

## **Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе**

Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников

Отделение опухолей печени и поджелудочной железы (зав. - проф. Ю.И. Патютко РОНЦ РАМН (директор - академик РАН Н.И.Трапезников), Москва

## **Diagnostic and Surgical Management of Pancreatic Cancer: the Contemporary Results**

Yu. I. Patutko, A.G. Kotelnikov

Department of the malignancies Liver and the Pancreas Surgery (director - prof. Yu.I.Patutko), Research Center of Oncology RAMSci (director – Academician of RAMSci N.N. Trapeznikov), Moscow

Заболеваемость раком поджелудочной железы неравномерна: 2.2 заболевших на 100 тысяч населения в Индии, Кувейте, Сингапуре; 4 заболевших на 100 тысяч населения в странах южной Европы, в Японии; 11 вновь выявленных заболеваний на 100 тысяч населения в США; 12.5 заболевших на 100 тысяч населения Швеции. В России заболеваемость раком поджелудочной железы в 1995 году составила: 8.6 человек на 100 тысяч населения, причем среди мужчин этот показатель 9.7, среди женщин 7.7 на 100 тысяч мужского и женского населения соответственно. Заболеваемость раком поджелудочной железы в Москве в 1995 году - 11.4 на 100 тысяч населения. Наибольшее число заболевших - лица в возрасте старше 60 лет. Преобладание числа заболевших мужчин над женщинами несколько уменьшается в старших возрастных группах [1,11,89,170,174].

Рак — наиболее частая опухоль поджелудочной железы. Чаще развивается из эпителия протоков (80-90%), реже из эпителия железистых ацинусов - ацинарноклеточный рак. Наиболее частой микроскопической формой протокового рака поджелудочной железы является аденокарцинома, более 80%. Также встречаются следующие микроскопические формы рака поджелудочной железы: плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный, анапластический, гигантоклеточный рак, карциносаркома [36, 60, 126, 147, 174, 182]. Наиболее часто протоковая аденокарцинома развивается в головке поджелудочной железы (60-70%), реже в теле (15-20%) и хвосте (5%). Возможно мультицентричное поражение. Ацинарноклеточный (паренхиматозный) рак поджелудочной железы микроскопически относится к альвеолярным ракам. Его излюбленная локализация - тело и хвост поджелудочной железы. Папиллярные микроскопические формы рака поджелудочной железы довольно редки, чаще встречаются среди женщин, в более молодом возрасте. Гистогенез этих опухолей нуждается в уточнении. Чаще развиваются в теле и хвосте поджелудочной железы и подобно протоковой цистаденокарциноме имеют более благоприятный прогноз [36,59,125,182].

В настоящее время продолжают изучаться **биомолекулярные особенности** рака поджелудочной железы. Приблизительно у трети больных раком поджелудочной железы в ядрах опухолевых клеток содержится диплоидный набор хромосом, у двух третей — анеуплоидия. Последняя ассоциируется с худшим прогнозом. Пloidность хромосом в ядрах опухолевых клеток, по мнению некоторых исследователей, оказывает большее влияние на прогноз, чем размеры опухоли, поражение парапанкреатических лимфатических узлов и степень дифференцировки опухолевых клеток [50.90].

Выявлены мутации гена k-ras и гена опухолевой супрессии p53. Мутации гена опухолевой супрессии p53 отмечены у 70% больных [148]. Анализ частоты мутации гена опухолевой супрессии

p53 и гена k-ras в окружающей ткани и опухоли выявил: 8 из 30 клеточных линий опухоли имели мутации гена p53. Мутации в 12 кодоне онкогена c-k-ras отмечены в 83% опухолей и носили характер трансцизий гуанина на аденин (49%), гуанина на тимин (39%), гуанина на цитозин (12%) [51]. Исследования тонкоигольных пунктатов поджелудочной железы дают противоречивую информацию. Мутации гена c-k-ras имели место в 92% случаев аденокарцином поджелудочной железы, ни в одном случае хронического панкреатита или островковоклеточных опухолей [169]. В то же время получены данные, что мутации в 12 кодоне онкогена c-k-ras могут отмечаться в клетках зон гиперплазии поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита. Поскольку в возникновении рака поджелудочной железы еще не доказана предшествующая роль хронического панкреатита и гиперплазии ткани поджелудочной железы, истинную роль онкогена k-ras следует трактовать с осторожностью [78, 186].

Установлена структура молекулы белка, состоящая из 188 аминокислот, центральный сегмент которой гомологичен эпидермальному фактору роста (EGF) и трансформирующему фактору роста (TGF). Указанные факторы роста обнаружены не только в клетках опухоли, но и в протоковом и ацинарном эпителии прилежащих к опухоли участков поджелудочной железы [79, 80]. Значение этих факторов в развитии рака поджелудочной железы продолжает изучаться. Известны изоформы трансформирующего фактора роста (TGF) у больных раком поджелудочной железы: TGF-b-1 (47%), TGF-b-2 (42%), TGF-b-3 (40%). Наличие указанных изоформ коррелирует с распространенным опухолевым процессом, их отсутствие - с нераспространенными опухолями [80].

Особенности **патологической анатомии и клинического течения** рака поджелудочной железы хорошо известны. В большинстве случаев (80-85%) рак поджелудочной железы диагностируется на стадии, когда уже имеется внеорганный распространение опухоли [60, 91, 127, 161, 178]. А локо-региональный рецидив у подавляющего большинства (по данным ряда авторов у 100%) больных, перенесших хирургическое лечение, обусловлен ранним лимфогенным метастазированием, распространением опухоли по межтканевым, внутритканевым щелям и периневрально [15, 40, 183]. Главный лимфогенный путь опухолевой диссеминации - поражение лимфатических узлов ретропанкреатодуоденальной группы, лимфоузлов корня брыжейки, лимфоузлов парааортальной группы от уровня чревного ствола вверх до уровня нижней брыжеечной артерии вниз [3, 40, 50, 90, 91, 127, 135, 137, 138]. Метастатическое поражение отдаленных групп лимфоузлов (медиастинальные, бронхопульмональные, периферические) выявлено у 28-51% больных раком поджелудочной железы независимо от локализации опухоли в поджелудочной железе [3, 15, 41]. Периневральный путь наряду с лимфогенным рассматривается как важнейший в диссеминации опухоли [15, 48, 136]. Интенсивность болевого синдрома и иррадиация болей в спину коррелируют с местной распространенностью поражения и прежде всего периневральной инвазией [3, 28, 41, 42, 44, 61, 100, 152, 174]. Значительная потеря в весе, в среднем 5-8 кг, повышенное энергопотребление тканей больного связано с массой опухоли и выключением поджелудочной железы из пищеварения [81, 100]. Механическая желтуха при раке головки поджелудочной железы развивается у 47-92% больных. Приблизительно у 25% больных желтухе предшествует только дискомфорт в животе, не сильно выраженные боли. Иногда желтуха - первичный и ведущий симптомокомплекс [42, 44, 100, 153]. Физикальные признаки помимо желтухи: гепатомегалия (отмечается у 20-50%), пальпируемый желчный пузырь (у 23-44% больных с механической желтухой), пальпируемая опухоль, асцит [42, 44, 61, 67, 126, 174]. Ряд осложнений: холемическое кровотечение, внутреннее кровотечение в двенадцатиперстную кишку из распадающейся опухоли головки поджелудочной железы, сахарный диабет, панкреатит, мигрирующие тромбофлебиты [42, 107, 149] - в разной степени ухудшают течение заболевания. Принято считать, что продолжительность периода от первых минимальных клинических проявлений болезни до развития механической желтухи или развернутой клинической картины заболевания проходит от 1.5 до 5 месяцев [43, 61, 100, 153]. Продолжительность жизни не получавшего лечения больного после появления первых клинических проявлений при раке головки поджелудочной железы - 4-6 месяцев, при раке тела и хвоста поджелудочной железы - 9-11 месяцев [42, 175, 178].

**Диагностика.** Скрининг рака поджелудочной железы не разработан. Клинико-анамнестические, лабораторные данные позволяют заподозрить рак поджелудочной железы и послужить поводом для обследования больного. Практическое значение имеют радиоиммунохимические тесты сыворотки крови на 2 антигена: СА 19-9, РЭА. Указанные тесты не дают перекрестной реакции. СА19-9 - гликопротеид, по структуре напоминающий муцин. Значения до 37 Е/л считаются нормальными. Средняя чувствительность маркера при раке поджелудочной железы составляет 80%. Значения СА19-9 коррелируют с распространением опухоли: более высокая концентрация маркера у лиц с распространенным раком поджелудочной железы. Имеется зависимость от степени дифференцировки опухоли - высокодифференцированным опухолям соответствуют большие значения СА19-9. Специфичность маркера ограничена из-за повышенных показателей (более 40 Е/л) у 90% больных острым холангитом, у 40% больных острым панкреатитом, у 10% больных хроническим рецидивирующим панкреатитом, у 10% лиц с синдромом холестаза вне зависимости от вызвавшей его причины. Повышение концентрации маркера отмечается при раке других локализаций: рак желчного пузыря, желчных протоков, желудка, толстой кишки, гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак. Комбинирование СА19-9 с УЗТ (ультразвуковая томография) повышает чувствительность теста [82, 118, 154, 166, 174]. РЭА - раковоэмбриональный антиген. Гликопротеид. У взрослых содержится в сыворотке крови до 2.5 нг/мл (мкг/л) — у некурящих и немного выше у курильщиков. Уровень больше 5 нг/мл может свидетельствовать о раке. Чувствительность маркера при раке поджелудочной железы 46-90%. Значения РЭА коррелируют с распространенностью и степенью дифференцировки опухоли - концентрация в сыворотке выше при распространенном опухолевом поражении и более дифференцированной опухоли. Специфичность маркера при раке поджелудочной железы ограничена из-за положительных значений теста при ряде неопухолевых заболеваний (гепатит, цирроз печени, эмфизема легких, пневмония, терминальный илеит, панкреатит); доброкачественных опухолях (полипы толстой кишки), злокачественных опухолях других локализаций (рак толстой кишки, желудка, молочной железы, легкого) [9, 27, 44, 174].

