

Результаты хирургического и комплексного лечения рака поджелудочной железы

Н. Н. Артемьева.

А. М. Игнашов.

Н. Ю. Коханенко.

Т. С. Гладина.

Н. Н. Дундуков

*Кафедра
госпитальной
хирургии (зав. -
проф. А.М. Игна-
шов), кафедра
рентгенологии и
радиологии (зав. —
проф. В.И. Амосов)
СПбГМУ им. акад.
И.П. Павлова*

Проанализированы данные литературы и результаты лечения 651 больного (1980-1997 гг.) раком поджелудочной железы. В 502 случаях диагностирован рак головки поджелудочной железы (498 из них оперированы). В 149 (28%) наблюдениях выявлен рак тела и хвоста поджелудочной железы (102 пациента оперированы). Во всех случаях диагноз был верифицирован. В 32 случаях до и/или после операции проводилась лучевая терапия и химиотерапия, 16 пациентам — только химио- или лучевая терапия.

Панкреатодуоденальная резекция выполнена в 127 случаях, дистальная резекция поджелудочной железы - в 15 случаях, панкреатэктомия выполнена 3 больным. Резектабельность при раке головки поджелудочной железы составила 25.5%, при раке тела и хвоста — 10.1%.

Послеоперационная летальность при выполнении панкреатодуоденальной резекции составила 8.7% (за последние 5 лет - 3.5%), при выполнении дистальной резекции - 13.3%. Средняя продолжительность жизни после панкреатодуоденальной резекции составила 17.4 мес., панкреатэктомии - 8 мес., дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы - 11.2 мес. Три года после панкреатодуоденальных резекций прожили 14.7%, а 5-летняя выживаемость составила 4.3%. После паллиативных операций средняя продолжительность жизни составила 5.2 мес. Отмечены лучшие отдаленные результаты при применении комплексного и комбинированного лечения. Дистальная резекция поджелудочной железы и изолированное использование лучевой терапии и химиотерапии дают практически одинаковые результаты. Таким образом, улучшение результатов лечения рака поджелудочной железы возможно при ранней диагностике и применении комплексного и комбинированного лечения, химиотерапии. Существующая классификация TNM не позволяет прогнозировать течение заболевания.

Outcomes of Surgical and Comprehensive Treatment of Pancreatic Cancer

N. N. Artemyeva.

A.M. Ignashov.

N. Yu. Kokhanenko.

T. S. Gladina.

N. N. Dundukov

*Department of
Hospital Surgery
(Director - Prof.
A.M. Ignashov),
Roentgenology &
Radiology
Department
(Director -
Prof. V.I. Amosov)
Acad.
I.P. Pavlov St.
Petersburg State
Medical University*

The authors analyzed the available data of literature and therapeutic outcomes for 651 patients (1980-1997) with pancreatic cancer. 502 patients presented with pancreatic head cancer (of them, 498 were operated on). 149 (28%) cases presented with cancer of the pancreatic body and tail (102 patients underwent surgery). The diagnosis was confirmed in all the cases. Radio- and chemotherapy was performed before and/or after the operation in 32 cases, and 16 patients were subjected to either chemo-, or radiotherapy alone. Pancreatoduodenal resection was carried out in 127 cases, distal pancreatic resection - in 15, and pancreatectomy - in 3 patients. Resectability in pancreatic head cancer amounted to 25.5%, while that in pancreatic body and tail cancer was 10.1 %. The postoperative mortality rate in pancreatoduodenal resection amounted to 8.7% (over the last five years - 3.5%), and that of distal resection - to 13.3 percent. The mean life span following pancreatoduodenal resection amounted to 17.4 months, that of pancreatectomy - 8 months, and after subtotal pancreatic resection - 11.2 months. 14.2% of the patients lived for three years after pancreatoduodenal resections, the five-year survival rate amounting to 4.3%. Following palliative operations the mean life span proved to amount to 5.2 months. Far better outcomes were noted for combined and comprehensive treatment. Distal resection of the pancreas and administration of either radio-, or chemotherapy alone have virtually yielded the same results. Hence, much better outcomes of treating pancreatic cancer could be achieved

by early diagnosis and application of combined and comprehensive treatment, and chemotherapy, as well. The existing classification of TNM does not seem to allow of reliably predicting the course of the disease.

За последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении рака поджелудочной железы (РПЖ). Применение ультрасонографии (УСГ, особенно эндоультрасонографии) и компьютерной томографии (КТ) позволяет выявлять опухоли

поджелудочной железы (ПЖ) на ранних (доклинических) стадиях. Совершенствование техники операций на ПЖ и проведения анестезии привело к снижению послеоперационной летальности до 7—9%, а в ведущих зарубежных клиниках до 2-3% [8, 16]. В настоящее время единственно реальным способом увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества является резекция ПЖ или панкреатэктомия. Вместе с тем, отдаленные результаты хирургического лечения рака ПЖ остаются неудовлетворительными: по данным большинства авторов, пятилетняя выживаемость после панкреатодуоденальных резекций (ПДР) составляет 0-9%, однако, некоторые публикуют лучшие результаты - 15-25% [3, 5, 6, 14]. Применение комбинированных (резекция и лучевая терапия) и комплексных (резекция, лучевая терапия, химиотерапия) методов лечения (в своей работе мы придерживаемся терминологии, предложенной Р.А. Мельниковым [2]) иногда позволяет добиться 20% и даже 40% пятилетней выживаемости [11, 17]. Однако такие данные немногочисленны и порой противоречивы.

Материалы и методы

В клинике госпитальной хирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в течение 18 лет (с 1980 года) находились на обследовании и лечении 651 больной с РПЖ. У 502 (77%) пациентов был диагностирован рак головки поджелудочной железы (ГПЖ) (498 из них оперированы). В 149 (28%) наблюдениях выявлен рак тела и хвоста поджелудочной железы (ТХПЖ) (102 пациента оперированы). У 30 больных при обследовании были выявлены отдаленные метастазы, им проводилось симптоматическое лечение. Во всех случаях диагноз был верифицирован во время лапаротомии, биопсии, гистологическом исследовании удаленного препарата, а в последнее время и при цитологическом исследовании материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) под контролем УЗИ или интраоперационно. Предоперационная лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) проводилась 11 больным (в 21 случае это лечение проводилось после операции). Четверо больных (при отсутствии явных клинических и инструментальных признаков неоперабельности) категорически отказались от операции и им проводилась только ХТ и ЛТ. В 12 случаях операцию не выполняли из-за значительных размеров опухоли, им применили также комплексное лечение (ЛТ + ХТ). Лучевая терапия (телегамма-терапия) проводилась методом обычного фракционирования с 3-х перекрестных полей в суммарной дозе 50-55 Гр. Полихимиотерапию назначали по схеме ФЛМ (5-фторурацил, адриабластин, митамицин-С), монохимиотерапию проводили 5-фторурацилом или гемзаром (гемцитабином). Большинству больных после резекции ПЖ в раннем послеоперационном периоде назначали сандостатин, который не только подавляет секрецию панкреатического сока, но обладает и противоопухолевым действием.

Таблица 1. Объем операции в зависимости от локализации опухоли

Операция	Головка ПЖ	Тело и хвост ПЖ	Всего
ПЭ	0	3(1)	3(1)
ПДР	127(11)	0	127(11)
ДРПЖ	0	15(2)	15(2)
БДА, ГЭА	324(35)	25(4)	349(39)
Дренирование желчных протоков	26(9)	0	26(9)
ЛД	21(4)	59(5)	80(9)
Всего	498(59)	102(12)	600(71)

В скобках указано число больных, умерших в течение 30 суток после операции.

