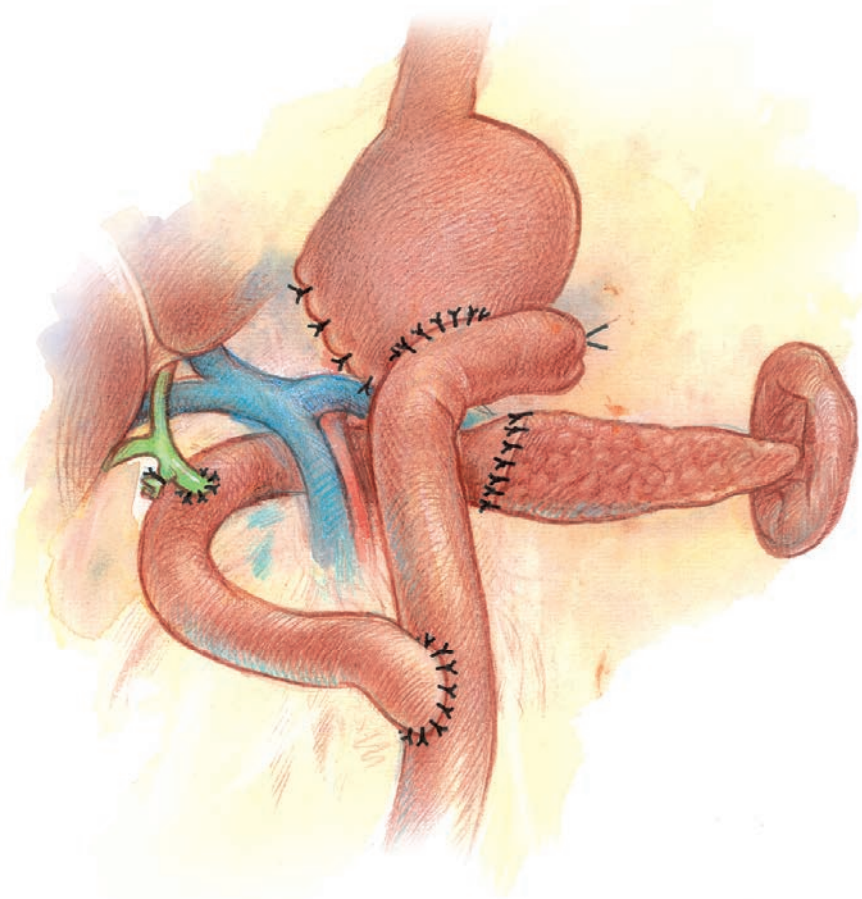


Рис. 37. Варіант розташування ізолюваної за Ру петлі тонкої кишки у ретромезенціальній позиції.

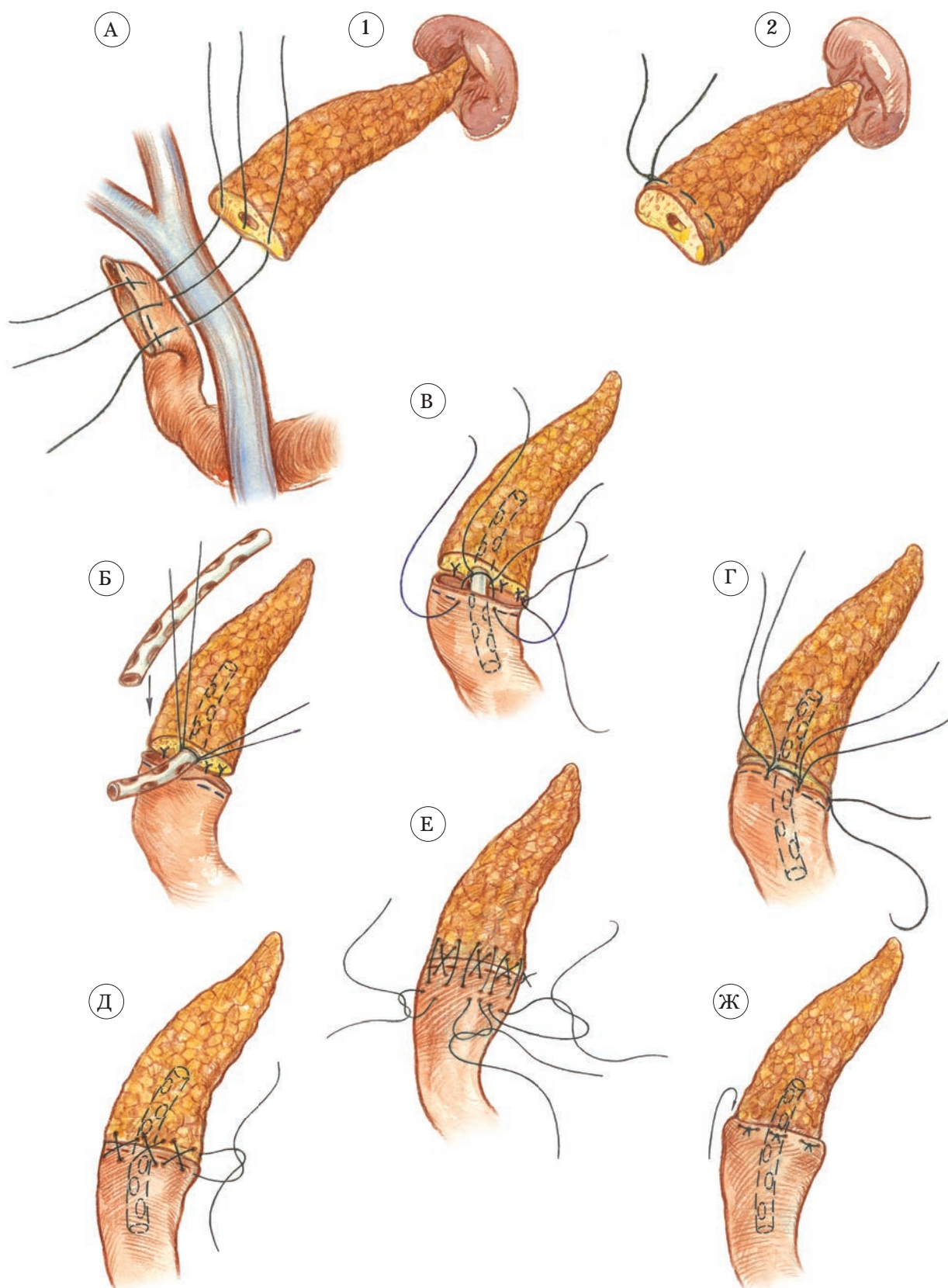


Рис. 38. Етапи формування панкреатоеюноанастомозу за методикою клініки. А. Накладено перший ряд вузлових швів на задню губу анастомозу (1), на підшлункову залозу накладено укріплюючий циркулярний шов (2); Б. «Втрачений» дренаж фіксовано безпосередньо до стінки головної панкреатичної протоки; В. У ізолюванні за Ру петлі тонкої кишки створено отвір, що відповідає діаметру головної панкреатичної протоки шляхом видалення декількох скріпкових швів; Г. Дренаж занурено у просвіт тонкої кишки та накладено безперервний шов у якості другого ряду на задню губу співвустя; Д. Безперервний шов продовжено на передню губу анастомозу; Е. Накладено другий ряд інвагінаційних швів на передню губу співвустя; Ж. Кінцевий вигляд панкреатоеюноанастомозу.

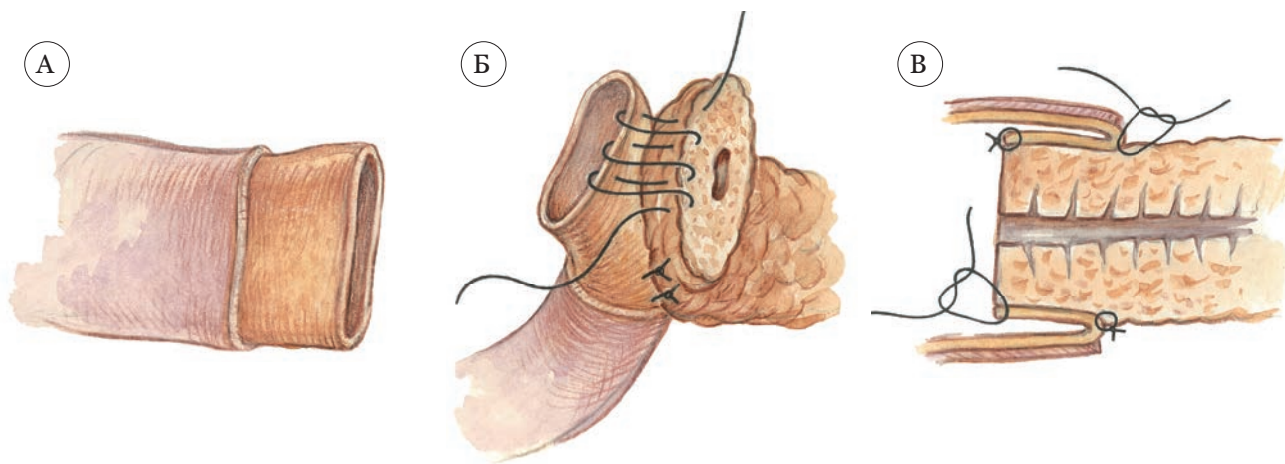


Рис. 39. Спосіб формування терміно-термінального панкреатоєюноанастомозу за *S. Pedrazzoli* і співавт., 1996.

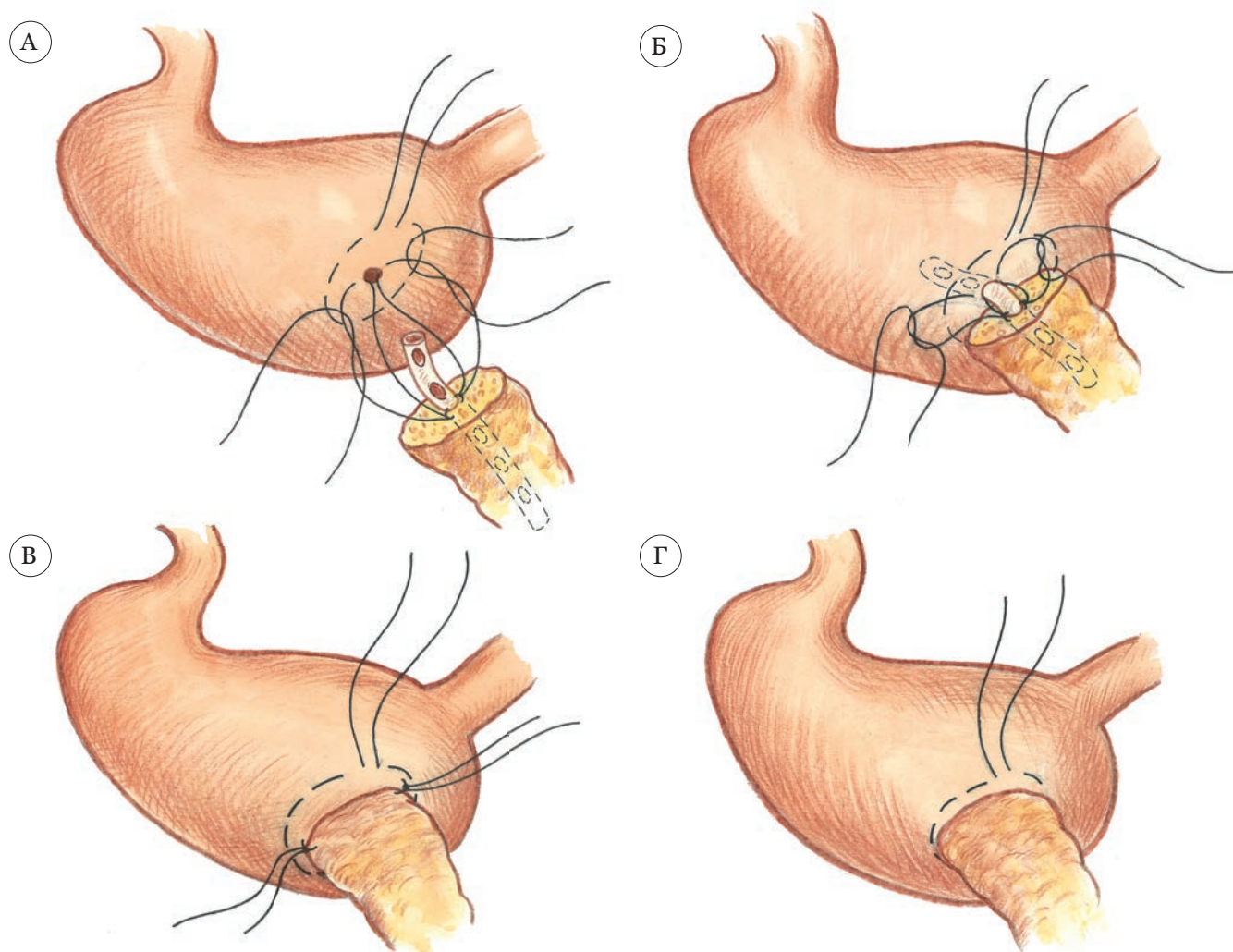


Рис. 40. Формування панкреатогастроанастомозу за *M. Osman* і співавт., 2014.

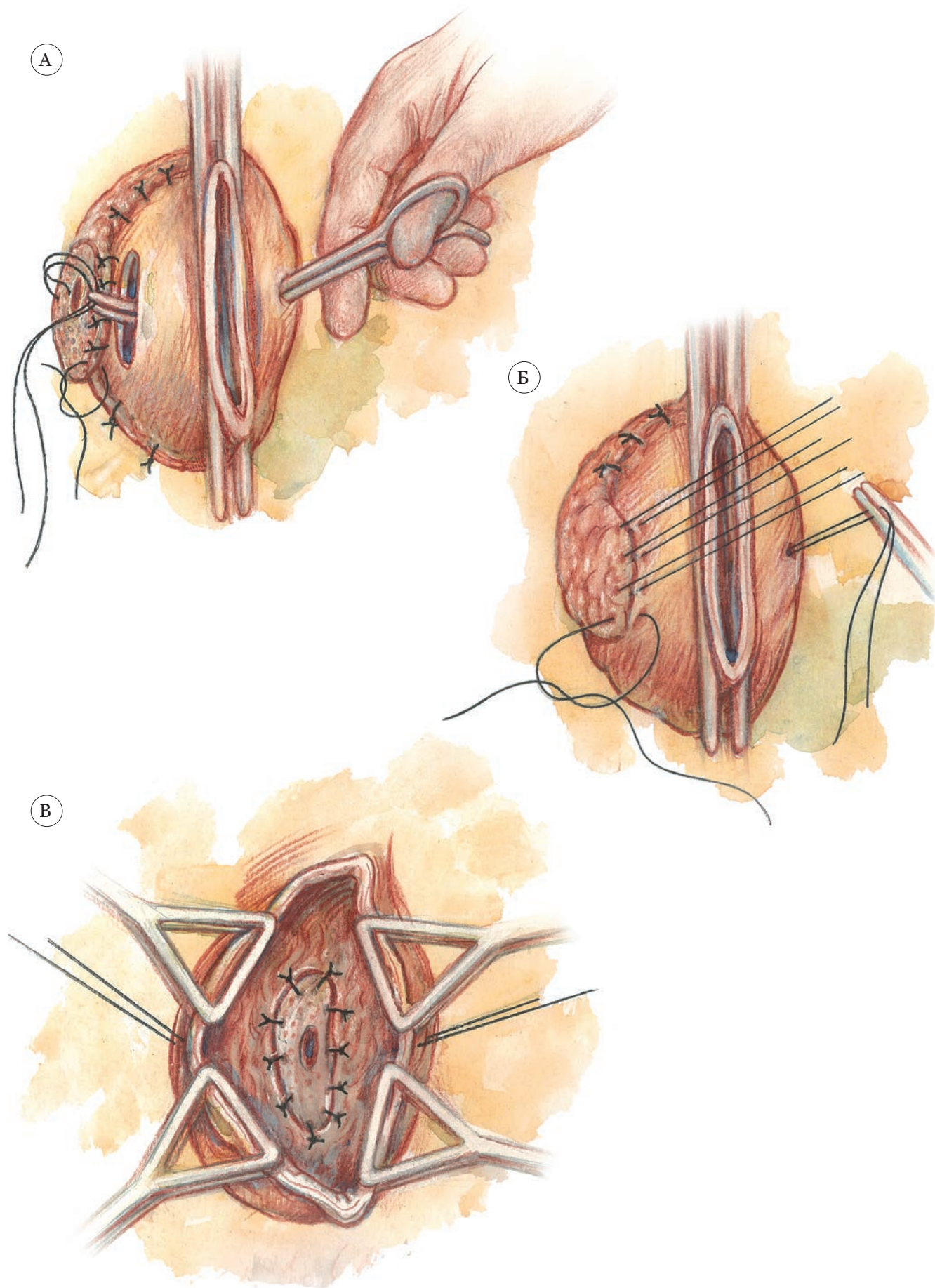


Рис. 41. Формування інвагінаційного панкреатогастрального анастомозу за J. Rhoads, 1968.