Невысокая специфичность маркеров обуславливает их роль как метода мониторинга за больными раком поджелудочной железы, у которых ранее, до лечения, отмечались положительные иммунохимические тесты на СА 19-9 и РЭА [27, 28, 118, 166, 174].

Отмечено снижение соотношения концентраций тестостерона и дегидротестостерона в сыворотке крови ниже 5 у 70% больных раком поджелудочной железы. В норме это соотношение равно 10. При невысокой чувствительности отмечена более высокая специфичность данного теста по сравнению с другими [142, 150, 174]. Роль других иммунохимических и биохимических тестов (ПОА — панкреатический онкофетальный антиген, АФП - альфа фетальный протеин, амилаза, трипсин, эластаза, ферритин) в диагностике и мониторинге рака поджелудочной железы продолжает изучаться [4, 38].

В основе дооперационной диагностики рака поджелудочной железы лежат **инструментальные** методы исследования: УЗТ (ультразвуковая томография), РКТ (рентгеновская компьютерная томография), ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) АГ (ангиография), ЧЧХСиХГ (чрескожная чреспеченочная холангиостомия и холангиография), ПЦБ (пункционная цитобиопсия), лапароскопия (ЛС).

Ультразвуковая томография, являясь безвредным для больного методом лучевой диагностики, позволяет выявить опухоль в поджелудочной железе, если ее размеры не менее 1.5 см, указать пораженный отдел поджелудочной железы, визуализировать главный панкреатический проток, внутри- и внепеченочные желчные протоки. Указать размеры расширенных желчных протоков вне печени и внутри печени, уровень блока, наличие очагов (метастазов?) в печени, если их размеры не меньше 1.0 см; наличие увеличенных лимфоузлов: выявить даже небольшое количество жидкости в свободной брюшной полости. УЗТ не позволяет в большинстве случаев судить о непосредственной инвазии опухоли в прилежащие к поджелудочной железе структуры. То есть, чувствительность метода в оценке резектабельности низкая - 20-50%. УЗТ не позволяет высказаться о природе и морфологической структуре опухоли поджелудочной железы. Кроме того, газ в кишечнике, наличие выраженного подкожного и внутрибрюшного жира существенно ограничивают

диагностические возможности метода [52, 63, 92, 142, 155, 163, 176, 179]. Более достоверные данные о местном распространении рака поджелудочной железы, в частности инвазии верхнем брыжеечной и (или) воротной вены, печеночной артерии, метастазах в забрюшинные лимфоузлы. могут быть получены при использовании эндоскопической ультразвуковой сонографии - при введении датчика во время лапароскопии или с дуоденоскопом во время дуоденоскопии. Или при исследовании методом ультразвукового цветного доплеровского картирования. В последнем случае информативность ультразвуковой диагностики в оценке местной распространенности (т.е. оценке резектабельности) выше, чем при РКТ или лапароскопии [52, 84, 93, 113, 146, 156].

Возможности РКТ близки обычной УЗТ, хотя предполагается, что метод обладает несколько большей информативностью в установлении распространенности процесса на окружающие органы и структуры. В решении этой диагностической задачи информативность РКТ оценивается по-разному: 35-88% [53, 83, 176, 178].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Метод высоко информативен в установлении опухолевой природы изменений поджелудочной железы и локализации поражения, позволяет морфологически подтвердить диагноз — биопсия инфильтрированной стенки двенадцатиперстной кишки, взятие желчи и панкреатического секрета на цитологическое и иммуноцитохимическое исследование. Типичным для опухолей головки поджелудочной железы является обнаружение дилатации главного панкреатического и общего желчного протоков со стенозом их в области ампулы большого дуоденального сосочка. При этом протяженность стеноза главного панкреатического протока при раке поджелудочной железы, как правило, более 10 мм, имеется его деформация и нарушение структуры (узурация), чего не наблюдается при хроническом панкреатите и доброкачественных образованиях поджелудочной железы. ЭРХПГ неинформативна в установлении распространенности поражения вне поджелудочной железы [37, 64, 102, 142, 174, 175, 179].

Ангиографическое исследование: целиакография, возвратная мезентерикопортография - рентгеноэндоваскулярные методики, пока незаменимы в решении важнейшей диагностической задачи - установление вовлеченности крупных сосудов. Принято считать, что полная обструкция или узурация стенок хотя бы одного из таких сосудов, как общая печеночная артерия, верхняя брыжеечная вена, воротная вена, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия свидетельствует о запущенности процесса при раке поджелудочной железы и исключает радикальную операцию. То есть, ангиографическому методу отводится роль установления нерезектабельности процесса на дооперационном этапе. В то же время деформация (сдавнение, оттеснение) указанных сосудов не означает прорастание их опухолью. Достаточно часто определяемая деформация и узурация гастродуоденальной артерии, особенно в ее начальном отделе, - косвенный признак нерезектабельности, не всегда свидетельствует о распространении опухоли на воротную вену [128, 142, 175, 178]. Приблизительно в 15% случаев, когда ангиография указывает на вовлеченность прилежащих сосудов, удается выполнить радикальную операцию. И, наоборот, у 30% больных раком поджелудочной железы, оцененных методом ангиографии как резектабельные, выполнить радикальную операцию не удастся из-за местного распространения процесса. Следовательно, метод не может считаться абсолютно достоверным в оценке резектабельности [131, 181]. Ангиографическому методу отводится роль уточнения сосудистой архитектуры данной области и выявления сосудистых вариантов (20-30%) [53, 75, 128, 129].

Прямая холангиография, выполняемая при чрескожной чреспеченочной холангиостомии по поводу механической желтухи, является высокоинформативным методом дооперационной диагностики. Метод наиболее информативен в определении уровня блока желчевыводящих путей, установлении опухолевой природы стеноза, его протяженности. Позволяет взять материал через холангиостому на морфологическое и бактериологическое исследования [12, 17, 21, 22].

Пункционная цитобиопсия, выполняемая в дооперационном периоде под контролем УЗТ или РКТ, решает единственную диагностическую задачу - морфологическая верификация изменений в поджелудочной железе. Метод безопасный для больного. Подтвердить рак поджелудочной железы данным методом удастся у 57—96% больных [30, 31, 174, 175]. Наряду с традиционными мето-

дами цитологической диагностики (световая микроскопия окрашенных препаратов) используются иммуноцитохимические методы [66, 169]. Пункционная цитобиопсия выполняется у больных с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы, а также у лиц, которым планируется неоадьювантная химиолучевая терапия. Там, где выполняются операции на поджелудочной железе с низкой летальностью и не получены данные за нерезектабельность процесса, пункционной цитобиопсией для морфологического подтверждения диагноза можно пренебречь [45, 144, 145, 164, 171, 175].

Лапароскопия. Метод позволяет визуализировать мелкие метастазы по брюшине и в печени, выявить ограниченную инфильтрацию брыжейки поперечной ободочной кишки, желудка. Возможно взять материал, в том числе асцитическую жидкость, на морфологическое исследование. Диагностическая ценность метода возрастает, если метод комбинируется с ультразвуковым исследованием — эндоскопическая ультразвуковая сонография. В целом значение метода в диагностике рака поджелудочной железы невелико [68, 130, 176, 177].

**Диагностический алгоритм, применяемый в ОНЦ РАМН** при подозрении на опухолевое поражение поджелудочной железы. Обследование начинается с диагностического комплекса: УЗТ (РКТ) + ПЦБ + иммунохимические тесты (СА 19-9, РЭА). Данный диагностический комплекс в большинстве случаев точно указывает локализацию поражения в поджелудочной железе, наличие или отсутствие метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, асцита; подтверждает механический характер желтухи (степень расширения желчных протоков); обеспечивает морфологическую верификацию поражения. Диагностическая информация, получаемая при УЗТ или РКТ на данном этапе равнозначна, поэтому не обязательно использовать оба метода. При наличии механической желтухи от ПЦБ (пункционной цитобиопсии) и исследования крови на СА 19-9 можно воздержаться, т.к. в дальнейшем при разрешении механической желтухи методом ЧЧХС (чрескожной чреспеченочной холангиостомии) биопсия будет взята через холангиостому, а реакция на СА19-9 в условиях желчной гипертензии может оказаться ложноположительной. В отсутствие механической желтухи применение данного комплекса полностью оправдано. Далее, когда объективно подтверждено расширение желчных протоков, производится ЧЧХС и холангиография. Метод обеспечивает желчную декомпрессию, уточняет проксимальную границу стеноза билиарной системы, позволяет довольно точно высказаться о природе стеноза (опухоль, рубцовая стриктура, конкремент), обеспечивает морфологическое подтверждение диагноза. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия и холангиография осуществляются одновременно с ангиографией (АГ). Ангиография (целиакография, возвратная мезентерикопортография) уточняет варианты сосудистой архитектуры, выявляет вовлеченность в опухолевый процесс соответствующих сосудов. Метод пока незаменим для диагностики неудалимых опухолей поджелудочной железы по местному распространению. Применение метода при наличии метастазов в печени и асцита нецелесообразно. В ряде случаев, когда природа изменений в поджелудочной железе вызывает сомнения, несмотря на выполненные ПЦБ, АГ, прямую холангиографию, производится ЭРХПГ. ЭРХПГ - ценный метод уточняющей диагностики. Позволяет с высокой точностью высказаться о природе изменений в поджелудочной железе. Чаще всего к методу приходится прибегать для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Острый панкреатит как осложнение данного метода встречается крайне редко. Осуществление настоящего диагностического алгоритма позволяет в большинстве случаев ответить на вопрос: удалима ли опухоль поджелудочной железы?

