



Медицина высоких технологий

Ежеквартальный электронный журнал



*При оформлении обложки был
использован шелкографический
эстамп «Педиатрическая операция»
Кати Грановой*

Медицина высоких технологий

Под редакцией
д.м.н., проф., действительного члена ИСЧ А.В. Чжао (Москва)

**Номер 3
Том второй**

Москва 2024 год

МЕДИЦИНА

ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

QUARTERLY
SCIENTIFIC & PRACTICAL JOURNAL

Главный редактор

д.м.н., проф., действительный член ИСC **А.В. Чжао** (Москва)

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф., акад. РАН
Д.А. Гранов (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

Я.А. Барышникова (Москва)

Редакционная коллегия

д.м.н. **Д.Г. Ахаладзе** (Москва)
к.м.н. **П.В. Балахнин** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **Д.А. Благовестнов** (Москва)
к.м.н. **С.А. Бугаев** (Москва)
д.м.н. **М.А. Годков** (Москва)
д.м.н. **А.А. Грицкевич** (Москва)
д.м.н. **Н.А. Григорьев** (Москва)
к.м.н. **О.И. Жаворонкова** (Москва)
д.м.н. **Р.З. Икрамов** (Москва)
к.м.н. **Д.А. Ионкин** (Москва)
к.м.н. **В.В. Кулабухов** (Москва)
проф. **Е.И. Либсон** (Израиль)
к.м.н., доц. **Л.А. Маринова** (Москва)
д.м.н., проф. **А.А. Поликарпов** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **Е.В. Розенгауз** (Санкт-Петербург)
д.м.н. **Д.В. Ручкин** (Москва)
С. Нидаль (Израиль)
д.м.н., проф. **Ю.А. Степанова** (Москва)
д.м.н., проф. **М.Д. Ханевич** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **В.И. Шаробаро** (Москва)

Редакционный совет

д.м.н., проф., акад РАН **Б.Б. Баймаханов** (Алматы)
д.м.н., проф. **В.А. Вишнеvский** (Москва)
д.м.н., проф. член-корр. РАН **С.Э. Восканян** (Москва)
д.м.н. **С.А. Васильев** (Москва)
д.м.н., проф., акад. РАН **С.В. Готье** (Москва)
д.м.н. **С.В. Журавель** (Москва)
д.м.н., проф. **В.Е. Загайнов** (Нижний Новгород)
д.м.н., проф. **Б.Н. Котив** (Санкт-Петербург)
к.м.н., доц. **В.А. Митиш** (Москва)
д.м.н., проф. **Greg Nowak** (Стокгольм)
д.м.н., проф., акад. БАН **О.О. Руммо** (Минск)
д.м.н., проф. **Mu Feng** (Гуанчжоу)
д.м.н. **Yang Qin** (Фуцжоу)
д.м.н., проф. **Д.И. Цыганов** (Москва)
д.м.н., проф. **С.Г. Шаповальянц** (Москва)

Editor-in-Chief

M.D., PhD., prof., full member of ISC **A.V. Zhao** (Moscow)

Deputy Editor-in-Chief

M.D., PhD., Prof., Acad. RAS
D.A. Granov (St. Petersburg)

Executive Secretary

M.D. Ya.A. **Barishnikova** (Moscow)

Editorial board

M.D., PhD. **D.G.Ahaladze** (Moscow)
M.D., PhD. **P.V. Balakhnin** (St. Petersburg)
M.D., PhD. prof. **D.A. Blagovestnov** (Moscow)
M.D., PhD. **S.A. Bugaev** (Moscow)
M.D., PhD. **M.A.Godkov** (Moscow)
M.D., PhD. **A.A. Gritskovich** (Moscow)
M.D., PhD., Prof. **N.A. Grigoriev** (Moscow)
M.D., PhD. **O.I. Zhavoronkova** (Moscow)
M.D., PhD. **R.Z. Ikramov** (Moscow)
M.D., PhD. **D.A. Ionkin** (Moscow)
M.D., PhD. **V.V. Kulabukhov** (Moscow)
M.D., FRSR. Prof. **E.I. Libson** (Israel)
M.D., PhD. Assoc. Prof. **L.A. Marinova** (Moscow)
M.D., PhD. Prof. **A.A. Polikarpov** (St. Petersburg)
M.D., PhD. Prof. **E.V. Rozengauz** (St. Petersburg)
M.D., PhD. **D.V. Ruchkin** (Moscow)
MD FRSR **S.Nidal** (Israel)
M.D., PhD. Prof. **Yu.A. Stepanova** (Moscow)
M.D., PhD. Prof. **M.D. Khanevich** (St. Petersburg)
M.D., PhD. Prof. **V.I. Sharobaro** (Moscow)

Editorial Council

M.D., PhD., Prof., Acad. RAS **B.B. Baimakhanov** (Almaty)
M.D., PhD., prof. **V.A. Vishnevsky** (Moscow)
M.D., PhD., prof. corresponding member RAS **S.E. Voskanyan** (Moscow)
M.D., PhD. **S.A. Vasiliev** (Moscow)
M.D., PhD., Prof., Acad. RAS **S.V. Gauthier** (Moscow)
M.D., PhD. **S.V. Zhuravel** (Moscow)
M.D., PhD., prof. **V.E. Zagainov** (Nizhny Novgorod)
M.D., PhD., prof. **B.N. Kotiv** (St. Petersburg)
M.D., PhD., Assoc. Prof. **V.A. Mitish** (Moscow)
M.D., PhD., Prof. **Greg Nowak** (Stockholm)
M.D., PhD., prof., Acad. BAS **O.O. Rummo** (Minsk)
M.D., PhD., prof. **Mu Feng** (Guangzhou)
M.D., PhD. **Yang Qin** (Fuzhou)
M.D., PhD., prof. **D.I. Tsyganov** (Moscow)
M.D., PhD., prof. **S.G. Shapovalyants** (Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

- КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** 5
Турлак А.С., Козлов А.В., Поликарпов А.А., Иванова А.А., Гранов Д.А. **COMBINATION THERAPY IN MULTIPLE PRIMARY GASTROINTESTINAL NEUROECTODERMAL TUMOR WITH LIVER METASTASIS (A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)**
Turlak A.S., Kozlov A.V., Polikarpov A.A., Ivanova A. A., Granov D.A.
- ЧРЕСКОЖНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННЫМ ТЕНДЕНЦИЯМ** 15
Кириллова М.С., Требушенков А.Ю. **PERCUTANEOUS BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER: FROM ORIGINS TO MODERN TRENDS**
Kirillova M.S., Trebushenkov A.Y.
- СЕПСИС (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** 25
Икрамов Р.З., Чжао А.В. **SEPSIS (A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE)**
Ikramov R.Z., Zhao A.V.
- ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ROSF РЕКОНСТРУКЦИИ (ПРАВСТОРОННЯЯ СЕРОЗНО-МЫШЕЧНАЯ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКА)** 31
Киселев Н.М., Климин С.А., Кокорин Р.С., Ашимов Э.А., Загайнов В.Е., Гамаюнов С.В. **PROXIMAL GASTRECTOMY WITH ROSF RECONSTRUCTION (RIGHT-SIDED SEROMUSCULAR VALVULOPLASTY)**
Kiselev N.M., Klimin S.A., Kokorin R.S., Ashimov E.A., Zagainov V.E., Gamayunov S.V.
- СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО И ПОГРАНИЧНО-РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 38
М.Ю. Мещерякова, Трифанов В.С. **MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF TREATMENT OF RESECTABLE AND BORDERLINE-RESECTABLE PANCREATIC CANCER**
Meshcheryakova M.Y, Trifanov V.S.

Учредитель:
Ассоциация специалистов
в области медицины
высоких технологий
e-mail: info@htmed.pro

Главный редактор:
А.В. Чжао, проф., д.м.н.

Адрес редакции:
117105, г. Москва; Донской,
вн.тер.г. муниципальный
округ донской,
ш. Варшавское, д. 1а,
помещ зк/п, офис 104

По вопросам рекламы и подписки
обращаться к издателю.

Регистрационный номер и дата
принятия решения о регистрации
СМИ Эл №ФС77-85211
от 10 мая 2023 г. выдано
Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций

Журнал выпускается в
электронном виде 1 раз в 3 месяца.

Возрастная категория: 16+

Полная или частичная
перепечатка материалов
допускается с письменного
согласия редакции.

Редакция не несёт
ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена
точка зрения авторов,
которая может не совпадать
с мнением редакции.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННОЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

COMBINATION THERAPY IN MULTIPLE PRIMARY GASTROINTESTINAL NEUROECTODERMAL TUMOR WITH LIVER METASTASIS (A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)

**Турлак А.С., Козлов А.В.,
Поликарпов А.А., Иванова А.А.,
Гранов Д.А.**

**Turlak A.S., Kozlov A.V.,
Polikarpov A.A., Ivanova A. A.,
Granov D.A.**

ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Минздрава России; 197758,
Санкт-Петербург, поселок Песочный,
ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

*Federal State Institution "Russian Scientific Center of Ra-
diology and Surgical Technologies" named after academi-
cian A.M. Granov of the Russian Federation Ministry of
Health of Russia; 70, Leningradskaja st., Pesochny, Saint
Petersburg, 197758, Russian Federation.*

Ответственный за корреспонденцию

Contact person:

Турлак Анастасия Сергеевна –
врач-онколог отделения сосудистой хирургии
и рентгенэндоваскулярных методов диагностики
и лечения, аспирант кафедры радиологии,
хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ
им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,
ул. Ленинградская, д. 70.
ORCID: 0000-0002-2207-767X.
SPIN-код: 8389-1364.
Телефон раб. +7 (812) 439-67-15
e-mail: a_turlak18@mail.ru

*Anastasia S. Turlak –
Oncologist at the Department of Vascular Surgery
and X-ray Endovascular Methods of Diagnostics
and Treatment, postgraduate student of the Chair
of radiology, surgery & oncology
"Russian Scientific Center of Radiology
and Surgical Technologies".
ORCID: 0000-0002-2207-767X.
SPIN-код: 8389-1364.
Phone +7 (921) 390-62-24.
Work phone +7 (812) 439-67-15.
e-mail: a_turlak18@mail.ru*

Сведения об авторах:

Information about the authors:

Козлов Алексей Владимирович –
доктор медицинских наук, врач по
рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению
отделения ангиографии ФГБУ «РНЦРХТ
им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.
ORCID: 0000-0002-6878-6762.
SPIN-код: 3790-3030. e-mail: av_kozlov@mail.ru

*Aleksey V. Kozlov –
MD, DSc (Med), Division of Angio/Interventional
Radiology, "Russian Scientific Center of Radiology
and Surgical Technologies".
ORCID: 0000-0002-6878-6762. S
PIN-код: 3790-3030.
e-mail: av_kozlov@mail.ru*

Поликарпов Алексей Александрович – доктор медицинских наук, Засл. врач РФ, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.
ORCID: 0000-0002-7683-5042.
SPIN-код: 4641-0720. e-mail: pol1110@mail.ru

Иванова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии, врач-радиолог ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.
ORCID: 0000-0002-9239-4814.
SPIN-код: 6111-3095. e-mail: anna-radiol@mail.ru;

Гранов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, засл. деятель науки РФ, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.
ORCID: 0000-0002-8746-8452.
SPIN-код: 5256-2744. e-mail: dmitriigranov@gmail.com.

Aleksey A. Polikarpov – MD, DSc (Med), Professor, Chair of radiology, surgery & oncology, Division of Angio/Interventional Radiology, "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies".
ORCID: 0000-0002-7683-5042. SPIN-код: 4641-0720. e-mail: pol1110@mail.ru

Anna A. Ivanova – MD, Ph.D., Head of positron emission tomography department, nuclear medicine physician A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID 0000-0002-9239-481. SPIN-код: 6111-3095 e-mail: anna-radiol@mail.ru;4

Dmitry A. Granov – MD, DSc (Med)PhD, Professor, Honored scientist of Russian Federation, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Science, "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies".
ORCID: 0000-0002-8746-8452. SPIN-код: 5256-2744. e-mail: dmitriigranov@gmail.com.

Реферат Abstract

Мы приводим результаты успешного лечения 20-летней женщины с редкой злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухолью. Особенность случая заключается в том, что у больной одномоментно были выявлены две первичные опухоли: тощей и подвздошной кишки с синхронными метастазами в печени. Выполнены две резекции тонкой кишки и правосторонняя гемигепатэктомия. Прогрессирование в печени отмечено через 21 мес. Впервые в мире мы применили регионарную химиотерапию в печеночную артерию с доxorубицином и этопозидом, после которой была достигнута стабилизация в течение 23

We report results of successful treatment of a 20-year-old woman with a rare malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. The singularity of the case is that the patient was simultaneously diagnosed with two primary tumors: first one - in the jejunum and the other one - in the ileum with synchronous metastases in the liver. Two small bowel resections and a right hemihepatectomy were performed. Progression in the liver was noted after 21 months. For the first time in the world, we applied regional chemotherapy into the hepatic artery with doxorubicin and etoposide. As the result, we

мес. Общий срок наблюдения от первой операции (начала специфического лечения) составляет 44 мес.

Сделаны выводы о том, что основным методом лечения злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухоли является резекция, даже выполненная паллиативно. Регионарная химиотерапия с доxorубицином и этопозидом увеличивает выживаемость при изолированных метастазах печени. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 является перспективным методом молекулярной визуализации различных злокачественных новообразований.

achieved stabilization for 23 months. The total follow-up period from the first operation (the beginning of specific treatment) is 44 months.

It was concluded that the main treatment method for malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor is resection, even palliative. Regional chemotherapy with doxorubicin and etoposide increases survival in isolated liver metastases. PET-CT with ^{68}Ga -FAPI-04 is a promising method for molecular imaging of various malignant neoplasms.

Ключевые слова:

гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль, светлоклеточная саркома, регионарная химиотерапия, химиоэмболизация, гемигепатэктомия.

Key words:

malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour, clear cell sarcoma, regional chemotherapy, chemoembolization, hemihepatectomy.

Введение

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль (ЗГНО, malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor, GNET) является крайне редким и агрессивным первичным мезенхимальным новообразованием. До недавнего времени её рассматривали, как один из подтипов светлоклеточной саркомы (clear cell sarcoma, CCS), так как общими характерными признаками являются: экспрессия маркеров S100 , SOX10 , а также повторяющиеся хромосомные транслокации с участием генов EWSR1 и ATF1/CREB1 [1, 2, 3]. Однако в 2003 г. E. Zambano с соавт. предложили считать злокачественную гастроинтестинальную нейроэктодермальную опухоль самостоятельной нозологией из-за отсутствия в ней экспрессии меланина и большого количества остеокластоподобных клеток в структуре [1]. В настоящий момент имеются другие статистические доказательства отличий от светлоклеточной саркомы по возрасту пациентов, по-

лу, локализации первичной опухоли, морфологическим и иммунофенотипическим показателями. В то же время к декабрю 2021 г. было зарегистрировано всего лишь 111 случаев ЗГНО во всем мире, что не позволяет достоверно оценить стадирование, лечение, прогностические факторы и выживаемость [4]. Кроме этого, из-за сходных признаков с другими злокачественными новообразованиями часто возникают ошибки в подтверждении диагноза и назначении терапии [1, 2, 3, 5]. CCS и GNET относятся к высокозлокачественным саркомам, для которых хирургический метод является основным, а химиотерапия и лучевая терапия в настоящее время малоэффективны. К моменту установления диагноза половина пациентов имеет отдаленные метастазы, а медиана выживаемости не превышает 12 мес. Впервые в мировой практике мы выполнили химиоэмболизацию метастазов ЗГНО в печени доxorубицином и липиодолом с артериальной

химиоинфузией этопозидом, которая привела к стабилизации заболевания в течение 23 мес. В Российской Федерации опубликовано только одно клиническое наблюдение данной нозологии, но в педиатрической практике [3]. Мы приводим наблюдение успешного комбинированного лечения больной первично-множественной ЗГНО с синхронными метастазами в печени и общим сроком наблюдения 44 мес.

Наблюдение

Пациентка К., 20 лет в августе 2020 г. стала отмечать появление спастических болей в животе, тошноты, периодической рвоты. Онкомаркеры РЭА, АФП, СА-125, СА 19-9 были в пределах референсных значений. По данным магнитно-резонансной томографии в терминальном отделе подвздошной кишки определялось циркулярное утолщение стенки до 9 мм на протяжении 22 мм с сужением просвета. Верхнебрыжеечные лимфатические узлы увеличены до 11 мм. Аналогичное по рентгенологическим характеристикам утолщение стенки тощей кишки до 5 мм и протяженностью 21 мм выявлено в правых отделах мезогастрия. В правой доле печени определялись множественные (n=7) гиповаскулярные образования от 4 до 20 мм в диаметре.

В связи с нарастающей клиникой тонкокишечной непроходимости первым этапом была выполнена резекция подвздошной кишки и биопсия печени в сентябре 2020 г. При гистологическом исследовании выявлены веретенообразные опухолевые клетки с круглыми и овоидными ядрами, а также небольшими выступающими ядрышками с узким ободком цитоплазмы. Среди атипичных клеток определялась сеть ретикулиновых волокон. Опухоль распространялась из мышечного слоя тонкой кишки с инвазией в слизистую. По данным иммуногистохимического исследования диагностирована злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль с фузией (слиянием) генов EWSR1-AFT1. Диагноз был установлен на основании повышения уровня белков S100, SOX 10. Ki-67 составил 10-15%. Отсутствовала экспрессия опухолевыми клетками синаптофизина, хромогранина, CK7, CK19, десмина, SALL4, CD56, p63 и миогенинового маркера. Цитокератин также оказался не повышен. Отсутствовала экспрессия MelanA и HMB45.

Учитывая низкую чувствительность опухоли к химиотерапии и лучевой терапии, а так же метастазами только в правую долю печени, было принято решение о выполнении второй циторедуктивной операции. В ноябре 2020 г. одновременно была произведена резекция тощей кишки с лимфаденэктомией. Правосторонняя гемигепатэктомия. Атипичная резекция SIII печени, холецистэктомия. Повторное иммуногистохимическое исследование подтвердило одинаковую морфологическую принадлежность двух опухолей тонкой кишки и метастазов печени. В удаленных лимфатических узлах атипичных клеток не выявлено. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В дальнейшем пациентка полтора года наблюдалась амбулаторно, специфической терапии не получала. По данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ в июне 2022 г. было выявлено солитарное новообразование печени размерами 13x11 мм без накопления РФП. Результаты МРТ подтвердили прогрессирование заболевания в виде появления множественных билобарных (до 20) гиповаскулярных метастазов печени диаметром от 2-3 мм до 8-9 мм. Регионарные лимфатические узлы были не увеличены.

Больная консультирована в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова. Учитывая накопленный опыт Центра по успешному применению регионарной химиотерапии при различных злокачественных новообразованиях печени, на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение, что наличие изолированного метастатического поражения печени является показанием к эндоваскулярному лечению. В течении последующих 17 мес (с августа 2022 г. по январь 2024 г.) было проведено 7 циклов регионарной химиотерапии. По данным ангиографии в оставшейся левой доле печени визуализировались гиповаскулярные очаги до 2 см в диаметре, содержащие опухолевые сосуды (рис. 1). Выполняли химиоэмболизацию левой печеночной артерии с 40 мг доксорубина и 5 мл липиодола. Далее проводили часовую химиоинфузию из общей печеночной артерии с 100 мг этопозиды. Пациентка переносила процедуру без осложнений, с минимальным постэмболизационным

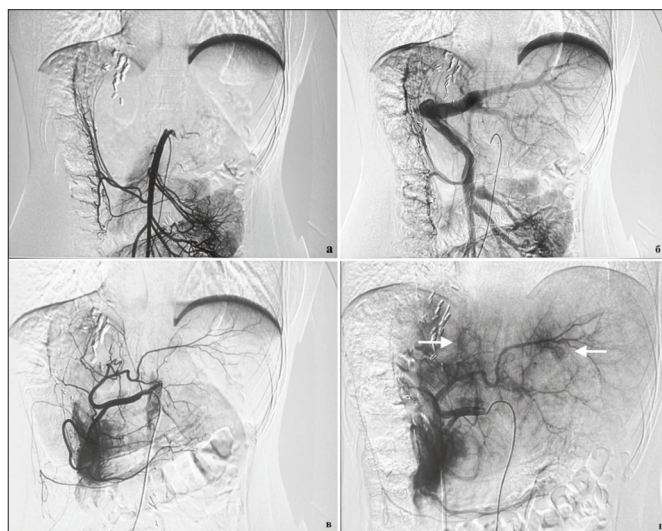


Рис. 1. Ангиограммы больной злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухолью с метастазами в печень. Выполнены две резекции тонкой кишки и правосторонняя гемигепатэктомия. а – верхняя мезентерикография: определяется состояние после правосторонней гемигепатэктомии. б – возвратная портomesентерикография: гипертрофия левой доли печени, отсутствует правая ветвь воротной вены. в – ангиография общей печеночной артерии. Отсутствует правая печеночная артерия. г – ангиография общей печеночной артерии: во время паренхиматозной фазы визуализируются единичные патологические образования со смешанной васкуляризацией, содержащие опухолевые сосуды до 2,0 см в диаметре (стрелки).

синдромом. Процедуры повторяли с интервалом в 2-2,5 мес.