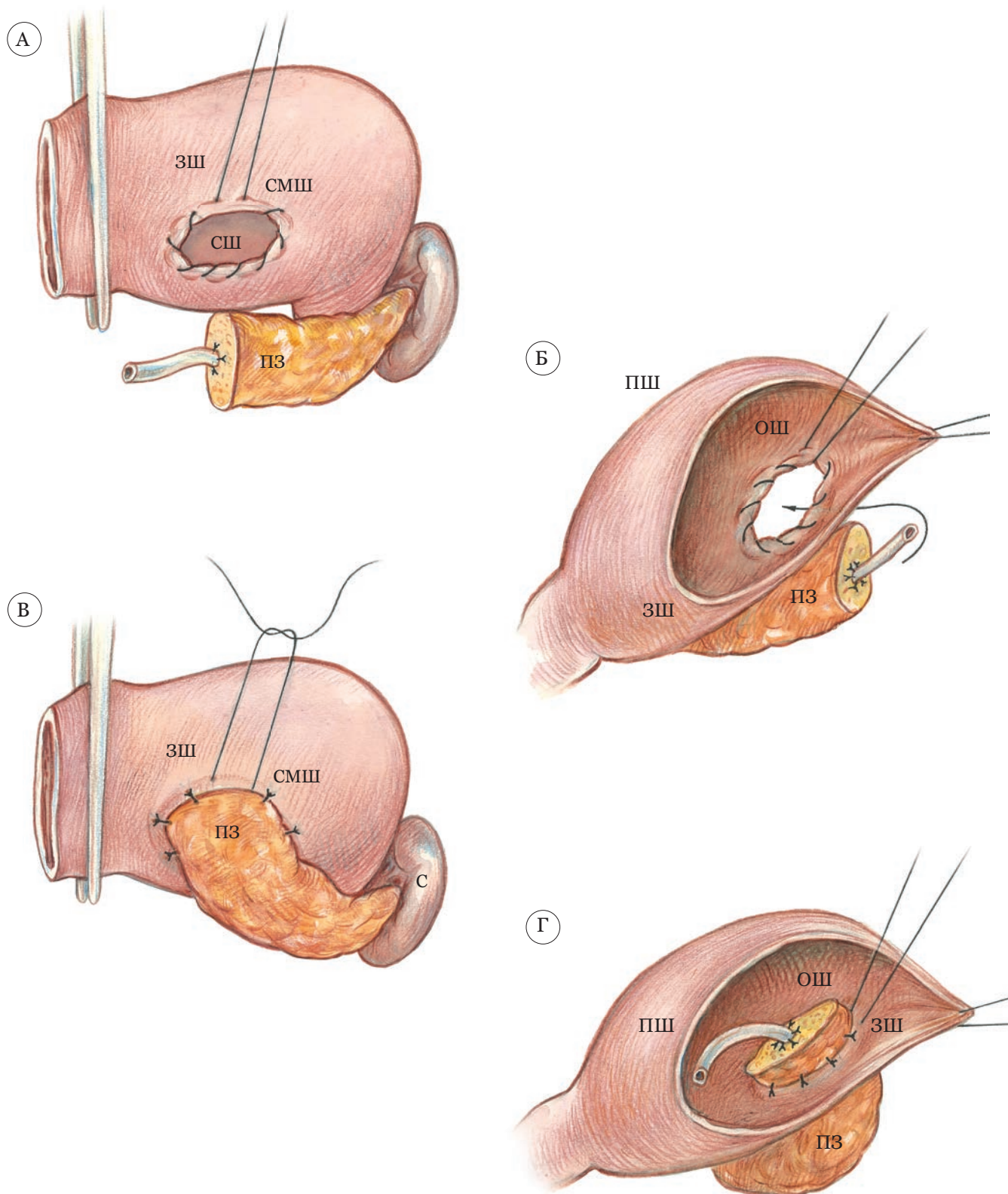


Рис. 42. Модифікація панкреатогастрального анастомозу за F. Zhu і співавт., 2013. А) Висічено ділянку серозно-м'язового шару задньої стінки шлунка (ЗШ) та накладено серозно-м'язовий обвивний шов (СМШ); Б) розсічена слизова оболонка задньої стінки шлунка (СШ) та на неї накладено другий обвивний шов (ОШ), кінці якого переведені у просвіт кукси шлунка; В) кукса підшлункової залози переведена (ПЗ) в просвіт шлунка, зав'язано серозно-м'язовий обвивний шов; Г) зі сторони просвіта кукси шлунка зав'язано обвивний шов слизової оболонки шлунка. С – селезінка, ПШ – передня стінка шлунка.

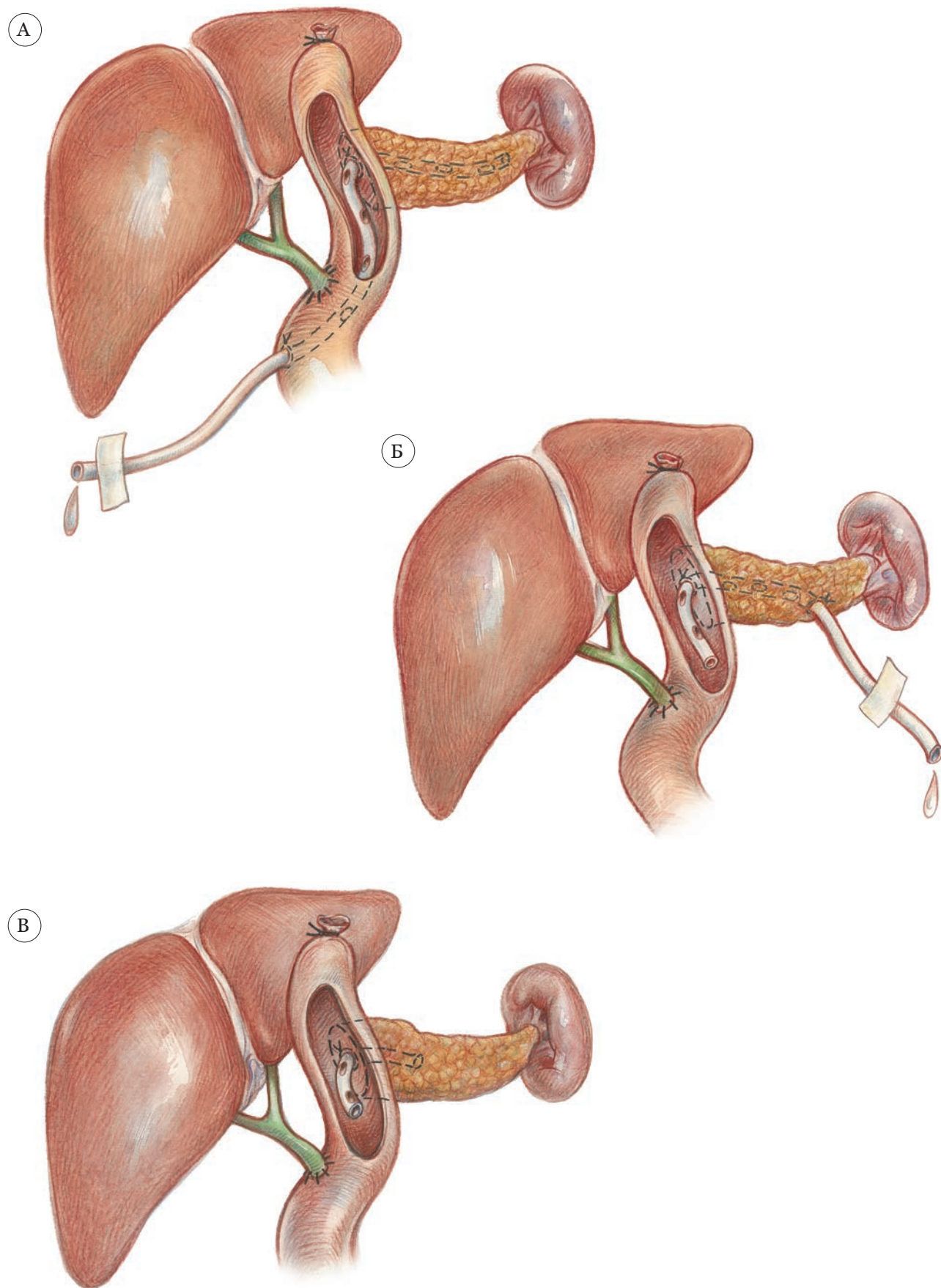


Рис. 43. Варіанти дренування панкреатоеюноанастомозу. А. Зовнішнє ретроградне дренування; Б. Зовнішнє антеградне дренування за власною методикою; В. Внутрішнє дренування «загубленим» дренажом або стентом.

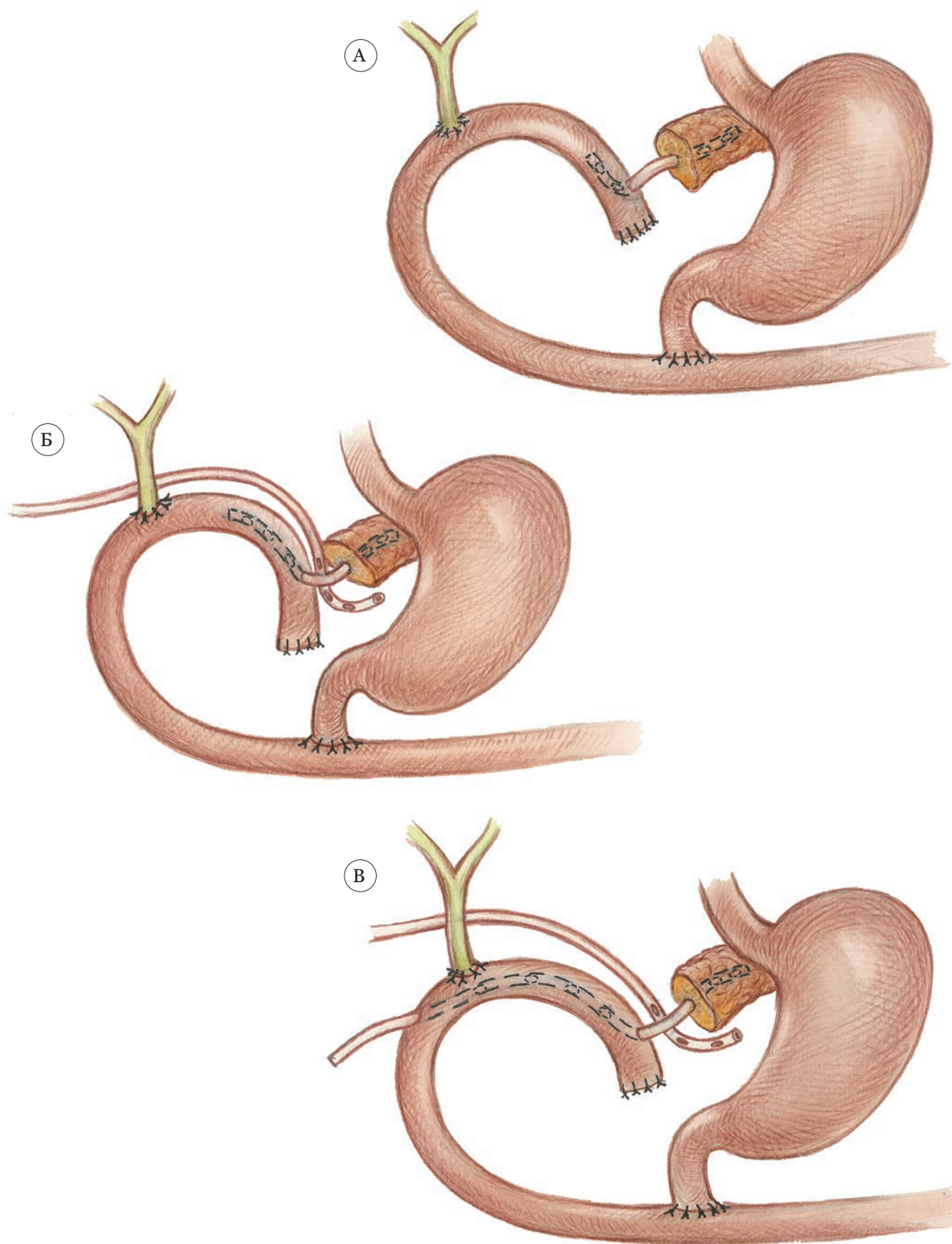


Рис. 44. Методика формування «нео-протоки» підшлункової залози при неспроможності панкреатоеюноанастомозу після панкреатодуоденальної резекції за *Tara S. Kent* і співавт., 2010. А. Куксу тонкої кишки прошито, виконано дренування головної панкреатичної протоки із зануренням дренажу у тонку кишку за Вітцелем; Б. Дренування зони неспроможності панкреатоеюноанастомозу; В. Варіант із внутрішньо-зовнішнім дренуванням головної панкреатичної протоки.

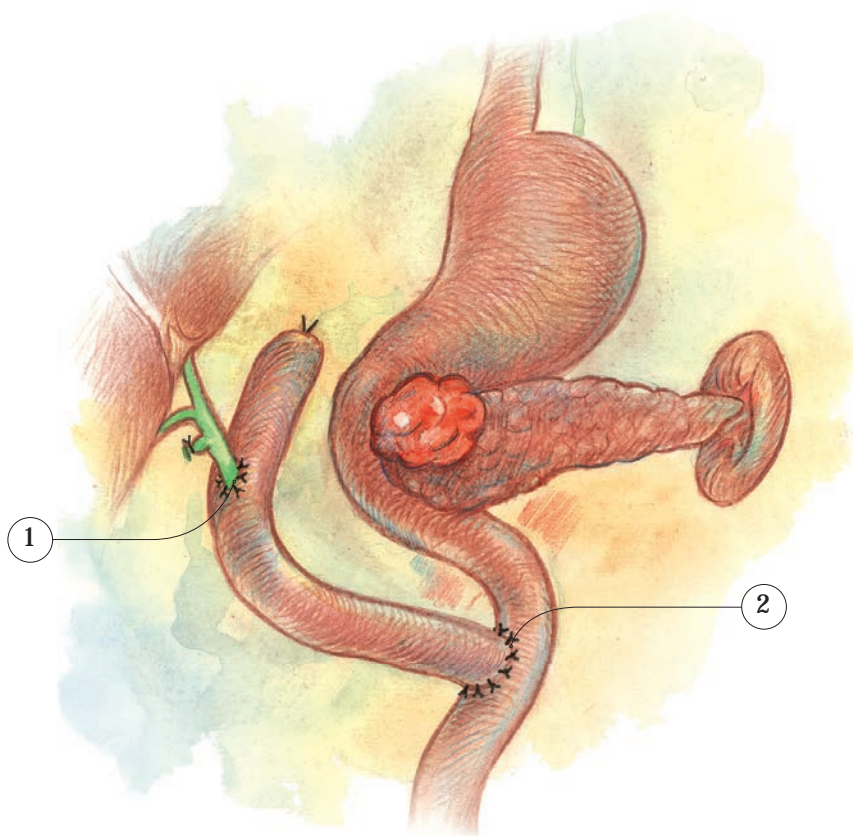


Рис. 45. Перший етап хірургічного лікування при раку голівки підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею. Виконано холецистектомію та лімфодисекцію гепатодуоденальної зв'язки. Сформовано гепатикоеюноанастомоз (1) на ізолюваній за Ру петлі тонкої кишки, сформовано міжкишкове співвустя (2).

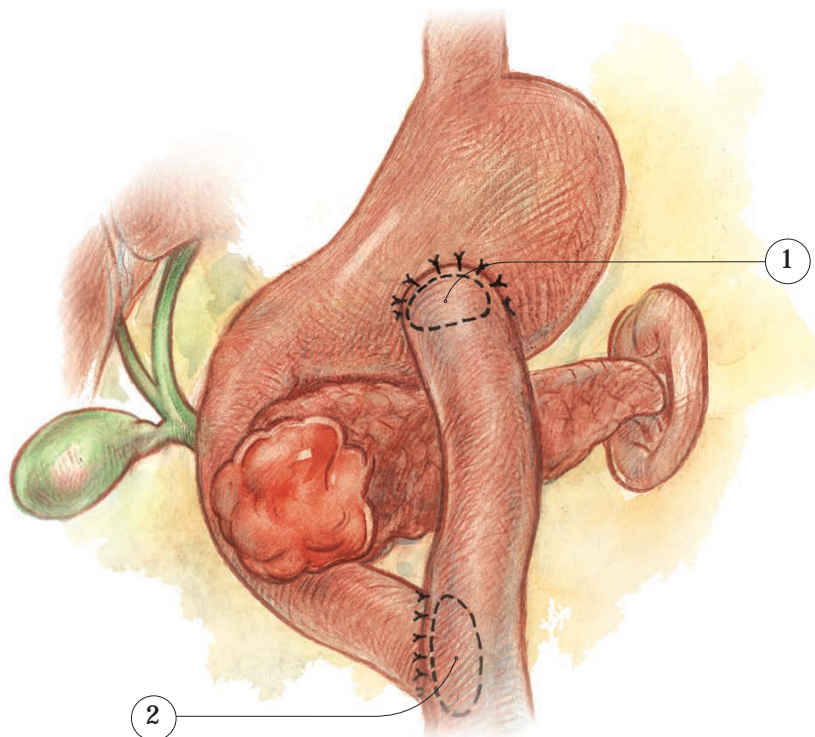


Рис. 46. Перший етап хірургічного втручання у хворих на рак голівки підшлункової залози, що ускладнений дуоденальною непрохідністю. Сформовано гастроентероанастомоз (1) та міжкишкове співвустя (2). Надлишок привідної петлі тонкої кишки в подальшому буде використано для формування панкреатоеюно- та білідигестивного анастомозів.