**Цель желчеотведения.** Купирование печеночно-почечной недостаточности, нормализация свертывающей системы крови, уменьшение эндотоксемии, нормализация иммуно-биологического состояния больного [47, 94].

Называется разный уровень общего билирубина, выше которого выполнение радикальной операции достоверно сопровождается повышенной частотой осложнений и летальности. Самый высокий из них 170 мкмоль/л [47, 76, 96, 143]. Среди всех больных раком поджелудочной железы, перенесших желчеотводящие вмешательства, только 20% рассматриваются как реальные кандидаты на радикальную операцию [46].

Методы желчеотведения. Существует 3 основных метода желчеотведения при механической желтухе, обусловленной опухолью головки поджелудочной железы:

- 1) Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (и эндопротезирование протоков);
- 2) Эндоскопическое ретроградное дренирование и эндопротезирование протоков;
- 3) Хирургическое формирование обходных билиодигестивных анастомозов.

**Чрескожная чреспеченочная холангиостомия.** Преимущества метода перед другими желчеотводящими вмешательствами: может быть выполнен большему числу больных раком поджелудочной железы, включая больных со значительным по протяженности поражением внепеченочных протоков и с метастазами в ворота печени [10, 13, 22, 33]; сопровождается меньшим числом ранних осложнений (16—20%) и летальных исходов (1—6.7%) по сравнению с хирургическим методом желчеотведения [13, 103, 159]; во время реконструктивного этапа радикальной операции облегчает формирование гепатикоюноанастомоза и играет роль разгрузочного дренажа в ближайшем послеоперационном периоде [33]. Недостатки метода: ЧЧХС связана с возможностью кровотечения из печени, что в условиях печеночной недостаточности и холемии крайне опасно; если не удастся провести катетер через место стеноза в двенадцатиперстную кишку, приходится ограничиться наружным дренированием желчных протоков, что удлиняет время нормализации клинико-биохимических показателей больного до 8 недель [33]; выше частота холангита в позднем периоде (28%) по сравнению с билиодигестивными анастомозами [178].

**Эндоскопическое ретроградное дренирование и эндопротезирование общего желчного протока.** Преимущества метода: метод сопряжен с малой частотой ранних осложнений (не более 8%) и практическим отсутствием летальных исходов [95, 102, 103, 119, 157, 159]; обеспечивает весьма быструю нормализацию клинико-лабораторных показателей (4-6 недель). Недостатки: ограниченное применение метода при опухолевой инфильтрации желчных протоков в проксимальном направлении и вообще проксимальных стенозах; высокая частота поздних осложнений: холангит, рецидив желтухи (23-28%) [54, 65, 114, 120, 132, 158, 178].

**Хирургическое формирование билиодигестивных анастомозов.** Преимущества: информация о природе изменений в поджелудочной железе (включая данные интраоперационной биопсии), распространении рака, полученная во время ревизии, является весьма ценной; быстрое купирование механической желтухи; сравнительно редки осложнения позднего периода. Недостатки: имеет место высокий уровень ранних осложнений (20-48%) и летальности (2.5-20%) [120, 158, 174, 178]; применение метода ограничено, а порой и невозможно при опухолевом стенозе проксимального отдела гепатикохоледоха и места слияния печеночных протоков.

Хирургическое формирование билиодигестивных анастомозов (холецистоюно-, холедохоюно-, гепатикоюноанастомоз) в связи с механической желтухой оправдано среди больных, у которых прогнозируемое время жизни 6 и более месяцев. Нехирургические методы дренирования билиарного тракта более оправданы для больных с коротким прогнозируемым временем жизни, менее 6 месяцев [172]. У 15—17% больных раком головки поджелудочной железы развивается высокая кишечная непроходимость, из-за стеноза на уровне двенадцатиперстной кишки, что оправдывает формирование помимо билиодигестивного и желудочно-тощекишечного анастомоза [158, 165, 178, 184]. Применение того или иного метода желчеотведения не приводит к различиям в частоте и характере осложнений после выполненных впоследствии радикальных операций [115, 121].

**Хирургическое и комбинированное лечение.** Только своевременно выполненное удаление раковой опухоли поджелудочной железы может более или менее существенно продлить жизнь больного. Применяемые радикальные операции:

**гастропанкреатодуоденальная резекция (субтотальная панкреатикодуоденэктомия, операция Whipple);**

**панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия);**

**дистальные комбинированные резекции поджелудочной железы;**

**расширенная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия (расширенная панкреатэктомия, региональная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия).**

Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР). Показание к операции: рак поджелудочной железы с локализацией опухоли в пределах головки поджелудочной железы или распространение опухоли головки поджелудочной железы на общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку. Стандартная ГПДР включает: холецистэктомию, резекцию холедоха, резекцию дистального отдела желудка (30-40% органа) с прилежащим малым и правой частью большого сальника, удаление головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, лимфатических узлов супрапилорических, инфрапилорических, передних панкреатодуоденальных, задних панкреатодуоденальных, лимфоузлов гепатодуоденальной связки, лимфоузлов по ходу общей печеночной артерии [2, 3, 14, 23, 46, 56, 62, 92, 97]. Мобилизация панкреатодуоденального комплекса помимо подготовки его к удалению позволяет более полно судить о местном распространении опухолевого процесса — инфильтрации верхней брыжеечной вены, воротной вены, печеночной артерии, поражении задних панкреатодуоденальных лимфоузлов. Рассечение париетальной брюшины вдоль вертикального отдела, выделение нижней флексуры двенадцатиперстной кишки позволяет отделить панкреатодуоденальный комплекс от фасциального футляра нижней полой вены, сделать его более подвижным. Это дает возможность судить о состоянии задних панкреатодуоденальных лимфоузлов, крючковидного отростка. При поражении крючковидного отростка инфильтрация стенок верхней брыжеечной вены вполне вероятна [2, 3, 24, 37]. Формирование туннеля между поджелудочной железой и верхней брыжеечной веной решает 2 задачи: позволяет судить о состоянии передней стенки верхней брыжеечной вены (но не исключает инфильтрацию правой и задней стенок); частично обеспечивает мобилизацию панкреатодуоденального комплекса. Формирование туннеля иногда сопровождается повреждением стенки верхней брыжеечной вены или, что чаще — отрывом мелких венозных ветвей, впадающих в верхнюю брыжеечную вену на уровне поджелудочной железы. При пересеченной поджелудочной железе гемостаз бывает затруднен. Это заставляет оставлять этот этап на конец мобилизации [3, 5, 14, 39]. Пересечение поджелудочной железы осуществляется на границе головки и тела. Пересечение поджелудочной железы на уровне головки вблизи опухоли — ущерб радикализму операции. Смещение линии резекции в сторону хвоста поджелудочной железы может привести к нарушению кровообращения в культе поджелудочной железы [14]. Реконструктивный этап операции подразумевает множество вариантов анастомозов. Ушивание культи поджелудочной железы наглухо с предварительной пломбировкой или без пломбировки панкреатического протока — порочный метод, не предотвращает развитие деструктивных форм панкреатита в культе поджелудочной железы. В настоящее время оставлен большинством хирургов. Равно часто применяется как последовательное формирование анастомозов с начальным отделом тощей кишки, так и разобщение анастомозов — гастроеюноанастомоз с начальным отделом тощей кишки, гепатикоюно- и панкреатикоюноанастомоз сформируются на изолированной петле тощей кишки [3, 14, 32, 46]. Возможны и другие варианты, например, формирование гепатикоюноанастомоза, панкреатикоюноанастомоза и гастроеюноанастомоза с тремя петлями тощей кишки, соединенными друг с другом одним клапаным изоперистальтическим анастомозом [18]. Формирование гепатикоюноанастомоза не представляет особых трудностей. Просвет гепатикохоледоха у лиц, перенесших механическую желтуху, достаточно большой. Анастомоз однорядный (или двухрядный) формируется отдельными узловыми или непрерывным швом. Используется синтетический медленно рассасывающийся (викрил, даксон, максон) или нерассасывающийся (пролен, полисорб) шовный материал № 4/0 на атравматичной игле [6, 16, 24, 25, 101]. Больные, у которых не было механической желтухи, — проток диаметром 4—5 мм. Но и в этом случае формирование билиодигестивного анастомоза, как правило, не требует увеличительной оптики. Возможно, продольное рассечение гепатикохоледоха на протяжении 2-3 мм, это увеличивает его просвет и облегчает формирование анастомоза. Или формирование анастомоза на "потерянном" дренаже [14, 101]. Используются два метода наружного дренирования гепатикоюноанастомоза: наружная чрескожная чреспеченочная холангиостома или тонкий дренаж от места слияния печеночных протоков через гепатикоюноанастомоз, выведенный наружу через микроюностому [14, 101]. Использование указанных методов дренирования облегчает формирование анастомозов и предохраняет от неизбежной кратковременной желчной гипертензии в ближайшие 2 дня после операции. Панкреатико-

тощекишечное соустье — наиболее трудный этап реконструкции. От техники выполнения панкреатикоюноанастомоза во многом зависит послеоперационное течение. Для формирования анастомоза лучше использовать тощую кишку, хотя правомочно использование культи желудка [36,108]. Анастомоз может быть сформирован "конец в бок", "конец в конец". Главное — анастомоз должен обеспечить беспрепятственный отток панкреатического секрета в кишку [24, 32]. Для формирования анастомоза используется тот же шовный материал, что и для гепатикоюноанастомоза. Предпочтительный диаметр нити 4/0, 5/0. Герметизм анастомоза должен быть достигнут минимальным количеством швов [14]. При узком главном панкреатическом протоке, менее 4 мм, формирование анастомоза может быть затруднено. Для его формирования в этом случае используют прецизионную технику [24]. Проток поджелудочной железы вшивается отдельными швами в отверстие в кишке аналогичного диаметра, после чего культя поджелудочной железы укрывается стенкой тощей кишки отдельными швами. Формирование анастомоза может осуществляться на дренаже, при завершении анастомоза дренаж удаляется. Используется и наружное дренирование панкреатического протока через микроюностому [5, 14, 19, 104]. В целях профилактики острого панкреатита, панкреонекроза, несостоятельности панкреатикоюноанастомоза и других послеоперационных осложнений помимо формирования анастомоза, как это было показано выше, используется целый комплекс мер. Введение в панкреатический проток композиционных материалов, включая цитостатики, антибиотики, рентгеноконтрастные вещества [5, 14, 32]; охлаждение культи поджелудочной железы [32]; покрытие культи поджелудочной железы специальными полимерными пленками, содержащими 5-Фторурацил, антибиотики [5]; наружное дренирование панкреатического протока через микроюностому [14, 104]; использование специального фибринового клея, предохраняющего анастомоз [104]; медикаментозное подавление экзокринной активности поджелудочной железы с помощью ингибиторов протеаз, Сандостатина [55]. Известно: опасность развития осложнений со стороны культи поджелудочной железы и панкреатикоюноанастомоза тем выше, чем меньше диаметр панкреатического протока, чем более полноценная в морфо-функциональном отношении поджелудочная железа. Наоборот, чем шире проток и сильнее выражен панкреофиброз, тем вероятность осложнений ниже [3, 14].