За время наблюдения больной в клинике РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова было выполнено ПЭТ-КТ всего тела с разными радиофармпрепаратами для выбора оптимального метода диагностики. Результаты обследования показали, что ^{68}Ga -DOTA-TATE не накапливается в гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухоли. При использовании ^{18}F -ФДГ повышенная концентрация радиофармпрепарата была только в одном узле по краю резекции печени. Лучше всего удалось проследить положительную динамику лечения по ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -FAPI. Контрольные очаги с наибольшим уровнем накопления радиофармпрепарата отмечены: по плоскости резекции скинтиграфическими размерами 11×11 мм с $\text{SUV}=3,25$ (ранее, полгода назад 11×11 мм, $\text{SUV}=4,44$) и в S_3 10×7 мм с $\text{SUV}=2,6$ (ранее 8×6 мм, $\text{SUV}=3,91$) (рис. 2).

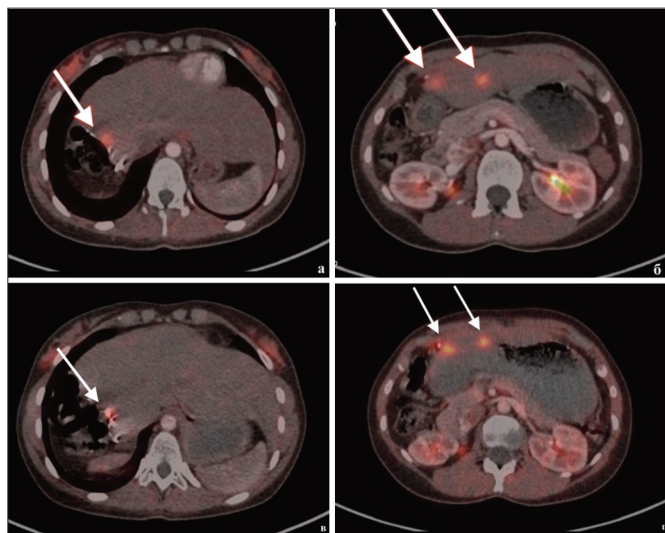


Рис. 2. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -FAPI больной злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухолью с метастазами в печень. Выполнены две резекции тонкой кишки и правосторонняя гемигепатэктомия.

а, б - май 2023. Контрольные очаги с наибольшим уровнем накопления радиофармпрепарата: по плоскости резекции скинтиграфическими размерами 11×11 мм, $\text{SUV}=4,44$ и в S_3 8×6 мм, $\text{SUV}=3,91$ (стрелки)
в, г - ноябрь 2023. Отмечается снижение накопления радиофармпрепарата в контрольных очагах после проведения регионарной химиотерапии: по плоскости резекции скинтиграфическими размерами 11×11 мм с $\text{SUV}=3,25$ и в S_3 10×7 мм с $\text{SUV}=2,6$ (стрелки)

В связи со стабилизацией опухолевого процесса больная не получает специфического лечения с января 2024 г., наблюдается амбулаторно. По данным МРТ с гепатоспецифичным контрастным веществом в апреле 2024 г., через 21 мес от прогрессирования заболевания, сохраняются аваскулярные образования от 3 до 8 мм в диаметре, новых метастазов не выявлено, что было расценено как ответ по mRECIST. (рис. 3). Общий срок наблюдения за больной от начала специфического лечения в сентябре 2020 г. по май 2024 г. составляет 44 мес. За это время индекс массы тела увеличился с 17,4 (недостаточная (дефи-

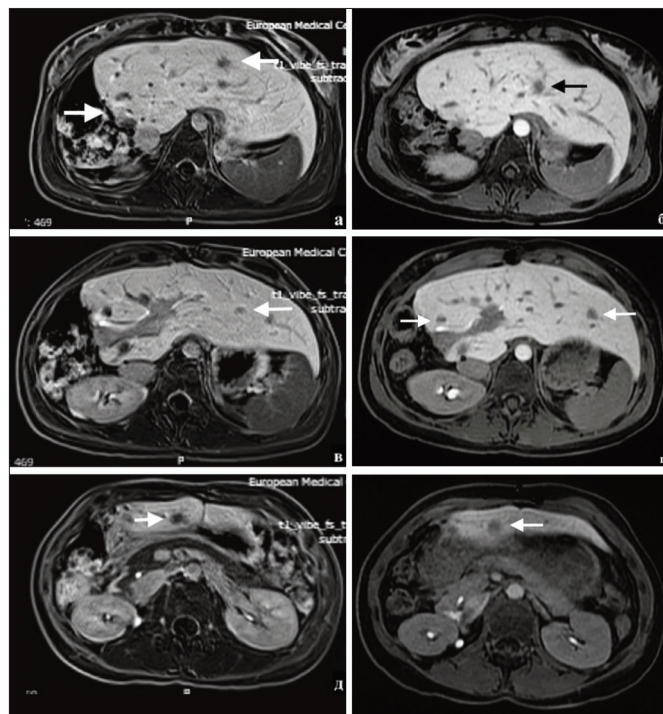


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением больной злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухолью с метастазами в печень. Выполнены две резекции тонкой кишки и правосторонняя гемигепатэктомия.

а, в, д - июль 2022. Определяется прогрессирование заболевания после правосторонней гемигепатэктомии: появление множественных метастазов от 3 до 8 мм в диаметре в оставшейся паренхиме печени (стрелки).
б, г, е - апрель 2024. Контрольные очаги в паренхиме печени без существенной динамики размеров (стрелки). Новых метастазов не выявлено.

цит) массы тела) до 20,6 (норма), состояние тяжести пациента по шкале ECOG 0.

Обсуждение

ЗГНО является редким новообразованием с неблагоприятным прогнозом. GNET первоначально относили к светлоклеточной саркоме из-за одинаковой морфологической картины: наличия примитивных эпителиоидных, гигантских и овальных или веретенообразных опухолевых клеток с выступающими ядрышками и прозрачной цитоплазмой, окруженных плотной волокнистой стромой [4]. Ранее были использованы следующие названия этой патологии: светлоклеточная саркомоподобная опухоль желудочно-кишечного тракта (clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract, CCSLTGT), а также опухоль желудочно-кишечного тракта, богатая остеокластами, с признаками, напоминающими светлоклеточную саркому мягких тканей [1, 2].

D.L. Stockman с соавт. (2012) предположили, что данный тип опухоли может возникать из примитивной клетки, происходящей из нервного гребня, которая в своем развитии демонстрирует нейронную линию дифференцировки с полным отсутствием меланоцитарных призна-

ков. [5]. Это утверждение совпадает с теорией C.R. Antonescu с соавт. (2006) допускавших, что GNET возникает из нейроэктодермальных клеток-предшественников с утраченным дифференцирующим потенциалом [6]. Основываясь на иммунологических и генетических отличиях в 2012 г. D.L. Stockman с соавт. предложили считать новообразование самостоятельным заболеванием, а не вариантом светлоклеточной саркомы и предложили новое название: гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль [5]. Однако в классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей (5-е издание) она не выделена в отдельную нозологию из-за неясных и спорных моментов этиологии, лечения и прогноза [7].

В настоящее время достоверно доказаны различия между двумя опухолями. GNET чаще встречается у молодых пациентов по сравнению с CSS: средний возраст составляет 36 лет против 57 лет, соответственно. Однако по данным R. Li с соавт. (2020), проанализировавших 96 больных гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухолью, диапазон может варьировать от 5 до 82 лет. Женщины болеют чаще по сравнению с CSS в соотношении 1:1,5 ($p < 0,01$) [8]. Обычно светлоклеточная саркома поражает у молодых людей сухожилия и апоневрозы в дистальных отделах конечностей. Реже встречается в других анатомических областях, как например, забрюшинное пространство, плевра, средостение, кости, висцеральные органы, ухо, половой член. К редким локализациям относится желудочно-кишечный тракт. GNET, наоборот, у большинства возникает в тонкой кишке, реже в желудке, толстой кишке, илеоцекальном переходе, анальном канале и нижнем отделе пищевода. Так же отмечено поражение бронхов. V. Ulci с соавт. (2023) описали 11 случаев внекишечной локализации первичного очага у 11 пациентов. Опухоли были выявлены у 3 мужчин и 8 женщин (возраст от 14 до 70 лет, медиана 33 года) и развивались в мягких тканях шеи (3), плеча (1), ягодиц (2), орбиты (1), языка/парафарингеального пространства (1), мочевого пузыря (1) и серповидной связки печени (1) [9]. GNET имеет схожую морфологическую картину с CSS. Архитектурно клетки чаще всего располагаются в виде диффузных пластов, однако без хорошо сформированных гнезд, которые являются более типичными для светлоклеточной саркомы. Отличия GNET заключаются в большей степени ядерной атипичности опухолевых клеток с неодинаково выступающими ядрышками и внутриядерными псевдовключениями, окруженными преимущественно эозинофильной цитоплазмой. Прозрачные клетки обычно представляют собой очаговую находку, в то время как выработка пигмента меланина отсутствует. Повышенная атипичность сопровождается более частыми митозами и участками некроза. Главной отличительной чертой GNET является наличие многоядерных гигантских клеток, похожих на остеокласты, которые обнаруживаются в более половине случаев [10, 11].

Результаты иммуногистохимического исследования также позволяют различать CSS и GNET. Хотя обе опухоли

экспрессируют белки S100 и SOX10, однако маркеры меланогенеза Melan-A, HMB45 и MiTF-1 встречаются только в светлоклеточной саркоме. В большинстве случаев GNET определяются иммунофенотипические признаки нейроэктодермальной дифференцировки в виде положительной реакции на синаптофизин, нейронспецифическую енолазу, нейрофиламент, CD56 и CD57. Уровень антигена Ki-67 имеет широкий диапазон от 5 до 90% (в большинстве случаев около 20%) [8].

Еще одной молекулярно-генетической особенностью GNET является кариотип 46XX t(12; 22)(B13; q12) и t(2; 22)(B34; q12), вызывающий хромосомную перестройку, которая приводит к слиянию генов EWSR1-ATF1 и EWSR1-CREB1 [1, 2, 5].

Клинические проявления опухолей неспецифичны. Чаще всего отмечают боль в животе, признаки кишечной непроходимости, наличие образования в брюшной полости, а также общие жалобы: слабость, лихорадку, анорексию, потерю веса.

По данным литературы у больных с GNET и CSS не отмечено достоверных различий между размером опухоли (в среднем 45 мм, против 68 мм) и её локализацией в желудочно-кишечном тракте: в обоих случаях тонкая кишка поражается чаще всего. Новообразования обычно расположены в собственной мышечной ткани и подслизистой оболочке с распространением на серозную и слизистую оболочку, часто образуя кольцевидное стенозирующее образование или изъязвленный полип. По данным S. Green с соавт. (2018) метастазы в печени выявляются у 69,2% больных CSS и у 46,6% GNET [11].

В большинстве наблюдений авторы использовали компьютерную томографию для уточнения распространенности опухолевого поражения и оценки результатов лечения. Единичные клиники применяли ПЭТ-КТ, однако не во всех научных работах был указан радиофармпрепарат с которым проводилось исследование [12, 13]. Поэтому диагностические возможности этого метода у больных GNET находятся в начальной стадии изучения. ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ, 18F-FDG) наиболее часто используется у больных низкокодифференцированными злокачественными опухолями (Grade 3) с индексом пролиферативности Ki-67 больше 20%. Однако этот радиофармпрепарат плохо накапливается в новообразованиях диаметром менее 1 см из-за их низкой метаболической активности.

ПЭТ-КТ с аналогами соматостатина, мечеными 68Ga (68Ga-DOTATATE, 68Ga-DOTANOC и 68Ga-DOTATOC) широко применяется в первичном стадировании нейроэндокринных опухолей Grade 1 (Ki-67 1-2%) и Grade 2 (Ki-67 2-20%) [14].

В последние годы структуры, окружающие опухолевую клетку, были признаны перспективной мишенью для разработки новых диагностических и противоопухолевых препаратов. Одними из наиболее доминирующих компонентов в опухолевой строме и играющими ключевую роль в развитии злокачественных новообразований

являются фибробласты, формирующие структуру внеклеточного матрикса. Эти клетки с высокой активностью экспрессируют белок активации фибробластов (fibroblast activation protein, FAP), который по данным литературы был обнаружен в строме более 90% типов злокачественных опухолей, включая меланому, саркомы костных и мягких тканей. В последние несколько лет в мире начали изучать новые радиофармпрепараты на основе ингибитора фактора активации фибробластов (ФАПИ, FAPI), меченных ^{68}Ga . Предполагается, что ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04, нацеленная на визуализацию микроокружения опухоли, может иметь более высокую чувствительность в выявлении небольших образований из-за преобладания в них стромы [15].

В нашем наблюдении мы впервые в мире использовали три различных радиофармпрепарата на разных этапах заболевания: ^{18}F -ФДГ, ^{68}Ga -DOTATATE и ^{68}Ga -ФАПИ-04. Объективный контроль злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухоли был получен только при использовании ^{68}Ga -ФАПИ-04. Это подтвердило теоретические предпосылки эффективности ингибитора фактора активации фибробластов, связанные с наличием в новообразовании большого количества стромальных клеток.

Уникальность нашего случая состоит еще и в том, что у пациентки была выявлена первично-множественная злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль подвздошной и тощей кишки с синхронными метастазами в печени. Подобных наблюдений в доступной литературе нами не обнаружено. Мы нашли всего лишь два сообщения, посвященных первично-множественной светлоклеточной саркоме тонкого кишечника. М.А. Moslim с соавт. (2016) опубликовали результаты хирургического лечения двух синхронных опухолей: двенадцатиперстной и тощей кишки. Одновременно была выполнена панкреатодуоденальная резекция с удалением участка тощей кишки. Размеры новообразований составили: 5,5x2,5x2,5 см и 7,5x5,5x2,0 см, соответственно. Адьювантная химиотерапия не проводилась, больной находился под наблюдением в течение 30 мес без признаков прогрессирования. Летальный исход наступил через 4 мес после обнаружения метастазов в печени [16].

Во втором наблюдении Н. Su с соавт. (2017) первоначальной находкой было новообразование шеи. Однако по данным ПЭТ-КТ отмечено накопление фтордезоксиглюкозы как в опухоли правой околоушной слюнной железы диаметром 1 см с SUV 10,3, так и в трех новообразованиях тонкой кишки: двух в тощей (2,5x2,2x1 см и 6,5x5,5x4 см) и одной в подвздошной (2,5x1,9x1 см), с SUV 10,3, а также в лимфоузлах брюшной полости. Первым этапом была выполнена резекция тонкой кишки, а через 17 суток правосторонняя паротидэктомия. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение выявили CCS во всех новообразованиях. Метастазы были обнаружены только в двух лимфоузлах брюшной полости. Таким образом был установлен заключительный диагноз:

первично-множественная саркома (n=3) тонкой кишки с региональными метастазами в лимфоузлы и отдаленным в околоушную слюнную железу. Начат первый цикл химиотерапии с эпирубицином и ифосфамидом. К сожалению, отдаленные результаты лечения авторы не опубликовали [17].

В настоящее время нет стандартов лечения больных GNET. Однако, большинство авторов пришли к мнению, что хирургический метод позволяет достичь наилучшие результаты выживаемости. Эта стратегия относится и к выполнению повторных резекций первичной опухоли, и к оперативному лечению метастазов печени [4, 8, 18, 19]. В нашем наблюдении первая резекция подвздошной кишки была выполнена в связи с нарастающей кишечной непроходимостью. После верификации диагноза было принято решение продолжить циторедуктивную хирургию. Через два месяца произведена одномоментная резекция тощей кишки и правосторонняя гемигепатэктомия с атипичной резекцией SIII печени. Последующие полтора года безрецидивной выживаемости подтвердили правильный выбор тактики лечения.

К сожалению, применение лучевой и химиотерапии малоэффективно при GNET [2]. По данным проведенных исследований паллиативные методы могут увеличивать продолжительность жизни пациентов, но не влияют на появление метастазов. Рутинная адьювантная терапия также не оказала влияние на выживаемость. В настоящее время отсутствуют единые стандарты химиолучевого лечения, однако рядом авторов был получен ответ на терапию препаратами ифосфамид, доксорубин, кризотиниб, пазопаниб и апатиниб [3, 19, 18], а у некоторых больных успешно проведена лучевая терапия метастазов в легкие и печень.

Всеми авторами признается неблагоприятное течение злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухоли. Однако в современной литературе появились данные о переменных прогнозах заболевания. По данным одних авторов GNET является высокоагрессивной опухолью с высокой частотой рецидивов и неблагоприятным прогнозом [5, 11], в то время как другие сообщают о несколько лучших результатах [2, 8, 18].

С. Green с соавт (2018) сравнил выживаемость больных светлоклеточной саркомой желудочно-кишечного тракта (n=13) и ЗГНО (n=58). Авторы не получили статистически значимой разницы в продолжительности жизни между двумя группами. Однако прогноз оказался неблагоприятным при обоих заболеваниях: медиана выживаемости в случае CCS составила 13,5 мес, GNET 9,5 мес [11].

Более обнадеживающие результаты получили R. Li с соавт. (2020), проанализировавшие большее число пациентов (n=96) с GNET и получившие медиану выживаемости 61 мес (общая выживаемость составила от 0,7 до 161 мес). Длительная выживаемость более 5 лет была у 8 больных. Медиана безрецидивной выживаемости составила 10 мес (от 1 до 109 мес), а до появления метастазов 12 мес, причем вторичное поражение развилось в течение

ние двух лет у 80%. Таким образом остается неизвестным, являются ли лучшие клинические исходы у некоторых пациентов результатом их вялотекущей биологии заболевания или более агрессивных методов лечения, таких как повторная радикальная хирургия/метастазэктомия и/или системная химиотерапия/таргетное лечение. Авторы пришли к выводу, что GNET является биологически гетерогенным заболеванием, похожим на все типы рака. Необходима ранняя диагностика и лечения первичной опухоли, до развития метастазирования [8]. У нашей пациентки прогрессирование заболевания проявилось повторными метастазами в печени, развившимися через 21 мес после операции. Выбор дальнейшей тактики лечения оказался сложным. Больная была консультирована в ведущих клиниках Российской Федерации и за рубежом с предложениями провести различные варианты противоопухолевой терапии, включая трансплантацию печени. Тщательно рассмотрев все рекомендации, мы совместно с больной и ее родственниками приняли решение начать с локорегионарных методов. В нашем Центре накоплен большой опыт успешного применения регионарной химиотерапии при различных новообразованиях, в том числе при метастазах в печени меланомы и гастроинтестинальных стромальных опухолей, похожих по морфологической структуре на GNET [21, 22]. Мы впервые в мире выполнили химиоэмболизацию

печеночной артерии доксорубицином и липиодолом с добавлением химиоинфузии этопозидом при злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухоли. Была достигнута длительная стабилизация опухолевого процесса после 7 циклов регионарной химиотерапии, которая позволила сделать «терапевтические каникулы» в течение четырех месяцев: больная не получает специфического лечения с января 2024 г., наблюдается амбулаторно. Таким образом, общий срок наблюдения за больной от начала специфического лечения в сентябре 2020 г. по май 2024 г. составляет 44 мес. Полученные результаты выживаемости являются одними из лучших в мире по данным современной литературы.

Заключение

Основным методом лечения злокачественной гастроинтестинальной нейроэктодермальной опухоли является резекция, в том числе и паллиативная. Регионарная химиотерапия с доксорубицином и этопозидом позволяет достичь длительной выживаемости при изолированных метастазах печени. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 представляет собой перспективный метод молекулярной визуализации различных злокачественных новообразований.