Табл. 1 иллюстрирует группы больных, составленные в зависимости от объема операции. Панкреатодуоденальная резекция была выполнена в 127 случаях, дистальная (ДРПЖ) (в том числе и субтотальная) резекция ПЖ - в 15 случаях, панкреатэктомия (ПЭ) осуществлена у 3 больных. Резектабельность при раке ГПЖ составила 25.5%, при раке ТХПЖ - 10.1%. В 349 случаях были выполнены паллиативные операции - наложение различных вариантов билиодигестивных (БДА) и

гастроэнтероанастомозов (ГЭА), а также наружное дренирование желчных путей [11]. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков было применено у 15 больных, в т.ч. у 9 - наружное, а у 6 - наружно-внутреннее. В 80 случаях операция заключалась лишь в диагностической лапаротомии (ДЛ) в основном при раке тела и хвоста (ПЖ).

Для изучения и прогнозирования отдаленных результатов все больные были разделены в зависимости от стадии заболевания, объема выполненной операции, проводимого лечения. У больных, которым была выполнена резекция, изучалось влияние на прогноз заболевания наличия регионарных лимфогенных метастазов, прорастания "капсулы" ПЖ и сосудов системы воротной вены.

Результаты

Случаев интраоперационной летальности мы не наблюдали. В течение 30 суток после операции умер 71 больной. Послеоперационная летальность при выполнении панкреатодуоденальной резекции (ПДР) составила 8.7%, при выполнении дистальной резекции ПЖ - 13.3%. Из 3 больных, которым была выполнена панкреатэктомия, умер 1 больной. Средняя продолжительность жизни после ПДР составила 17.4 мес., после панкреатэктомии - 8 мес., дистальной субтотальной резекции ПЖ -11.2 мес. После паллиативных операций средняя продолжительность жизни составила 5.2 мес., среди больных с наружным билиарным дренированием - 3.6 мес., и в группе больных, которым выполнялась только диагностическая лапаротомия — 3.4 мес. (табл. 2 и 3).

Стадия	ПДР	БДА, ГЭА	ЛД	Дренирование желчных протоков	Медиана жизни (мес.)
I T1-2N0M0	$\frac{37(31.9\%)}{26.4}$	$\frac{4(1.4\%)}{5.7}$	-	-	24.4
II T3N0M0	$\frac{16(13.8\%)}{7.4}$	$\frac{73(25.3\%)}{6.2}$	-	-	6.4
III T1-3N1M0	$\frac{63(54.3\%)}{14.7}$	$\frac{136(47.0\%)}{5.8}$	$\frac{3(17.6\%)}{3.4}$	$\frac{5(29.4\%)}{4.1}$	8.4
IV T1-3N0-1M	-	$\frac{76(26.3\%)}{3.7}$	$\frac{14(82.4\%)}{3.1}$	$\frac{12(70.6\%)}{3.5}$	3.6
Всего	$\frac{116(100\%)}{17.4}$	$\frac{289(100\%)}{5.3}$	$\frac{17(100\%)}{3.2}$	$\frac{17(100\%)}{3.6}$	$\frac{439(100\%)}{8.3}$

В числителе указано число больных, в знаменателе – средняя продолжительность жизни.

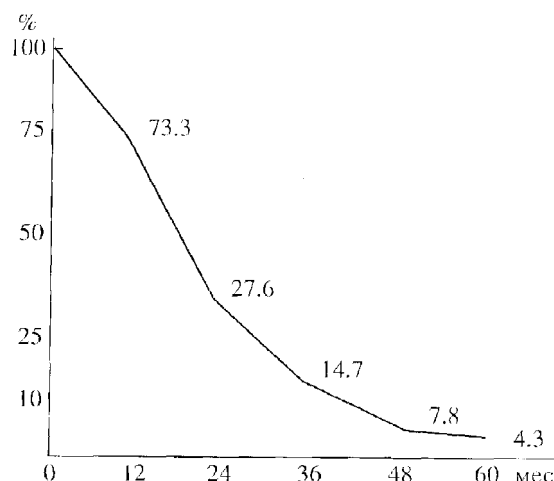
На рисунке показана средняя выживаемость в группе больных, перенесших ПДР. Один больной умер через 4 года после операции от острого инфаркта миокарда. Три года прожили 14.7%, а 5-летняя выживаемость в этой группе составила 4.3%. Среди них был больной, который прожил 6 лет, и двое пациентов наблюдаются восьмой год.