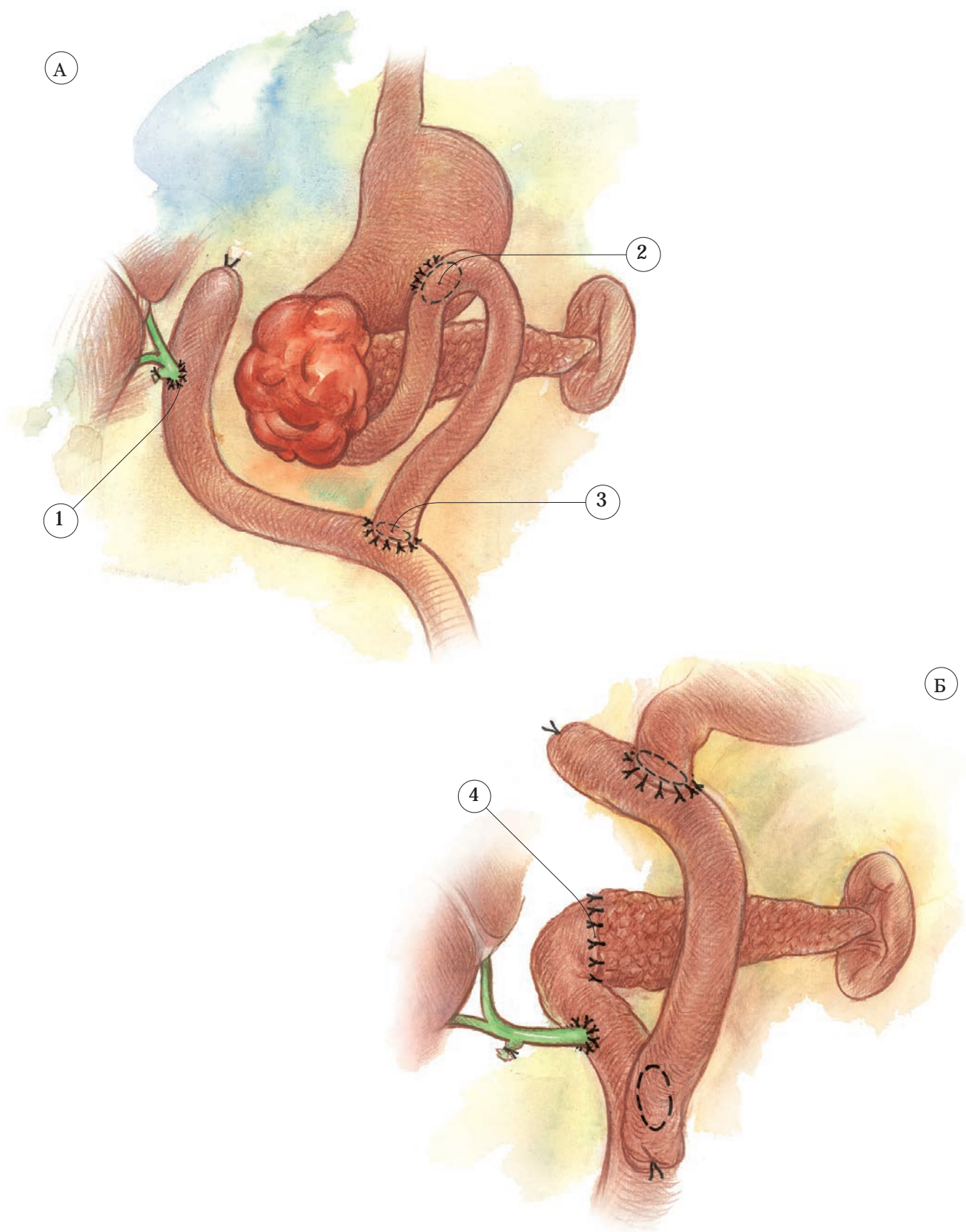


Рис. 47. Етапне хірургічне лікування раку голівки підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю. А. Виконано холецистектомію з лімфодисекцією гепатодуоденальної зв'язки, сформовано гепатикоеюноанастомоз (1) на відвідній петлі тонкої кишки та гастроентероанастомоз (2) на привідній петлі тонкої кишки. Міжкишкове співвусття (3) сформовано нижче рівня білідигестивного анастомозу. Б. Після виконання панкреатодуоденальної резекції краніальніше білідигестивного співвусття на відвідній петлі тонкої кишки сформовано панкреатоеюноанастомоз (4).

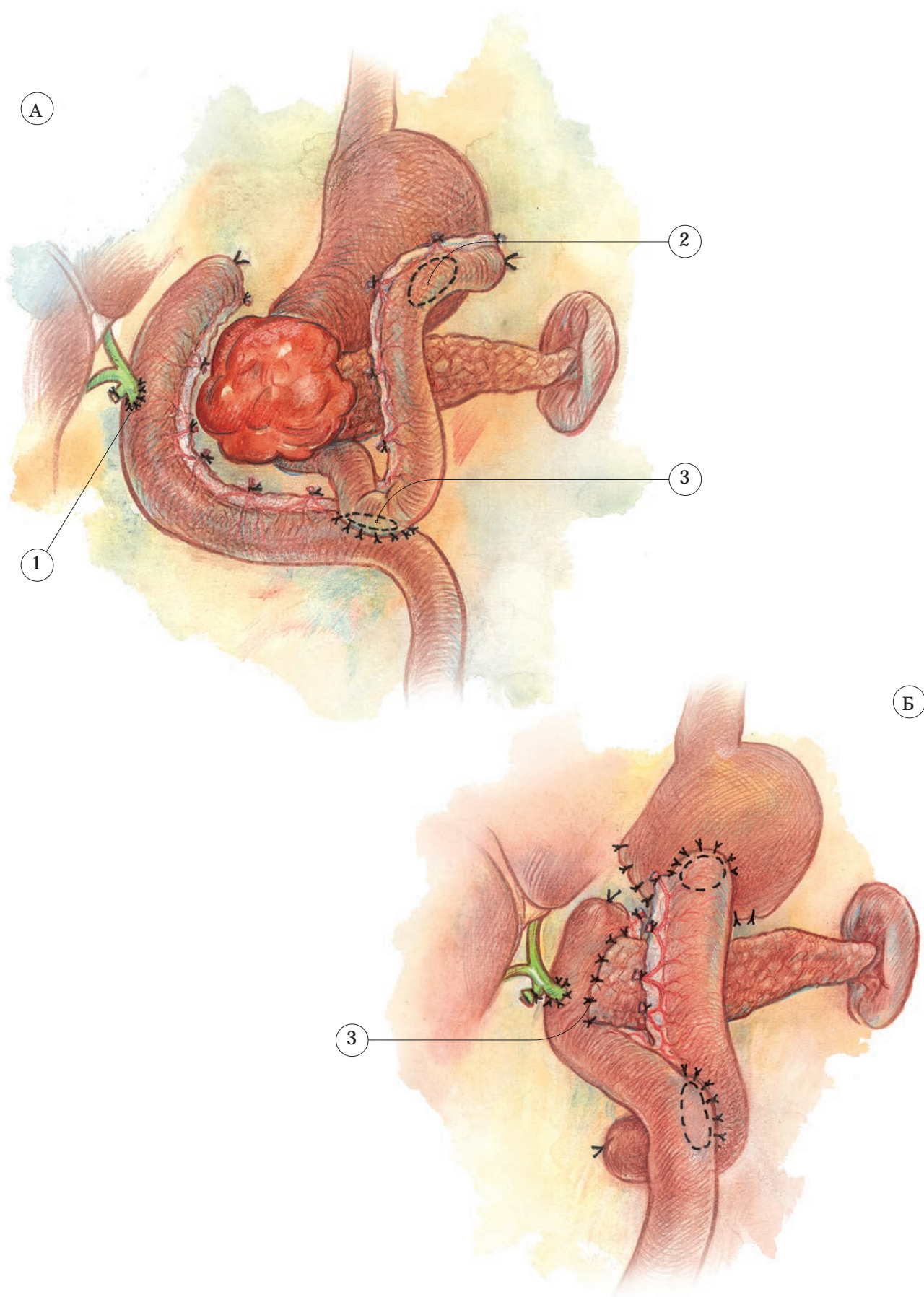


Рис. 48. Двохетапне лікування раку голівки підшлункової залози, що ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною непрохідністю з використанням розщепленої петлі тонкої кишки за методикою клініки. А. На першому етапі виконано холецистектомію та лімфодисекцію гепатодуоденальної зв'язки. Сформовано ізоперистальтичний гепатикоєюноанастомоз (1) та антиперистальтичний гастроентероанастомоз (2) з міжкишковим співвуз'ям (3). Б. Після виконання панкреатодуоденальної резекції надлишок ізоперистальтичного сегменту тонкої кишки використано для формування панкреатоєюноанастомозу.

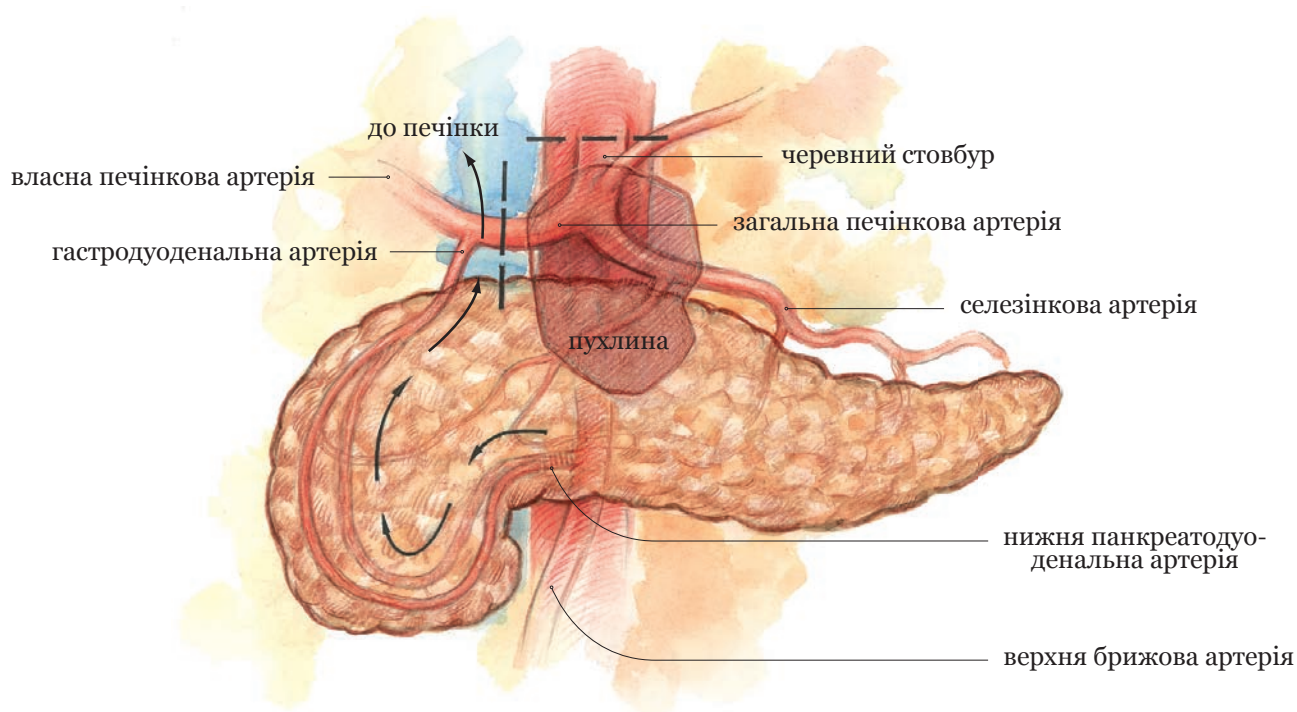


Рис. 49. Колатеральний кровотік в печінку при виконанні дистальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура. Пунктиром позначені зони перетину черевного стовбура і загальної печінкової артерії. Ретроградний кровотік з верхньої брижової артерії через нижню панкреатодуоденальну артерію і її гілки здійснюється в гілки гастродуоденальної артерії і далі – у власну печінкову артерію.

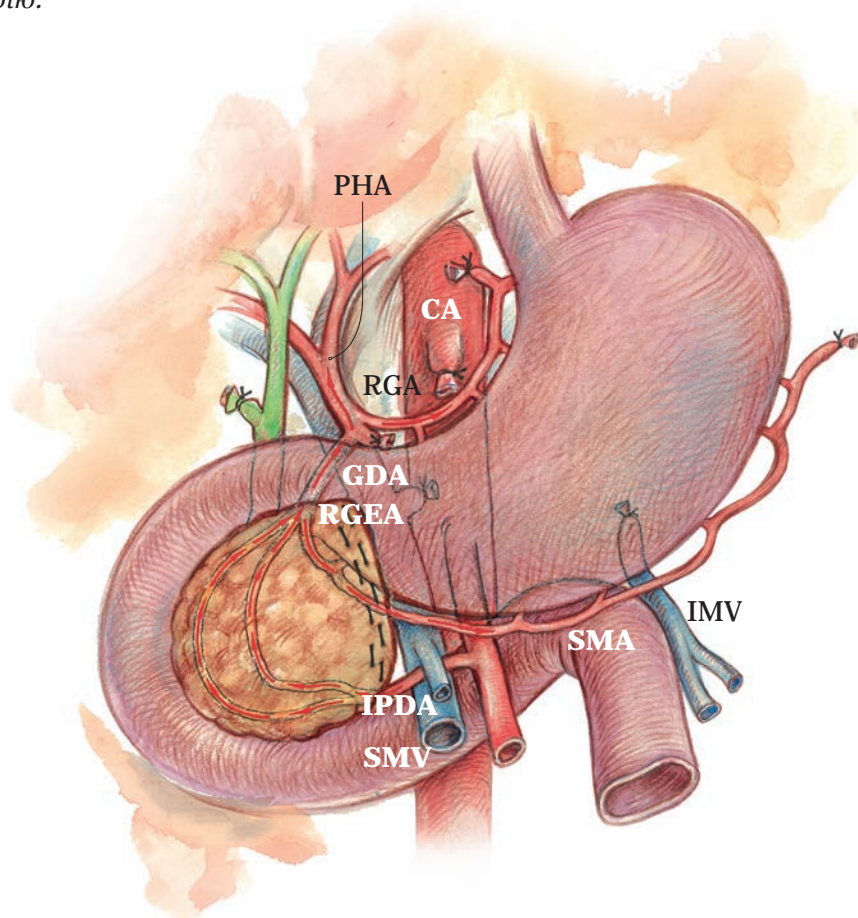


Рис. 50. Напрямок колатерального кровотоку в шлунок при виконанні дистальної резекції підшлункової залози після резекції черевного стовбура (позначено червоними стрілками). CA – черевний стовбур, PHA – власна печінкова артерія, RGA – права шлункова артерія; GDA – гастродуоденальна артерія, RGEA – ліва шлунково-чепцева артерія, IPDA – нижня панкреатодуоденальна артерія, SMV – верхня брижова вена, SMA – верхня брижова артерія, IMV – нижня брижова вена.



- ① — — — — — позначка дистальної резекції
підшлункової залози зі спленектомією
- ② — — — — — позначка передньої *RAMPS*
- ③ позначка задньої *RAMPS*

Рис. 51. Площини заднього краю резекції при різних варіантах резекції підшлункової залози.
1. Дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією; 2. Передня *RAMPS*; 3. Задня *RAMPS*.