Литература:

- Zambrano E., Reyes-Mugica M., Franchi A., Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol.* 2003; 11(2): 75-81. doi: 10.1177/106689690301100202.
- Chang B., Yu L., Guo W., Sheng W., Wang L., Lao I., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 19 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(4): 456-466. doi: 10.1097/PAS.0000000000001396.
- Краличкин П.В., Телешова М.В., Сидоров И.В., Коновалов Д.М., Друй А.Е., Меркулов Н.Н., и др. Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21(4): 142-151. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151
- Kandler T., Cortez E., Clinton L., Hemmerich A., Ahmed O., Wong R., et al. A case series of metastatic malignant gastrointestinal neuroectodermal tumors and comprehensive genomic profiling analysis of 20 cases. *Curr Oncol.* 2022; 29(2): 1279-1297. doi: 10.3390/currenocol29020109.
- Stockman D.L., Miettinen M., Suster S., Spagnolo D., Dominguez-Malagon H., Hornick J.L., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal

References:

- Zambrano E., Reyes-Mugica M., Franchi A., Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol.* 2003; 11(2): 75-81. doi: 10.1177/106689690301100202.
- Chang B., Yu L., Guo W., Sheng W., Wang L., Lao I., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 19 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(4): 456-466. doi: 10.1097/PAS.0000000000001396.
- Kralichkin P.V., Teleshova M.V., Sidorov I.V., Konovalov D.M., Druy A.E., Merkulov N.N., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2022; 21(4): 142-151. (In Russ.) doi: 10.1097/PAS.0000000000001396
- Kandler T., Cortez E., Clinton L., Hemmerich A., Ahmed O., Wong R., et al. A case series of metastatic malignant gastrointestinal neuroectodermal tumors and comprehensive genomic profiling analysis of 20 cases. *Curr Oncol.* 2022; 29(2): 1279-1297. doi: 10.3390/currenocol29020109.
- Stockman D.L., Miettinen M., Suster S., Spagnolo D., Dominguez-Malagon H., Hornick J.L., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(6): 857-68. doi:

- tract. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(6): 857-68. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824644ac.
6. Antonescu C.R., Nafa K., Segal N.H., Dal Cin P., Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(18): 5356-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2811.
 7. Anderson W.J., Doyle L.A. Updates from the 2020 World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours. *Histopathology.* 2021; 78(5): 644-657. doi: 10.1111/his.14265.
 8. Li R., Cao J., Chen L., Cui F., Chen S., Feng Z., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumors: clinicopathological and prognostic features of 96 patients. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 9731-9740. doi: 10.2147/OTT.S275633.
 9. Ulici V., Hornick J.L., Davis J.L., Mehrotra S., Meis J.M., Halling K.C., et al. Extraenteric malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor - a clinicopathologic and molecular genetic study of 11 cases. *Mod Pathol.* 2023; 36(7): 100160. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100160.
 10. Zheng Q., Chen H., Li Y. Primary gastrointestinal-type clear cell sarcoma-like tumor of the bronchus: a hitherto unreported bronchial tumor. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(9): e202-e205. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.030.
 11. Green C., Spagnolo D.V., Robbins P.D., Fermoye S., Wong D.D. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract and malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour: distinct or related entities? A review. *Pathology.* 2018; 50(5): 490-498. doi: 10.1016/j.pathol.2018.05.001.
 12. Gadde R., Linos K., Lisovsky M., Kerrigan T., Loehrer A.P., Kasumova G., et al. Fine needle aspiration cytology of malignant digestive system gastrointestinal neuroectodermal tumor in a lymph node metastasis from a previously diagnosed liver primary: a case report and review of literature. *Diagn Cytopathol.* 2021; 49(3): E130-E136. doi: 10.1002/dc.24624.
 13. Morani A.C., Ramani N.S., Yedururi S., Prasad S.R. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a new kid on the block? *J Comput Assist Tomogr.* 2022; 46(5): 676-681. doi: 10.1097/RCT.0000000000001350.
 14. Носов Н.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В., Станжевский А.А., Мус В.Ф., Майстренко Д.Н. Возможности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE в диагностике рецидивов нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2022; 5(3): 18-28. doi:10.37174/2587-7593-2022-5-3-18-28
 15. Иванова А.А., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Шатик С.В., Сысоев Д.С., Антуганова Ю.О., и др. ⁶⁸Ga-ФАПИ-04: первый опыт клинического применения в России. *Лучевая диагностика и терапия.* 2022; 13(4): 27-37. doi: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-27-37
 16. Moslim M.A., Falk G.A., Cruise M., Morris-Stiff G. Simultaneous clear cell sarcomas of the duodenum and jejunum. *Case Rep Med.* 2016; 2016: 1534029. doi: 10.1155/2016/1534029.
 17. Su H., Liu W.S., Ren W.H., Wang P., Shi L., Zhou H.T. Multiple clear-cell sarcomas of small intestine with parotid gland metastasis: A case report. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2258-2265. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2258.
 18. Okada T., Hirano Y., Ishikawa S., Kondo H., Ishii T., Yamaguchi S. 10.1097/PAS.0b013e31824644ac.
 6. Antonescu C.R., Nafa K., Segal N.H., Dal Cin P., Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(18): 5356-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2811.
 7. Anderson W.J., Doyle L.A. Updates from the 2020 World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours. *Histopathology.* 2021; 78(5): 644-657. doi: 10.1111/his.14265.
 8. Li R., Cao J., Chen L., Cui F., Chen S., Feng Z., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumors: clinicopathological and prognostic features of 96 patients. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 9731-9740. doi: 10.2147/OTT.S275633.
 9. Ulici V., Hornick J.L., Davis J.L., Mehrotra S., Meis J.M., Halling K.C., et al. Extraenteric malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor - a clinicopathologic and molecular genetic study of 11 cases. *Mod Pathol.* 2023; 36(7): 100160. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100160.
 10. Zheng Q., Chen H., Li Y. Primary gastrointestinal-type clear cell sarcoma-like tumor of the bronchus: a hitherto unreported bronchial tumor. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(9): e202-e205. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.030.
 11. Green C., Spagnolo D.V., Robbins P.D., Fermoye S., Wong D.D. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract and malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour: distinct or related entities? A review. *Pathology.* 2018; 50(5): 490-498. doi: 10.1016/j.pathol.2018.05.001.
 12. Gadde R., Linos K., Lisovsky M., Kerrigan T., Loehrer A.P., Kasumova G., et al. Fine needle aspiration cytology of malignant digestive system gastrointestinal neuroectodermal tumor in a lymph node metastasis from a previously diagnosed liver primary: a case report and review of literature. *Diagn Cytopathol.* 2021; 49(3): E130-E136. doi: 10.1002/dc.24624.
 13. Morani A.C., Ramani N.S., Yedururi S., Prasad S.R. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a new kid on the block? *J Comput Assist Tomogr.* 2022; 46(5): 676-681. doi: 10.1097/RCT.0000000000001350.
 14. Nosov N.A., Popov S.A., Rozengauz E.V., Stanzhevskii A.A., Mus V.F., Maystrenko D.N. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Capabilities in Diagnosing of Neuroendocrine Tumors Recurrence. *Onkologicheskij zhurnal: lucheвая diagnostika, lucheвая terapiya.* 2022; 5(3): 18-28. (In Russ.) doi:10.37174/2587-7593-2022-5-3-18-28
 15. Ivanova A.A., Stanzhevskii A.A., Maystrenko D.N., Shatik S.V., Sysoev D.S., Antuganova Yu.O., et al. ⁶⁸Ga-ФАПИ-04: the first experience of clinical application in Russia. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2022; 13(4): 27-37. (In Russ.) doi: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-27-37
 16. Moslim M.A., Falk G.A., Cruise M., Morris-Stiff G. Simultaneous clear cell sarcomas of the duodenum and jejunum. *Case Rep Med.* 2016; 2016: 1534029. doi: 10.1155/2016/1534029.
 17. Su H., Liu W.S., Ren W.H., Wang P., Shi L., Zhou H.T. Multiple clear-cell sarcomas of small intestine with parotid gland metastasis: A case report. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2258-2265. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2258.
 18. Okada T., Hirano Y., Ishikawa S., Kondo H., Ishii T., Yamaguchi S. A long-term survivor of clear cell sarcoma-like tumor of the gas-

- A long-term survivor of clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract with liver metastasis: a case report. *Surg Case Rep.* 2020; 6(1): 260. doi: 10.1186/s40792-020-01028-z.
19. Song S.H., Shin J.H., Ryu H.J., Kim D.J., Park S.Y. Successful surgical treatment of a recurrent esophageal malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 51(2): 142-145. doi: 10.5090/kjtcs.2018.51.2.142.
20. Su D., Yang H., Zhao M., Zhou H., Wu J., Zhao Z., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond).* 2023; 85(12): 6196-6201. doi: 10.1097/MS9.0000000000001400.
21. Моисеенко А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Коровина Я.В., Розенгауз Е.В., Гранов Д.А., и др. Регионарная химиотерапия в лечении пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени меланомой глаза. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(6): 783-787
22. Юткин М.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Руткин И.О., Гранов Д.А. Регионарная химиотерапия у пациентов с метастазами в печень гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2022; 5(2): 57-63. doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-57-63
- trointestinal tract with liver metastasis: a case report. *Surg Case Rep.* 2020; 6(1): 260. doi: 10.1186/s40792-020-01028-z.
19. Song S.H., Shin J.H., Ryu H.J., Kim D.J., Park S.Y. Successful surgical treatment of a recurrent esophageal malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 51(2): 142-145. doi: 10.5090/kjtcs.2018.51.2.142.
20. Su D., Yang H., Zhao M., Zhou H., Wu J., Zhao Z., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond).* 2023; 85(12): 6196-6201. doi: 10.1097/MS9.0000000000001400.
21. Moiseenko A.V., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Korovina Ya.V., Rozengauz E.V., Granov D.A., et al. Regional chemotherapy in treatment of patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma. *Voprosy oncologii.* 2016; 62(6): 783-787
22. Yutkin M.V., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Rutkin I.O., Granov D.A. Intra-Arterial Chemotherapy in Patients with Liver Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors. *Onkologicheskij zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya.* 2022; 5(2): 57-63. (In Russ.) doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-57-63

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Коды ГРНТИ:

76.29.39 хирургия
76.29.34 гастроэнтерология и гепатология
76.29.49 онкология

ЧРЕСКОЖНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННЫМ ТЕНДЕНЦИЯМ

PERCUTANEOUS BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER: FROM ORIGINS TO MODERN TRENDS

**Кириллова М.С.,
Требушенков А.Ю.**

АО «Европейский медицинский центр»

Сведения об авторах:

Кириллова Маргарита Сергеевна –
кандидат медицинских наук, заведующая отделением
ультразвуковой диагностики
АО «Европейский медицинский центр»,
улица Щепкина, 35, Москва, 129090,
mkirillova@emcmos.ru, 89265437199

Требушенков Андрей Юрьевич –
руководитель отделения
лучевой диагностики
АО «Европейский медицинский центр»,
улица Щепкина, 35, Москва, 129090,
atrebushenkov@emcmos.ru,
89267133863
ORCID: 0000-0002-0204-8337

**Kirillova M.S.,
Trebushenkov A.Y.**

European Medical Center (EMC)

Information about the authors:

Kirillova Margarita Sergeevna,
MD, Ph.D
Head of the Ultrasound Diagnostics Department
of JSC European Medical Center,
Shchepkina Street, 35, Moscow, 129090,
mkirillova@emcmos.ru, 89265437199

Trebushenkov Andrey Yuryevich,
Head of the radiation
diagnostics department of
JSC "European Medical Center",
Shchepkina street, 35,
Moscow, 129090,
atrebushenkov@emcmos.ru,
89267133863

Реферат

Актуальность: Рак поджелудочной железы занимает пятое место по смертности от онкологических заболеваний в России. Необходимость малоинвазивной биопсии для морфологической верификации опухоли возникает при первичном обнаружении новообразо-

Abstract

Relevance: Pancreatic cancer ranks fifth in mortality from oncological diseases in Russia. The need for minimally invasive biopsy for morphological verification of the tumor arises when a neoplasm is initially detected using imaging techniques.

вания с помощью визуализирующих методик.

Цель: Обзор различных чрескожных методик получения материала для морфологического исследования, сравнение их информативности, частоты осложнений, доступности, а также анализ показаний к различным видам биопсий.

Методы: выполнен анализ литературы и результатов исследований, посвященных чрескожной биопсии поджелудочной железы. Обсуждены методики получения биопсийного материала под контролем УЗИ, КТ и эндоскопического УЗИ.

Результаты: Чрескожная биопсия под контролем визуализирующих методик является важным методом диагностики рака поджелудочной железы. Чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) показала высокую информативность и низкий уровень осложнений. Использование игл, позволяющих получить гистологические образцы, увеличивает клиническую эффективность биопсии. Транслюминальная ТАБ под контролем эндоскопического УЗИ также является эффективным методом с высокой чувствительностью и специфичностью.

Заключение: Выбор метода биопсии зависит от технических возможностей учреждения, квалификации специалистов, особенностей визуализации и планов по дальнейшему лечению пациента. Чрескожная и транслюминальная биопсии имеют свои преимущества и могут быть выбраны в зависимости от конкретных клинических ситуаций.

Ключевые слова:

рак поджелудочной железы, биопсия, чрескожная биопсия, транслюминальная биопсия,

Objective: To review various percutaneous techniques for obtaining material for morphological examination, compare their informativeness, complication rates, and accessibility, and analyze indications for different types of biopsies.

Methods: Analysis of literature and study results on percutaneous biopsy of the pancreas. Methods of obtaining biopsy material under the guidance of ultrasound (US), computed tomography (CT), and endoscopic ultrasound (EUS) are considered.

Results: Percutaneous biopsy under the guidance of imaging techniques is an important method for diagnosing pancreatic cancer, providing morphological verification. Percutaneous fine-needle aspiration biopsy (FNAB) has shown high informativeness and a low complication rate. The use of needles that allow obtaining histological samples increases the clinical effectiveness of the biopsy. Transluminal FNAB under the guidance of EUS is also an effective method with high sensitivity and specificity.

Conclusion: The choice of biopsy method depends on the technical capabilities of the institution, the qualifications of the specialists, the visualization characteristics, and the plans for the patient's further treatment. Both percutaneous and transluminal biopsies have their advantages and can be chosen depending on specific clinical situations.

Key words:

pancreatic cancer, biopsy, percutaneous biopsy, transluminal biopsy, fine-needle aspiration biopsy,

тонкоигольная аспирационная биопсия, ultrasound, endoscopic ultrasound
ультразвуковое исследование, эндоскопическое
ультразвуковое исследование.

Актуальность

Рак поджелудочной железы находится на 5-ом месте в России в структуре смертности от онкологических заболеваний с самыми низкими показателями 5-летней выживаемости [1]. При первичном обнаружении новообразования с помощью визуализирующих методик встает вопрос о необходимости малоинвазивной биопсии для морфологической верификации опухоли. Считается, что биопсия необходима для назначения специфической терапии пациентам, которые не являются кандидатами для хирургического лечения по соматическим причинам или имеют нерезектабельную опухоль по данным лучевой диагностики [2]. Биопсия позволяет идентифицировать пациентов с другими злокачественными новообразованиями поджелудочной железы – метастатическими или гематологическими, при которых хирургическое вмешательство не показано [3]. В последние годы увеличивается количество пациентов, которым назначается неoadъювантная терапия перед потенциально резектабельной операцией, и им также необходимо морфологическое подтверждение заболевания [4].

Биопсия под контролем визуализирующих методик является важным методом диагностики рака поджелудочной железы, обеспечивая его морфологическую верификацию, поскольку в 5-11 % радикальных операций, выполняемых по поводу предполагаемого рака, обнаруживают только доброкачественные изменения [5]. Однако, необходимость предоперационной биопсии у пациента с потенциально резектабельным новообразованием поджелудочной железы, подозрительного на рак, считается спорной из-за риска потенциальных осложнений, в том числе обсеменения биопсийного канала опухолевыми клетками.

Наряду со сложностью определения показаний к биопсии, существует проблема выбора вида биопсии из множества разнообразных методик получения морфологического субстрата опухоли. Существуют толсто- и тонкоигольные биопсии с различной толщиной и модификацией игл с использованием специальных устройств. Используются чрескожный и транслюминальный доступы под трансабдоминальным и эндоскопическим УЗИ, выполняются чрескожные биопсии под контролем КТ.

Статья посвящена обзору различных чрескожных мето-

дик получения материала для морфологического исследования, сравнению их информативности, количеству осложнений, доступности в свете появления новых и совершенствования уже известных технологий, накопления и обобщения опыта по данной теме. Проведен анализ показаний к различным видам биопсий, в том числе на фоне увеличения числа пациентов с неoadъювантной химиотерапией.

Обсуждение

Поражения поджелудочной железы можно идентифицировать с помощью различных методов визуализации, включая трансабдоминальное (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ). Основными вариантами минимально инвазивного забора тканей при опухолях поджелудочной железы стала транслюминальная биопсия под ЭУЗИ и чрескожная биопсия под УЗИ [6-8].

Первые упоминания о чрескожной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) образований поджелудочной железы относятся к концу 19- началу 20 века [9]. А уже в 1970 г. появилось большое количество статей, посвященных данной методике. В то время преимущественно выполнялась пункция пальпируемых образований, иногда использовали рентгенологический контроль, глубину расположения опухоли от кожи рассчитывали по данным УЗИ [10]. Уже тогда было показано, что чрескожная ТАБ поджелудочной железы является точным методом цитологической диагностики злокачественных новообразований. Сообщается, что информативность метода составляет от 84% до 95%. Кроме того, чрескожная ТАБ имеет очень низкий уровень осложнений при соблюдении противопоказаний. В исследованиях либо вообще не описывают осложнений, либо единичные случаи острого панкреатита (1 из 28) [11-14].

В 1975 году было рекомендовано выполнять чрескожную ТАБ поджелудочной железы под контролем УЗИ, чтобы избежать более сложных, дорогих, неудобных и опасных диагностических процедур [15, 16]. В это же время появляются работы об успешных чрескожных ТАБ подже-

лудочной железы под контролем КТ. Разброс чувствительности этой методики варьируется от 45% до 100%, но в большинстве отчетов она колеблется от 60% до 86% [17, 18]. Такой разброс может быть обусловлен разницей в размере пунктируемых образований. Чем меньше поражение поджелудочной железы, тем труднее произвести корректную диагностику с помощью чрескожной ТАБ. Риск осложнений также повышается с уменьшением размера образований [19–21]. В ретроспективном исследовании 118 пациентов с биопсией образований поджелудочной железы как под контролем УЗИ и КТ, получили схожие с предыдущими работами результаты и сделали вывод, что чем более благоприятно поражение для резекции, тем меньше вероятность того, что чрескожная ТАБ приведет к диагнозу или изменит тактику лечения. Таким образом, был сделан вывод о том, что чрескожная ТАБ показана только при подозрении на неоперабельный рак поджелудочной железы [22].

При использовании обычных пункционных игл при чрескожной ТАБ возможно получение исключительно цитологического материала, что ограничивает возможности метода. Для гистологического материала, инструментарий технически усовершенствовали – были созданы иглы, позволяющие при аспирационной биопсии получить еще и фрагменты ткани (рисунок 1). Упоминания о таких иглах встречаются с 1940 годов [23]. Так, в 1982 году была опубликована статья об использовании биопсийной иглы Тернера калибра 20 G для получения как цитологических, так и гистологических образцов во время аспирационной биопсии [24]. В этой статье описаны и другие подобные иглы, способные вырезать фрагменты тканей: игла с прорезьями Весткотта, трепан-игла Франсена и игла Грина [25]. Получение гистологических образцов с помощью иглы Тернера, Франсена, Весткотта, увеличило клиническую эффективность биопсии. Эта технология позволила использовать все преимущества чрескожной ТАБ, при этом получать материал для гистологического исследования посредством поступательных движений иглой с режущей кромкой и создания вакуума для удержания материала в игле [26].

В качестве альтернативы, материал для гистологического исследования может быть получен и в результате чрескожной трепан-биопсии с помощью автоматиче-

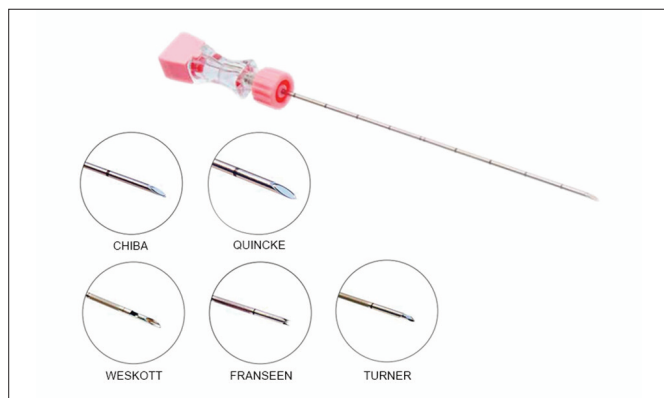


Рис. 1. Различные модификации игл для пункций

ского или полуавтоматического устройства. При этом сначала в опухолевый очаг вводится стилет со специальной выемкой, а потом «выстреливает» канюля, срезающая столбик ткани вокруг стилета. Таким образом, столбик ткани оказывается фиксирован в выемке стилета. Такие биопсии новообразований поджелудочной железы проводятся с 1980-х годов и называются кор, трепан, толстоигольная или столбиковая биопсия [27]. Различные исследователи по-разному оценивают эффективность биопсии с получением гистологического материала. Vöcking в 1991 году сравнивает эффективность цитологической и гистологической оценок при чрескожной биопсии различных образований и приходит к выводу, что аспирационная цитология тонкой иглой позволяет с достаточной диагностической точностью конкурировать с гистологией. Более того, в статье утверждалось, что пункционная трепан-биопсия не играет никакой роли в диагностической оценке поражений поджелудочной железы из-за высокого уровня осложнений (острый панкреатит и свищи), а цитологического диагноза достаточно, чтобы определить показания к операции, а окончательную оценку опухоли лучше выполнить на резецированном материале. Тактика ведения пациентов с образованиями поджелудочной железы принципиально изменилась с этого времени [28].

Некоторыми исследователями считается, что чрескожная ТАБ может быть более информативна, чем игольчатая режущая биопсия при диагностике различных образований, в том числе поджелудочной железы, и может обеспечить более быструю диагностику. Но крайне важным преимуществом трепан-биопсий является возможность определения конкретного подтипа опухоли. Именно гистологические образцы обеспечивают более точное определение подтипа некоторых опухолей и могут выявлять вероятное происхождение опухолей у пациентов с метастатическим заболеванием. Это связано с сохранением структуры ткани в гистологических образцах, а также с легкостью применения вспомогательных методов, таких как окрашивание муцином или иммуногистохимия [29]. Точность диагностики составила 83% при использовании режущих игл и 54% при тонкоигольной аспирации, а риск осложнений при использовании режущих игл диаметром до 18G не выше, чем при тонкоигольной аспирационной биопсии, если выбраны подходящие пути доступа [30]. Сообщается и о более высокой чувствительности и точности 94% чрескожной кор-биопсии поджелудочной железы, отсутствии ложноположительных результатов, и низкой частоте осложнений 2,6 % как под контролем УЗИ, так и КТ [31].