Связь между стадией рака и послеоперационной выживаемостью была изучена в зависимости от локализации опухоли. В своей работе мы использовали классификацию злокачественных опухолей по системе TNM Международного противоракового союза 1992 года [18]. В группе больных с IV стадией рака (имелись отдаленные метастазы) продолжительность жизни не зависела от локализации опухоли и размеров первичной опухоли и составила 3.7 мес. Больные со II стадией (опухоль распространялась на желудок, селезенку, ободочную кишку или прилежащие крупные сосуды) и III стадией рака (имелись регионарные метастазы) имели значительно меньшую выживаемость, чем больные с I стадией рака - соответственно при I, II и III - 24.4, 7.4 и 14.7 мес. (табл. 2). В группе больных, которым выполнена дистальная резекция (табл. 3) ПЖ

Стадия	Операция		Медиана жизни (мес.)
I T1N0M0	ДРПЖ	1	более 3 лет
II T2N0M0	ДРПЖ	6	10.2
	Паллиат.	7	4.2
	ДЛ	14	4.5
III T1-3N1M0	ДРПЖ	5	8.4
	Паллиат.	5	3.9
	ДЛ	6	4.3
IV T1-3N0-1M1	ДРПЖ	1	3
	Паллиат.	9	3.1
	ДЛ	34	4.1
Всего	ДРПЖ	13	11.2
	Паллиат.	21	4.9
	ДЛ	54	4.2

II стадия была у 6, III стадия — у 5 больных. Средняя продолжительность жизни составила 10.2 и 8.4 мес. соответственно. Один больной с I стадией заболевания живет уже 3 года без признаков рецидива. В целом, средняя продолжительность жизни у больных после резекций была 16.8 мес., а после паллиативных операций и диагностических лапаротомий - 5.2 и 3.4 мес. соответственно.

Проведен анализ послеоперационной выживаемости среди 13 больных, у которых размеры опухоли не превышали 2 см. Всем им была выполнена ПДР. Несмотря на небольшие размеры опухоли, метастазы в регионарные лимфоузлы были обнаружены у 6 больных, прорастание "капсулы" ПЖ - у 3 больных, инвазия крупных сосудов - у одного больного. Все пациенты с регионарными метастазами умерли в сроки от 9 до 24 мес. В остальных случаях: четверо прожили от 24 до 28 мес., двое живут более 3 лет, а двое - более 7 лет.



Лучевая и химиотерапия в лечении рака ПЖ

Продолжительность жизни больных в зависимости от проводимого лечения представлена в табл. 4. При локализации опухоли в ГПЖ ЛТ и ХТ проводились шести больным до операции, в трех случаях по данным УЗИ и КТ опухоль уменьшилась в размерах, и ее удалось резецировать, в остальных - наложены БДА. Комплексное лечение (ПДР + ЛТ + ХТ), было проведено восьми пациентам после операции. Чаще всего оно применялось в случаях выявления регионарных метастазов и/или при инвазии опухоли в крупные сосуды (т.е. при II и III стадиях). После паллиативных операций ЛТ и ХТ проводилась 11 больным с раком ГПЖ III стадии. Такое же лечение было применено четырем неоперированным больным с опухолью ГПЖ, верифицированной цитологически. Средняя продолжительность жизни после ПДР + ХТ + ЛТ составила 15.4 мес., этот же показатель в аналогичной группе больных, которым была выполнена только ПДР, составил 8.1 мес. Одна больная после ПДР с резекцией воротной вены (по поводу инвазии опухоли) и последующей ЛТ и ХТ живет восьмой год. После паллиативных операций медиана жизни составила 5.7 мес., а при комплексном применении ЛТ и ХТ - 10.3 мес. Мы наблюдали одного боль-

Продолжительность жизни больных после панкреатодуоденальных резекций.