Рис. 52. Схема дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією

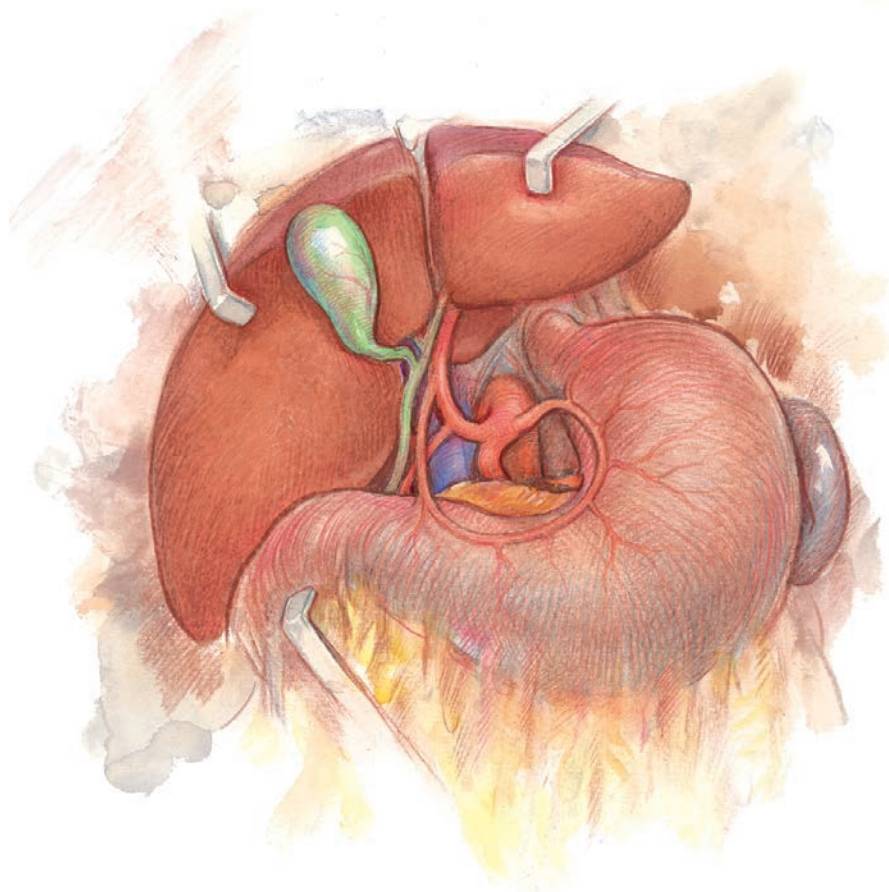


Рис. 53. Етап **RAMPS**. Ідентифікація правої шлункової артерії та її перев'язка через малий чепець, лімфодисекція вздовж загальної печінкової артерії

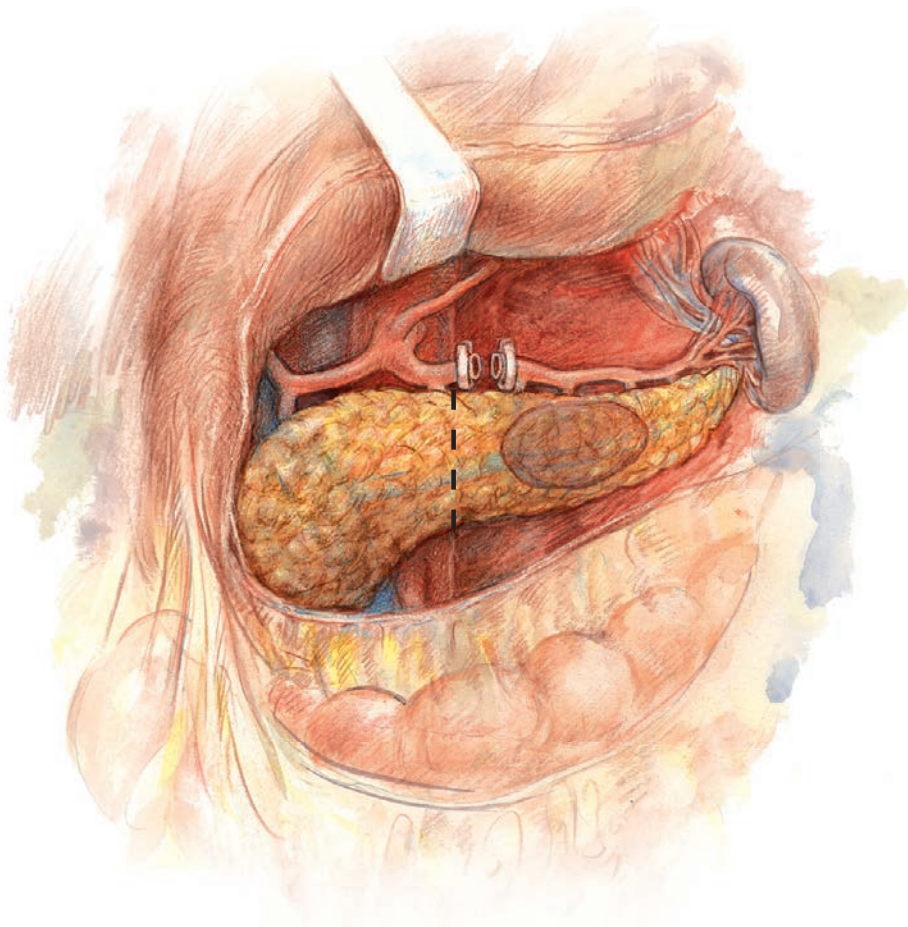


Рис. 54. Етап **RAMPS**. Після перетину підшлункової залози та лімфодисекції черевного стовбуру виконують перев'язку та пересічення селезінкової артерії біля вустя

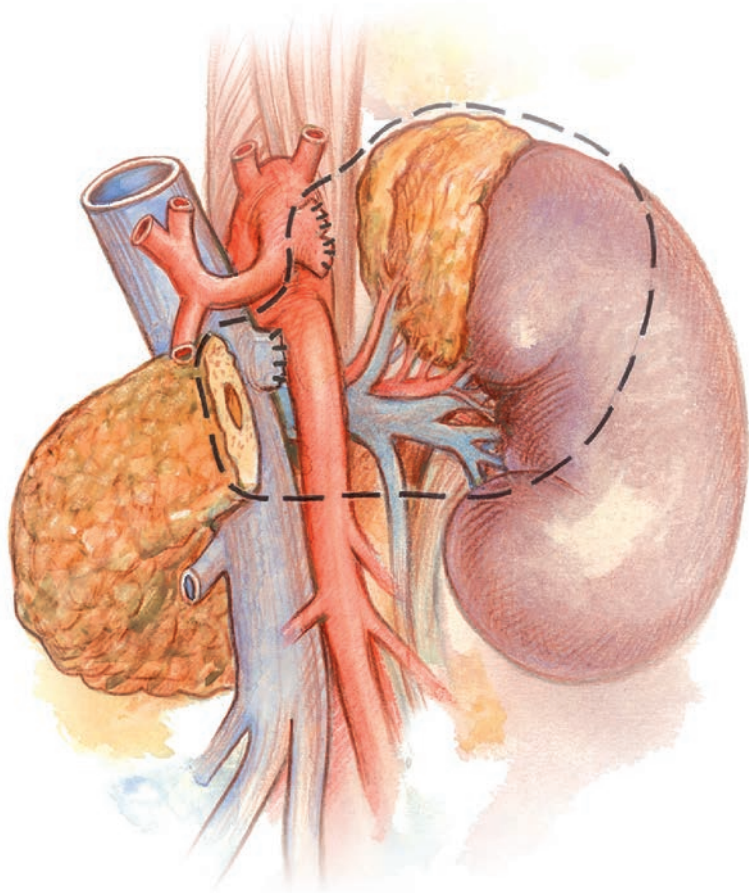


Рис. 55. Схема передньої **RAMPS**. Селезінкові артерія та вена пересічені біля вустя. Межа задньої площини резекції розташована позаду преренальної фасції

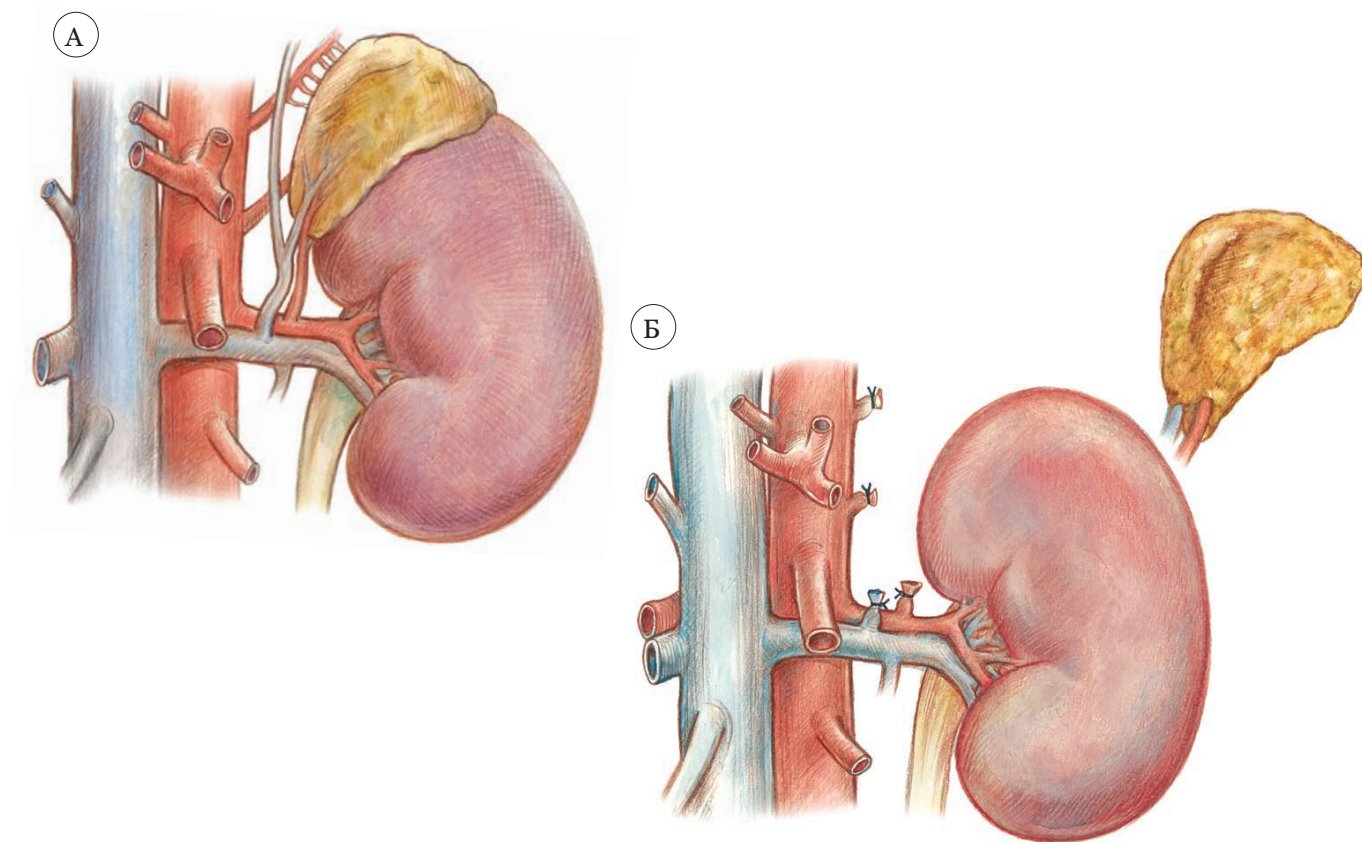


Рис. 56. Відмінності меж задньої площини дисекції при передній і задній **RAMPS**. А. При передній **RAMPS** межа задньої площини резекції розташована позаду преренальної фасції; Б. При задній **RAMPS** межа задньої площини дисекції розташована позаду лівого наднирника і фасції Героти

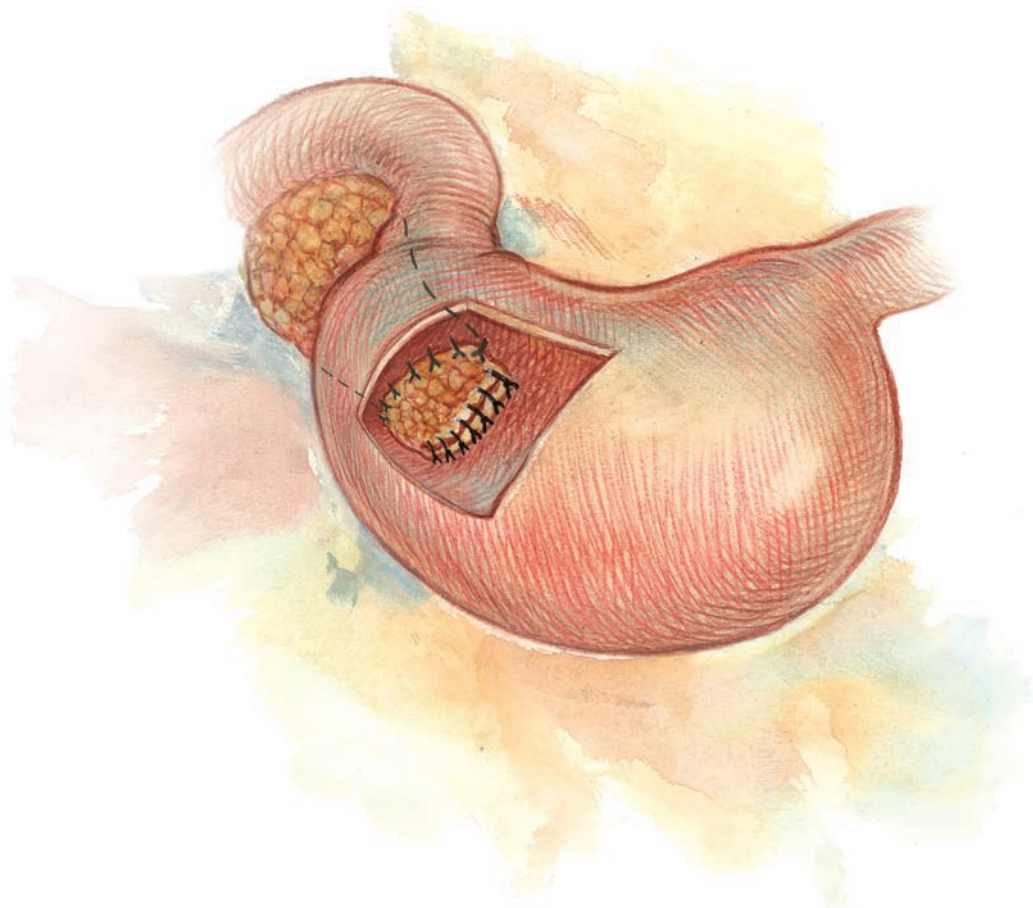


Рис. 57. Інвагінація проксимальної кукси підшлункової залози у шлунок після дистальної її резекції або **RAMPS**

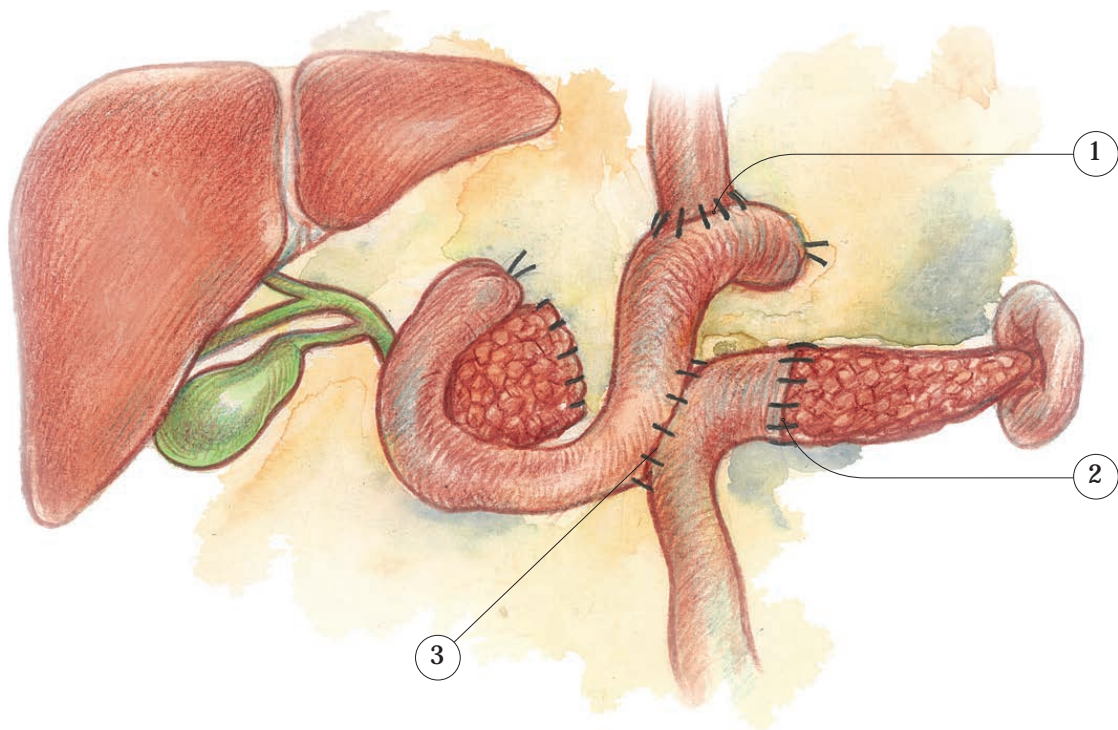


Рис. 58. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з гастректомією. Проксимальна кукса підшлункової залози захищена. На розщепленій петлі тонкої кишки (за власною методикою) сформовано езофагоентеро- (1) та панкреатоеюноанастомози (2), сформовано міжкишкове співвустя за Брауном (3)