С момента появления эндоскопического УЗИ в 1980-х годах стало возможным проводить транслюминальные биопсии [32]. Транслюминальная ТАБ под контролем эндоскопического УЗИ – один из способов получения морфологического материала с чувствительностью 85% и специфичностью 98% при солидных новообразованиях поджелудочной железы [33]. Важно, что чувствительность эндоскопического УЗИ при поражениях поджелу-

дочной железы превосходит чувствительность трансабдоминального УЗИ и КТ с контрастным усилением в тех случаях, когда опухоль меньше 20 мм (94% против 67%) [34]. Наблюдаемая частота осложнений также низкая – от 1% до 2%. При этом осложнения возникают чаще, когда транслюминальная ТАБ проводится при кистозных, а не при солидных поражениях. Примеры осложнений включают кровотечение, инфекцию, острый панкреатит и обсеменение опухолью. Однако риск последнего из упомянутых осложнений ниже, чем при чрескожной ТАБ [35]. При сравнении чрескожной и транслюминальной ТАБ, последняя имеет почти такую же точность (88,9%), что и чрескожная под контролем УЗИ (87,2%) в диагностике рака поджелудочной железы, но с более низкой частотой осложнений. Осложнения возникли у восьми пациентов (4%), одному из 72 пациентов была проведена транслюминальная ТАБ (1,4%) и 7 из 125 пациентов прошли чрескожную ТАБ (5,6%). Пациент, перенесший транслюминальную ТАБ, имел сильную боль в эпигастрии из-за острого панкреатита, потребовавшую госпитализации на 3 дня с последующим выздоровлением. У 3 пациентов, перенесших чрескожную ТАБ, наблюдались сильные боли в эпигастрии, которые купировались нестероидными противовоспалительными препаратами в течение 1-3 дней без госпитализации. У трех больных через 1 год после радикального хирургического иссечения образования головки поджелудочной железы было диагностировано метастатическое поражение в области биопсии в брюшной полости в двух случаях и в подкожную клетчатку в одном случае. В последнем случае наблюдалась тяжелая инфекция в виде абсцесса поджелудочной железы, требующая хирургической операции и дренирования. Ни у одного из наших пациентов не было клинически значимого кровотечения, перфорации или смерти [36].

В рекомендациях национальной комплексной онкологической сети (NCCN) говорится, что транслюминальная ТАБ предпочтительнее чрескожной ТАБ у пациентов с неметастатическим заболеванием из-за лучшей диагностической эффективности, безопасности, и потенциально более низкого риска опухолевого обсеменения брюшины по сравнению с чрескожным подходом [4]. Однако у транслюминальной ТАБ есть недостатки: это более сложная методика по сравнению с чрескожной ТАБ, требующая длительного обучения и дорогостоящего оборудования, которое отсутствует в большинстве медицинских учреждений [37, 38]. Несмотря на то, что взятие проб под контролем трансабдоминального УЗИ в 16% наблюдений было технически неудачным из-за глубокого расположения в брюшной полости, вздутия живота и низкой комплаентности пациентов, чрескожная биопсия образований поджелудочной железы под контролем УЗИ имеет наиболее оптимальную эффективность, т.к. позволяет в большем проценте случаев получить адекватный столбик ткани с сохранённой структурой ткани, по сравнению с транслюминальной биопсией. Из-за своей простоты и безопасности авторы исследования

рекомендуют включить в алгоритмы обследования именно чрескожную биопсию под ультразвуковым контролем [39].

В статье Chai W.L. и соавт. (2022) проанализированы результаты сравнения 799 толстоигольных чрескожных биопсий под УЗИ-контролем и 275 транслюминальных ТАБ поджелудочной железы. Исследователи пришли к выводу, что чрескожная биопсия солидных поражений поджелудочной железы под контролем трансабдоминального и транслюминального УЗИ безопасна и эффективна. При этом диагностическая точность транслюминальных ТАБ уступает чрескожным и толстоигольной чрескожной биопсии. Диагностическая точность составила 89,8% для транслюминальных ТАБ и 95,2% для чрескожной ТАБ/ чрескожной толстоигольной биопсии [40]. Эти данные совпадают с результатами других исследований [41, 42]. При сравнении результатов 107 биопсий солидных образований поджелудочной железы тонкими иглами под контролем КТ и эндоскопического УЗИ, получили схожие тестовые характеристики и отсутствие осложнений независимо от размера образования [43]. В более ранних исследованиях считалось, что эндоскопическое УЗИ более эффективно, чем КТ, особенно для диагностики небольших образований поджелудочной железы, а процент осложнений ниже: 2% против 4% [44].

В последние годы роль неоадьювантной химиотерапии значительно расширилась у пациентов с пограничной резектабельной и местно-распространенной формой рака поджелудочной железы. Неоадьювантная химиотерапия также изучается при резектабельных раках для улучшения клинических результатов, что в свою очередь требует предоперационной морфологической верификации [4, 45]. Таким образом расширились показания к биопсии потенциально резектабельных образований поджелудочной железы, что в свою очередь диктует дополнительные требования к точности и безопасности биопсий.

Продолжается поиск способов улучшить результаты чрескожных биопсий. Достижения в области геномики рака и персонализированных моделей открывают перспективы для точной медицины рака поджелудочной железы, потенциально улучшая раннее выявление и результаты лечения [46]. Молекулярно-генетическое тестирование опухолевой ткани необходимо для точного первоначального диагноза, определения гистологического подтипа и идентификации подгрупп пациентов для молекулярно-таргетного лечения [47, 48]. У пациентов, которым операция не показана или технически неосуществима, или будет выполняться после неоадьювантной терапии, биопсия играет решающую роль в получении материала для молекулярно-генетического исследования. Важно, что назначение молекулярно-генетических исследований диктует определенные требования к качеству биопсийного материала, и может увеличить число биопсийных проходов, либо потребовать использования более толстых игл для получения адекватного количества опухолевого материала [49, 50].

Улучшение результатов чрескожной биопсии под контролем УЗИ возможно за счет использования внутривенного контрастного усиления [51]. Так при поражениях поджелудочной железы, которые не могут быть визуализированы с помощью УЗИ в В-режиме, пункция под контролем УЗИ с контрастным усилением может повысить точность процедуры, снизить частоту осложнений. Контрастное усиление позволяет оператору идентифицировать опухоль в окружающих тканях за счет визуализации локального кровотока. Толстоигольная биопсия под контролем УЗИ с контрастным усилением широко применяется и для других органов брюшной полости, особенно печени [52-55].

Для чрескожной биопсии можно использовать коаксиальную иглу или коаксиальный интродьюсер. Использование коаксиальных игл при биопсии различных органов, включая поджелудочную железу, позволяет улучшить результаты биопсии за счет снижения количества осложнений, обсеменения опухолью, увеличить количество биопсийного материала и уменьшить время операции по сравнению с некоаксиальной биопсией [56, 57]. Преимущества применения коаксиальных игл доказаны и при биопсиях других органов [58].

Решение о необходимости или достаточности получения гистологического или цитологического материала, а также вопросы доступа при биопсии должны обсуждаться на междисциплинарном консилиуме [4]. В каждом конкретном случае необходимо принять во внимание множество факторов: наличие в учреждении необходимого оборудования и обученных специалистов, возможность визуализации образования при трансабдоминальном, эндоскопическом УЗИ или КТ, наличие безопасной траектории для биопсии. Ожирение, газ в кишечнике, наличие магистральных сосудов на пути доступа могут

сделать невозможным чрескожный доступ, тогда как стеноз просвета или хирургически измененная анатомия желудочно-кишечного тракта препятствуют использованию эндоскопического УЗИ. Для выбора вида биопсии необходимо понимать цели забора материала и дальнейшие планы лечения пациента. Так, например, при необходимости определения конкретного вида опухоли и ее иммуногистохимических, молекулярно-генетических характеристик, целесообразно выполнение биопсий с получением гистологических образцов в достаточном количестве, что наиболее часто достигается толстоигольной чрескожной биопсией [59, 39]. Наряду с этим, существует мнение о том, что необходимо выполнять именно транслюминальную ТАБ, если в дальнейшем планируется радикальная операция, либо такая операция потенциально возможна. Данная рекомендация объясняется прежде всего более низким риском опухолевого обсеменения биопсийного канала транслюминальной ТАБ в сравнении с чрескожной.

Заключение

Биопсию новообразования поджелудочной железы можно выполнять чрескожным и транслюминальным доступом. Решение о выборе доступа принимается в зависимости от технических возможностей учреждения, квалификации специалистов, особенностей визуализации, наличия безопасного доступа, предполагаемых исследований биопсийного материала и планов по дальнейшему лечению пациента.

Литература:

1. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П. А. Герцена МНИОИ им. П. А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2019.
2. Zhou B. et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? // International journal of cancer. – 2017. – Т. 141, № 2. – С. 231-241.
3. Benning T. L., Silverman J. F., Berns L. A., et al. Fine needle aspiration of metastatic and hematologic malignancies clinically mimicking pancreatic carcinoma // Acta Cytol. – 1992. – Т. 36. – С. 471-476.
4. NCCN Guidelines Version 1.2024 Pancreatic Adenocarcinoma.
5. De la Fuente S. G., Ceppa E. P., Reddy S. K., Clary B. M., Tyler D. S., Pappas T. N. Incidence of benign disease in patients that underwent resection for presumed pancreatic cancer diagnosed by endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) // J Gastrointest Surg. – 2010. – Т. 14, № 7. – С. 1139-1142.
6. Matsubara J. T., Okusaka C., Morizane M., Ikeda H., Ueno H. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy includ-

References:

1. Kaprin AD. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). MNI OI im. PA Gertsena MNI OI im. PA Gertsena-filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii. Moscow; 2019.
2. Zhou B, Hyland N, Massa A, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? Int J Cancer. 2017;141(2):231-241.
3. Benning TL, Silverman JF, Berns LA, et al. Fine needle aspiration of metastatic and hematologic malignancies clinically mimicking pancreatic carcinoma. Acta Cytol. 1992;36:471-476.
4. NCCN Guidelines Version 1.2024 Pancreatic Adenocarcinoma.
5. de la Fuente SG, Ceppa EP, Reddy SK, et al. Incidence of benign disease in patients that underwent resection for presumed pancreatic cancer diagnosed by endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA). J Gastrointest Surg. 2010;14(7):1139-1142.
6. Matsubara JT, Okusaka C, Morizane M, Ikeda H, Ueno H. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy in-

- ing sensitivity, specificity and complications // *J Gastroenterol.* – 2008. – Т. 43. – С. 225-232.
7. Strobl F. J. B., Schwarz S. M., Haeussler et al. Percutaneous CT fluoroscopy-guided core biopsy of pancreatic lesions: technical and clinical outcome of 104 procedures during a 10-year period // *Acta Radiol.* – 2017. – Т. 58. – С. 906-913.
 8. Bhatti I. D., Ojo A. R., Dennison Y., Rees M., Elabassy G., Garcea Percutaneous pancreatic biopsies—Still an effective method for histologic confirmation of malignancy // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2016. – Т. 26. – С. 334-337.
 9. Diamantis A. et al. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects // *Folia histochemica et cytobiologica.* – 2009. – Т. 47, № 2. – С. 191-197.
 10. Goldstein H., Zornoza J., Wallace S., Anderson J., Bree R., Samuels B., Lukeman J. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of pancreatic and other abdominal masses // *Radiology.* – 1977. – Т. 123, № 2. – С. 319-322.
 11. Hovdenak N., Lees W. R., Pereira J. et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration cytology in pancreatic cancer // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1982. – Т. 285. – С. 1183-1184.
 12. Mitty H. A., Efremidis S. C., Yeh H. C. Impact of fine-needle biopsy on management of patients with carcinoma of the pancreas // *AJR Am J Roentgenol.* – 1981. – Т. 137. – С. 1119-1121.
 13. Hartwig W., Schneider L., Diener M. K. et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas // *Br J Surg.* – 2009. – Т. 96. – С. 5-20.
 14. McLoughlin M., Ho C., Langer B., Mchattie J., Tao L. Fine needle aspiration biopsy of malignant lesions in and around the pancreas // *Cancer.* – 1978. – Т. 41. – С. 3.0.CO;2-G.
 15. Hancke S., Holm H. H., Koch F. Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas // *Surg Gynecol Obstet.* – 1975. – Т. 140, № 3. – С. 361-364.
 16. Smith E. H., Bartrum R. J. Jr, Chang Y. C., D'Orsi C. J., Lokich J., Abbruzzese A., Dantonio J. Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance // *N Engl J Med.* – 1975. – Т. 292, № 16. – С. 825-828.
 17. Haaga J. R., Reich N. E., Havrilla T. R., Alfydi R. J., Meany T. F. Computed tomography-guided biopsy. I. Overview // *Journal of Computed Tomography.* – 1978. – Т. 2, № 1. – С. 25-30.
 18. Rodriguez J., Kasberg C., Nipper M., et al. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. – Т. 87. – С. 1610.
 19. Grant E. G., Richardson J. D., Smirniotopoulos J. G., Jacobs N. M. Fine-needle biopsy directed by real-time sonography: technique and accuracy // *Am. J. Radiol.* – 1983. – Т. 141. – С. 29.
 20. Brandt K. R., Charboneau J. W., Stephens D. H. et al. CT and US guided biopsy of the pancreas // *Radiology.* – 1993. – Т. 187. – С. 99.
 21. Mueller P. R., Miketic L. M., Simeone J. F. et al. Severe acute pancreatitis after percutaneous biopsy of the pancreas // *Am. J. Radiol.* – 1988. – Т. 151. – С. 493.
 22. Soudah B., Fritsch R. D., Wittekind C. et al. Value of the cytologic analysis of fine needle aspiration biopsy specimens in the diagnosis of pancreatic carcinomas // *Acta Cytol.* – 1989. – Т. 33. – С. 875.
 23. Martin H., Ellis E. Biopsy by needle puncture and aspiration // *Ann Surg.* – 1930. – Т. 92. – С. 169-181.
 24. Lieberman R., Hafez G., Crummy A. Histology from aspiration including sensitivity, specificity and complications. *J Gastroenterol.* 2008;43:225-232.
 7. Strobl FJ, Schwarz SM, Haeussler et al. Percutaneous CT fluoroscopy-guided core biopsy of pancreatic lesions: technical and clinical outcome of 104 procedures during a 10-year period. *Acta Radiol.* 2017;58:906-913.
 8. Bhatti ID, Ojo AR, Dennison Y, Rees M, Elabassy G, Garcea G. Percutaneous pancreatic biopsies—still an effective method for histologic confirmation of malignancy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26:334-337.
 9. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(2):191-197.
 10. Goldstein H, Zornoza J, Wallace S, Anderson J, Bree R, Samuels B, Lukeman J. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of pancreatic and other abdominal masses. *Radiology.* 1977;123(2):319-322.
 11. Hovdenak N, Lees WR, Pereira J, et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration cytology in pancreatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285:1183-1184.
 12. Mitty HA, Efremidis SC, Yeh HC. Impact of fine-needle biopsy on management of patients with carcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 1981;137:1119-1121.
 13. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2009;96:5-20.
 14. McLoughlin M, Ho C, Langer B, Mchattie J, Tao L. Fine needle aspiration biopsy of malignant lesions in and around the pancreas. *Cancer.* 1978;41(3):3.0.CO;2-G.
 15. Hancke S, Holm HH, Koch F. Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140(3):361-364.
 16. Smith EH, Bartrum RJ Jr, Chang YC, et al. Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance. *N Engl J Med.* 1975;292(16):825-828.
 17. Haaga JR, Reich NE, Havrilla TR, Alfydi RJ, Meany TF. Computed tomography-guided biopsy. I. Overview. *J Comput Tomogr.* 1978;2(1):25-30.
 18. Rodriguez J, Kasberg C, Nipper M, et al. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:1610.
 19. Grant EG, Richardson JD, Smirniotopoulos JG, Jacobs NM. Fine-needle biopsy directed by real-time sonography: technique and accuracy. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141:29.
 20. Brandt KR, Charboneau JW, Stephens DH, et al. CT and US guided biopsy of the pancreas. *Radiology.* 1993;187:99.
 21. Mueller PR, Miketic LM, Simeone JF, et al. Severe acute pancreatitis after percutaneous biopsy of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151:493.
 22. Soudah B, Fritsch RD, Wittekind C, et al. Value of the cytologic analysis of fine needle aspiration biopsy specimens in the diagnosis of pancreatic carcinomas. *Acta Cytol.* 1989;33:875.
 23. Martin H, Ellis E. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg.* 1930;92:169-181.
 24. Lieberman R, Hafez G, Crummy A. Histology from aspiration

- biopsy: Turner needle experience // *American Journal of Roentgenology*. – 1982. – Т. 138, № 3. – С. 561–564.
25. Westcott J. L. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: results in 422 patients // *Radiology*. – 1980. – Т. 137. – С. 31–35.
 26. Kovacevic B. et al. Tissue amount and diagnostic yield of a novel fransen EUS-FNB and a standard EUS-FNA needle - A randomized controlled study in solid pancreatic lesions // *Endoscopic Ultrasound*. – 2023. – Т. 12. – С. 319 – 325.
 27. Mitchell C. J., Wai D., Jackson A. M., Macfie J. Ultrasound guided percutaneous pancreatic biopsy // *British Journal of Surgery*. – 1989. – Т. 76, № 7. – С. 706–707.
 28. Böcking A. Cytological vs histological evaluation of percutaneous biopsies // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. – 1991. – Т. 14, № 1. – С. 5–12.
 29. Stewart C. J., Coldewey J., Stewart I. S. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions // *Journal of Clinical Pathology*. – 2002. – Т. 55, № 2. – С. 93–97.
 30. Berger H., Permanetter W., Steiner W., Markl A. Feinnadel- und Schneidebiopsietechnik in der perkutanen Punktion abdomineller Raumforderungen // *Radiologe*. – 1988. – Т. 28, № 6. – С. 265–268.
 31. Paulsen S. D., Nghiem H. V., Negussie E., Higgins E. J., Caoili E. M., Francis I. R. Evaluation of Imaging-Guided Core Biopsy of Pancreatic Masses // *Radiology*. – 2003. – Т. 187, № 3.
 32. Chang K. J., Albers C. G., Erickson R. A., Butler J. A., Wuerker R. B., Lin F. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic carcinoma // *Am J Gastroenterol*. – 1994. – Т. 89, № 2. – С. 263–266.
 33. Hewitt M. J., McPhail M. J. W., Possamai L., Dhar A., Vlavianos P., Monahan K. J. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 319–331.
 34. Sakamoto H., Kitano M., Suetomi Y., Maekawa K., Takeyama Y., Kudo M. Utility of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Small Pancreatic Carcinomas // *Ultrasound Med. Biol.* – 2008. – Т. 34. – С. 525–532.
 35. Micames C., Jowell P. S., White R. et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA // *Gastrointest Endosc.* – 2003. – Т. 58. – С. 690–695.
 36. Okasha H. H., Naga M. I., Esmat S., Naguib M., Hassanein M., Hasani M., El-Kassab M., Mahdy R. E., El-Gemeie E., Farag A. H., Foda A. M. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration versus Percutaneous Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses // *Endosc Ultrasound*. – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 190–193.
 37. Terracciano F., Marra A., Ippolito A. M., Bossa F., Sitajolo K., Amoroso A., Andriulli A. Transabdominal ultrasound-guided pancreatic biopsy: a neglected but safe, effective and inexpensive procedure that needs to be re-juvinalized // *Journal of Ultrasound*. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 175–182.
 38. Polkowski M., Jenssen C., Kaye P. et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology // *Endoscopy*. – 2017. – Т. 49. – С. 989–1006.
 39. Chai W. L., Kuang X. F., Yu L., Cheng C., Jin X. Y., Zhao Q. Y., Jiang T.
 25. Westcott J.L. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: results in 422 patients. *Radiology*. 1980;137:31–35.
 26. Kovacevic B, Vilmann P, Hassan H, et al. Tissue amount and diagnostic yield of a novel fransen EUS-FNB and a standard EUS-FNA needle: a randomized controlled study in solid pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound*. 2023;12:319–325.
 27. Mitchell CJ, Wai D, Jackson AM, Macfie J. Ultrasound guided percutaneous pancreatic biopsy. *Br J Surg*. 1989;76(7):706–707.
 28. Böcking A. Cytological vs histological evaluation of percutaneous biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1991;14(1):5–12.
 29. Stewart CJ, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol*. 2002;55(2):93–97.
 30. Berger H, Permanetter W, Steiner W, Markl A. Feinnadel- und Schneidebiopsietechnik in der perkutanen Punktion abdomineller Raumforderungen. *Radiologe*. 1988;28(6):265–268.
 31. Paulsen SD, Nghiem HV, Negussie E, Higgins EJ, Caoili EM, Francis IR. Evaluation of Imaging-Guided Core Biopsy of Pancreatic Masses. *Radiology*. 2003;187(3).
 32. Chang KJ, Albers CG, Erickson RA, Butler JA, Wuerker RB, Lin F. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(2):263–266.
 33. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):319–331.
 34. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Maekawa K, Takeyama Y, Kudo M. Utility of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Small Pancreatic Carcinomas. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34:525–532.
 35. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:690–695.
 36. Okasha HH, Naga MI, Esmat S, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration versus Percutaneous Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses. *Endosc Ultrasound*. 2013;2(4):190–193.
 37. Terracciano F, Marra A, Ippolito AM, et al. Transabdominal ultrasound-guided pancreatic biopsy: a neglected but safe, effective and inexpensive procedure that needs to be re-juvinalized. *J Ultrasound*. 2021;24(2):175–182.
 38. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology. *Endoscopy*. 2017;49:989–1006.
 39. Chai WL, Kuang XF, Yu L, et al. Percutaneous ultrasound and endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic lesions: An analysis of 1074 lesions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023;22(3):302–309.
 40. Sur YK, Kim YC, Kim JK, et al. Comparison of Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy and Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Solid Pancreatic Lesions. *J Ultrasound Med*. 2015;34(12):2163–2169.
 41. Luo J, Zhang C, Huang F, et al. Clinical value of percutaneous ultrasound-guided core needle biopsy and endoscopic ultra-