Показанием к панкреатэктомии (тотальной панкреатикодуоденэктомии) является мультицентричное поражение поджелудочной железы опухолью, а также распространение рака головки на тело поджелудочной железы. До последнего времени высказывается предложение выполнять данный объем операции при большой, рыхлой поджелудочной железе и малом диаметре главного панкреатического протока даже в тех случаях, когда тело и хвост не поражены опухолью. При выполнении этой операции по поводу рака поджелудочной железы помимо всей поджелудочной железы и того, что подлежит удалению при ГПДР, удаляется селезенка, лимфоузлы вокруг чревного ствола, левой желудочной артерии, по ходу селезеночной артерии. Мобилизация селезенки и хвоста поджелудочной железы не представляет сложностей. Труднее выделить поджелудочную железу от верхней брыжеечной артерии и вены. Селезеночная артерия перевязывается у чревного ствола, селезеночная вена - у места слияния с верхней брыжеечной. Препарат удаляется единым блоком, включая селезенку и лимфатические узлы указанных групп. Реконструктивный этап операции проще, чем при ГПДГ. Формируются только два анастомоза: гепатикоюноанастомоз и гастроеюноанастомоз. Операция является весьма редкой, т.к. распространение опухолевой инфильтрации за пределы поджелудочной железы с поражением печеночной артерии, чревного ствола, верхних брыжеечных сосудов делает ее невыполнимой [14, 61, 98, 173, 175].

Резектабельность при раке головки поджелудочной железы в настоящее время колеблется от 5 до 30%, в большинстве сообщений - 10-20% [53, 85, 153, 174, 178]. Там, где выполняются расширенные операции, резектабельность близка к 30% [86].

Анализ данных опубликованной литературы, собственный опыт свидетельствует, что техника выполнения стандартной ГПДР в настоящее время достигла определенного предела. Особенности мобилизации удаляемого комплекса, формирование анастомозов, особенно панкреатикоюноанастомоза, комплекс хирургических и консервативных мероприятий, направленный на профилактику осложнений со стороны культи поджелудочной железы и панкреатикоюноанас-

томоза, обусловили приемлемые непосредственные результаты ГПДР. Цифры послеоперационной летальности колеблются в пределах: 3.4-11.8% [7, 20, 26, 29, 34, 56, 62, 85, 90, 92, 97, 162, 181, 185]. Есть сообщения об отсутствии операционной летальности вообще среди серии более чем из 100 оперированных больных [69, 164]. Непосредственные результаты радикальных операций по поводу рака поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, дистального отдела холедоха практически не отличаются [46]. Некроз культи поджелудочной железы, наружные панкреатические свищи, эрозивные кровотечения в зоне операции стали сейчас редким явлением послеоперационного периода. Частота несостоятельности панкреатикоюноанастомоза -1.3-23% [5, 8, 35, 61, 69, 133]. Кровотечение в области операции и из острых язв желудочно-кишечного тракта у 6-16% оперированных [35, 97, 134, 167]. Внутрибрюшные абсцессы у 10% оперированных [97, 134]. Острые язвы в желудке и тонкой кишке вблизи желудочнотощекишечного анастомоза у 6-20% больных [35, 134, 173]. Уровень осложнений и летальности после панкреатэктомии (тотальной панкреатикодуоденэктомии) выше, чем после стандартной ГПДР (субтотальной панкреатикодуоденэктомии, несмотря на отсутствие культи поджелудочной железы и панкреатикоюноанастомоза. Летальность при этой операции 17-39% [14, 57, 72]. Поздние осложнения, связанные с перенесенной ГПДР, отмечаются у 30% больных: сахарный диабет - 10%, синдром экскреторной недостаточности поджелудочной железы — у большинства больных [167]. Указанные поздние осложнения максимально выражены у всех, кто перенес панкреатэктомию [173,175].

Улучшение непосредственных результатов стандартной ГПДР по поводу рака головки поджелудочной железы, увеличение числа выполняемых операций во всем мире вызвало определенный оптимизм среди хирургов, занимающихся этой проблемой. Тем не менее, данный оптимизм должен быть очень осторожным, т.е. отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы (в отличие от рака большого дуоденального сосочка, дистального холедоха, двенадцатиперстной кишки) не могут считаться приемлемыми. По данным многих авторов, медиана продолжительности жизни после ГПДР по поводу рака головки поджелудочной железы -10-18 месяцев, а 5-летняя выживаемость 0-8% [57, 85, 92, 122, 123, 132, 139, 160, 178]. Среди 20 больных, перенесших стандартную ГПДР по поводу рака головки поджелудочной железы в ОНЦ РАМН за последние годы, медиана жизни составила 10.5 месяца, 5 лет никто не прожил. Следует отметить, что есть публикации с невероятно блестящими отдаленными результатами хирургического лечения рака головки поджелудочной железы. Сообщаются следующие цифры 5-летней выживаемости больных: 19% [90], 24% [164], 27%. [71], 33% [181], 34.8% [168], и даже 41% [140]. Причина столь отличающихся данных пока не ясна. Думается, что не последнюю роль наряду с отбором больных для хирургического лечения играют объективные трудности морфологической дифференциальной диагностики рака и хронического воспаления поджелудочной железы. Ретроспективный анализ гистологических данных среди "долгожителей" после операций по поводу предполагаемого рака поджелудочной железы был бы уместен.

Неблагоприятные прогностические факторы при раке поджелудочной железы: опухолевая инфильтрация края резецированной поджелудочной железы, метастазы хотя бы в одном удаленном лимфатическом узле, инвазия стенок окружающих крупных сосудов, опухолевая инвазия капсулы поджелудочной железы, низкодифференцированная опухоль [49, 86, 122, 133, 174]. Значительную интраоперационную гемотрансфузию также считают плохим прогностическим признаком, что объясняется иммуносупрессивным эффектом [70,73].

**Причины смерти больных и отдаленный период после стандартной ГПДР.** У подавляющего большинства больных в сроки от 6 месяцев после операции имеет место локорегиональный рецидив заболевания, метастазы в печень, диссеминация опухоли по брюшине. Данные инструментальной прижизненной диагностики и, главным образом, патологоанатомических исследований свидетельствуют, что локорегиональный рецидив одновременно с метастазами в печень имеет место у 78.4-100% больных. Только локорегиональный рецидив без метастазов в печень и отсеков по брюшине выявлен у 8.1% умерших, у 13.5% — только метастазы в печени. У трети умерших были метастазы по брюшине [3, 15, 110, 183].

Дистальная резекция поджелудочной железы по поводу рака — нестандартная, комбинированная и редко выполняемая операция. Показана при наличии опухоли в пределах тела и хвоста поджелудочной железы. Операция может быть выполнена и при большем распространении рака поджелудочной железы, когда помимо резекции поджелудочной железы, удаления селезенки и прилежащих к поджелудочной железе лимфатических узлов приходится резецировать окружающие органы. Резектабельность не превышает 12% больных. Осложнения развиваются у 22-27%, летальность 2—7%. Медиана продолжительности жизни после операции 13 месяцев, 5-летняя выживаемость 0-8% [77, 111,112]. В ОНЦ РАМН из 9 больных, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы по поводу рака, у 2 выполнены обширные комбинированные операции с резекцией желудка, толстой кишки, удалением почки, левого надпочечника, резекцией диафрагмы. Осложнения развились у 22% больных, умерших не было. Медиана продолжительности жизни после операции 9.5 месяца. Рецидив заболевания имел место у всех прослеженных больных.

В последние годы, чтобы улучшить пищеварительный статус больных, выполняются привратниксохраняющие панкреатикодуоденэктомии. При удовлетворительных непосредственных результатах отдаленные результаты этих операций при раке поджелудочной железы оцениваются противоречиво [151, 168, 106, 117].

**Таким образом, хирургическое лечение рака поджелудочной железы в настоящее время характеризуется низкой резектабельностью, приемлемыми ближайшими и неудовлетворительными отдаленными результатами.**

Попытка улучшить отдаленные результаты осуществляется в двух направлениях. Первое - увеличение объема операции; второе - применение комбинированного лечения.