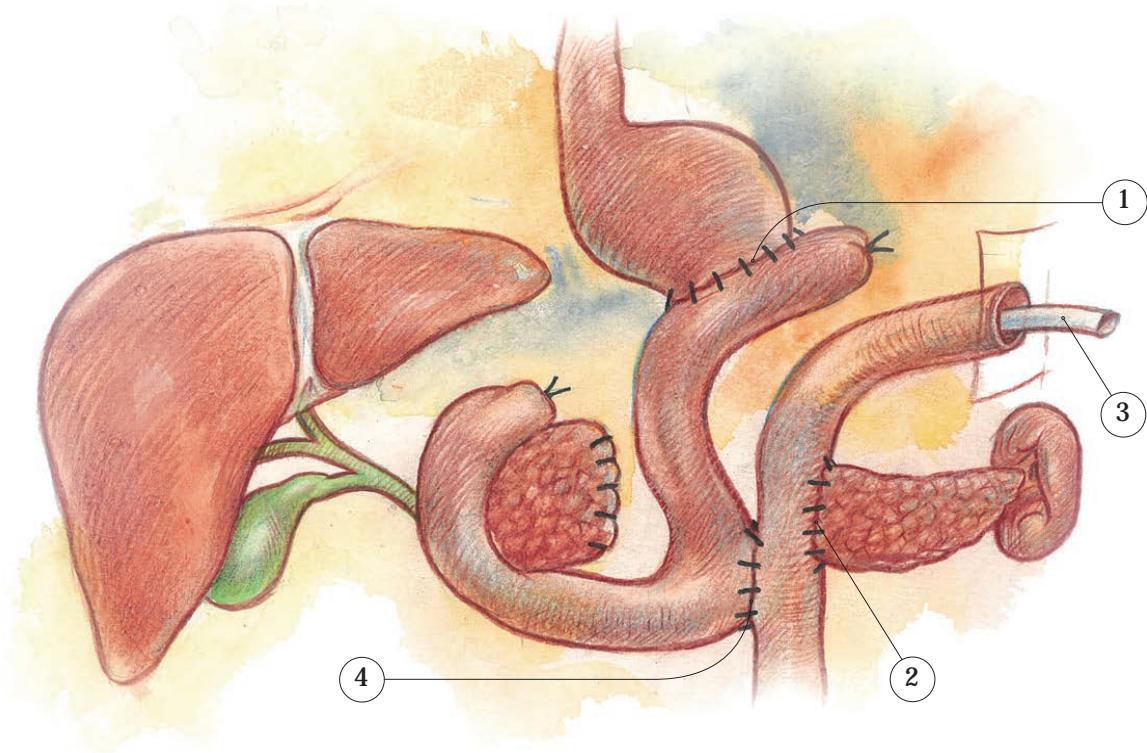


Рис. 59. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку. На розщепленій петлі тонкої кишки сформовано гастроентеро- (1) та панкреатоеюноанастомози (2) з зовнішнім дрениванням головної панкреатичної протоки через ентеростому (3). Сформовано міжкишкове співвустя за Брауном (4). Проксимальну куксу підшлункової залози захищено

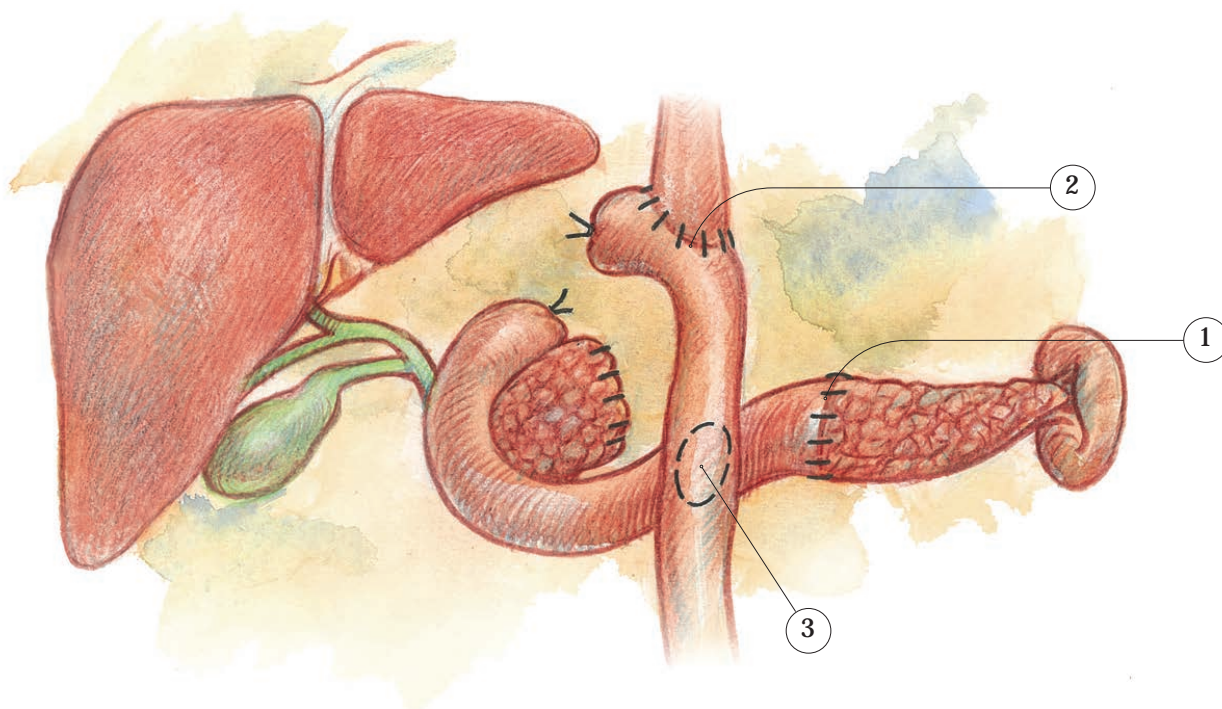


Рис. 60. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з гастректомією. Проксимальна кукса підшлункової залози та дванадцятипала кишка зашиті. Тонка кишка мобілізована за власною методикою, сформовано антиперистальтичний панкреатоеюноанастомоз (1) та ізоперистальтичний езофагостомаанастомоз (2) із міжкишковим браунівським співвустям (3)

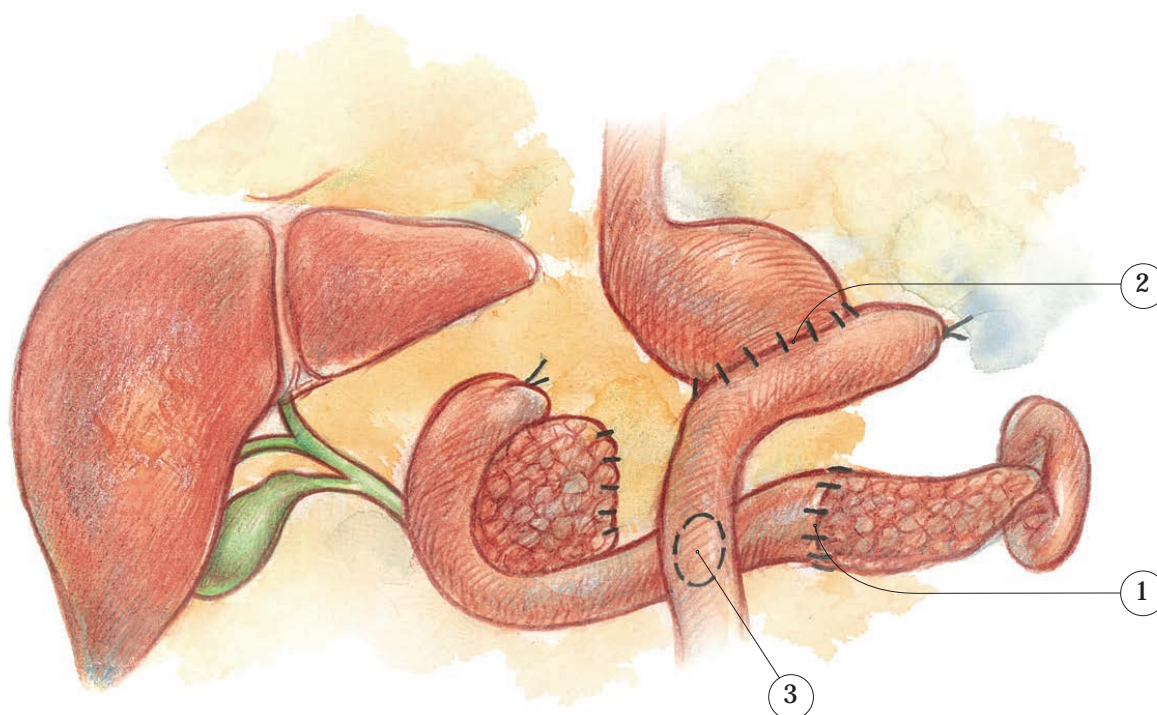


Рис. 61. Медіанна (корпоральна) резекція підшлункової залози в поєднанні з субтотальною дистальною резекцією шлунку. Проксимальна кукса підшлункової залози та дванадцятипала кишка зашиті. Після мобілізації тонкої кишки за власною методикою сформовано панкреатоеюноанастомоз (1) та гастроентероанастомоз (2) із міжкишковим браунівським співвустям (3)

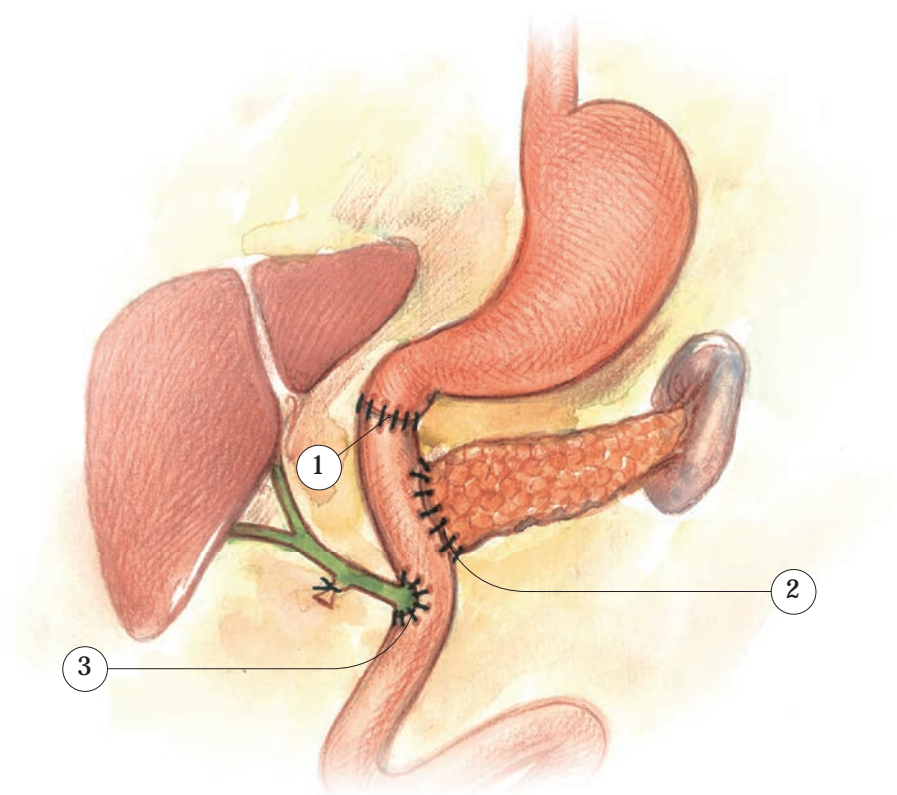


Рис. 62. Реконструктивний етап панкреатодуоденальної резекції: протезування дванадцятипалої кишки тонкою кишкою, проведеною в ретромезентеріальну позицію, з формуванням дуоденоентероанастомозу «кінець у кінець» (1), панкреатоєюноанастомозу «кінець у бік» (2), гепатикоєюноанастомозу «кінець у бік» (3).

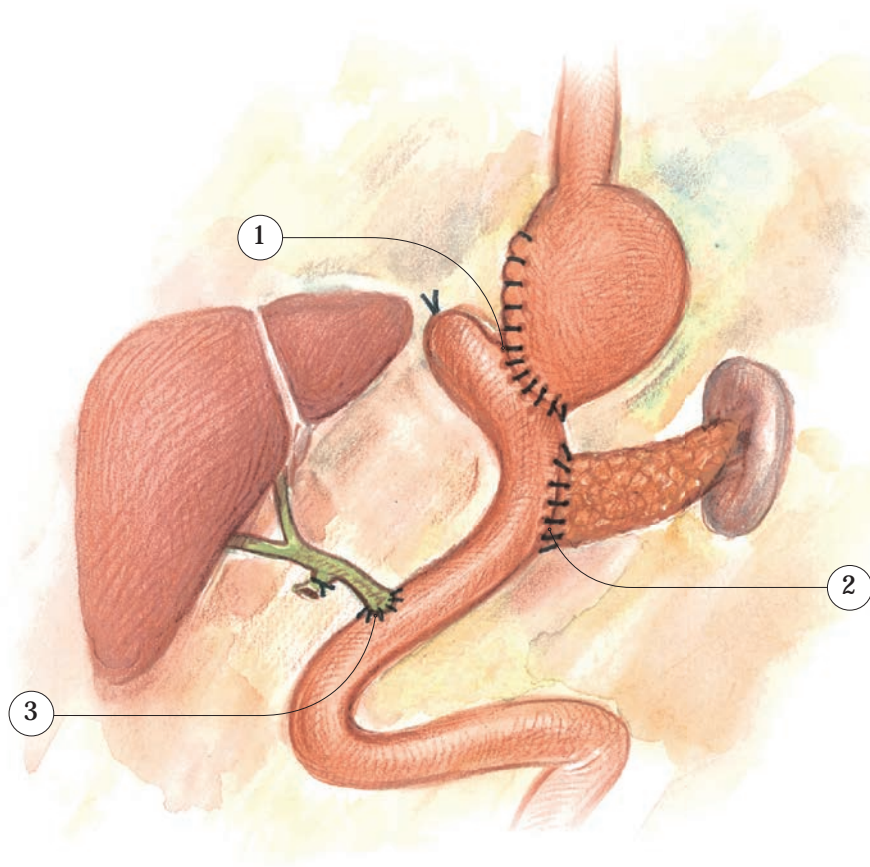


Рис. 63. Реконструктивний етап гастропанкреатодуоденальної резекції: гастроентероанастомоз (1), панкреатоєюноанастомоз «кінець у бік» (2), гепатикоєюноанастомоз «кінець у бік» (3).

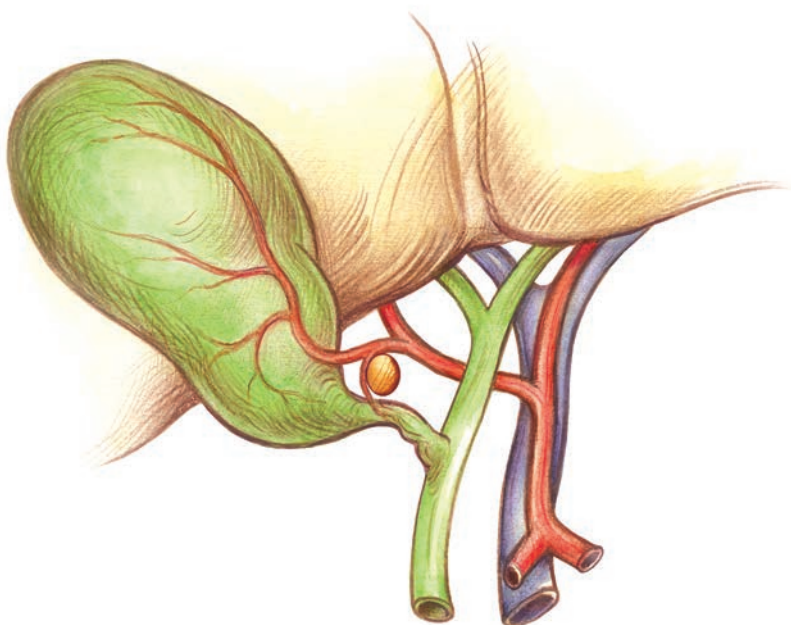


Рис. 64. Типова анатомія розташування міхурової артерії у трикутнику Кало.



Рис. 65. Пальпаторне визначення топографо-анатомічних взаємовідносин жовчних проток, печінкових та міхурової артерій.