- A. Percutaneous ultrasound and endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic lesions: An analysis of 1074 lesions // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 302-309.
40. Sur Y. K., Kim Y. C., Kim J. K., Lee J. H., Yoo B. M., Kim Y. B. Comparison of Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy and Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Solid Pancreatic Lesions // *J Ultrasound Med.* – 2015. – Т. 34, № 12. – С. 2163-2169.
 41. Luo J., Zhang C., Huang F., Chen J., Sun Y., Huang P. Clinical value of percutaneous ultrasound-guided core needle biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in pancreas mass // *Chinese Journal of Ultrasonography.* – 2019. – № 12. – С. 771-775.
 42. Erturk S. M., Koenraad J., Mortelé, Kemal Tuncali, John R., Saltzman, Lao R., Silverman S. G. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Solid Pancreatic Masses: Comparison of CT and Endoscopic Sonography Guidance // *Abdominal Imaging.* – 2006. – Т. 187, № 6.
 43. Harewood G. C., Wiersema M. J. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – Т. 97. – С. 1386-1391.
 44. Rodriguez J., Kasberg C., Nipper M., Schoolar J., Riggs M. W., Dyck W. P. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy // *Am J Gastroenterol.* – 1992. – Т. 87. – С. 1610-1613.
 45. Hen V. K., Arguedas M. R., Kilgore M. L., Eloubeidi M. A. A Cost-Minimization Analysis of Alternative Strategies in Diagnosing Pancreatic Cancer // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2004. – Т. 99, № 11. – С. 2223-2234.
 46. Miyabayashi K., Nakagawa H., Koike K. Molecular and Phenotypic Profiling for Precision Medicine in Pancreatic Cancer: Current Advances and Future Perspectives // *Frontiers in Oncology.* – 2021. – Т. 11.
 47. Sokolenko A., Imyanitov E. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology // *Frontiers in Molecular Biosciences.* – 2018. – Т. 5.
 48. Frampton G. M., Fichtenholtz A., Otto G. A., Wang K., Downing S. R., He J. et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing // *Nat Biotechnol.* – 2013. – Т. 31. – С. 1023-1031.
 49. Austin M. C., Pritchard C. C., Tait J. F. DNA yield from tissue samples in surgical pathology and minimum tissue requirements for molecular testing // *Arch Pathol Lab Med.* – 2016. – Т. 140. – С. 130-133.
 50. Cho M., Ahn S., Hong M., Bang H., Van Vrancken M., Kim S. et al. Tissue recommendations for precision cancer therapy using next generation sequencing: a comprehensive single cancer center's experiences // *Oncotarget.* – 2017. – Т. 8. – С. 42478-42486.
 51. Wei Y., Xiao-Ling Y., Ping L., Liang, Zhi-Gang, Cheng, Zhi-Yu, Han, Fang-Yi, Liu, Yu J. Guiding and Controlling Percutaneous Pancreas Biopsies with Contrast-Enhanced Ultrasound: Target Lesions Are Not Localized on B-Mode Ultrasound // *Ultrasound in Medicine & Biology.* – 2015. – Т. 41, № 6. – С. 1561-1569.
 52. Sutherland E. L., Choromanska A., Al-Katib S., Cofey M. Outcomes of ultrasound guided renal mass biopsies // *J Ultrasound.* – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 99-104.
 53. Sconfienza L. M., Mauri G., Grossi F. et al. Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US- and CT-guided biopsy // *Journal of Ultrasound.* – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 930-935.
 54. Miller D. L., Abo A., Abramowicz J. S. et al. Diagnostic ultrasound sound-guided fine needle aspiration in pancreas mass. *Chin J Ultrasonogr.* 2019;12:771-775.
 42. Erturk SM, Morteale KJ, Tuncali K, Saltzman JR, Silverman SG. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Solid Pancreatic Masses: Comparison of CT and Endoscopic Sonography Guidance. *Abdom Imaging.* 2006;187(6).
 43. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1386-1391.
 44. Rodriguez J, Kasberg C, Nipper M, et al. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:1610-1613.
 45. Hen VK, Arguedas MR, Kilgore ML, Eloubeidi MA. A Cost-Minimization Analysis of Alternative Strategies in Diagnosing Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2223-2234.
 46. Miyabayashi K, Nakagawa H, Koike K. Molecular and Phenotypic Profiling for Precision Medicine in Pancreatic Cancer: Current Advances and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2021;11.
 47. Sokolenko A, Imyanitov E. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. *Front Mol Biosci.* 2018;5.
 48. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013;31:1023-1031.
 49. Austin MC, Pritchard CC, Tait JF. DNA yield from tissue samples in surgical pathology and minimum tissue requirements for molecular testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:130-133.
 50. Cho M, Ahn S, Hong M, et al. Tissue recommendations for precision cancer therapy using next generation sequencing: a comprehensive single cancer center's experiences. *Oncotarget.* 2017;8:42478-42486.
 51. Wei Y, Xiao-Ling Y, Ping L, et al. Guiding and Controlling Percutaneous Pancreas Biopsies with Contrast-Enhanced Ultrasound: Target Lesions Are Not Localized on B-Mode Ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(6):1561-1569.
 52. Sutherland EL, Choromanska A, Al-Katib S, Cofey M. Outcomes of ultrasound guided renal mass biopsies. *J Ultrasound.* 2018;21(2):99-104.
 53. Sconfienza LM, Mauri G, Grossi F, et al. Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US- and CT-guided biopsy. *J Ultrasound.* 2013;13(3):930-935.
 54. Miller DL, Abo A, Abramowicz JS, et al. Diagnostic ultrasound safety review for point-of-care ultrasound practitioners. *J Ultrasound Med.* 2019.
 55. Francica G, Meloni MF, de Sio I, et al. Biopsy of Liver Target Lesions under Contrast-Enhanced Ultrasound Guidance. A Multi-Center Study. *Ultraschall Med.* 2018;39(4):448-453.
 56. Xin Y, Yang Y, Chen Y, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous coaxial core biopsy of pancreatic lesions: a retrospective study. *J Ultrasound.* 2020;24:269-277.
 57. Huang Y, Shi J, Chen YY, Li K. Ultrasound-Guided Percutaneous Core Needle Biopsy for the Diagnosis of Pancreatic Disease. *J Ultrasound.* 2018;44(6):1145-1154.
 58. Maturen K, Nghiem H, Marrero J, et al. Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *Urol Case Rep.*

- safety review for point-of-care ultrasound practitioners // *J Ultrasound Med.* – 2019.
55. Francica G., Meloni M. F., de Sio I. et al. Biopsy of Liver Target Lesions under Contrast-Enhanced Ultrasound Guidance. A Multi-Center Study // *Ultraschall Med.* – 2018. – Т. 39, № 4. – С. 448–453.
56. Xin Y., Yang Y., Chen Y., Wang Y., Cao X., Zhou X. Safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous coaxial core biopsy of pancreatic lesions: a retrospective study // *Journal of Ultrasound.* – 2020. – Т. 24. – С. 269–277.
57. Huang Y., Jingwen Shi, Yun-Yun Chen, Kao Li. Ultrasound-Guided Percutaneous Core Needle Biopsy for the Diagnosis of Pancreatic Disease // *Journal of Ultrasound.* – 2018. – Т. 44, № 6. – С. 1145–1154.
58. Maturen K., Nghiem H., Marrero J., Singer E., Yau S., Reitz L., Johnson M. Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique // *Urology Case Reports.* – 2018. – Т. 23. – С. 32–33.
59. Di Leo M., Crinò S. F., Bernardoni L. et al. EUS-guided core biopsies of pancreatic solid masses using a new fork-tip needle: a multicenter prospective study // *Dig Liver Dis.* – 2019. – Т. 51. – С. 1275–1280.
- 2018;23:32-33.
59. Di Leo M, Crinò SF, Bernardoni L, et al. EUS-guided core biopsies of pancreatic solid masses using a new fork-tip needle: a multicenter prospective study. *Dig Liver Dis.* 2019;51:1275-1280.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Коды ГРНТИ:

76.29.39 хирургия

76.29.34 гастроэнтерология и гепатология

76.29.49 онкология

СЕПСИС (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

SEPSIS (A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE)

Икрамов Р.З.¹, Чжао А.В.²

¹НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ.
²Европейский Медицинский Центр

Сведения об авторах:

Чжао Алексей Владимирович – д.м.н., профессор; руководитель хирургической клиники Европейского Медицинского Центра, профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный научный сотрудник отделения торакоабдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена. 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д.35, тел. +79299799167, E-mail: alexeyzhao@gmail.com, achzhao@emcmos.ru, www.emcmos.ru ORCID: 0000-0002-0204-8337

Икрамов Равшан Зиявич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и хирургических методов лечения НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ. 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27 ORCID 0009-0004-1834-7149

Ikramov R.Z.¹, Zhao A.V.²

¹NMRC of Surgery n.a. A.V.Vishnevski
²European Medical Center

Information about the authors:

Zhao Alexey Vladimirovich – M.D., Ph.D., Professor; head of the surgical clinic of the European Medical Center; Chair of Emergency and General Surgery n.a. A.S. Ermolov, RMACPE; Department of Thoracoabdominal Oncology of the P.A.Herzen Institute of Oncology. 35, ul. Schepkina, Moscow, Russia, 129090, phone: +79299799167, E-mail: alexeyzhao@gmail.com, achzhao@emcmos.ru, www.emcmos.ru ORCID: 0000-0002-0204-8337

Ikramov R.Z. – M.D., Ph.D., Department of Oncology and Surgery. NMRC of Surgery n.a. A.V.Vishnevski. 117997, Moscow, st. Bolshaya Serpuhovskaya, 27 ORCID 0009-0004-1834-7149

Реферат

Сепсис это синдром, связанный с дисрегуляцией ответа организма на инфекцию. В патогенезе сепсиса преобладающее значение имеет бактериальная инфекция и в меньшей степени – вирусная. В 50% случаев причина сепсиса не диагностируется в виду отрицательных результатов посевов. Тяжелый сепсис характеризуется гипоперфузией тканей (повышение уровня лактата, олигурия) а также органной дисфункцией (повышение уровня креатинина, коагу-

Abstract

Sepsis is a syndrome associated with dysregulation of the patient's response to infection. In the pathogenesis of sepsis, bacterial infection is prevalent and, to a lesser extent, viral infection. In 50% of cases, the cause of sepsis is not diagnosed due to negative cultures. Severe sepsis is characterized by tissue hypoperfusion as well as organ dysfunction. In this regard, since 2016, the term SIRS has ceased to be used in the medical literature to determine the severity of sepsis.

лопатия). В связи с этим термин SIRS с 2016 года перестал использоваться в медицинской литературе при определении тяжести сепсиса. При этом актуальными терминами остались сепсис и септический шок. Летальность при SIRS, сепсисе и септическом шоке составляют соответственно 7%, 16% и 46%. Лечение также включает инфузию кристаллоидов, введение вазопрессоров, а также антибиотиков. Эмпирическая антибиотикотерапия в максимальных дозировках должна быть начата в пределах часа от постановки диагноза сепсиса. Стандартизация диагностики, мониторинга и компонентов лечения с учетом индивидуальных особенностей клинического течения, своевременное выявление источника сепсиса и его устранение позволяют уменьшить летальность при сепсисе и септическом шоке.

Ключевые слова:

Сепсис; септический шок; SIRS; инфекция; антибиотикотерапия; микрофлора; бактериальная инфекция; вирусная инфекция; мониторинг.

At the same time, sepsis and septic shock remained relevant terms. The mortality rates for SIRS, sepsis, and septic shock are 7%, 16%, and 46%, respectively. Treatment includes infusion of crystalloids, administration of vasopressors, as well as antibiotics. Empiric antibiotic therapy at maximum doses should be initiated within an hour of the diagnosis of sepsis. Standardization of diagnosis, monitoring and treatment components, taking into account the individual characteristics of the clinical course, timely identification of the source of sepsis and its elimination can reduce mortality in sepsis and septic shock.

Key words:

Sepsis; septic shock; SIRS; infection; antibiotic therapy; bacterial infection; viral infection; monitoring.

Под сепсисом понимают синдром, характеризующийся дисрегуляцией ответа организма пациента на инфекционный процесс. В патогенезе сепсиса преобладающее значение имеет бактериальная инфекция и в меньшей степени – вирусная [1-3]. Большой частью сепсис связан с грамположительными и в меньшей степени с грамотрицательными бактериями и грибами [4]. В 50% случаев причина сепсиса не диагностируется в виду отрицательных результатов посевов [5]. Тяжелый сепсис может быть связан с вирусами гриппа А и В, респираторно-синтициальным вирусом, коронавирусом, метапневмовирусом, парагриппом А и В, аденовирусом, энтеровирусом, риновирусом, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [6]. Полиорганная недостаточность при сепсисе наиболее часто проявляется острым респираторным дистресс синдромом, острой почечной недостаточностью и дис-

семинарованным внутрисосудистым свертыванием [7]. Используя модифицированную шкалу SOFA для сепсиса qSOFA можно оценить прогноз, который при более ≥ 2 баллах является неблагоприятным. Расчет идет по трем показателям:

- Частота дыхания ≥ 22 /минута
- Нарушение сознания
- Систолическое давление ≤ 100 mmHg

Тяжелый сепсис характеризуется гипоперфузией тканей (повышение уровня лактата, олигурия) а также органной дисфункцией (повышение уровня креатинина, коагулопатия). В связи с этим термин SIRS с 2016 года перестал использоваться в медицинской литературе при определении тяжести сепсиса. При этом актуальными терминами остались сепсис и септический шок [8, 9]. Системный воспалительный ответ (SIRS) характеризуется по присут-

ствию 2-х и более признаков:

1. Температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$
2. ЧСС >90 ударов/мин
3. ЧД >20 дыханий/мин или $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4. Лейкоциты $>12,000$ клеток/мм³, <4000 клеток/мм³, или $>10\%$ юных форм

Септический шок – это вариант вазодилаторного или дистрибутивного шока, который характеризуется циркуляторным, клеточным и метаболическими нарушениями и высокой летальностью. Пациенты при этом, помимо инфузионной терапии, нуждаются в введении вазопрессоров для поддержания САД ≥ 65 mmHg, а уровень лактата <2 mmol/L (<18 mg/dL). Летальность при септическом шоке превышает 40% по сравнению с 10% при сепсисе [10].

Клиническая картина

Наиболее часто при сепсисе отмечают гипотонию, тахикардию, лихорадку и лейкоцитоз. При ухудшении состояния и септическом шоке появляются цианоз кожи, полиорганная недостаточность (олигурия, острая почечная и печеночная недостаточность, нарушение сознания). Могут также наблюдаться неспецифические симптомы, такие как острый панкреатит и ОРДС. Другими симптомами могут быть:

1. Проявления инфекции (кашель и одышка как проявления пневмонии, боли и воспаления в ране).
2. Артериальная гипотензия (АД <90 mmHg, САД <70 mmHg, снижение АД >40 mmHg или отклонение в 2 раза от средних стандартных отклонений для возраста).
3. Температура >38.3 или $<36^{\circ}\text{C}$.
4. Частота сердечных сокращений >90 уд/мин или превышение в 2 раза стандартного отклонения в зависимости от возраста.
5. Одышка >20 в минуту

Признаки нарушения микроциркуляции.

На ранних этапах развития сепсиса могут появляться теплые на ощупь розовые пятна на коже, с прогрессированием сепсиса кожа становится холодной, появляется цианоз и нарушение заполнения капилляров (акроцианоз). Об гипоперфузии свидетельствуют также различные степени нарушения сознания, олигурия или анурия, а также динамическая кишечная непроходимость и отсутствие перистальтики.

Лабораторные показатели при сепсисе неспецифичны и свидетельствуют об ацидозе и гипоперфузии, а также заболеваниях, на фоне которых развился сепсис:

1. Лейкоцитоз $>12,000$ или лейкопения <4000 , нормальный лейкоцитоз при наличии более 10% юных форм.
2. Гипергликемия >140 mg/dL или 7.7 mmol/L при отсутствии диабета.
3. ЦРБ в 2 раза превышает норму.
4. Артериальная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$.
5. Острая олигурия <0.5 мл/кг/час на протяжении 2-х часов несмотря на адекватную инфузионную терапию.
6. Повышение креатинина на >0.5 mg/dL или 44.2 micro-

mol/L.

7. Нарушение коагуляции МНО >1.5 или АЧТВ >60 sec-onds.
8. Тромбоцитопения $<100,000$.
9. Гипербилирубинемия >4 mg/dL или 70 micromol/L).
10. Надпочечниковая недостаточность (гипонатриемия, гиперкалиемия), а также изменение уровня тиреоидных гормонов (euthyroid sick syndrome).
11. Гиперлактатемия (serum lactate (eg, >2 mmol/L) свидетельствует о гипоперфузии и ассоциируется с плохим прогнозом [9, 11].
12. Повышение уровня прокальцитонина связано с бактериальной инфекцией и сепсисом, однако, повышение его уровня не всегда свидетельствует о наличии сепсиса (чувствительность 71%, специфичность 71% [12].
13. Mid-regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) может быть использован для прогноза и оценки эффективности антибиотикотерапии [13]

Микробиология

В 50% случаев сепсиса отмечаются отрицательные посе-вы, что требует проведения эмпирической антибиотикотерапии [5,14]. Положительные посе-вы крови до назначения антибиотиков получены лишь в 31,4% [15].

Летальность при SIRS, сепсисе и септическом шоке составляют соответственно 7%, 16% и 46% [7, 10]. У пациентов моложе 44 лет без сопутствующих заболеваний летальность при сепсисе ниже 10% [16]. Сепсис связанный с нозокомиальной инфекцией сопровождается большей летальностью. Прежде всего это касается MRSA, грибковой инфекцией (кандиды и не кандиды), MSSA, псевдомонадами, а также полимикробной инфекцией [17-9]. При развитии септического шока исход не зависит от варианта патогена (Г+ или Г-) [20, 21]

Своевременная адекватная антибиотикотерапия позволяет снизить летальность на 50% по сравнению с антибиотикорезистентностью [22]. Предшествующая развитию сепсиса антибиотикотерапия (ближайшие 90 дней) также ухудшает прогноз, особенно при Г- сепсисе [23].

Основные принципы лечения сепсиса и септического шока

Лечение проводится в отделении интенсивной терапии при этом проводится мониторинг и диагностические мероприятия:

1. Кардиологический и SpO₂ мониторинг.
2. Контроль почасового диуреза.
3. Выявление симптомов инфекции (кашель, дизурия, боли в животе, выделения из раны или области стояния катетеров, менингеальная симптоматика, изменения со стороны кожи, изменения в носовых и лобных пазухах).
4. УЗИ исследование с целью поиска жидкостных скоплений в плевральных полостях и инфильтративных изменений в легких и брюшной полости, выявления гидронефроза, острого холецистита, холангита, острого панкреатита.

5. Динамическая оценка уровня лактата в сыворотке крови, формулы крови, электролитов, функции почек и печени, липазы, системы гемостаза, газов в артериальной и венозной крови, ЭКГ, уровня прокальцитонина.
6. Посевы крови на аэробную и анаэробную флору, посевы мочи, отделяемого из ран, мокроты, спинномозговой жидкости, сосудистых катетеров.
7. Рентгенография грудной клетки, по показаниям КТ головы, грудной и брюшной полости, малого таза.
8. Выявление и устранение очагов выявленной инфекции.
9. Респираторная и гемодинамическая поддержка (достижение $SpO_2 \geq 92\%$, $MAP \geq 65$ mmHg почасовой диурез ≥ 0.5 мл/кг в час).
10. Адекватная анальгезия и седация.

Следует акцентировать внимание на необходимости постановки центрального венозного катетера для неотложного болюсного быстрого введения 500-1000 мл. изотонических кристаллоидов, которые могут быть повторены в зависимости от клинического ответа. В первые часы от постановки диагноза септического шока темп введения жидкостей должен составлять 30 мл/кг в час, однако, объем может меняться в большую или меньшую сторону в зависимости от дополнительных факторов (диарея; сердечная недостаточность).

Лечение включает введение вазопрессоров (норэпинефрин 5-15 мкг/мин), а также антибиотиков. Эмпирическая антибиотикотерапия в максимальных дозировках должна быть начата в пределах часа от постановки диагноза сепсиса.

Ниже приведена стандартная схема:

Ванкомицин в сочетании с цефалоспорином 3 или 4 генерации:

1. Цефтриаксон или цефепим (антипсевдомонадный) или
2. Карбапенемы (меронем, имипинем) или
3. Пиперациллин-тазобактам

При назначении селективной таргетной антибиотикотерапии необходимо учитывать историю болезни (предшествующие антибиотики, высевавшаяся ранее флора), сопутствующие заболевания (диабет, органная недостаточность, иммунодефицит), госпитальная инфекция или нет, предполагаемый очаг инфекции, наличие имплантированных устройств, Грам+ или -, антибиотикорезистентность (MRSA), а также наличие *Pseudomonas*. Возможные дополнения в комплексном лечении сепсиса.