Попытки продлить жизнь больных раком поджелудочной железы путем расширенных ("сверхрадикальных") операций осуществляются уже 40 лет [74, 87, 105, 124]. **Расширенная субтотальная (тотальная) панкреатикодуоденэктомия (региональная субтотальная (тотальная) панкреатэктомия)** подразумевает: помимо гастропанкреатодуоденального комплекса и перипанкреатических групп лимфатических узлов обязательное удаление забрюшинных лимфоузлов и лимфатических сосудов, окруженных жировой клетчаткой от аортального отверстия диафрагмы вверху до уровня нижней брыжеечной артерии внизу. Правая граница забрюшинной лимфодиссекции - ворота правой почки, левая граница - на 2 см левее от левого края аорты при расширенной субтотальной панкреатикодуоденэктомии и ворота левой почки при расширенной тотальной панкреатикодуоденэктомии. При этом, в случае их поражения, могут быть резецированы с последующей пластикой печеночная артерия, верхние брыжеечные сосуды, воротная вена. Средняя толстокишечная артерия при этом перевязывается в начальном отделе, поперечная ободочная кишка резецируется, в случае ее трофических изменений. Таким образом, помимо лимфоузлов, удаляемых во время стандартной операции, удаляются лимфоузлы брыжеечных сосудов, по ходу правых и средних толстокишечных сосудов, лимфоузлы ножки и ворот правой почки, ножки и ворот левой почки, лимфоузлы вокруг чревного ствола, параортальные лимфоузлы, лимфоузлы аортокавальной зоны [109,162].

Последние публикации демонстрируют приемлемые результаты подобных операций. Так, отдельные японские авторы сообщают об уровне летальности 6-8% [109, 162] и даже 4.8% [108]. Среди осложнений одно осложнение является специфическим и всегда приводит к смерти - острый тромбоз резецированных брыжеечных сосудов [160]. Выживаемость в течение 5 лет 15-26% [108, 109]. Ishicava O. (1996) отмечает: при размерах опухоли меньше 4 см и отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы 3-летняя выживаемость близка 50%. Среди переживших 3 года 28% — это больные с опухолевой инвазией стенки верхней брыжеечной или воротной вены. Указанные сосуды были резецированы во время операции [108]. Следует указать на данные, иначе оценивающие результаты расширенных операций, сопровождающихся резекцией сосудов. Так, летальность при таких операциях 15% [49], 17% [106], 21% [86]. Allema J.H. с соавт. (1994) сообщают следующие данные: медиана продолжительности жизни после операций 7 месяцев, 2 года живут только 19% больных, 3 года никто не живет. Такие же отдаленные результаты авторами обнаружены среди больных, у которых имела место опухолевая инвазия верхней брыжеечной или воротной вены, но при этом удалось сделать стандартную ГПДР, без резекции

указанных сосудов и без какого-либо дополнительного противоопухолевого воздействия [49]. На малое влияние на прогноз резекции сосудов при их опухолевой инфильтрации указывают и другие авторы. Сообщается о высокой послеоперационной летальности при медиане жизни 6-8 месяцев, что достоверно не отличается от медианы выживаемости после обходных анастомозов [86, 120, 122]. Следует отметить, что макроскопическое подозрение на опухолевую инфильтрацию стенок сосудов подтверждается микроскопически у 75-100% больных раком поджелудочной железы [109]. Наконец, всеми подчеркивается низкое "качество" жизни больных после расширенных панкреатикодуоденэктомий: продолжительность пребывания в стационаре после операции в среднем 2.5 месяца, стойкая диарея в течение 4 месяцев у подавляющего большинства и в течение 1 года у 21% больных. Диарея обусловлена денервацией кишечника во время операции [108, 162].

Неоднозначно оцениваемая роль только хирургического лечения в принципе удалимого по местному распространению рака поджелудочной железы побудила искать решение этой задачи на пути комбинирования хирургического и других методов лечения, в частности, лучевого и химиотерапевтического.

Примеры ряда схем **комбинированного лечения** в общем виде, применяемые в настоящее время при лечении резектабельного рака поджелудочной железы.

В случае морфологического подтверждения диагноза лечение начинается с дистанционного облучения опухоли и зон регионарного метастазирования, после чего проводится курс системной химиотерапии 5-Фторурацилом или Гемцитабином. Через 4 недели, при отсутствии данных за нерезектабельность опухоли, выполняется радикальная операция. В случае, если опухоль поджелудочной железы не удастся верифицировать морфологически до лечения, то комбинированное лечение начинается с операции - опухоль удаляется, после чего проводится химиолучевое лечение.

Другая схема предполагает выполнение радикальной операции на 1 этапе, после чего осуществляется курс "агрессивной" лучевой терапии на ложе удаленного панкреатодуоденального комплекса в суммарной очаговой дозе 50 Гр, на зоны регионарного метастазирования 50 Гр, на печень 27 Гр. После восстановления больного — несколько курсов системной химиотерапии 5-Фторурацилом с Лейковорином.

Или, например, лечение начинается с интенсивно-концентрированного курса дистанционной лучевой терапии, если при обследовании не находят инвазии в крупные сосуды или метастазы в регионарные лимфоузлы. Операция, во время которой осуществляется облучение опухоли и зон регионарного метастазирования, удаление опухоли. Причем, если выясняется местное распространение опухоли, то расширенная операция не выполняется; лечение ограничивается интраоперационным облучением быстрыми электронами и системной химиотерапией в послеоперационном периоде.

Еще одна схема комбинированного лечения: при морфологическом подтверждении диагноза проводится пролонгированный курс лучевой терапии с одновременным проведением системной химиотерапии. Далее, после восстановления больного, операция с интраоперационным облучением и удаление опухоли. Если до лечения диагноз морфологически не подтвержден, то лечение начинается с радикальной операции и интраоперационного облучения, а после операции проводится химиолучевое лечение [58].

Любопытна другая схема лечения: дистанционное облучение до СОД 50 Гр. Далее системная химиотерапия 5-Фторурацилом в дозе 300 мг/м в течение 5 дней еженедельно и Цисплатин 20 мг/м в день в течение 4 дней в 1-ю и 5-ю недели курса. После клинико-лабораторного восстановления больного радикальная операция. Если опухоль нерезектабельна, то дополнительное дистанционное облучение после операции в дозе 15 Гр [180].

Публикуются предварительные данные об отдаленных результатах комбинированного лечения. Применение радикальной операции плюс интраоперационное лучевое лечение быстрыми электронами в дозе 20 Гр привело к увеличению безрецидивного периода до 20 месяцев [161]. Радикальная операция (стандартная ГПДР) с последующей внутриартериальной инфузией в печеночную артерию 5-Фторурацила в течение 4 суток, пролонгированная лучевая терапия до СОД 48 Гр обусловили 47% 3-летнюю выживаемость при раке поджелудочной железы [185]. Применение

после ГПДР дистанционной лучевой терапии в СОД 54 Гр и в последующем лечение 5-Фторурацилом привели, по мнению авторов, к медиане продолжительности жизни после окончания лечения 22.8 месяца [88]. Заслуживает внимание такая схема комбинированного лечения: расширенная панкреатодуоденэктомия, во время операции, до удаления опухоли, интраоперационное облучение до СОД 30 Гр. После удаления - однократное струйное введение в печеночную артерию или воротную вену 10 мг Митомидина-С. Сообщается о безрецидивном течении в период до 1 года у 86% больных [141].

Общие особенности, характерные для комбинированного лечения больных раком поджелудочной железы. Ведущим методом лечения является хирургический. Химиолучевое лечение не должно приводить к ухудшению непосредственных результатов хирургического удаления опухоли. Из двух дополнительных методов лечения лучевому воздействию отводится приоритетная роль, поэтому лекарственная противоопухолевая терапия не должна лимитировать применение лучевой терапии.

### **Выводы**

1. Отсутствие скрининга рака поджелудочной железы, используемая инструментальная диагностика не в состоянии в настоящее время обеспечить выявление рака поджелудочной железы у большинства больных на ранней стадии.

2. Не существует универсального метода билиарной декомпрессии.

3. Возможности стандартных радикальных операций как метода лечения нераспространенного и местнораспространенного рака поджелудочной железы ограничены.

4. Решение проблемы лечения резектабельного рака поджелудочной железы видится на пути комбинирования стандартных и расширенных операций с лучевым и химиотерапевтическим лечением.

### **Список литературы**

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ. М., 1993. 299 с.
2. Атлас онкологических операций / Под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. М.: Медицина, 1987. С.431-451.
3. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 272 с.
4. Батов С.В., Вараксин В.В., Репина Л.Д., Емельянов С.А., Искандеров В.Э., Примушко С.Г. Ферритин, как маркер в диагностике онкологических заболеваний // Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ 3-6 декабря, 1996. С. 225.
5. Буянов В.М., Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Русанов В.П. Техника панкреатодуоденальной резекции и интраоперационная профилактика острого панкреатита // Хирургия. 1996. № 2. С. 5-7.
6. Буянов В.М., Егиев В.Н., Абулов С.Э., Егоров В.И. Однорядный непрерывный шов при операциях в гастропанкреатодуоденальной зоне // Сборник трудов конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны". М., 1995. С. 93-95.
7. Блажитко Е.М., Добров С.Д., Толстых Г.Н., Митин В.А. Опыт панкреатодуоденальных резекций // Первый Московский международный конгресс хирургов. Москва, 1995. Сборник материалов. С. 276-277.
8. Блажитко Е.М., Толстых Г.Н., Добров С.Д. Анализ причин летальности и осложнений при панкреатодуоденальных резекциях. Хирургическое лечение при опухолях пищеварительного тракта. Новосибирск, 1996. С. 75-77.
9. Глушков А.Н., Аносова Т.П., Аносов М.П., Небесная Н.Г., Железнова Л.Я. Комплексная оценка раково-эмбрионального антигена и антител к химическим канцерогенам у больных раком молочной железы // Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ. М., часть 1, 1996. С. 144.
10. Гаврилин А.В., Саидов С.С. Чрескожные декомпрессивные вмешательства в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза // Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ. М., 1996. С. 332-333.
11. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г.

12. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Гусев Л.И. Рентгеноэндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. Т. 1. С. 84-85.
13. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И. Рентгеноэндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой // *Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ*. Москва, 1996. С. 336.
14. Данилов М.В., Помелов В.С., Вишневский В.А., Буриев И.М., Вихорев А.В., Казанчян П.О., Саввина Т.В. Методика панкреатодуоденальной резекции и тотальной дуоденопанкреатэктомии // *Хирургия*. 1990. № 10. С. 94-108.
15. Другова Т.А. Вопросы течения процесса и непосредственные причины смерти при раке поджелудочной железы (анализ секционного материала). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1971. 21 с.
16. Егив В.Н. Применение нити "Polysorb" (USSC) в хирургии билиопанкреатодуоденальной зоны // *Сборник трудов международной конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны"*. Москва, 1995. С. 75-76.
17. Иванов С.В., Охотников О.И., Калабухов А.С., Чухраев А.М. Диагностика механической желтухи опухолевой этиологии // *Первый Московский международный конгресс хирургов*. Москва, 1995. С. 317-318.
18. Ионин В.П. Вариант реконструкции желудочно-кишечного тракта после выполнения панкреатодуоденальной резекции // *Сборник трудов конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны"*. Москва, 1995. С. 98-99.
19. Касумьян С.А., Бескосный А.А., Барсуков А.А., Шитов А.Н., Алибегов Р.А. Модернизация хирургического лечения рака гепатопанкреатодуоденальной зоны // *Сборник трудов конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны"*. Москва, 1995. С. 93-95.
20. Касумьян С.А., Алибегов Р.А., Бескосный А.А., Некрасов А. К., Покусаев Б.Л. Панкреатогастродуоденальная резекция при раке головки поджелудочной железы // *Материалы I съезда онкологов стран СНГ*. Москва, 1996. С. 337-338.
21. Колядин С.Г. Чрескожные чреспеченочные рентгеноэндобилиарные вмешательства при опухолях гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1991. 24 с.
22. Крендаль А.П. Современные методы инструментальной диагностики механической желтухи // *Первый Московский международный конгресс хирургов*. Москва, 1995. С. 300-301.
23. Лапкин К.В., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. Учебное пособие. М.: Изд-во УДН, 1991. С. 98-103.
24. Лапкин К.В., Базилевич Ф.В., Малярчук В.И., Удотов О.А., Русанов В.П., Антонов В.В. Прецизионная техника панкреатодуоденальной резекции // *Хирургия*. 1991. №2. С. 104-109.
25. Лапкин К.В., Титова Г.П., Малярчук В.И., Русанов В.П., Морозова С.В. Выбор шовного материала в прецизионной хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны // *Сборник трудов конференции "Новые технологии и диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны"*. Москва, 1995. С. 104-106.
26. Лапкин К.В., Малярчук В.И., Иванов В.А., Русанов В.П., Климов А.Е. Основные направления и снижения риска при хирургическом лечении билиопанкреатодуоденального рака // *Первый Московский международный конгресс хирургов*. Москва, 1995. С. 264-266.
27. Окулов В.Б. Выявление опухолевых маркеров в крови и других биологических жидкостях. *Общая онкология: руководство для врачей* / Под ред. Н.П. Напалкова. Л.: Медицина, 1989. С. 425-427.
28. Ожерельев А.С., Самойленко В.М., Иванов П.К., Комаров И.Г. Клиническая оценка теста на карбогидратный антиген (СА 19-9) при опухолях пищеварительного тракта. Опухоли желудочно-кишечного тракта // *Сборник научных трудов*. Выпуск IV. Под ред. проф. А.А. Климсикова и В.И. Кныша. М., 1986. С. 55-58.

29. Оноприев В.И., Мануйлов А.М., Рогаль М.Л., Замулин Ю.Г., Пахилина А.Н., Четвериков В.В. Радиальное лечение периапулярного рака, осложненного механической желтухой // Первый Московский международный конгресс хирургов. Москва, 1995. С. 263-264.
30. Патютко Ю.И., Борисов А.П., Котельников А.Г., Чистякова О.В. Диагностические возможности пункционной биопсии при заболеваниях поджелудочной железы. Хирургия хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы // Материалы международной конференции. Москва, 1993. С. 57.
31. Патютко Ю.И., Борисов А.П., Котельников А.Г., Чистякова О.В., Панахов Д.М., Ибрагимов С.С. Диагностические трудности и возможности их решения при опухолях печени и поджелудочной железы // Материалы конференции и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко "Возможности и перспективы диагностики и лечения в клинической практике". Москва, 1992. С. 231-232.
32. Патютко Ю.И., Игнатюк В.Г., Лагошный А.Т., Богов Р.К., Долгушин Б.И. Пути улучшения результатов гастропанкреатодуоденальных резекций по поводу опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны // Хирургия. 1995. № 3. С. 26-29.
33. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургическое лечение больных опухолями билиопанкреато-дуоденальной зоны, осложненными механической желтухой // Первый Московский международный конгресс хирургов. Москва, 1995. С. 270-272.
34. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Рак поджелудочной железы и периапулярной зоны: непосредственные результаты радикального хирургического лечения // Материалы конференции "Хирургическое лечение при опухолях пищеварительного тракта". Новосибирск, 1996. С. 72-73.
35. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В. Результаты гастропанкреатодуоденальных резекций, выполняемых по поводу опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны // Сборник трудов конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны". Москва, 1995. С. 96-98.
36. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство, 3-е издание // Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смолыникова, Д.С. Саркисова. Москва, 1982. 185 с.
37. Ревякин В.И., Василенко И.В., Гращенко С.А. Методы повышения эффективности эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии при механической желтухе // Хирургия. 1996. № 3. С. 59-63.
38. Самойленко В.М. Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны. Справочник по онкологии // Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. 1996. 312 с.
39. Султаналиев Т.А. Повреждения магистральных сосудов и их реконструкция при панкреатодуоденальной резекции // Хирургия. 1994. № 2. С. 46-48.
40. Тищенко Н.А. Материалы к анатомии и клинике панкреатодуоденального рака. Автореф. дис.... докт. мед. наук. Л., 1970. 30 с.
41. Шалимов А.А. Хирургия поджелудочной железы. М., 1964. 228 с.
42. Шелагуров А.А. Клиника рака поджелудочной железы. М., 1960. 232 с.
43. Шубин Б.М., Футорян Е.С. Временное наружное отведение желчи как метод профилактики печеночно-почечного синдрома // Хирургия. 1965. № 1. С. 84-86.
44. Ahlgren J.D., Hill M.C., Roberts I.M. Pancreatic cancer: patterns, diagnosis and approaches to treatment // In: Ahlgren J.D., McDonald J.S. (editors). Gastrointestinal oncology. Philadelphia: J.B.Lippincott, 1992. P. 197-207.
45. Al-Kaisi N., Sieglcr E.E. Fine needle aspiration cytology of the pancreas // Acta Cytol. 1989. V. 33. P. 145-152.
46. Allema J.H. Surgical treatment of tumors of the pancreatic head region. 1995. 143 p.
47. Armstrong C.P., Dixon G.M., Taylor T.V., Davies G.C. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction // Br. J. Surg. 1984. V. 71. P. 234-238.
48. Akiyama T., Kayahara M.E., Ohta T., Ueno K. et al. Perineural invasion of the pancreas and biliary tract // Br. J. Surg. 1993. V. 80. P. 619-621.
49. Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik T.M., van Leeuwen D.J., de Wit L.Th., Verbeek P.C.M., Gouma D.J. Portal vein resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head region // Br. J. Surg. 1994. V. 81. P. 1642-1646.

50. *Bottger T.C., Storkel S., Wellen S., Stockle M., Junginer T.* Factors influencing survival after resection of pancreatic cancer: a DNA analysis and histomorphologic study // *Cancer*. 1994. V. 73. P. 63-73.
51. *Berozpe G., Schaeffer J., Peinado M.A., et al.* Comparative analysis of mutations in the p53 and k-ras genes in pancreatic cancer // *Int. J. Cancer*. 1994. V. 58. P. 85-91.
52. *Brambs H.J., Claussen C.D.* Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography // *Endoscopy*. 1993. V. 25. P. 58-68.
53. *Bakkevold K.E. et al.* Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater assessment of resectability and factors influencing resectability in stage I carcinomas // *Eur. Surg. Oncol.* 1992. V. 18. P. 494-507.
54. *Bornman P.C. et al.* Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas // *Lancet*. 1986. P. 69-71.
55. *Barras J.D., Gertsch P.* Whipple's operations for tumors of the pancreatic head and periampullar area // *Helv. Chir. Acta*. 1993. V. 59. P. 779-784.
56. *Braasch J.W. et al.* Pyloric and gastric preserving pancreatic resection: experience with 87 patients // *Ann. Surg.* 1986. V. 204. P. 411-418.
57. *Baumel H. et al.* Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery // *Br. J. Surg.* 1994. V. 81. P. 102-107.
58. *Byrd D.R.* Current Clinical Trials and Investigational Programs for patient with Resectable and Advanced Pancreatic cancer // *The Cancer Bulletin*. 1994. V. 46. P. 532-537.
59. *Compagno J., Oertel J.E.* Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma): a clinico-pathological study of 41 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* 1978. V. 69. P. 573-580.
60. *Cubilla A.L., Fitzgerald P.J.* Tumors of the exocrine pancreas. Atlas of tumors pathology: 2nd series. Fascicle 19. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1984.
61. *Crist D.W., Cameron J.L.* Current status of pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma // *Hepatogastroenterology*. 1989. V. 36. P. 478-485.
62. *Crist D.W. et al.* Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure // *Ann. Surg.* 1987. V. 206. P. 358-365.
63. *Campbell J.P., Willson S.R.* Pancreatic neoplasms: how use is evaluation with ultrasound? // *Radiology*. 1988. V. 167. P. 341-344.
64. *Cotton P.B.* Endoscopic methods for relief of malignant obstructive jaundice // *World J. Surg.* 1984. V. 8. P. 854-861.
65. *Cotton P.B.* Nonsurgical palliation of jaundice in pancreatic cancer // *Surg. Clin. North Am.* 1989. V. 69. P. 613-627.
66. *Caldironi M.W. et al.* "Cyto-assisted", ultrasound guided biopsy in the diagnosis of focal disease of the abdomen // *Tumori*. 1991. V. 77. P. 65-69.
67. *Cohen J.R. et al.* Pancreaticoduodenectomy. A40-year experience // *Ann. Surg.* 1982. V. 195. P. 608-617.
68. *Cushieri A.* Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patient? // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1988. V. 14. P. 41-44.
69. *Cameron J.L. et al.* One hundred and forty five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality // *Ann. Surg.* 1993. V. 217. P. 431-438.
70. *Cameron J.* in the discussion of: Geer R.J., Brennan M.F. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Surg.* 1993. V. 165. P. 68-73.
71. *Ceuteric M., Gelin M., Richaert F. et al.* Pancreaticoduodenal resection for pancreatic or periampullary tumors - a ten year experience // *Hepatogastroenterol.* 1989. V. 36. P. 467-473.
72. *Connolly M.M., Dawson P.J., Michelassi F., Moossa A.R.* Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas // *Ann. Surg.* 1987. V. 206. P. 366-373.
73. *Chung M., Steinmetz O.K., Gordon P.H.* Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma // *Br. J. Surg.* 1993. V. 80. P. 427-432.
74. *Cassebaum W.H.* Resection of superior mesenteric vessels in pancreatotomy // *N.Y. State J. Med.* 1971. 366 p.