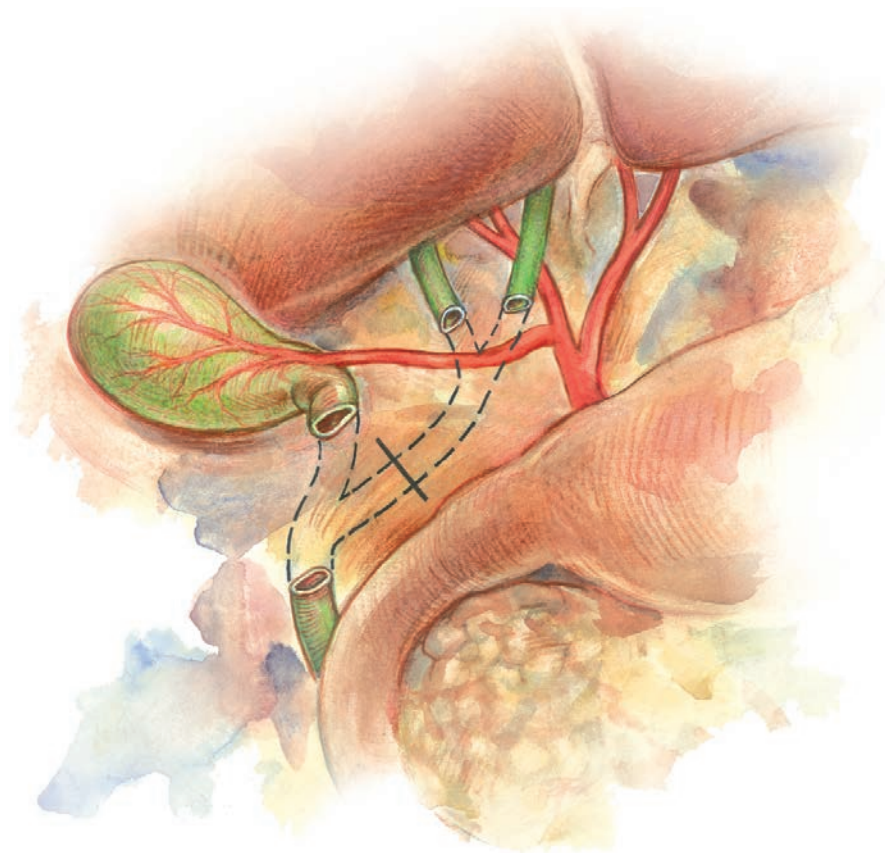


Рис. 66. Мобілізація жовчного міхура із збереженням міхурової артерії для подальшого його використання на реконструктивному етапі панкреатодуоденальної резекції.

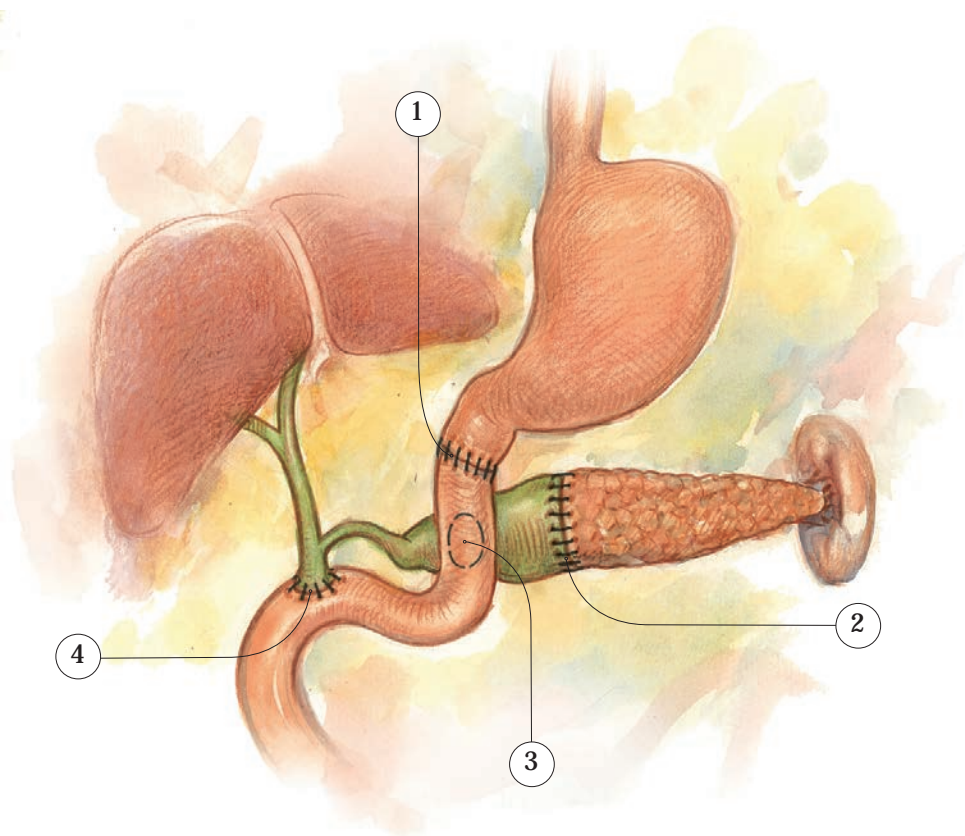


Рис. 67. Реконструкція травного тракту після панкреатодуоденальної резекції з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані дуоденоентероанастомоз (1), холецистопанкреатоанастомоз (2), холецистоеюноанастомоз (3) та співвуста між тонкою кишкою та міхуровою протокою (4) на єдиній петлі тонкої кишки.

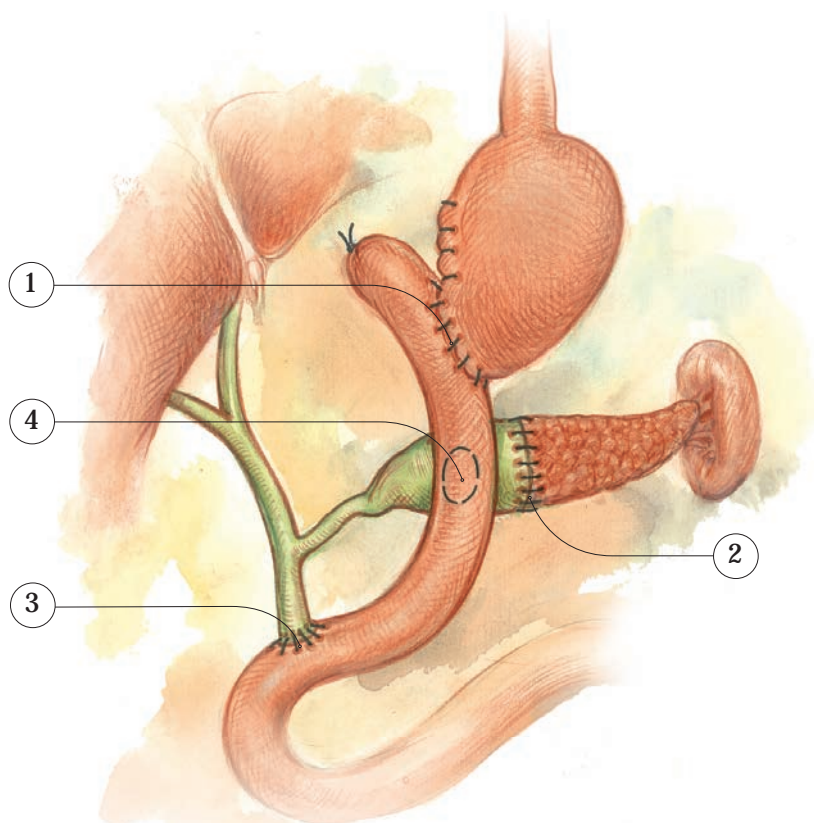


Рис. 68. Реконструкція травного тракту після гастропанкреатодуоденальної резекції з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані гастроентероанастомоз (1), холецистопанкреатоанастомоз (2), гепатикоєюноанастомоз (3) та холецистоентероанастомоз (4) на єдиній петлі тонкої кишки

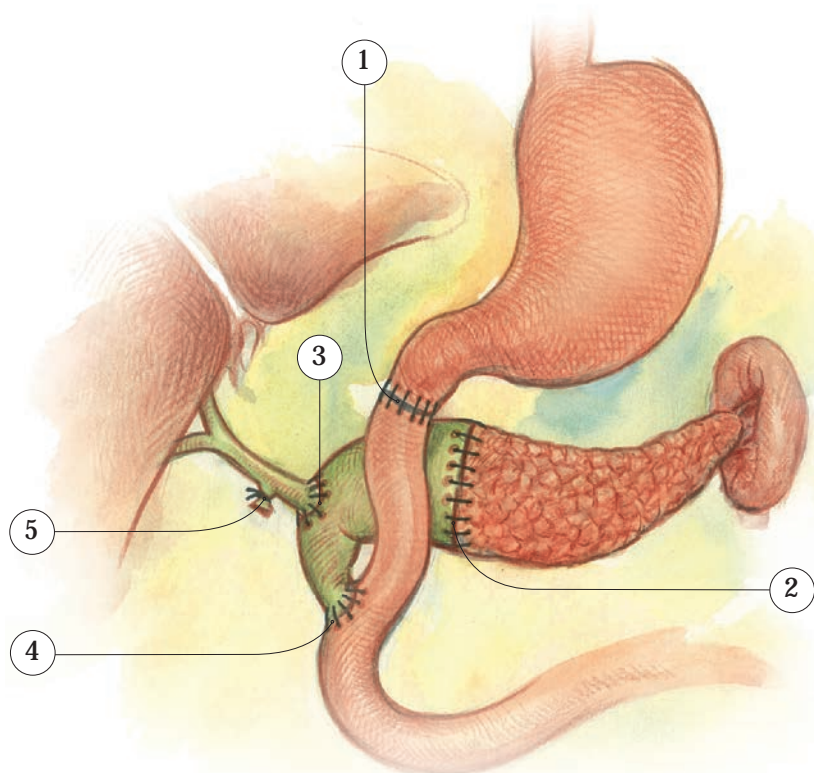


Рис. 69. Реконструкція травного тракту після панкреатодуоденальної резекції з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані дуоденоентероанастомоз (1), холецистопанкреатоанастомоз (2), холецистогепатикоанастомоз (3) та співвустя між тонкою кишкою та міхуровою протокою (4) на єдиній петлі тонкої кишки. Кукса міхурової протоки (5).

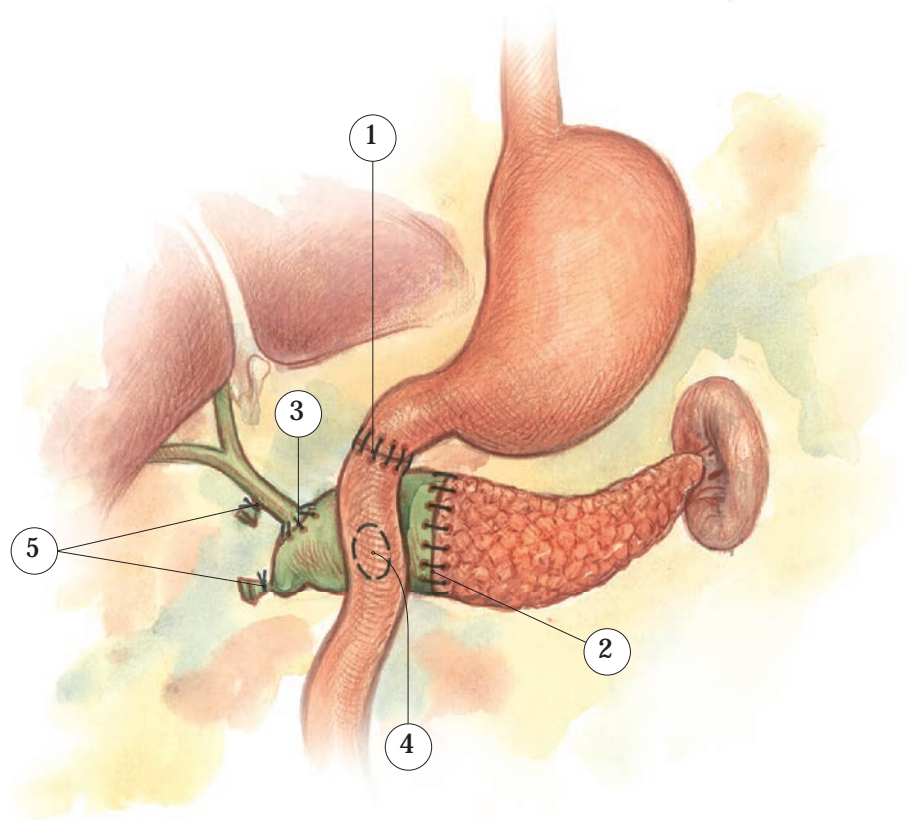


Рис. 70 Реконструкція травного тракту після панкреатодуоденальної резекції з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані дуоденоентероанастомоз (1), холецисто-панкреатоанастомоз (2), холецистогепатикоанастомоз (3) та холецистоентероанастомоз (4) на єдиній петлі тонкої кишки. Кукси міхурової протоки (5).

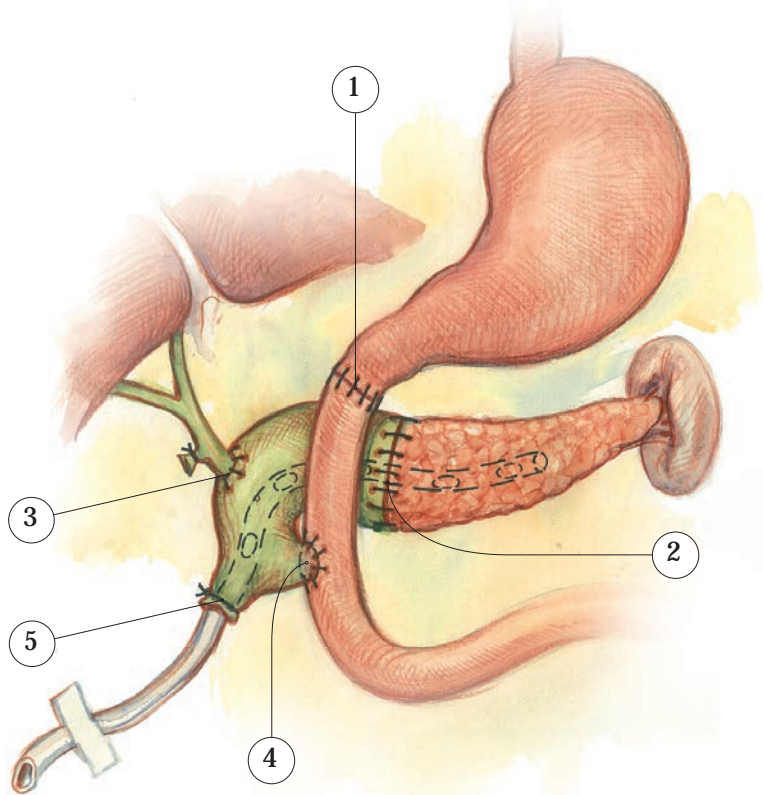


Рис. 71. Реконструкція травного тракту після панкреатодуоденальної резекції з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані дуоденоентероанастомоз (1), холецисто-панкреатоанастомоз (2), холецистогепатикоанастомоз (3) та холецистоентероанастомоз (4) на єдиній петлі тонкої кишки з зовнішнім дрениванням головної панкреатичної протоки через дистальну куксу міхурової протоки (5).