При перитоните требуется хирургическая санация брюшной полости, вскрытие гнойных затеков и удаление некротических участков с использованием минимальных технологий под контролем УЗИ или эндоскопическим контролем (дренирование абсцессов, желчного пузыря при деструктивном холецистите, назобилиарное дренирование при холангите, нефростомия при obstructive пиелонефрите)

Переливание компонентов крови проводится строго по показаниям при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л. При надпочечниковой недостаточности и рефрактерном шоке вводится 100 мг гидрокортизона, при гипотонии на фоне ведения норадреналина появляются показания для дополнительного вливания кристаллоидов, добавления вазопрессина и инотропной поддержки добутамином.

Заключение

Сепсис развивается в результате сложных нарушений и декомпенсации гомеостаза в ответ на инфекцию, требующих немедленного начала интенсивного лечения с момента развития синдрома. Стандартизация диагностики, мониторинга и компонентов лечения с учетом индивидуальных особенностей клинического течения, своевременное выявление источника сепсиса и его устранение позволяют уменьшить летальность при сепсисе и септическом шоке.

Литература:

1. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Arch Intern Med 2007; 167:834.
2. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, et al. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:325.
3. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, et al. Polymicrobial bloodstream infections involving Candida species: analysis of patients and review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:401.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of

References:

1. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Arch Intern Med 2007; 167:834.
2. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, et al. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:325.
3. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, et al. Polymicrobial bloodstream infections involving Candida species: analysis of patients and review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:401.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of

- sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
5. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251.
 6. Gu X, Zhou F, Wang Y, et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020; 29.
 7. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117.
 8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
 9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49:e1063.
 10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
 11. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM* 2015; 108:279.
 12. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210.
 13. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care* 2018; 22:79.
 14. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:581.
 15. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med* 2019; 171:547.
 16. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
 17. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
 18. Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.
 19. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839.
 20. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.
 21. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659.
 22. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
 5. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251.
 6. Gu X, Zhou F, Wang Y, et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020; 29.
 7. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117.
 8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
 9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49:e1063.
 10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
 11. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM* 2015; 108:279.
 12. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210.
 13. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care* 2018; 22:79.
 14. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:581.
 15. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med* 2019; 171:547.
 16. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
 17. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
 18. Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.
 19. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839.
 20. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.
 21. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659.
 22. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.

- tients. Am J Med 1980; 68:344. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. Crit Care Med 2011; 39:1886.
23. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. Crit Care Med 2011; 39:1859.
- tients. Am J Med 1980; 68:344. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. Crit Care Med 2011; 39:1886.
23. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. Crit Care Med 2011; 39:1859.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Коды ГРНТИ:

76.29.45 реаниматология и интенсивная терапия
76.29.50 инфекционные болезни

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ROSF РЕКОНСТРУКЦИИ (ПРАВООСТОРОННЯЯ СЕРОЗНО-МЫШЕЧНАЯ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКА)

PROXIMAL GASTRECTOMY WITH ROSF RECONSTRUCTION (RIGHT-SIDED SEROMUSCULAR VALVULOPLASTY)

Киселев Н.М.^{1,2}, Климин С.А.^{1,2},
Кокорин Р.С.¹, Ашимов Э.А.^{1,2},
Загайнов В.Е.^{1,2}, Гамаюнов С.В.^{1,2}

Kiselev N.M.^{1,2}, Klimin S.A.^{1,2},
Kokorin R.S.¹, Ashimov E.A.^{1,2},
Zagaynov V.E.^{1,2}, Gamayunov S.V.^{1,2}

¹ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной
клинический онкологический диспансер»; Россия,
603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹Research institute of clinical oncology "Nizhny Nov-
gorod regional clinical oncological dispensary"; 11 / 1
Delovaya str., Nizhny Novgorod 603163, Russia;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина
и Пожарского, 10/1

²Privolzhsky Research Medical
University; 10 / 1 sq. Minina i Pozharskogo,
Nizhny Novgorod 603950,
Russia.

Ответственный за корреспонденцию

Contact person:

Киселев Николай Михайлович -
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
факультетской хирургии и трансплантологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, заведующий 2-м
онкологическим отделением абдоминальной
онкологии и рентгенохирургических методов
диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО «НОКОД»,
ORCID: 0000-0002-9202-1321.
SPIN-код: 6113-0956. e-mail:
mdkiselevnm@gmail.com.

Nikolay M. Kiselev –
candidate of medical sciences, Head of the 2nd oncology
department of abdominal oncology and radiosurgical
methods of diagnostics and treatment, Research Institute
of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical
Oncological Dispensary», 603093, Russia, Nizhny Nov-
gorod, Rodionova str. Rodionova 190 k 5; associate Profes-
sor, Department of Faculty Surgery and Transplantology,
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher
Education «Privolzhsky Research Medical University» of
the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005,
Russia, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky Pl., 10/1.
SPIN: 6113-0956. <https://orcid.org/000-0002-9202-1321>.
E-mail: mdkiselevnm@gmail.com.

Сведения об авторах:

Климин Сергей Андреевич – ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. профессора Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО “ПИМУ” МЗ РФ, врач 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО “НОКОД”, ORCID: 0009-0009-7832-7728. SPIN-код: 5391-1897. e-mail: kliminsergey7@gmail.com.

Кокорин Роман Сергеевич – врач 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО “НОКОД”, ORCID: 0009-0009-6294-3462. e-mail: roma-kokorin@mail.ru.

Ашимов Эркин Абдиманатович – ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” МЗ РФ, врач 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО “НОКОД”, ORCID: 0000-0003-3313-0285. SPIN-код: 9550-4429. e-mail ashimov-erkin@mail.ru.

Загайнов Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, директор института хирургии и онкологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” МЗ РФ, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” МЗ РФ, заместитель главного врача по науке и инновациям ГАУЗ НО НИИКО “НОКОД”. ORCID: 0000-0002-5769-0378.

Information about the authors:

Sergey A. Klimin – oncologist, 2nd oncology department of abdominal oncology and radiosurgical methods of diagnostics and treatment, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary»; 603093, Russia, Rodionova str. Nizhny Novgorod, Rodionova St. 190 k 5; Assistant of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics named after Prof. N.E. Yakhontov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky Pl. 10/1. SPIN: 5391-1897. <https://orcid.org/0009-0009-7832-7728>. E-mail: kliminsergey7@gmail.com.

Roman S. Kokorin – oncologist, 2nd oncology department of abdominal oncology and radiosurgical methods of diagnostics and treatment, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary»; 603093, Russia, Nizhny Novgorod, Rodionova str. Rodionova 190 k 5; post-graduate student of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky Pl., 10/1. <https://orcid.org/0009-0009-6294-3462>. E-mail: roma-kokorin@mail.ru.

Erkin A. Ashimov – oncologist, 2nd oncology department of abdominal oncology and radiosurgical methods of diagnostics and treatment, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary»; 603093, Russia, Nizhny Novgorod, Rodionova str. Rodionova 190 k 5; Assistant of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky Pl. 10/1. SPIN: 9550-4429. <https://orcid.org/0000-0003-3313-0285>. E-mail: ashimov-erkin@mail.ru.

Vladimir E. Zagainov – M.D., Professor, Chief External Transplantologist of the Ministry of Health for Nizhny Novgorod region, Head of Department of faculty surgery and transplantology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky Square, 10/1; oncologist, 2nd oncology department of abdominal

SPIN-код: 6477-0291.
E-mail: zagainov@gmail.com

Гамаюнов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, главный врач ГАУЗ НО НИИКО НОКОД, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. профессора Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ. В.н.с. отделения лучевых и хирургических методов лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ Радиологии МЗ РФ.
ORCID: 0000-0002-0223-0753
SPIN-CODE: 9828-9522
E-mail: gamajnovs@mail.ru

oncology and radiosurgical methods of diagnostics and treatment, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary», 603093, Russia, Nizhny Novgorod, Rodionova str. Rodionova 190k5. SPIN: 6477-0291.
<https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>.
E-mail: zagainov@gmail.com.

Sergey V. Gamayunov – M.D., Chief Physician, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary», 603093, Russia, Nizhny Novgorod, Rodionova str. Rodionova 190k5; Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics named after Prof. N.E. Yakhontov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky Pl., 10/1. SPIN: 9828-9522.
<https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>.
E-mail: gamajnovs@mail.ru.

Реферат

Ввиду растущей заболеваемости проксимальным раком желудка отмечается увеличение количества выполняемых органосохраняющих операций на ранних стадиях заболевания, а именно проксимальной резекции желудка. Вопрос выбора метода реконструкции после выполнения проксимальной резекции желудка является крайне актуальным с точки зрения поиска методики улучшения функциональных и онкологических результатов лечения. В публикации приведен клинический пример методики ROSF реконструкции (правосторонняя серозно-мышечная вальвулопластика) после проксимальной резекции по поводу рака кардиального отдела желудка.

Выводы. Опыт применения ROSF-реконструкции при проксимальной резекции желудка продемонстрировал удовлетворительные результаты с точки зрения упрощения реконструктивного этапа операции, сокращения времени самой операции, предотвращения

Abstract

Due to increasing number of incidence of proximal gastric cancer, there is an increase in the share of organ-preserving (proximal gastrectomy) operations in the early stages. The choice of reconstruction method after proximal gastrectomy is extremely relevant from the points of improving functional and oncological results of treatment. In case report presented right-sided overlap and single-flap valvuloplasty (ROSF) after proximal gastrectomy.

Conclusion. The experience of using ROSF reconstruction after proximal gastrectomy has shown satisfactory results in terms of simplifying the reconstructive stage of the operation, reducing the operation time, and preventing reflux and stenosis. The functionality of the operation allows us to hope for improved nutritional parameters and quality of life of patients, which possibly has a positive impact on long-term treatment results, but definitely re-

рефлюкса и стеноза. Функциональность клапана позволяет надеяться на улучшение параметров нутритивного статуса и качества жизни пациентов, что с большей долей вероятности приведет и к улучшению отдаленных результатов лечения, но безусловно требует накопления большего количества случаев с более длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова:

кардиоэзофагеальный рак, рак желудка, single-flap реконструкция, проксимальная резекция, ROSF реконструкция, лоскут, вальвулопластика, рефлюкс-эзофагит.

quires the cumulation of a larger data with a longer observation period.

Key words:

cardioesophageal cancer, gastric cancer, single-flap reconstruction, proximal gastrectomy, ROSF reconstruction, flap, valvuloplasty, reflux esophagitis.

Введение

За последние 40 лет отмечается мировой тренд снижения заболеваемости раком желудка [1] причиной чего являются: эрадикационная терапия *H. Pylori*, изменение культуры питания (снижение потребления консервированных продуктов, увеличение потребления свежих фруктов и овощей), изменение технологии консервации продуктов, улучшение методов диагностики и ранняя выявляемость заболевания. Несмотря на это, ситуация с кардиальным раком желудка или же раком кардиоэзофагального перехода имеет абсолютно противоположный тренд и заболеваемость неизбежно увеличивается, что особенно ярко видно на примере западных стран [2]. Причиной данного тренда является увеличение количества пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и/или избыточной массой тела [3]. При выборе метода хирургического лечения наиболее часто применяются методики проксимальной резекции с различными вариантами реконструкций, такими как интерпозиция тощей кишки, эзофагогастроанастомоз, реконструкция типа «двойной тракт», реконструкция типа «двойной лоскут», интерпозиция тонкокишечного резервуара, либо же гастрэктомия [4, 5]. При ранних стадиях проксимального рака желудка предпочтительным является выполнение резекции желудка, что в отличие от гастрэктомии способствует сохранению резервуарной функции желудка, сохранению пассажа пищи по 12-перстной кишке, ускоренному восстановлению нутритивного статуса пациентов [6]. Большой спектр вариаций оперативных пособий, выполняемых при раке прокси-

мальной половины желудка, говорит об отсутствии стандартного метода реконструкции, который сочетал бы в себе возможность выполнения органосохранной операции с хорошими непосредственными и отдаленными функциональными результатами.

С анатомо-физиологической точки зрения при выполнении проксимальной резекции удаляется пищеводно-кардиальный сфинктер и угол Гиса, что создает предпосылки к рефлюксу и последующему развитию рефлюкс-эзофагита [7]. Ввиду вышеперечисленного, методики реконструкции с формированием клапанного механизма представляются оптимальными для достижения качественных непосредственных и отдаленных результатов лечения при соблюдении основных принципов онкологических операций [8]. В отечественной литературе опыта применения этой методики нами не встречено.

В статье приведен первый клинический опыт применения одного из вариантов реконструкции после проксимальной резекции желудка - ROSF реконструкция (правосторонняя серозно-мышечная вальвулопластика) [9].

Клинический случай

Пациент С., 75 лет, госпитализирован в отделение абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД в июле 2024 года с клиникой умеренных болей в эпигастриальной области.

Анамнез пациента без клинически значимых особенно-

стей. В 1996 году выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, онкологический анамнез без особенностей. Объективно пациент на день госпитализации в статусе ECOG 1, индекс Карновского 80%. Антропометрические показатели: рост 154 см, вес 60 кг, ИМТ 25,3 кг/м². Сопутствующие заболевания - Гипертоническая болезнь II ст, риск 3. НК-I. Дисциркуляторная энцефалопатия 1ст. Анестезиологический статус по шкале ASA 2. При осмотре пациента значимых отклонений и особенностей не отмечено.

На догоспитальном этапе пациент обследован амбулаторно, где был установлен клинический диагноз рак кардиального отдела желудка cT1NoMo, stage I, клиническая группа 2. Диагноз верифицирован и подтвержден ИГХ-методом, ИГХ No P1.8326-3554 от 10.06.2024 - low-grade аденокарцинома кардиального отдела желудка с отрицательным HER2 статусом (1+).

С учетом размеров и глубины инвазии первичной опухоли, отсутствия лимфаденопатии, отсутствия дистантных метастазов – выполнена эндоскопическая диссекция опухоли кардиального отдела желудка (ESD) в подслизистом слое от 27.06.2024, однако с учетом R1 операции и изменения категории T до T1b (Гистология No P2.10535 от 08.07.2024 - Аденокарцинома желудка, low grade. pT1bR1) принято решение о выполнении проксимальной резекции желудка с лимфодиссекцией. Неoadьювантное лечение, в том числе периоперационное, с учетом клинической стадии опухолевого процесса и возраста пациента не показаны. Способом реконструкции выбрана ROSF методика.

Категория T установлена на основании ЭФГДС+ЭУС - в области кардии на 2 см от Z-линии ближе к передней стенке визуализируется неоплазия размером до 10 мм в диаметре наибольшего измерения типа 0-IIa по Vogtapp, а также на основании данных послеоперационного морфологического заключения после ESD.

Категории N и M установлены на основании данных ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и внутривенным контрастированием - ПЭТ-КТ данных за наличие очагов/ткани с патологическим метаболизмом 18F-ФДГ, характерной для неопластического процесса не выявлено (Рисунок 1).

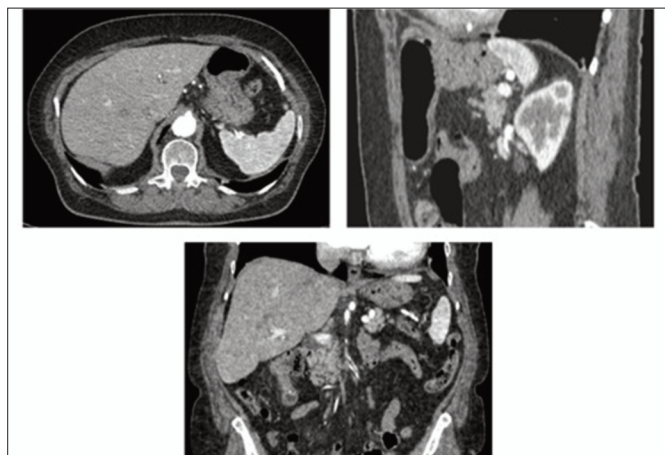


Рис. 1. ПЭТ-КТ изображения до операции, Пациент С. 75 лет.

Проведено комплексное обследование по общесоматической патологии и в рамках подготовки к хирургическому вмешательству. Данных за значимые отклонения не получено.

Выполнена операция в объеме проксимальной резекции желудка с ROSF реконструкцией, лимфодиссекция D2 (удалены лимфатические узлы 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7, 8a, 9, 11p и 11d групп). Ввиду анатомии центральной сосудистой зоны тип II по Michels – прецизионно выделена и сохранена замещающая ЛПА, отходящая от ЛЖА. В ходе мобилизации и после пересечения диафрагмально-пищеводной связки пищевод мобилизован проксимальнее пищеводно-желудочного перехода на 5-6 см, что является необходимым для выполнения данного варианта реконструкции. Выполнена интраоперационная ФГДС с целью точного топирования опухолевого очага и обеспечения Ro клиренса хирургического края резекции. После удаления препарата единым блоком, включающего в себя проксимальную треть желудка с остаточной после ESD опухолью с 9, 8 сегментами пищевода по Brombart с вышеуказанными лимфатическими коллекторами выполнена реконструкция по нижеописанной технологии. По передней стенке проксимальной части культи желудка с отступом 2 см от ее проксимального края C-образным способом при использовании монополярного коагулятора и гидропрепаровки (Рисунок 2) отсепарирован правосторонний серозно-мышечный лоскут размерами 3 см на 3 см (Рисунок 3). В полученном окне в нижнем углу слизисто-подслизистого слоя выполнен поперечный разрез конгруэнтный диаметру пищевода, далее последовательно сформирована задняя и передняя полуокружность эзофагогастроанастомоза отдельными узловыми швами (Рисунок 4). Шов, по сути, представляет собой адаптацию слизисто-подслизистого слоя желудка со стенкой пищевода. В последующем зона анастомоза укрыта серозно-мышечным лоскутом узловыми швами (Рисунок 5). Дополнительной фиксации культи или же анастомоза, саггитальной диафрагмотомии, парциальной трансекции диафрагмальной ножки не проводилось.

Продолжительность операции составила 125 минут, объем интраоперационной кровопотери 50 мл, интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде в полной мере реализован протокол ERAS. На-

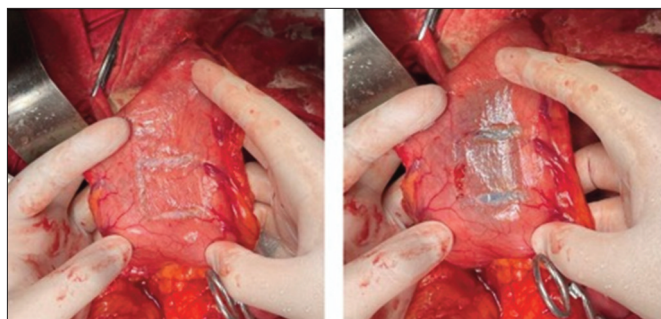


Рис. 2. Формирование C-образного доступа к препаровке серозно-мышечного лоскута. Выполнена гидропрепаровка под серозно-мышечный лоскут.

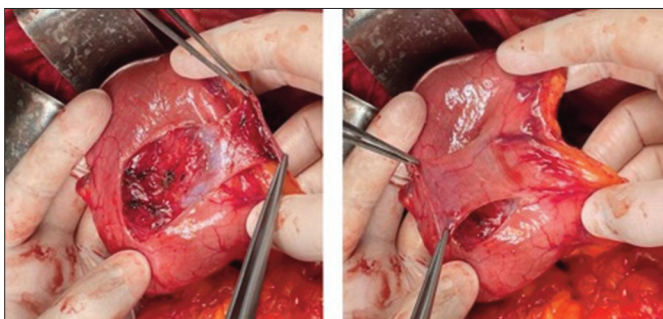


Рис. 3. Конечный вид формирования серозно-мышечного лоскута, выполненный монополярной коагуляцией.

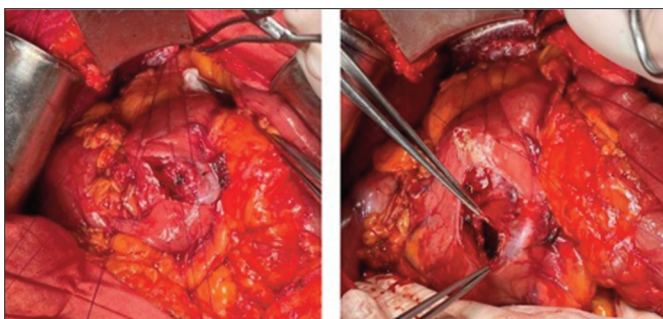


Рис. 4. Наводящие швы и сформированное окно, выполненный доступ и сформированное окно в нижнем углу слизисто-подслизистого слоя.

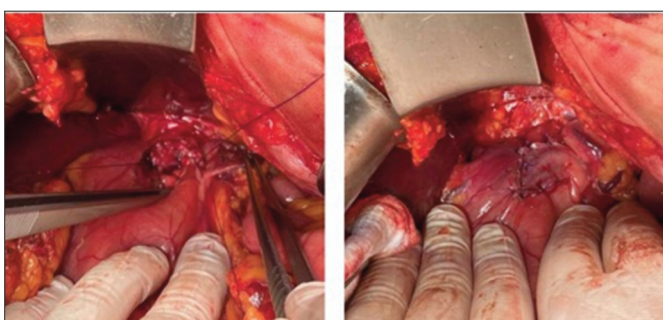


Рис. 5. Сформированный анастомоз и укрытие серозно-мышечным лоскутом. Законченный вид пластики.