75. *Dooley W.C. et al.* Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? // *Ann. Surg.* 1990. V. 21 1. P. 649-655.
76. *Dixon J.M. et al.* Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients // *GUT.* 1983. V. 24. P. 845-852.
77. *Dalton R.R., Sarr M.G., van Heerden L.A., Colby T.V.* Carcinoma of the body and the tail of the pancreas: is curative resection justified? // *Surgery.* 1992. V. III. p. 489-494.
78. *Fearon E.R.* K-ras gene mutation as a pathogenic and diagnostic marker in human cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. V. 85. P. 1978-1979.
79. *Friess H., Yamanaha Y., Bucher M., Ebert M. et al.* Enhanced expression of transforming growth factor beta isoforms in pancreatic cancer correlates with decreased survival // *Gastroenterology.* 1993. V. 105. P. 1846-1856.
80. *Friess H., Yamanaha Y. et al.* Cripto, a member of epidermal growth factor family is over-expressed in human pancreatic cancer and chronic pancreatitis // *Int. J. Cancer.* 1994. V. 56. P. 668-674.
81. *Falconer J.S. et al.* Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer // *A. Surg.* 1994. V. 219. P. 325-331.
82. *Frebourg T. et al.* The evaluation of CA19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. A prospective study of 866 patients // *Cancer.* 1988. V. 62. P. 2287-2290.
83. *Freeny P.C. et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT // *Radiology.* 1988. V. 166. P. 125-133.
84. *Fosceus P., Huibregtge K.* Staging of pancreatic and ampullary cancer by endoscopy // *Endoscopy.* 1993. V. 25. P. 52-57.
85. *Funovics J.M. et al.* Current trends in the management of carcinoma of the pancreatic head // *Hepatogastroenterol.* 1989. V. 36. P. 450-55.
86. *Fortner J.G.* Regional pancreatectomy for cancer of pancreas, ampulla and common bile duct // *Ann. Surg.* 1989. V. 210. P. 544-556.
87. *Fortner J.G.* Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach // *Surgery.* 1973. V. 73 P. 307-320.
88. *Foo M.L., Gunderson L.L., Nagorney D.M. et al.* Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation + 5-fluorouracil // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1993. V. 26. p. 483-489.
89. *Gordis L., Gold E.B.* Epidemiology of pancreatic cancer // *World J. Surg.* 1984. V. 8. P. 808-821.
90. *Geer R.G., Brennan M.F.* Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Surg.* 1993. V. 165. P. 68-72.
91. *Griffin J.F. et al.* Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma // *Cancer.* 1990. V. 66. P. 56-61.
92. *Gudjonsson B.* Cancer of the pancreas, 50 years of surgery // *Cancer.* 1987. V. 60. P. 2284-2303.
93. *Garra B.S. et al.* Comparison of angiography and ultrasound in the evaluation of portal venous system in pancreatic carcinoma // *J. Clin. Ultrasound.* 1987. V. 15. P. 83-93.
94. *Greve J.W.M.* Complications in obstructive jaundice. Thesis. Krips Repro Meppel, 1990.
95. *Gouma D.J. et al.* The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality in jaundiced rats // *Arch. Surg.* 1987. V. 122. P. 73 1-734.
96. *Greig J.D. et al.* Surgical mortality and morbidity in one hundred and twenty nine patients with obstructive jaundice // *Br. J. Surg.* 1988. V. 75. P. 216-219.
97. *Grace P.A. et al.* Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy // *Am. J. Surg.* 1986. V. 151. P. 141-149.
98. *Gones B.A. et al.* Periampullary tumors: which ones should be resected? // *Am. J. Surg.* 1985. V. 149. P. 46-52.
99. *Gastrointestinal Tumor Study Group.* Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection // *Arch. Surgery.* 1985. V. 120. P. 899-903.
100. *Hayes D.H. et al.* Carcinoma of the ampulla of Vater // *Ann. Surg.* 1990. V. 206. P. 572-577.

101. *Howard J.M.* Abstract Biliary intestinal anastomoses after Whipple resection: review of 208 operations // Первый Московский международный конгресс хирургов. Москва, 1995. Сборник материалов. С. 247-248.
102. *Huibregtse K.* Endoscopic biliary and pancreac drainage. Stuttgart: New York; Thieme, 1988.
103. *Huibregtse K. et al.* Endoscopic palliative treatment in pancreatic cancer // *Gastrointest. Endosc.* 1986. V. 32. P. 334-338.
104. *Hiraoka T. et al.* A method for safe pancreaticojejunostomy//*Am. J. Surg.* 1993. V. 165. P. 27-32.
105. *Hubbard T.B.* Carcinoma of the head of pancreas: resection of the portal vein and portocaval shunt // *Ann. Surg.* 1958. V. 147. P. 935.
106. *Henne-Bruns D., Kremer B. et al.* Partial duodenopancreatectomy with radical lymphadenectomy in patients with pancreatic and periampullary carcinomas: initial results // *Hepatogastroenterology.* 1993. V. 40. P. 145-149.
107. *Ishicawa O. et al.* Morphologic characteristics of pancreas carcinoma with diabetes mellitus // *Cancer.* 1989. V. 64. P. 1107-1111.
108. *Ishicawa O.* Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas // *Hepatogastroenterology.* 1996. V. 43. P. 320-325.
109. *Ishicawa O. et al.* Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein // *Ann. Surg.* 1992. V. 215. P. 231 -236.
110. *Johnstone P.A., Sindelar W.F.* Patterns of disease recurrence following definitive therapy of adenocarcinoma of the pancreas using surgery and adjuvant radiotherapy: correlation of clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. V. 27. P. 831-834.
111. *Jodan G.L.Jr.* Pancreatic resection for pancreatic cancer // *Surg. Clin. North Am.* 1989. V. 69. P. 569-597.
112. *Johnson C.D. et al.* Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas // *Br. J. Surg.* 1993. V. 80. P. 1177-1179.
113. *Kelsey P.J., Warshaw A.L.* EUS: an added test or a replacement for several? // *Endoscopy.* 1993. V. 25. P. 179-181.
114. *Karsten Th.M. et al.* Morphologic changes of extrahepatic bile ducts during obstruction and subsequent decompression by endoprosthesis // *Surgery.* 1992. V. III. P. 562-568.
115. *Karsten Th.M. et al.* Preoperative biliary drainage, bile colonisation and postoperative complications in patients with pancreatic head tumors: an analysis in 241 consecutive patients // In Allema J.H. *Surgical treatment of tumors of the pancreatic head region.* 1995. 143 p.
116. *Klinkenbijn J.H.G.* Decision making in the treatment of pancreatic cancer: a retrospective analysis. Thesis Rotterdam, 1994.
117. *Klinkenbijn J.H.G. et al.* The advantages of pylorus preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region // *Ann. Surg.* 1992. V. 216. P. 142-145.
118. *Lundin J. et al.* The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer// *Br. J. Cancer.* 1994. V. 69. P. 515-519.
119. *Lai E.C.S. et al.* Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice // *Br. J. Surg.* 1994. V. 81 P. 1195-1198.
120. *Lillemoe K.D. et al.* Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993. V. 176. P. 1-10.
121. *Lygidakis N.I. et al.* Evaluation preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma // *Acta Chir. Scan.* 1987. V. 153. P. 665-668.
122. *Launois B. et al.* Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer // *World J. Surg.* 1993. V. 17. P. 122-127.
123. *Lee K.T., Tsai C.C., Ker C.G., Sheen P.C.* The management of obstructive jaundice caused by pancreatic head carcinoma and periampullary carcinoma // *J. Formos Med. Assoc.* 1992. V. 91. Suppl. 3. P. 208-213.