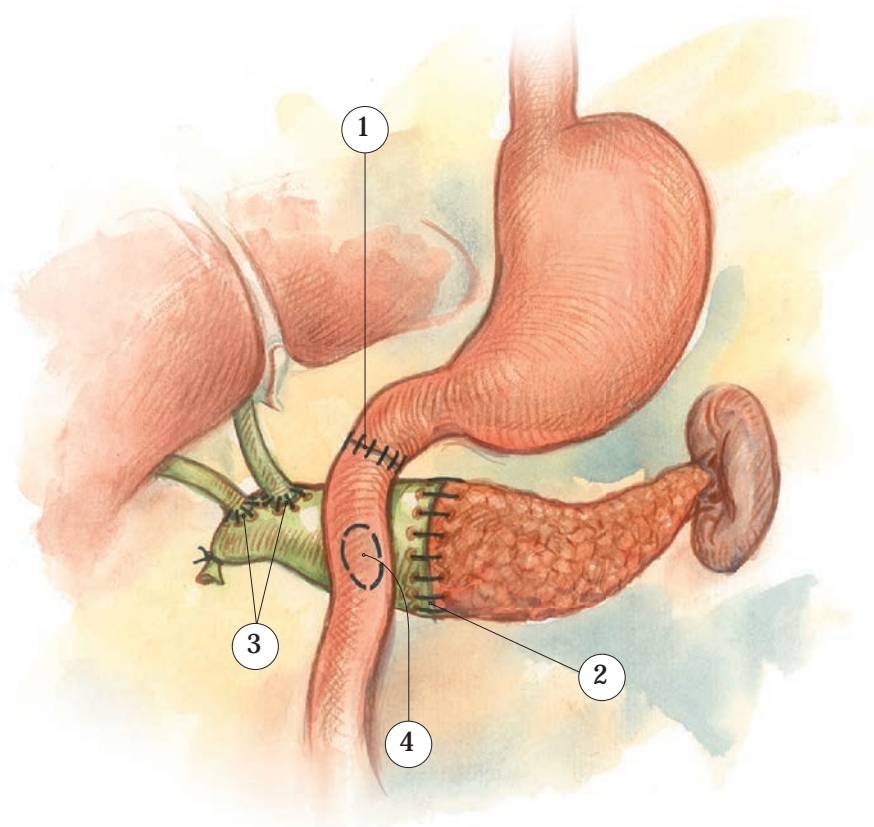


Рис. 72. Реконструкція травного тракту після панкреатодуоденальної резекції та резекції гепатикохоледоху з використанням жовчного міхура за власною методикою. Сформовані дуоденоентероанастомоз (1), холецистопанкреатоанастомоз (2), бігепатикохолецистоанастомоз (3) та холецистоентероанастомоз (4) на єдиній петлі тонкої кишки

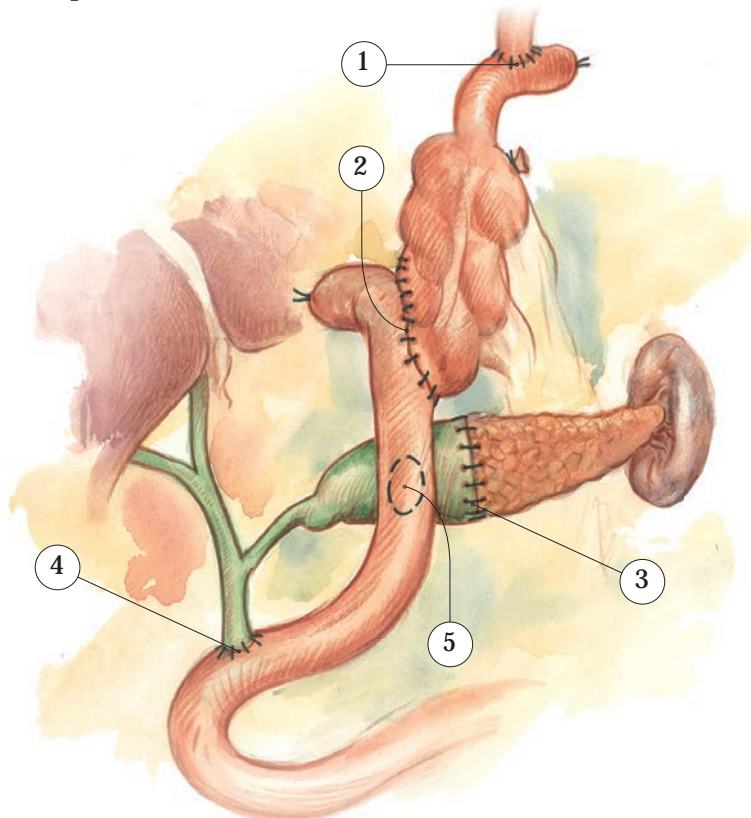


Рис. 73. Реконструкція травного тракту після комбінованої панкреатодуоденальної резекції та гастректомії з використанням жовчного міхура та ілеоцекального сегмента кішківника за власною методикою. Сформовані езофагоентероанастомоз (1), ентероцекальне співвустя (2), холецистопанкреатоанастомоз (3), гепатикоеюноанастомоз (4) та холецистоентероанастомоз (5) на єдиній петлі тонкої кишки.

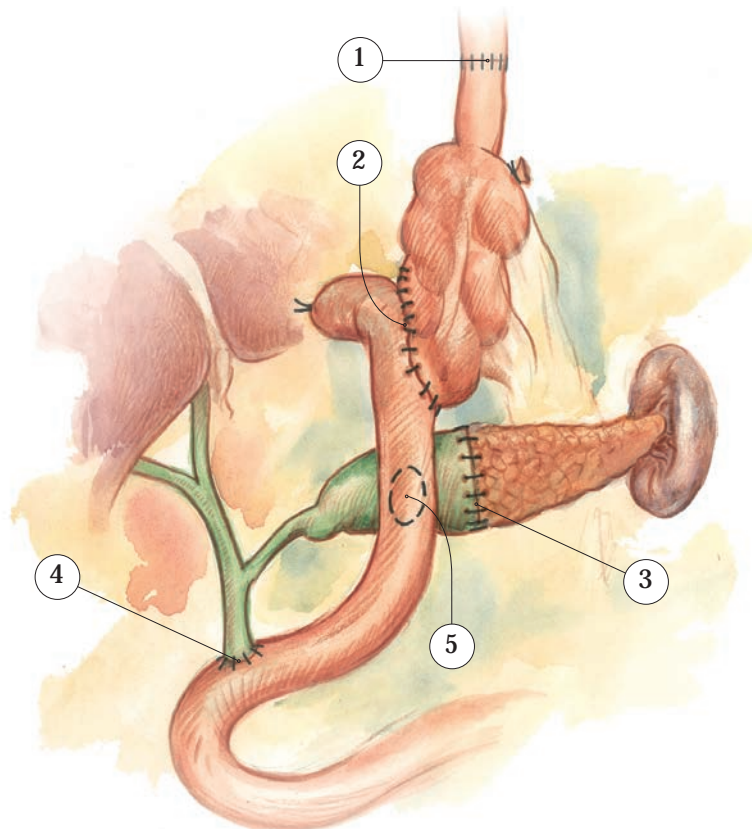


Рис. 74. Реконструкція травного тракту після комбінованої панкреатодуоденальної резекції та гастректомії з використанням жовчного міхура та ілеоцекального сегмента кішківника за власною методикою. Сформовані езофагоентероанастомоз (1), ентероцекальне співвустя (2), холецисто-панкреатоанастомоз (3), гепатикоеюноанастомоз (4) та холецистоентероанастомоз (5) на єдиній петлі тонкої кишки.

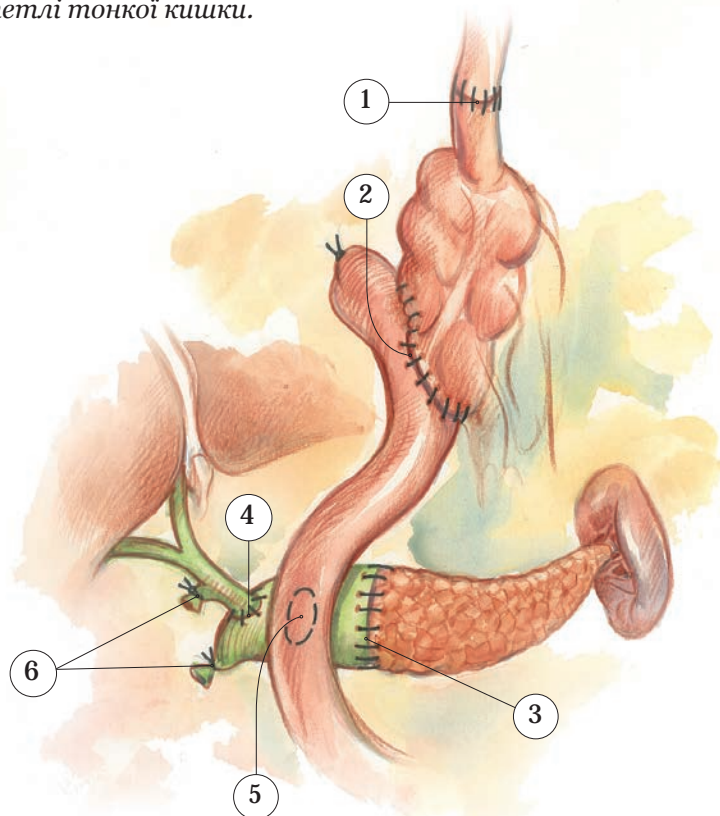


Рис. 75. Реконструкція травного тракту після комбінованої панкреатодуоденальної резекції та гастректомії з використанням жовчного міхура та ілеоцекального сегмента кішківника за власною методикою. Сформовані езофагоентероанастомоз (1), ентероцекальне співвустя (2), холецисто-панкреатоанастомоз (3), холецистогепатикоанастомоз (4) та холецистоентероанастомоз (5) на єдиній петлі тонкої кишки. Кукси міхурової протоки (6).

ЧАСТИНА IV

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ



КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД №1.

Хвора Н., 56 років, надійшла в клініку Інституту 3.03.2015 у плановому порядку зі скаргами на періодичні болі у ділянці епігастрію, діарею, жовте забарвлення склер, втрату ваги, слабкість. Вважає себе хворою з жовтня 2014 р., коли вперше відмітила діарею. З 20 лютого відмічає жовтяницю. Була обстежена в інфекційному стаціонарі – інфекційна етіологія жовтяниці була виключена.

У клініці Інституту хвора була обстежена. За даними комп'ютерної томографії у голівці підшлункової залози було виявлено пухлинне новоутворення діаметром до 3 см з інвазією у верхню брижову вену у ділянці портomesентеріального конfluence по передньо-нижньому краю, ознаки регіонарної лімфаденопатії. Клініко-лабораторні показники у межах фізіологічної норми, за виключенням гіпербілірубінемії до 150 мкмоль/л за рахунок прямої фракції – 108,2 мкмоль/л та підвищення рівня лужної фосфатази до 815 Од/л.

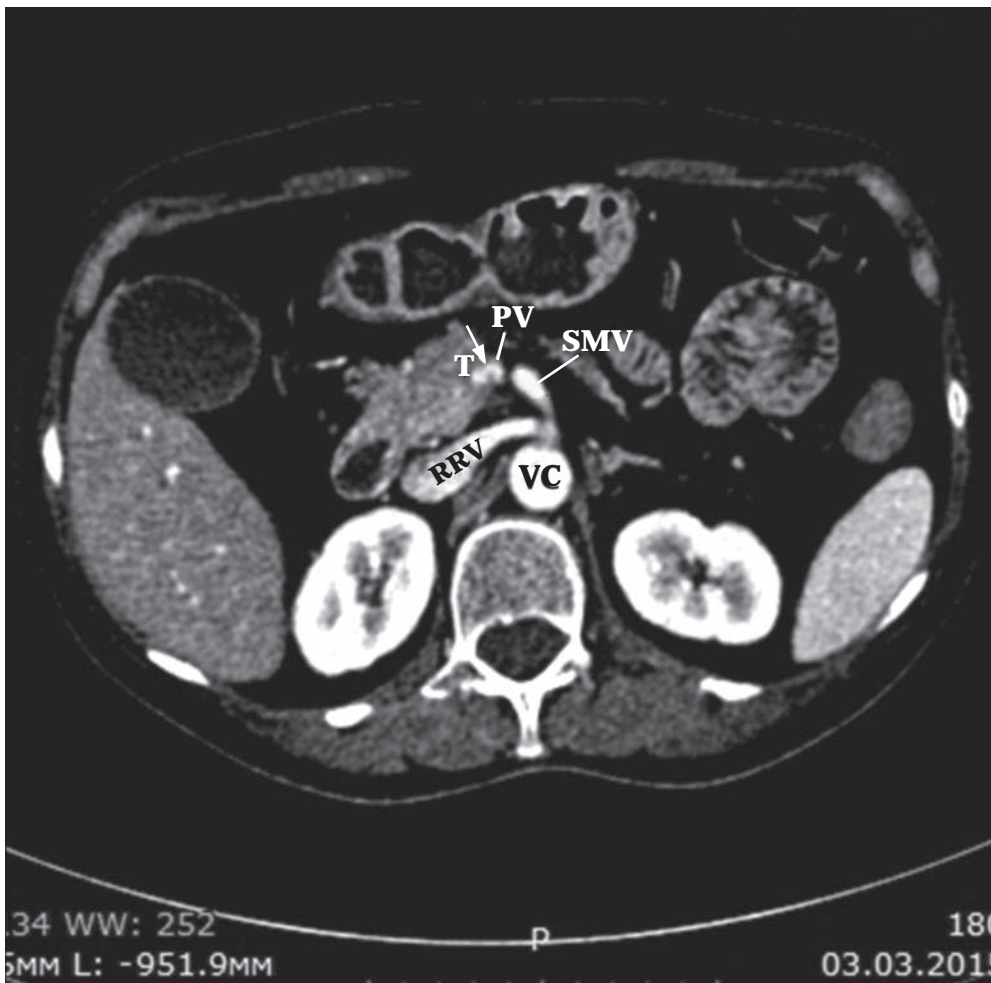
Хворій встановлено діагноз: *Рак голівки підшлункової залози T3N1M0, стадія ІІВ, гостра механічна жовтяниця, що затягнулася.*

Після проведення консервативного лікування рівень жовтяниці дещо знизився та складав 118 мкмоль/л. З урахуванням гарного соматичного статусу пацієнтки, невисокого рівня жовтяниці прийнято рішення виконати панкреатодуоденальну резекцію з резекцією верхньої брижової вени без попереднього дренивання жовчної протокової системи. 13.03.2015 Хвора оперована. При ревізії у голівці підшлункової залози виявлено пухлину діаметром 3,2 см, яка інвазує верхню брижову вену у зоні портomesентеріального конfluence на 1/3 окружності. Виконана панкреатодуоденальна резекція з резекцією передньо-нижньої стінки верхньої брижової та ворітних вен з пластикою дефекту аутовенозною латкою з лівої яєчникової вени.

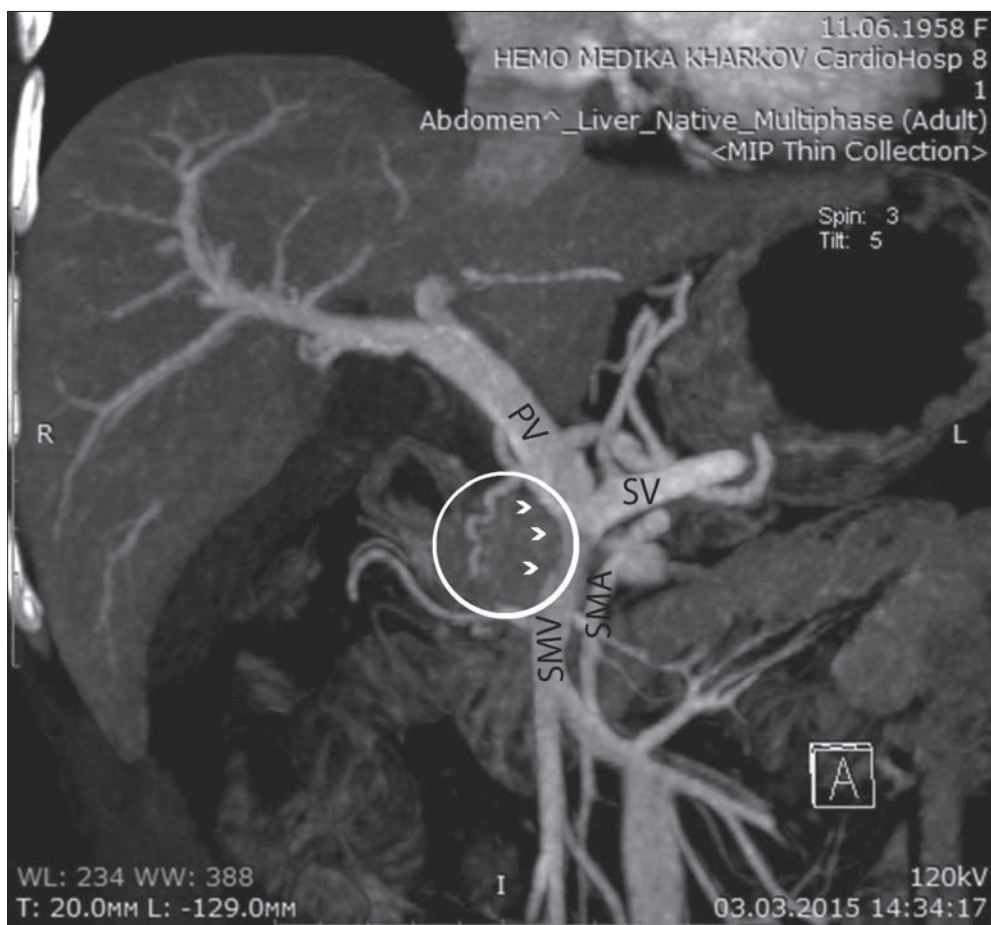
Патогістологічний висновок: помірно-диференційована аденокарцинома з інвазією у м'язовий шар дванадцятипалої кишки та ворітну вену. Метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та лімфатичних вузлах аорто-кавальної групи не виявлено.