зогастральный зонд установлен превентивно и удален на 2-е сутки послеоперационного периода. Активизация и вертикализация пациента выполнена через 6 часов после окончания операции. Энтеральное питание начато через 6 часов после окончания операции со 100 мл глюкозо-солевого раствора, с последующей эскалацией объема жидкости и питания, качественных характеристик питания, ежесуточно. Брюшная полость дренирована 1 ПХВ дренажом через контрапертуру в мезогастрii справа, удален на 3-и сутки на дебите 50 мл серозного отделяемого. Лабораторные показатели в послеоперационном периоде контролировались на 1-е, 3-и, 5-е сутки, значимой элевации острофазовых показателей не отмечено.

С целью дополнительного инструментального контроля состоятельности эзофагогастроанастомоза, оценки его функциональных характеристик, на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода выполнялась рентгеноскопия эзофагогастроанастомоза с пероральным контрастированием в стандартном вертикальном положении и лежа в положении Тренделенбурга (Рисунок 6). По

результатам исследования эвакуация контраста из пищевода в желудок своевременная, порционная в соответствии с актом глотания, патологических затеков не отмечено, в том числе в положении Тренделенбурга. Функция клапана оценена как удовлетворительная, заброса контраста при акте глотания и в положении Тренделенбурга не отмечалось.

Пациент выписан на 8-е сутки послеоперационного периода, осложнений хирургического вмешательства не

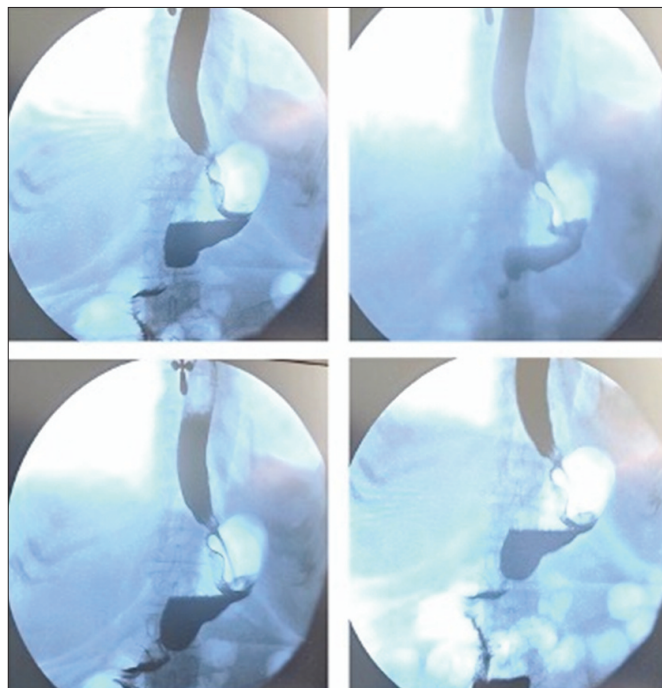


Рис. 6. Рентгеноскопия в положении Тренделенбурга на 5-е сутки послеоперационного периода. Порционное поступление контраста через сформированный клапан, отсутствие забора контраста в пищевода.

отмечено. Морфология операционного материала - low-grade (G I) аденокарцинома кардиального отдела желудка, pT2No Ro lvo pvo pno.

В раннем реабилитационном периоде на амбулаторном этапе на 15-е и 30-е сутки выполнялось исследование общих и биохимических показателей периферической

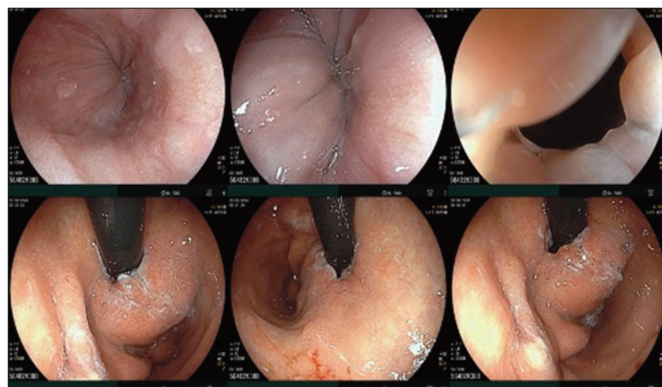


Рис. 7. ФГДС картина на 30-е сутки после операции. Отсутствие эндоскопической картины рефлюкса, проходимый анастомоз без признаков стеноза с муфтообразным охватом эндоскопа.

крови, не отмечено значимых отклонений. Вес пациента не изменился, клиники гастроэзофагельного рефлюкса не отмечено.

На 30-е сутки с целью оценки функциональности эзофагогастроанастомоза, возможных явлений рефлюкса выполнена ЭФГДС. По результатам ЭФГДС на 40 см от края резцов расположен анастомоз, смыкается полностью, эндоскопической картины рефлюкса не определяется (Рисунок 7). При инверсионном осмотре область анастомоза имитирует зону кардио-эзофагеального перехода, с муфтообразным охватом эндоскопа. Зона степлерного пересечения культи имитирует дно желудка.

Выводы

Опыт применения ROSF-реконструкции при проксимальной резекции желудка продемонстрировал удовлетворительные результаты с точки зрения упрощения реконструктивного этапа операции, сокращения времени самой операции, предотвращения рефлюкса и стеноза. Функциональность клапана позволяет надеяться на улучшение параметров нутритивного статуса и качества жизни пациентов, что с большей долей вероятности приведет к улучшению отдаленных результатов лечения, но безусловно требует накопления большего количества случаев с более длительным периодом наблюдения.

Литература:

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries | Enhanced Reader [Electronic resource].
2. Wong M.C.S. et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980-2018 // JAMA Netw Open. American Medical Association, 2021. Vol. 4, № 7. P. E2118457.
3. Zhao L. et al. Clinical Outcomes of Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Digestive Surgery. S. Karger AG, 2021. Vol. 38, № 1. P. 1–13.
4. Nakamura M. et al. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: An analysis of our 13-year experience // Surgery (United States). Mosby Inc., 2014. Vol. 156, № 1. P. 57–63.
5. Weber M.C. et al. Reconstruction following gastrectomy // Chirurg. Springer Medizin, 2021. Vol. 92, № 6. P. 506–514.
6. Tanioka T. et al. Surgical and nutritional outcomes of laparoscopic proximal gastrectomy versus total gastrectomy: a meta-analysis // Surgical Endoscopy. Springer, 2020. Vol. 34, № 3. P. 1061–1069.
7. Komarov R.N. et al. Reconstruction methods after proximal gastrectomy for cancer // Surg Pract. Immanuel Kant Baltic Federal University, 2023. № 1. P. 66–80.
8. Shoji Y. et al. Surgical outcomes and risk assessment for anastomotic complications after laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for upper-third gastric cancer // Gastric Cancer. Springer Tokyo, 2019. Vol. 22, № 5. P. 1036–1043.
9. Peng W. et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with right-sided overlap and single-flap valvuloplasty (ROSF): a case-series study // BMC Surg. BioMed Central Ltd, 2023. Vol. 23, № 1.

References:

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries | Enhanced Reader [Electronic resource].
2. Wong M.C.S. et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980-2018 // JAMA Netw Open. American Medical Association, 2021. Vol. 4, № 7. P. E2118457.
3. Zhao L. et al. Clinical Outcomes of Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Digestive Surgery. S. Karger AG, 2021. Vol. 38, № 1. P. 1–13.
4. Nakamura M. et al. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: An analysis of our 13-year experience // Surgery (United States). Mosby Inc., 2014. Vol. 156, № 1. P. 57–63.
5. Weber M.C. et al. Reconstruction following gastrectomy // Chirurg. Springer Medizin, 2021. Vol. 92, № 6. P. 506–514.
6. Tanioka T. et al. Surgical and nutritional outcomes of laparoscopic proximal gastrectomy versus total gastrectomy: a meta-analysis // Surgical Endoscopy. Springer, 2020. Vol. 34, № 3. P. 1061–1069.
7. Komarov R.N. et al. Reconstruction methods after proximal gastrectomy for cancer // Surg Pract. Immanuel Kant Baltic Federal University, 2023. № 1. P. 66–80.
8. Shoji Y. et al. Surgical outcomes and risk assessment for anastomotic complications after laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for upper-third gastric cancer // Gastric Cancer. Springer Tokyo, 2019. Vol. 22, № 5. P. 1036–1043.
9. Peng W. et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with right-sided overlap and single-flap valvuloplasty (ROSF): a case-series study // BMC Surg. BioMed Central Ltd, 2023. Vol. 23, № 1.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Коды ГРНТИ:

76.29.39 хирургия
76.29.34 гастроэнтерология и гепатология
76.29.49 онкология

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО И ПОГРАНИЧНО- РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF TREATMENT OF RESECTABLE AND BORDERLINE- RESECTABLE PANCREATIC CANCER

М.Ю. Мещерякова, Трифанов В.С.

Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
Российская Федерация, г. Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3

Сведения об авторах:

*Мещерякова Милана Юрьевна –
кандидат медицинских наук, врач-онколог
абдоминального хирургического отделения МНИОИ
им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, город Москва,
Российская Федерация.
E-mail: mesheryakovamilana@mail.ru;
тел.: 8-918-855-30-13;*

*Трифанов Владимир Сергеевич –
доктор медицинских наук, доцент, руководитель
абдоминального хирургического центра МНИОИ им.
П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, город Москва, Российская
Федерация.*

Реферат

Рак поджелудочной железы является высоко агрессивным злокачественным новообразованием с крайне неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными показателями выживаемости пациентов. Для резектабельного рака поджелудочной железы выполнение

Meshcheryakova M.Y, Trifanov V.S.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
is a branch of the National Medical Research
Center of Radiology of the Ministry of Health of the
Russian Federation
Russian Federation, Moscow,
2nd Botkinsky proezd, 3

Information about the authors:

*Milana Yurievna Meshcheryakova –
M.D.,Ph.D, Oncologist of the Abdominal Surgical
Department of the P.A. Herzen Moscow Oncology
Research Institute – Branch of the National Medical
Research Center of Radiology of the Ministry of Health
of Russia, Moscow, Russian Federation.
E-mail: mesheryakovamilana@mail.ru;
tel.: 8-918-855-30-13;*

*Vladimir S. Trifanov –
M.D.,Ph.D, Associate Professor, Head of the Abdominal
Surgical Center of the P.A. Herzen Moscow Oncology
Research Center - Branch of the National Medical
Research Center of Radiology of the Ministry of Health of
Russia, Moscow, Russian Federation.*

Abstract

Pancreatic cancer is a highly aggressive malignant tumor with an extremely poor prognosis and patient survival rates. For resectable pancreatic cancer, the first stage of surgery followed by adjuvant chemotherapy has become the established "gold"

первым этапом оперативного вмешательства с последующим проведением адъювантной химиотерапии стало утвердившимся «золотым» стандартом лечения. На протяжении последних нескольких лет активно обсуждалась концепция периоперационной химиотерапии для погранично-резектабельного рака поджелудочной железы с целью повышения его резектабельности. Неоадъювантная химиотерапия в когорте больных с резектабельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы способствует повышению вероятности достижения радикальности выполненного оперативного вмешательства (R0), снижению количества пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, а также увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости относительно больных. В статье приводятся последние данные ретроспективных и проспективных клинических исследований и мета-анализов, отражающие современный взгляд на проблему лечения резектабельного и погранично-резектабельного рака поджелудочной железы.

Ключевые слова:

поджелудочная железа, погранично-резектабельный рак, резектабельный рак, неоадъювантная химиотерапия, резектабельность

Рак поджелудочной железы является высоко агрессивным злокачественным новообразованием с крайне неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными показателями выживаемости пациентов. За последние несколько десятилетий стремительного развития онкологии и онкологической хирургии не удалось достичь значительных успехов в лечении рака поджелудочной железы, и смертность от данной патологии по-прежнему занимает лидирующие позиции. Ожидается, что к 2030 году в структуре смертности от злокачественных новообразований рак поджелудочной железы окажется на

standard of treatment. Over the past few years, the concept of perioperative chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer has been actively discussed in order to increase its resectability. Neoadjuvant chemotherapy in a cohort of patients with resectable and borderline-resectable pancreatic cancer increases the probability of achieving radical surgery (R0), reduces the number of regional lymph nodes affected by metastases, and increases overall and recurrence-free survival rates. The article presents the latest data of retrospective and prospective clinical studies and meta-analyses, reflecting the current view on the problem of treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer.

Key words:

pancreas, borderline resectable cancer, resectable cancer, neoadjuvant chemotherapy, resectability

втором месте [13]. Главное обоснование высокой смертности от рака поджелудочной железы заключается в том, что уже на момент постановки диагноза у 80 – 85% пациентов выявляется метастатическая или местно-распространенная формы онкологического процесса, при которых возможно проведение лишь противоопухолевой лекарственной терапии [1]. У остальных 15 – 20% больных исходно наблюдают резектабельный рак поджелудочной железы, при этом принято выделять подгруппу погранично-резектабельных опухолей, при которых потенциально возможным является выполнение оперативно-

го вмешательства в составе комбинированного или комплексного лечения. Показатели выживаемости пациентов остаются одними из самых низких относительно заболевших иной онкологической патологией. Так, для I – II стадий медиана выживаемости составляет 20–24 месяцев, а общая 5-летняя выживаемость – 15–20%. Медиана выживаемости пациентов при III стадии заболевания варьирует от 8 до 14 месяцев, общая 5-летняя выживаемость – от 5 до 10%. При IV стадии медиана выживаемости больных составляет 4 – 6 месяцев, в то же время общая 5-летняя выживаемость не превышает 5% [13, 27]. Рак поджелудочной железы считается исходно системным заболеванием, что заключается в наличии множественных оккультных микрометастазов уже на ранних стадиях заболевания и находит отражение в неудовлетворительных результатах хирургического лечения, в течение первых двух лет после которого частота развития локорегионарного рецидива достигает 20–40%, а отдаленного метастазирования – 70–85% [14]. Это стало основанием с недавнего времени считать лекарственную противоопухолевую терапию основным методом лечения рака поджелудочной железы вне зависимости от первичной степени распространенности. При этом рак поджелудочной железы относится к ряду злокачественных новообразований, для которых, несмотря на существующие возможности углубленного изучения особенностей молекулярно-генетического ландшафта и создания лекарственных препаратов таргетного действия, системная химиотерапия остается единственно возможной опцией лекарственного лечения, к которой, однако, опухоль в подавляющем большинстве случаев демонстрирует резистентность [1].

Для резектабельного рака поджелудочной железы выполнение первым этапом оперативного вмешательства с последующим проведением адъювантной химиотерапии стало утвердившимся «золотым» стандартом лечения еще со времени публикации первых результатов клинического исследования «ESPAC-1», в котором было подтверждено преимущество комбинированного лечения по сравнению только с хирургическим [3]. Спустя некоторое время результаты мультицентрового рандомизированного клинического исследования 3 фазы «CONKO-001» привели его авторов к аналогичному выводу: 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость в группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию с гемцитабином была статистически значимо выше (20,7% против 10,4% и 12,2% против 7,7%, соответственно) [4]. В более поздних рандомизированных клинических исследованиях (например, «ESPAC-4», «APACT», «PRODIGE 24–ACCORD») было подтверждено значимое преимущество комбинированных режимов химиотерапии над монокимиотерапией [5, 7, 8]. Так, в исследовании «PRODIGE 24–ACCORD» медиана общей выживаемости больных, получивших в адъювантном режиме mFOLFIRINOX, была равной 54,4 месяцам, тогда как в группе пациентов после монокимиотерапии гемцитабином – 35,0 месяцев, $p = 0,003$ [7].

Начало лечения с выполнения резекции поджелудочной железы при погранично-резектабельных опухолях было ассоциировано с высокой вероятностью ее нерадикального объема (R1/R2), а вовлечение опухолью магистральных сосудов требовало выполнения комбинированных вмешательств с сосудистыми резекциями, удовлетворительные онкологические результаты которых следовало ожидать лишь при достижении радикальности (Ro) [21, 22]. На протяжении последних нескольких лет активно обсуждалась концепция периперационной химиотерапии для погранично-резектабельного рака поджелудочной железы с целью повышения его резектабельности [26].

Понятие о пограничной резектабельности рака поджелудочной железы стало развиваться в 90-е годы XX века, и только в 2006 в клинических рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) был введен термин «погранично-резектабельный рак» и представлены критерии, определяющие резектабельность опухоли [8]. Данные критерии были разработаны на основании особенностей пространственного отношения опухоли поджелудочной железы к окружающим данный орган сосудам: верхней брыжеечной артерии и вене, воротной вене, чревному стволу. Таким образом, резектабельность опухоли, в первую очередь, определяет характер ее распространения на магистральные сосудистые структуры. Данного «анатомического» подхода к разработке критериев резектабельности придерживается большинство крупных онкологических ассоциаций. Тем не менее в 2016 году на 20 съезде International Association of Pancreatology обсуждалось введение критериев резектабельности для рака поджелудочной железы, учитывающих биологические особенности опухоли (вероятность наличия оккультных метастазов) и соматический статус больного [2, 9].

Результаты проведения неoadъювантной химиотерапии у больных резектабельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы были изучены в большом количестве клинических исследований, и далее нашли свое отражение в мета-анализах [1, 23]. Но несмотря на появление убедительной доказательной базы, интерес исследователей к данной проблеме не иссякает, так как остается нерешенным ряд важных клинических и научно-практических вопросов [24, 28].

При прочтении результатов мета-анализов по данной проблеме прослеживается характерная тенденция, заключающаяся в том, что неoadъювантная химиотерапия в когорте больных с резектабельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы способствует повышению вероятности достижения радикальности выполненного оперативного вмешательства (Ro), снижению количества пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, а также увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости относительно больных, которым первым этапом лечения выполнялось оперативное вмешательство. При этом в первой группе больных показатель частоты резекций (resec-

tion rate, RR) сравнительно снижен, что связано с определенными недостатками подхода к проведению химиотерапии в неоадьювантном режиме. Так, несмотря на значимую роль неоадьювантной химиотерапии в повышении резектабельности опухоли и эрадикации оккультных микрометастазов, остается высокой вероятность (около 25%) прогрессирования в период получения лекарственного лечения, а также развития тяжелых осложнений, что делает невозможным выполнение хирургического этапа лечения [7, 27]. В данном аспекте следует отметить, что после хирургического лечения (в частности, после панкреатодуоденальной резекции) адьювантная химиотерапия проводится только 40% больным ввиду развития тяжелых послеоперационных осложнений. Считая рак поджелудочной железы исходно системным заболеванием, начало лечения с неоадьювантной химиотерапии в этой связи онкологически целесообразно, так как позволяет выделить подгруппу больных, проведение операции которым не было бы эффективно.

В мета-анализе, включившем 38 исследований (3484 пациентов), были получены следующие результаты: медиана общей выживаемости в группе больных после проведения неоадьювантной химиотерапии составила 26,1 месяцев (против 15,0 месяцев), частота R0 резекций – 86,8% (против 66,9%, $p < 0,001$), частота пораженных метастазами лимфатических узлов – 43,8% (против 64,8%, $p < 0,001$), а частота резекций – 66% (против 81,3%, $p < 0,001$). Основным недостатком данного мета-анализа, помимо включения нерандомизированных клинических исследований, является совокупная оценка результатов лечения пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы с отсутствием подгруппового анализа [10]. В данной связи интересен мета-анализ, в который было включено 7 рандомизированных клинических исследований с 938 пациентами. Так, проведение неоадьювантной химиотерапии позволило достичь медианы выживаемости больных, равной 29 месяцам (по сравнению с 19 месяцами при хирургическом лечении первым этапом), но при подгрупповом анализе данных было продемонстрировано, что проведение неоадьювантной химиотерапии значимо улучшает показатели общей выживаемости только среди больных с погранично-резектабельным раком [11]. Мета-анализ с включением 6 рандомизированных клинических исследований (в том числе известных «PACT-15», «PREP-02/JSAP-05», «PREOPANC» и «NEONAX») и данных 805 больных резектабельным раком поджелудочной железы позволил заключить, что начало лечения с предоперационной химиотерапии не ассоциировано с увеличением показателей ни общей, ни безрецидивной выживаемости, однако повышает вероятность достижения R0 резекции [14]. Как отмечают сами авторы, основным фактором, ограничивающим доказательность данного утверждения, является то, что в большинстве исследований пациенты получали схемы химиотерапии с гемцита-

бином. В январе 2024 года в журнале Итальянского общества хирургии «Updates in Surgery» был опубликован мета-анализ 50 клинических исследований (в том числе 5 рандомизированных), опубликованных в период с 1996 по 2022 годы, с обработкой данных 117 254 больных резектабельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы, из которых 22 572 пациента были пролечены на первом этапе с использованием различных химиотерапевтических режимов [13]. Результаты мета-анализа также продемонстрировали значимое увеличение показателей общей ($p < 0,001$) и безрецидивной ($p < 0,006$) выживаемости пациентов после проведения неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением, что коррелирует с данными других исследователей. При этом при подгрупповом анализе авторы заключили, что такой подход лишь обладает тенденцией к увеличению соответствующих показателей без доказанной статистической значимости в когорте больных с резектабельным раком поджелудочной железы ($p = 0,093$), что было продемонстрировано в более раннем исследовании [11]. Вывод о влиянии данного подхода на частоту выполнения радикальных (R0) резекций не противоречит уже сложившимся представлениям и, соответственно, выше после выполнения предоперационной химиотерапии ($p < 0,001$), однако в подгруппе больных с погранично-резектабельным раком была выявлена лишь тенденция к увеличению радикальности оперативных вмешательств. Кроме того, был выполнен мета-анализ результатов лечения с учетом клинико-патологических характеристик больных. При исследовании операционного материала больных из группы неоадьювантной химиотерапии подтверждалась меньшая частота выявления пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов ($p < 0,001$), а также перинеуральной и периваскулярной инвазии ($p < 0,001$), что и обуславливает лучшие показатели выживаемости больных. Интересно, что химиотерапия, проведенная перед хирургическим лечением, согласно данным авторов, ассоциирована со снижением количества послеоперационных осложнений, однако без статистической значимости ($p = 0,369$) [13].