- 124 Longmire W.P.Jr., Shafey O.A. Certain factors influencing survival after pancreaticoduodenal resection for carcinoma // Am. J. Surg. 1966. V. 111. P. 8.
125. Matsanoui H., Konishi F. Papillary-cystic neoplasms of the pancreas: clinicopathologic study concerning the tumor again and malignancy of nine cases // Cancer. 1990. V. 64. P. 283-291.
126. Morohoshi T., Held G., Kloppel G. Exocrine pancreatic tumors and their histological classification: a study based on 167 autopsy and 97 surgical cases // Histopathology. 1983. V. 7. P. 645-661.
127. Michelassi F. et al. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of pancreas and common bile duct // Ann. Surg. 1989. V. 210. P. 544-556.
128. Mackie C.R. et al. Perspective evaluation of angiography in the diagnosis and management of patients suspected of having pancreatic cancer // Ann. Surg. 1979. V. 189. P. 11-17.
129. Murugiah M. et al. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater assessment of resectability in stage I carcinomas // Eur. J. Surg. Oncol. 1992. V. 18. P. 497-507.
130. Murugiah M. et al. Early experience of laparoscopic ultrasonography in the management of pancreatic carcinoma // Surg. Endosc. 1993. V. 7. P. 177-181.
131. Mucondie J.O. et al. Surgical treatment for ductal adenocarcinoma of the pancreas // Surg. Gynecol. Obstet. 1989. V. 168. P. 437-445.
132. Morrow M. et al. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975-1980//Ann. Surg. 1984. V. 199.P.1-5.
133. Monson J.R.T., Donohue J.H. et al. Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater // Arch. Surgery. 1991. V. 126. P. 353-357.
134. Miedema B.W., Sarr M.G., van Heerden J.A., Nagorney D.M. et al. Complications following pancreaticoduodenectomy: current management // Arch. Surg. 1992. V. 127. P. 945-950.
135. Nagakawa T., Kobayashi H., Ueno K. et al. Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas // Cancer. 1994. V. 73. P. 1153-1162.
136. Nagakawa T., Mori K., Nakano T. et al. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract // Br. J. Surg. 1993. V. 80. P. 619-621.
137. Nagakawa T. et al. A clinical Study on lymphatic flow in carcinoma of the pancreatic head area. Peripancreatic regional lymph node grouping // Hepatosastroenterology. 1993. V. 40. P. 457-462.
138. Nagai H., Kuroda A., Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer // Ann. Surg. 1986. V. 204. P. 65-67.
139. Nakase A., Matsumoto Y., Uchida K. et al. Surgical treatment of cancer of the pancreas and periampullary region // Ann. Surg. 1977. V. 185. P. 52-57.
140. Onoyama H., Kamigaki T., Yamamoto M., Suitoh Y. Treatment and present status of pancreatic cancer // Gan To Kagaku Ruoho. 1992. V. 19. P. 2304-2310.
141. Ozaki H., Hojo K., Kato H. et al. Multidisciplinary treatment for resectable pancreatic cancer // Int. J. Pancreatolog. 1988. V. 3. P. 249-260.
142. Pitt H. A. Classification, diagnosis, staging and preoperative preparation of pancreatic and periampullary neoplasms // In: Braasch J.W., Tompkins R.K.. Surgical disease of the biliary tract and pancreas. St. Louis: Mosby, 1994. P. 514-527.
143. Pitt H.A. et al. Factors affecting mortality in biliary tract surgery // Am. J. Surg. 1981. V. 141. P. 66-72.
144. Parsons L., Palmer C.H. How accurate is needle biopsy in malignant neoplasia of pancreas? // Arch. Surg. 1989. V. 124. P. 681-683.
145. Paksoy N. et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in pancreatic lesions. A review of 77 cases // Acta Cytol. 1993. V. 37. P. 889-893.
146. Palazzo L. et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan // Endoscopy. 1993. V. 25. P. 143-150.
147. Rode J. The pathology of pancreatic cancer // In: Neoptolemos J.P., Bailliere's Clinical Gastroenterology. V. 4. Cancer of the pancreas. London. Baillere Tindall, 1990. P. 793-813.

148. Redston M.S., Caldas C., Seymour A.K. et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions // *Cancer Res.* 1994. V. 54. P. 3025-3033.
149. Rosa J.A. et al. New onset diabet as a harbinger of pancreatic carcinoma // *J. Clin. Gastroenterol.* 1989. V. 11. P. 211-215.
150. Robles-Diaz G. et al. Serum testosterone/dihydrotestosterone ratio and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer// *Am. J. Gastroenterol.* 1991. V. 86. P. 591-594.
151. Roder J.D., Stein H.J., Huttel W., Siewert J.R. Pylorus-preserving versus standart pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas // *Br.J. Surg.* 1992. V. 79. P. 152-155.
152. Sanfey H., Mendelsohn G., Cameron J.L. Solid and papillary neoplasma of the pancreas: a potentionalle curable surgical lesion // *Ann. Surg.* 1983. V. 197. P. 272-275.
153. Singh S.M., Longmire W.P. Surgical palliation for pancreatic cancer// *Ann. Surg.* 1990. V. 206. P. 572-577.
154. Steinberg W. The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen // *Am. J. Gastroenterol.* 1990. V. 85. P. 350-355.
155. Shawker T.H. el al. The spectrum of sonographic findings in pancreatic carcinoma // *J. Ultrasound Med.* 1986. V. 5. P. 169-177.
156. Snady H. Clinical utility of endoscopic ultrasonography for pancreatic tumors // *Endoscopy.* 1993. V. 25. P. 182-184.
157. Speer A.G. et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice // *Lancet.* 1987. P. 57-62.
158. Sarr M.J., Cameron J.L., Surgical palliation of unresectable carcinoma of the pancreas // *World J. Surg.* 1984. V. 8. P. 906-918.
159. Soehendra N. et al. Malignant jaundice: results of diagnostic and therapeutic endoscopy // *World J. Surg.* 1989. V. 13. P. 171-177.
160. Sapiro T.M. Adenocarcinoma of the pancreas: statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good rise patients // *Ann. surg.* 1975. V. 182. P. 715-721.
161. Sindelar W.F., Kinsella T. Randomized trial of intraoperative therapy in resected carcinoma of pancreas // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1986. V. 12. P. 148.
162. Tsuchiya R., Eto T., Tsunoda T. Radical resection of pancreatic and periampullare neoplasms: pancreaticoduodenectomy // In: Braasch J.W., Tompkins R.K. *Surgical disease of the biliary tract and pancreas.* St. Louis: Mosby, 1994. P. 570-587.
163. Tsuchiya R. et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas // *Ann. Surg.* 1986. V. 203. P. 77-81.
164. Trede M et al. Survival after pancreatoduodenectomy// *Ann. Surg.* 1990. V. 211. P. 447-458.
165. Trede M. Treatment of pancreatic, ampullary and periampullare neoplasms // In: Braasch J.W., Tompkins R.K. *Surgical disease of the biliary tract and pancreas.* St. Louis :Mosboy, 1994. P. 540-564.
166. Tian F. et al. Prognostic value of serum CA19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma // *Ann. Surg.* 1992. V. 215. P. 350-355.
167. Tarazi R.Y., Hermann R.E., Vogt D.P. el al. Results of surgical treatment of periampullary tumors: a thirty-live year experience // *Surgery.* 1986. V. 100. P. 716-722.
168. Takada T. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: technique and indications // *Hepatoastroenterology.* 1993. V. 40. P. 422-425.
169. Urban T., Ricci S., Grange J.D. et al. Detection of c-k-ras mutation by PCR/RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinomas // *J. Nat. Cancer Inst.* 1993. V. 85. P. 2008-2012.
170. Vesperidis V.P., Wanebo H.J. Pancreatic cancer. *R.I. Med.J.* 1994. V. 77. P. 115-1 18.
171. Vansulli A. et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA19-9 assessment, US, CT and CT-guided fine-needle biopsy // *Radiology.* 1991. V. 178. P. 95-99.
172. Van der Bosch R.P. et al. Guidelines for the application of surgery and endoprothesis in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas // *Ann. Surg.* 1994. V. 219. P. 18-24.

173. *Van Heerden J. A.* Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas: Whipple versus total pancreatectomy - an institutional perspective // *World J. Surg.* 1984. V. 8. P. 880-888.
174. *Warshaw A. L., Fernandez-Dell Castillo C.* Pancreatic carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1992. P. 326-365.
175. *Warshaw A. L., Swanson R. S.* Pancreatic cancer in 1988, possibilities and probabilities // *Ann. Surg.* 1988. V. 208. P. 541-553.
176. *Warshaw L. W. et al.* Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer // *Arch. Surg.* 1990. V. 125. P. 230-233.
177. *Warshaw A. L. et al.* Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer // *Am. J. Surg.* 1986. V. 151. P. 76-80.
178. *Watanapa P., Williamson R. C.* Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades // *Br. J. Surg.* 1992. V. 79. P. 8-20.
179. *Warren K. W. et al.* Current trends in the diagnosis and treatment of carcinoma of the pancreas // *Am. J. Surg.* 1983. V. 145. P. 813-818.
180. *Wanebo H. J., Vezeridis M. P.* Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge // *Cancer.* 78/3. August 1, 1996. P. 580-591.
181. *Wanebo H. J., Koness R. J.* Pancreatic cancer: surgical approach // In: Ahigren J. D., Macdonald J. S. eds. *Gastrointestinal oncology.* Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992. P. 209-214.
182. *Welton M. L., Zinner M. J.* Other neoplasms of the pancreas // In: Brasch J. W., Tompkins P. K. *Surgical diseases of the biliary tract and pancreas.* St. Louis: Mosby, 1994. P. 626-640.
183. *Westerdahl J., Andren-Sandberg A., Ihse I.* Recurrence of exocrine pancreatic cancer - local or hepatic? // *Hepatogastroenterology.* 1993. V. 40. P. 384-387.
184. *Wade T. P. et al.* Complications and outcomes in the treatment of pancreatic adenocarcinoma in the United States veteran // *J. Am. Coll. Surg.* 1994. V. 179. P. 38-48.
185. *Willet C. G. et al.* Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy // *Ann. Surg.* 1993. V. 217. P. 144-148.
186. *Yanagisawa A., Ohtace K., Ohashi K. et al.* Frequent c-k-ras oncogen activation in mucous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation // *Cancer Res.* 1993. V. 53. P. 953-956.
187. *Yasuda K. et al.* Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography // *Endoscopy.* 1993. V. 251. P. 151-155.