Післяопераційний діагноз: *Рак голівки підшлункової залози pT3N0M0G2, стадія ІІА, механічна жовтяниця, що затягнулася.*

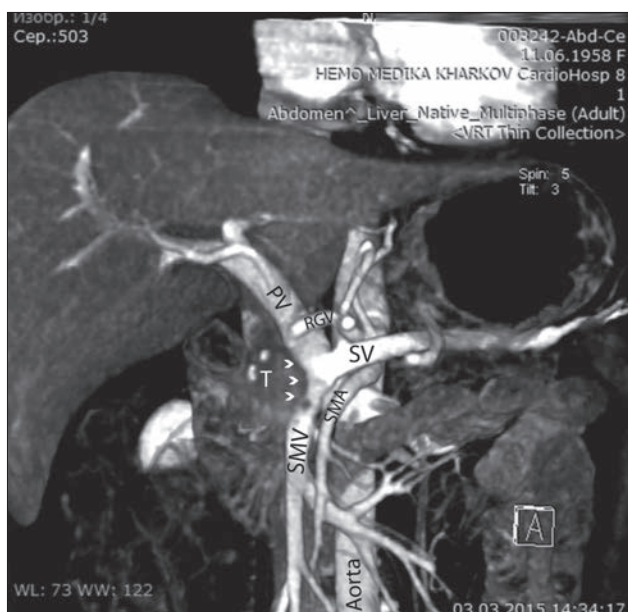
Перебіг післяопераційного періоду без особливостей. Була виписана 31.03.2015 на 17 післяопераційну добу під нагляд онколога поліклініки. Оглянута через 1 рік – скарг не має, ознак прогресування злоякісного процесу за даними комп'ютерної томографії не виявлено.



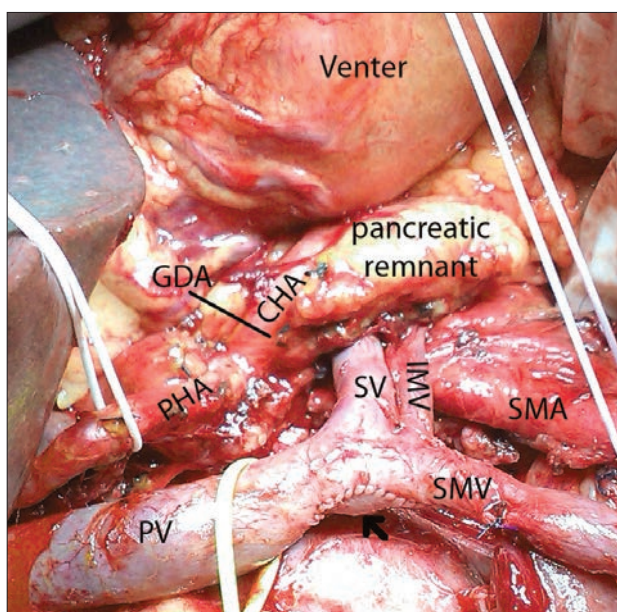
Комп'ютерна томографія хворої Н., сакітальна проекція. Рак голівки підшлункової залози (T), з інвазією у портomesентеріальний конfluence (біла стрілка). PV – ворітна вена, SMV – верхня брижова вена, VC – нижня порожниста вена, RRV – права ниркова вена.



Комп'ютерна томографія хворої Н., аксіальна проекція. Злоякісна пухлина головки підшлункової залози (виділено білим колом), з інвазією у портomezентеріальний конфлюєнс (білі стрілки). *PV* – ворітна вена, *SMV* – верхня брижова вена, *SV* – селезінкова вена, *SMA* – верхня брижова артерія.



Комп'ютерна томографія хворої Н., 3D-реконструкція. Рак головки підшлункової залози (Т), з інвазією у портomezентеріальний конфлюєнс (білі стрілки). *PV* – ворітна вена, *SMV* – верхня брижова вена, *SV* – селезінкова вена, *SMA* – верхня брижова артерія, *RGV* – права шлункова вена, *SV* – селезінкова вена.



Вигляд операційного поля після видалення панкреатодуоденального комплексу та резекції стінок верхньої брижової (*SMV*) та ворітної (*PV*) вен. *CHA* – загальна печінкова артерія, *PHA* – власна печінкова артерія, *SMA* – верхня брижова артерія, *SV* – селезінкова вена, *IMV* – нижня брижова вена, *GDA* – кулка гастродуоденальної артерії, *venter* – шлунок, *pancreatic remnant* – кулка підшлункової залози. Стрілкою вказано аутовенозну латку з лівої яєчникової вени, що використана для пластики портomezентеріального конфлюєнса.

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД №2.

Хворий С., 45 років, надійшов в клініку Інституту 17.01.2018 в ургентному порядку зі скаргами на дискомфорт у ділянці епігастрію, жовтяницю, загальну слабкість. Із анамнезу відомо, що хворий протягом 15 років зловживав алкоголем. За п'ять років до надходження пацієнта було оперовано з приводу хронічного панкреатиту, тип С1 за Buchler. У зв'язку з ознаками протокової гіпертензії було сформовано повздовжній панкреатикоєюноанастомоз на петлі тонкої кишки, ізольованої за Ру. Жовтяницю відмітив за 5 діб до надходження.

У клініці Інституту хворий був обстежений. За даними комп'ютерної томографії у голівці підшлункової залози було виявлено пухлинне новоутворення діаметром до 1,5 см, розширення головної панкреатичної протоки в області тіла і хвоста підшлункової залози до 8 мм, ознаки біліарної гіпертензії – холедох розширений до 2,5 см. Також до передньої поверхні підшлункової залози підходить петля тонкої кишки (зона раніше сформованого панкреатикоєюноанастомозу). Клініко-лабораторні показники у межах фізіологічної норми, за виключенням гіпербілірубінемії до 93 мкмоль/л за рахунок прямої фракції – 82 мкмоль/л та підвищення рівня лужної фосфатази до 345 Од/л.

Хворому встановлено діагноз: Хронічний псевдотуморозний панкреатит? Рак голівки підшлункової залози T2N0M0, стадія ІВ? Стан після формування повздовжнього панкреатикоєюноанастомозу (2013). Гостра механічна жовтяниця.

З огляду на рівень гіпербілірубінемії перед операцією, що був нижчий 100 мкмоль/л, передопераційна корекція механічної жовтяниці не проводилась. Хворий був оперований 20.01.2018. При ревізії було виявлено, що підшлункова залоза ущільнена у всіх відділах, у голівці її пухлиноподібне утворення до 1,5 см, що розташоване в товщі паренхіми залози. До тіла і хвоста підходить петля тонкої кишки, що несе раніше сформований панкреатикоєюноанастомоз. Останній функціонально спроможний. Жовчний міхур розтягнутий жовчю до 11 см. Холедох розширений до 2 см.



Комп'ютерна томографія хворого С., сакітальна проекція. ЖМ – жовчний міхур, ДПК – дванадцятипала кишка, Х – холедох, TUMOR – пухлина голівки підшлункової залози (ПЗ).



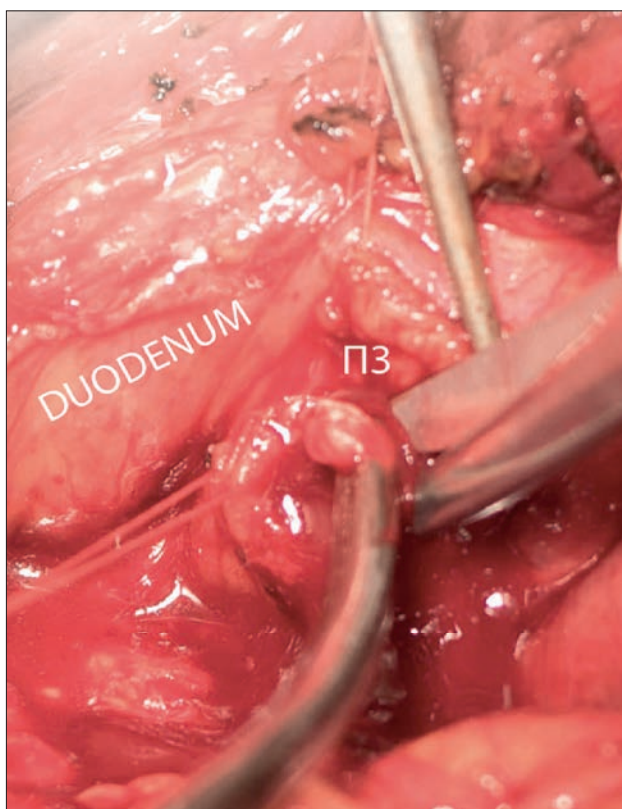
Комп'ютерна томографія хворого С., сакітальна проекція. Розширення головної панкреатичної протоки (ГПП), при пухлині (Т) голівки підшлункової залози (ПЗ), що розвинулася на тлі хронічного панкреатиту. ЖМ – жовчний міхур, ДПК – дванадцятипала кишка, Х – холедох.

З урахуванням наявності у хворого тривалого анамнезу хронічного панкреатиту, відсутності морфологічної верифікації захворювання першим етапом було виконано біопсію пухлини голівки підшлункової залози, після мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером. Результат експрес-морфологічного дослідження: в препараті виявлені клітини високодиференційованої аденокарциноми. В подальшому було виділено та мобілізовано петлю тонкої кишки, що несе раніше сформований панкреатикоєюноанастомоз, яку було взято на трималку. Було виконано гастропанкреатодуоденальну резекцію з лімфодисекцією гепатодуоденальної зв'язки та клітковини аорто-кавального проміжку. З урахуванням раніше створеного панкреатоеюноанастомозу було виділено головну панкреатичну протоку на зрізі панкреатичної кукси, яку було ретельно прошито. Надалі додатково було прошито панкреатичну куксу П-подібними швами. На петлі тонкої кишки, що несе панкреатикоєюноанастомоз нижче останнього було сформовано гепатикоєюноанастомоз кінець у бік. З відповідною петлею тонкої кишки було сформовано дуоденоєюноанастомоз кінець у бік з встановленням назоеюнального зонду для раннього ентерального харчування нижче міжкишкового співвустя.

Патоморфологічний висновок: високо диференційована аденокарцинома підшлункової залози, що не виходить за межі її капсули. В лімфатичних вузлах, клітковині аортокавального проміжку метастази не виявлені.

Післяопераційний діагноз: Рак голівки підшлункової залози pT2N0M0G1, стадія ІВ. Стан після формування повздожнього панкреатикоєюноанастомозу (2013). Гостра механічна жовтяниця.

Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Рани загоїлись первинним натягом. Виписаний 5.02.2018 р. на 16-ту післяопераційну добу. Оглянутий через 6 місяців – скарг не має, набрав у вазі 5 кг, інструментальних та клінічних даних на користь рецидиву захворювання немає. Онкомаркери СА 19-9 та РЕА у межах норми.



Етап операції хворого С. Біопсія пухлини голівки підшлункової залози (ПЗ) після мобілізації дванадцятипалої кишки (DUODENUM) за Кохером.

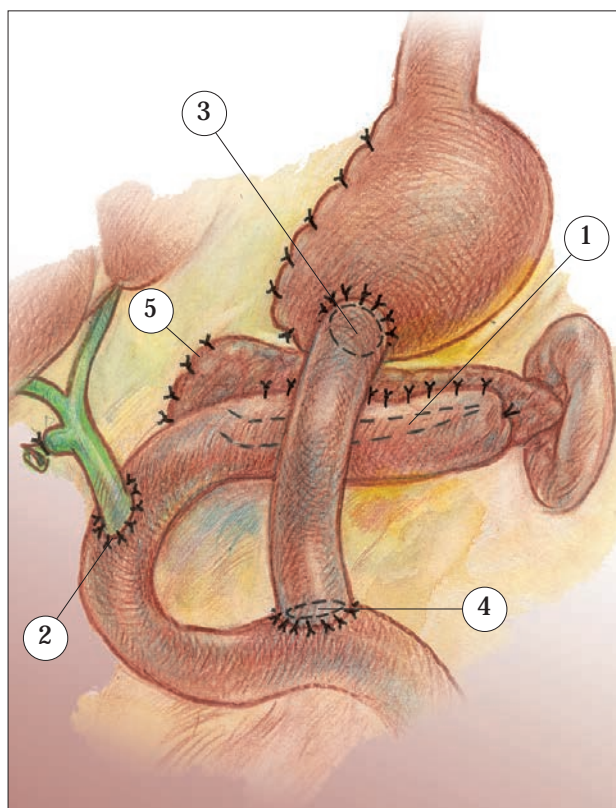


Схема операції хворого С. Кінцевий вигляд після панкреатодуоденальної резекції. Збережено раніше сформований повздожній панкреатикоєюноанастомоз (1), нижче якого на відповідній петлі тонкої кишки сформовано гепатикоєюноанастомоз (2). З відповідною петлею тонкої кишки сформовано гастроентероанастомоз (3), міжкишкове співвустя (4) сформовано нижче білідигестивного з'єднання. Панкреатичну куксу (5) зашито наглухо.

СКОРОЧЕННЯ

АлТ — аланінамінотрансфераза
АсТ — аспарагінамінотрансфераза
ВДС — великий дуоденальний сосочок
ВПЕУЗД — внутрішньопротокове ендоскопічне ультразвукове дослідження
ВПМН, ІРМС — внутрішньопротокова папілярна муцинозна неоплазія
ВПНБТ, ІРNB — внутрішньопротокова папілярна неоплазія біліарного тракту
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕРХПГ — ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕУЗД — ендоскопічне ультразвукове дослідження
КТ — комп'ютерна томографія
ММП — матрична металопротеїназа
МРТ — магнітно-резонансна томографія
МРХПГ — магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
ПЕТ-КТ — позитронно-емісійна комп'ютерна томографія
p53 — білок, що регулює клітинний цикл (транскрипційний фактор)
РЕА — раково-ембріональний антиген
СА 125 — карбогідратний антиген 125
СА 19-9 — карбогідратний антиген 19-9
СА 50 — карбогідратний антиген 50
СК — цитокератин
СОД — сумарна доза опромінення
УЗД — ультразвукове дослідження
ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2
AJCC — Американський об'єднаний комітет по боротьбі з раком
BiIN — біліарна інтраепітеліальна неоплазія
FGF — фактор росту фібробластів
FISH — метод флюоресцентної гібридизації in-situ
FOLFIRINOX — комбінація 5-фторурацил/лейковорин+ іринотекан+оксаліплатин
GEMOX — комбінація гемцитабін+оксаліплатин
IGF-1 — інсуліноподібний фактор росту 1
IL — інтерлейкін
iNOS — індукована синтетаза оксиду азоту
IPMN — внутрішньопротокова папілярна муцинозна неоплазія
KRAS — протоонкоген, представник сімейства білків Ras
miR — мікрорибонуклеїнова кислота
NCCN — національна онкологічна сітка (США)
PanIn — панкреатична внутрішньопротокова неоплазія
PDGF — тромбоцитарний фактор росту
R0 — мікроскопічно негативний край резекції
R1 — мікроскопічно позитивний край резекції
RAMPS — радикальна антеградна модульна панкреатоспленектомія
TGF-1 — трансформуючий фактор росту 1
TNF- α — фактор некрозу пухлини α
UICC — Міжнародний союз по контролю раку
VEGF-C — судинний фактор росту ендотелію
WATSA — панкреатодуоденальна резекція на рівні селезінкової артерії

ЗМІСТ

ЧАСТИНА I. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ 5

Рак підшлункової залози 7

Рак термінального відділу холедоха (дистальна холангіокарцинома) 17

Рак великого дуоденального сосочку 26

ЧАСТИНА II. ТЕХНІКА ВИКОНАННЯ РАДИКАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ
ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ 31

Радикальні хірургічні втручання при злоякісних новоутвореннях голівки підшлункової
залози, великого дуоденального сосочку та дистального відділу загальної жовчної протоки 32

Особливості хірургічних втручань у хворих на ускладнений рак підшлункової залози 78

Радикальні хірургічні втручання при злоякісних пухлинах тіла і хвоста підшлункової залози 81

Особливості хірургічних втручань при місцеворозповсюджених формах раку
підшлункової залози 91

Заключення 95

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 97

ЧАСТИНА III. ТЕХНІКА ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ (АТЛАС РИСУНКІВ) 107

ЧАСТИНА IV. КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ 147

Клінічний приклад №1 148

Клінічний приклад №2 150

Скорочення 153



ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева
НАМН України»

В. В. Бойко, І. А. Криворучко, Є. В. Мушенко, Р. М. Смачило

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ

Редактор В. В. Бойко
Художник С. М. Пущенко
Технічний редактор В. І. Підчерковний
Верстка Д. Г. Калашникова

Підписано до друку 18.03.2019
Формат 64х901/8. Друк офсетний. Гарнітура Georgia.
Наклад 1000 прим.

Друкується на замовлення журналу
«Харківська хірургічна школа».

Видавництво «Промінь»
61099, м. Харків, вул. Рибалка, 10/68,
тел. (057) 731-86-50, 759-49-80

Віддруковано фірмою «Поліграфіст»
61052, м. Харків, вул. Маршала Конєва, 4,
тел. (057) 712-50-20
e-mail: poligrafist2017@gmail.com