Таким образом, исходя из вышеперечисленных выводов, следует заключить, что предоперационная химиотерапия обладает значимыми преимуществами перед выполнением хирургического лечения первым этапом у больных погранично-резектабельным и резектабельным раком поджелудочной железы, однако в отношении когорты последних требуется получение более точных сведений о влиянии такого подхода на онкологические результаты [28]. Как видно из исследований, включенных в приведенные выше мета-анализы, только небольшое их количество является рандомизированными, в которых были использованы разнородные химиотерапевтические режимы. Безусловно, это оказывает соответствующее влияние на качество выполненных мета-анализов и уровень доказательности полученных результа-

тов. Действительно, проблема отсутствия рандомизированных контролируемых исследований в данной области является актуальной. Однако на предшествующем съезде Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2023 году были доложены результаты мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования 2 фазы «NORPACT-1», в задачах которого стояла оценка эффективности проведения 4 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX перед хирургическим лечением сравнительно с хирургическим лечением первым этапом в группе больных с резектабельным раком поджелудочной железы [15]. При анализе данных 140 больных, разделенных в две соответствующие группы, было выявлено, что проведение неоадьювантной химиотерапии не ассоциировано с улучшением результатов лечения: медиана общей выживаемости составила 25,1 месяцев (по сравнению с 38,5 месяцами, $p = 0,096$). Данное исследование подвергалось многочисленной критике с момента публикации ввиду некоторых недостатков в дизайне, в том числе по причине небольшой выборки больных. Как указывают сами авторы, вопрос тактики лечения больных с резектабельным раком поджелудочной железы остается дискуссионным, однако ответ на него возможен при использовании прецизионного отбора пациентов-кандидатов для предоперационной химиотерапии на основании различных биомаркеров. К традиционным биомаркерам рака поджелудочной железы относится онкомаркер СА 19-9 [25, 28]. Так, в последней редакции практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) от 2023 года говорится о целесообразности начала лечения с химиотерапии в клинических ситуациях с высокими рисками метастатического заболевания при уровне СА19-9 более 500 Ед/мл, а также метастатическом поражении регионарных лимфоузлов [20]. Поиск новых биомаркеров для рака поджелудочной железы, позволяющих решить данную задачу, является перспективным научным направлением.

Несмотря на сформировавшуюся достаточную доказательную базу эффективности использования предоперационной химиотерапии, некоторыми клиницистами до сих пор выдвигается необоснованное мнение о том, что следование такой тактике лечения сопряжено с высоким количеством послеоперационных осложнений. Так, в мета-анализе авторов Araujo R. et al. [17], не было выявлено статистически значимых различий в результатах хирургического лечения больных раком поджелудочной железы в зависимости от того, проводилась ли первым этапом химиотерапия или нет. Напротив, предполагается, что неоадьювантная химиотерапия способствует развитию фиброза в паренхиме поджелудочной железы, который обладает «протективным» эффектом в отношении развития панкреатических свищей [17]. Было доказано, что частота развития панкреатических фистул в 3,6 раз выше у больных, которым первым этапом была выполнена резекция поджелудочной железы (13,8% против

3,8%, $p < 0,001$) [18]. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе, где при обработке данных 25 389 пациентов из 41 клинического исследования статистически значимые различия в частоте встречаемости были найдены лишь для панкреатических фистул, а в отношении частоты встречаемости иных послеоперационных осложнений значимых различий также выявлено не было [19].

Таким образом, взгляд на лечение рака поджелудочной железы за последние несколько лет претерпел ряд значительных изменений. Развитие концепции биологии рака поджелудочной железы как системного онкологического процесса во многом способствовало изменению парадигмы лекарственной терапии, сделав его необходимым и основным компонентом комбинированного лечения данной опухоли на ранних стадиях заболевания. Продемонстрировав эффективность использования адьювантной химиотерапии после резекции поджелудочной железы в начале 2000-х годов, исследователи устремили основной вектор работ на поиск оптимальных и результативных химиотерапевтических режимов. Обнаружив недостатки, сопряженные с проведением адьювантной химиотерапии у данной когорты больных, исследователи обратили свой оптимистичный взгляд на неоадьювантную химио- и химиолучевую терапию, обосновав предпочтительность такой тактики опытом ее успешного применения при других гастроинтестинальных злокачественных опухолях. Не вызывает сомнений целесообразность такого подхода при погранично-резектабельном раке поджелудочной железы, где неоспоримым преимуществом предоперационной химиотерапии является повышение резектабельности опухоли и радикальности выполненной операции (R), что, в свою очередь, выступая в роли основного прогностически значимого маркера, обуславливает удовлетворительные показатели выживаемости больных после резекций поджелудочной железы, в том числе, с резекциями магистральных сосудов. Вопрос назначения неоадьювантной химиотерапии больным с резектабельным раком поджелудочной железы должен обсуждаться в индивидуальном порядке, основываясь на клинико-рентгенологических характеристиках опухоли.

Достижение консенсуса в отношении тактики лечения больных погранично-резектабельным раком поджелудочной железы, однако, не поставило точку в обсуждении данного вопроса, так как до сих пор остается неясным, какие схемы химиотерапии или химиолучевой терапии использовать предпочтительней, сколько курсов химиотерапии должен включать неоадьювантный режим и есть ли преимущества у тотальной неоадьювантной химиотерапии над периоперационной. Перечисленное оставляет проблему рака поджелудочной железы одной из самых сложных в клинической онкологии, современный взгляд на которую продолжает меняться под усиливающимся влиянием доказательного подхода.

Литература:

1. Kurdia KC, Kapoor VK. Pancreatic Cancer: "Whether to Cross the Border"? *Indian J Surg Oncol.* 2021; 12(2): 235-237. doi: 10.1007/s13193-021-01341-5. Epub 2021 May 8. PMID: 34295062; PMCID: PMC8272748.
2. Katz MH, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, Kindler HL, Alberts SR, Philip P, Lowy AM, Pisters PW, Posner MC, Berlin JD, Ahmad SA. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(8): 2787-95. doi: 10.1245/s10434-013-2886-9. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23435609; PMCID: PMC5600517.
3. Neoptolemos JP, Kerr DJ, Beger H, Link K, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Laçaine F, Friess H, Büchler M. ESPAC-1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion.* 1997; 58(6): 570-7. doi: 10.1159/000201503. PMID: 9438604.
4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310(14): 1473-81. doi: 10.1001/jama.2013.279201. PMID: 24104372.
5. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10073): 1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28129987.
6. Margaret A. Tempero, Michele Reni, Hanno Riess, Uwe Pelzer, Eileen Mary O'Reilly, Jordan Michael Winter, Do-Youn Oh, Chung-Pin Li, Giampaolo Tortora, Heung-Moon Chang, Charles D. Lopez, Josep Tabernero, Eric Van Cutsem, Philip Agop Philip, David Goldstein, Jordan Berlin, Stefano Ferrara, Mingyu Li, Brian D. Lu, and Andrew Biankin. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 Volume 37, Number 15_suppl, doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4000
7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouf F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(25): 2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775. PMID: 30575490.
8. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Casper ES, Cohen SJ, Czito B, Ellenhorn JD, Hawkins WG, Herman J, Hoffman JP, Ko A, Komanduri S, Koong A, Ma WW, Malafa MP, Merchant NB, Mulvihill SJ, Muscarella P 2nd, Nakakura EK, Obando J, Pit-

References:

1. Kurdia KC, Kapoor VK. Pancreatic Cancer: "Whether to Cross the Border"? *Indian J Surg Oncol.* 2021; 12(2): 235-237. doi: 10.1007/s13193-021-01341-5. Epub 2021 May 8. PMID: 34295062; PMCID: PMC8272748.
2. Katz MH, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, Kindler HL, Alberts SR, Philip P, Lowy AM, Pisters PW, Posner MC, Berlin JD, Ahmad SA. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(8): 2787-95. doi: 10.1245/s10434-013-2886-9. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23435609; PMCID: PMC5600517.
3. Neoptolemos JP, Kerr DJ, Beger H, Link K, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Laçaine F, Friess H, Büchler M. ESPAC-1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion.* 1997; 58(6): 570-7. doi: 10.1159/000201503. PMID: 9438604.
4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310(14): 1473-81. doi: 10.1001/jama.2013.279201. PMID: 24104372.
5. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10073): 1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28129987.
6. Margaret A. Tempero, Michele Reni, Hanno Riess, Uwe Pelzer, Eileen Mary O'Reilly, Jordan Michael Winter, Do-Youn Oh, Chung-Pin Li, Giampaolo Tortora, Heung-Moon Chang, Charles D. Lopez, Josep Tabernero, Eric Van Cutsem, Philip Agop Philip, David Goldstein, Jordan Berlin, Stefano Ferrara, Mingyu Li, Brian D. Lu, and Andrew Biankin. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 Volume 37, Number 15_suppl, doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4000
7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouf F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(25): 2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775. PMID: 30575490.
8. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Casper ES, Cohen SJ, Czito B, Ellenhorn JD, Hawkins WG, Herman J, Hoffman JP, Ko A, Komanduri S, Koong A, Ma WW, Malafa MP, Merchant NB, Mulvihill SJ, Muscarella P 2nd, Nakakura EK, Obando J, Pit-

- man MB, Sasson AR, Tally A, Thayer SP, Whiting S, Wolff RA, Wolpin BM, Freedman-Cass DA, Shead DA; National Comprehensive Cancer Networks. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10(6): 703-13. doi: 10.6004/jnccn.2012.0073. PMID: 22679115; PMCID: PMC3807091.
9. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, Hayasaki A, Katz MHG, Kim SW, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CL. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018; 18(1): 2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29191513.
 10. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B, Rasch CRN, van Tienhoven G; Dutch Pancreatic Cancer Group. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018; 105(8): 946-958. doi: 10.1002/bjs.10870. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708592; PMCID: PMC6033157.
 11. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, de Wilde RF, Wilmink JW, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B; Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022; 160: 140-149. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.023. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838371.
 12. Schorn S, Demir IE, Sann N, Scheufele F, Calavrezos L, Sargut M, Schirren RM, Friess H, Ceyhan GO. Meta-analysis of the impact of neoadjuvant therapy on patterns of recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BJS Open.* 2018 Mar 30;2(2):52-61. doi: 10.1002/bjs5.46. PMID: 29951629; PMCID: PMC5989995.
 13. Yang SQ, Zou RQ, Dai YS, Li FY, Hu HJ. Comparison of the upfront surgery and neoadjuvant therapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2024; 76(1): 1-15. doi: 10.1007/s13304-023-01626-0. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37639177.
 14. Uson Junior PLS, Dias E Silva D, de Castro NM, da Silva Victor E, Rother ET, Araújo SEA, Borad MJ, Moura F. Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open.* 2023; 8(1): 100771. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100771. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36638709; PMCID: PMC10024142.
 15. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, Angelsen JH, Björnsen B, Bringeland EA, Elander N, Garresori H, Grønbech JE, Haux J, Hemmingsson O, Liljefors MG, Myklebust TÅ, Nymo LS, Peltola K, Pfeiffer P, Sallinen V, Sandström P, Sparrelid E, Stenvold H, Søreide K, Tingstedt B, Verbeke C, Öhlund D, Klint L, Dueland S, Lassen K; Nordic Pancreatic Cancer Trial-1 study group. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(3): 205-217. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38237621.
 16. Ghaneh P, European Study Group for Pancreatic Cancer. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(3): 205-217. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38237621.
 9. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, Hayasaki A, Katz MHG, Kim SW, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CL. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018; 18(1): 2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29191513.
 10. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B, Rasch CRN, van Tienhoven G; Dutch Pancreatic Cancer Group. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018; 105(8): 946-958. doi: 10.1002/bjs.10870. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708592; PMCID: PMC6033157.
 11. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, de Wilde RF, Wilmink JW, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B; Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022; 160: 140-149. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.023. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838371.
 12. Schorn S, Demir IE, Sann N, Scheufele F, Calavrezos L, Sargut M, Schirren RM, Friess H, Ceyhan GO. Meta-analysis of the impact of neoadjuvant therapy on patterns of recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BJS Open.* 2018 Mar 30;2(2):52-61. doi: 10.1002/bjs5.46. PMID: 29951629; PMCID: PMC5989995.
 13. Yang SQ, Zou RQ, Dai YS, Li FY, Hu HJ. Comparison of the upfront surgery and neoadjuvant therapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2024; 76(1): 1-15. doi: 10.1007/s13304-023-01626-0. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37639177.
 14. Uson Junior PLS, Dias E Silva D, de Castro NM, da Silva Victor E, Rother ET, Araújo SEA, Borad MJ, Moura F. Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open.* 2023; 8(1): 100771. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100771. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36638709; PMCID: PMC10024142.
 15. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, Angelsen JH, Björnsen B, Bringeland EA, Elander N, Garresori H, Grønbech JE, Haux J, Hemmingsson O, Liljefors MG, Myklebust TÅ, Nymo LS, Peltola K, Pfeiffer P, Sallinen V, Sandström P, Sparrelid E, Stenvold H, Søreide K, Tingstedt B, Verbeke C, Öhlund D, Klint L, Dueland S, Lassen K; Nordic Pancreatic Cancer Trial-1 study group. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(3): 205-217. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38237621.
 16. Ghaneh P, European Study Group for Pancreatic Cancer. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(3): 205-217. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38237621.

- 2023 Feb.
17. Araujo RLC, Silva RO, de Pádua Souza C, Milani JM, Huguet F, Rezende AC, Gaujoux S. Does neoadjuvant therapy for pancreatic head adenocarcinoma increase postoperative morbidity? A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2020; 121(5): 881-892. doi: 10.1002/jso.25851. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31994193.
 18. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, Rodrigues C, Weniger M, Qadan M, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg.* 2019; 154(10): 943-951. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2272. PMID: 31411659; PMCID: PMC6694396.
 19. Van Dongen JC, Wismans LV, Suurmeijer JA, Besselink MG, de Wilde RF, Groot Koerkamp B, van Eijck CHJ. The effect of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy on pancreatic fistula and other surgical complications after pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *HPB (Oxford).* 2021; 23(9): 1321-1331. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.027. Epub 2021 May 19. PMID: 34099372.
 20. Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagainov V.E., Kudashkin N.E., Kuchin D.M., Lyadov V.K. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #352, стр. 555–572.
 21. Tummers WS, Groen JV, Sibinga Mulder BG, Farina-Sarasqueta A, Morreau J, Putter H, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Bonsing BA, Mieog JS, Swijnenburg RJ. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2019; 106(8): 1055-1065. doi: 10.1002/bjs.11115. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883699; PMCID: PMC6617755.
 22. Bell R, Ao BT, Ironside N, Bartlett A, Windsor JA, Pandanaboyana S. Meta-analysis and cost effective analysis of portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy: Impact on margin status and survival. *Surg Oncol.* 2017; 26(1): 53-62. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.007. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28317585.
 23. Chaudhari VA, Mitra A, Gupta V, Ostwal V, Ramaswamy A, Engineer R, Sirohi B, Shetty N, Bal M, DeSouza A, Bhandare MS, Shrikhande SV. Neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer: Outcomes in the era of changing practices and evolving evidence. *Surgery.* 2022; 171(5): 1388-1395. doi: 10.1016/j.surg.2021.10.018. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922745.
 24. Sabater L, Muñoz E, Roselló S, Dorcaratto D, Garcés-Albir M, Huerta M, Roda D, Gómez-Mateo MC, Ferrández-Izquierdo A, Darder A, Cervantes A. Borderline resectable pancreatic cancer. Challenges and controversies. *Cancer Treat Rev.* 2018; 68: 124-135. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.006. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29957372.
 25. Tezuka K, Okamura Y, Sugiura T, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Ohgi K, Otsuka S, Todaka A, Fukutomi A, Uesaka K. Predictive factors of survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Pancreatol.* 2021; 21(8): 1451-1459. doi: 10.1016/j.pan.2021.08.009. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34462214.
 26. Anger F, Döring A, van Dam J, Lock JF, Klein I, Bittrich M, Germer CT, Wiegering A, Kunzmann V, van Eijck C, Löb S. Impact of Borderline Resectability in Pancreatic Head Cancer on Patient Survival: Biology Matters According to the New International Consensus Criteria. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(4): 2325-2336. doi: 10.1245/s10434-020-09100-
- 2023 Feb.
17. Araujo RLC, Silva RO, de Pádua Souza C, Milani JM, Huguet F, Rezende AC, Gaujoux S. Does neoadjuvant therapy for pancreatic head adenocarcinoma increase postoperative morbidity? A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2020; 121(5): 881-892. doi: 10.1002/jso.25851. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31994193.
 18. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, Rodrigues C, Weniger M, Qadan M, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg.* 2019; 154(10): 943-951. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2272. PMID: 31411659; PMCID: PMC6694396.
 19. Van Dongen JC, Wismans LV, Suurmeijer JA, Besselink MG, de Wilde RF, Groot Koerkamp B, van Eijck CHJ. The effect of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy on pancreatic fistula and other surgical complications after pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *HPB (Oxford).* 2021; 23(9): 1321-1331. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.027. Epub 2021 May 19. PMID: 34099372.
 20. Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagainov V.E., Kudashkin N.E., Kuchin D.M., Lyadov V.K. i soavt. Prakticheskii rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka podzheludochnoy zhelesi. Prakticheskii rekomendacii RUSSCO, chast 1. Zlokachestvennyi opucholi, 2023 (tom 13), #352, str. 555–572.
 21. Tummers WS, Groen JV, Sibinga Mulder BG, Farina-Sarasqueta A, Morreau J, Putter H, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Bonsing BA, Mieog JS, Swijnenburg RJ. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2019; 106(8): 1055-1065. doi: 10.1002/bjs.11115. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883699; PMCID: PMC6617755.
 22. Bell R, Ao BT, Ironside N, Bartlett A, Windsor JA, Pandanaboyana S. Meta-analysis and cost effective analysis of portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy: Impact on margin status and survival. *Surg Oncol.* 2017; 26(1): 53-62. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.007. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28317585.
 23. Chaudhari VA, Mitra A, Gupta V, Ostwal V, Ramaswamy A, Engineer R, Sirohi B, Shetty N, Bal M, DeSouza A, Bhandare MS, Shrikhande SV. Neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer: Outcomes in the era of changing practices and evolving evidence. *Surgery.* 2022; 171(5): 1388-1395. doi: 10.1016/j.surg.2021.10.018. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922745.
 24. Sabater L, Muñoz E, Roselló S, Dorcaratto D, Garcés-Albir M, Huerta M, Roda D, Gómez-Mateo MC, Ferrández-Izquierdo A, Darder A, Cervantes A. Borderline resectable pancreatic cancer. Challenges and controversies. *Cancer Treat Rev.* 2018; 68: 124-135. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.006. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29957372.
 25. Tezuka K, Okamura Y, Sugiura T, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Ohgi K, Otsuka S, Todaka A, Fukutomi A, Uesaka K. Predictive factors of survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Pancreatol.* 2021; 21(8): 1451-1459. doi: 10.1016/j.pan.2021.08.009. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34462214.
 26. Anger F, Döring A, van Dam J, Lock JF, Klein I, Bittrich M, Germer CT, Wiegering A, Kunzmann V, van Eijck C, Löb S. Impact of Borderline Resectability in Pancreatic Head Cancer on Patient Survival: Biology Matters According to the New International Consensus Criteria. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(4): 2325-2336. doi: 10.1245/s10434-020-09100-

6. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32920720; PMCID: PMC7940298.
27. Антонова Е.Ю., Базин И.С., Гарин А.М., Покатаев И.А., Сагайдак И.В., Поляков А.Н., Чихарева Я.Е., Волков А.Ю., Базина И.В. Изменения парадигмы лечения больных операбельным раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 156–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163.
28. Далгатов К.Д., Семенов Н.Н., Козодаева М.В. Исходы неoadъювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы. Современная Онкология. 2021; 23(2): 300–306. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200869
- Epub 2020 Sep 12. PMID: 32920720; PMCID: PMC7940298.
27. Antonova E.Yu., Bazin I.S., Garin A.M., Pokataev I.A., Sagaydak I.V., Polyakov A.N., Chihareva Ya.E., Vjlkov A.Yu., Bazina I.V. Izmeneniya paradigm lecheniya bolnih operabelnim rakom podzheludochnoy zhelezi. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2020; 19(3): 156–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163.
28. Dalgatov K.D., Semenov N.N., Kozodatva M.V. Ishodi neoadiyvantnoy chimioterapii resectabelnogo, pogranichno resectabelnogo i mest-norasprostrannogo raka podzheludochnoy zhelezi. Sovremennaya Oncologiya. 2021; 23(2): 300–306. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200869

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Коды ГРНТИ:

76.29.39 хирургия
76.29.34 гастроэнтерология и гепатология
76.29.49 онкология