ного, который после паллиативной операции (БДА), во время которой был выявлен единичный метастаз в левой доле печени (верифицирован гистологически), прожил 4 года.

Таблица 4. Продолжительность жизни больных при хирургическом и комплексном лечении рака поджелудочной железы

Локализация и вид лечения	Число больных	Медиана жизни (мес.)
РГПЖ		
ПДР	43	8.1
ПДР + ХТ + ЛТ	11	15.4
БДА	198	5.7
БДА + ХТ + ЛТ	11 + 3	10.3
ХТ + ЛТ	4	10.5
РТХПЖ		
ДРПЖ	8	7.2
ДРПЖ + ХТ + ЛТ	4	12.1
ХТ + ЛТ	12 + 3	11.4
ДЛ	49	4.1

Пять пациентов с раком тела и хвоста ПЖ после ЛТ и ХТ были оперированы, в двух случаях удалось выполнить ЛРПЖ, в остальных - операция носила диагностический характер. Еще двое пациентов получали ЛТ и ХТ после ДРПЖ при III стадии рака. Медиана жизни при комплексном лечении в этой группе составила 12.1, при хирургическом - 7.2. Только ХТ и ЛТ после верификации диагноза проводилась 12 больным с раком ТХПЖ III стадии. После лечения у всех больных прошел или значительно уменьшился болевой синдром. Трое из них приступили к работе по специальности. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила 11.4 мес.

Обсуждение

За последнее десятилетие произошло значительное снижение послеоперационной летальности при выполнении резекций ПЖ до 3.4-7.5% [1, 19]. Имеются сообщения даже об отсутствии летальных исходов [11]. В ведущих хирургических центрах мира этот показатель составляет 1-3% [14, 17]. Среди наших наблюдений летальность после ПДР составила 8.7%, а за последние 5 лет (когда появилась возможность выявлять опухоль в дожелтушном периоде, а в осложненных случаях стали выполнять двухмоментные операции и использовать сандостатин с целью профилактики и лечения послеоперационного панкреатита) летальность снизилась до 3.5%.

В отличие от ранних, отдаленные результаты лечения рака ПЖ нельзя признать удовлетворительными. Известно, что продолжительность жизни после резекции поджелудочной железы зависит от размеров опухоли, инвазии ее в "капсулу" ПЖ и крупные сосуды, а также от наличия регионарных метастазов. Так, по данным Т. Gordon с соавт. [10], 5-летняя выживаемость после ПДР при отсутствии регионарных метастазов составила 36%. Резекция, выполненная при II стадии, практически не продлевает жизнь больным. Следует согласиться с J. Klemphauer с соавт. [14], что классификация TNM ограничивает возможность прогнозирования течения рака ПЖ. Ко II стадии отнесены опухоли, прорастающие желудок, ободочную кишку, крупные сосуды. В этой ситуации обычно резекцию и не выполняют. Однако часто определить инвазию опухоли в сосуды можно только после мобилизации удаляемого комплекса и пересечения ПЖ. В последние годы появились новые методы исследования (эндоультрасонография, ультразвуковое цветное доплеровское сканирование, спиральная КТ), позволяющие определить не только размеры опухоли и наличие метастазов, но и инвазию сосудов. В ряде случаев можно избежать малоэффективной в таких ситуациях резекции ПЖ [9, 13]. Вместе с тем следует помнить, что вовлечение воротной вены и ее ветвей может быть и при панкреатите. Chang K. с соавт. [7]

предложили ТИАБ опухоли и регионарных лимфатических узлов под контролем эндоультрасонографии, что при верификации рака позволило в 27% случаев отказаться от операции, несмотря на отсутствие других признаков нерезектабельности опухоли. С. Мао с соавт. [15] при анализе секционных данных выявили регионарные и отдаленные метастазы в 67% рака ПЖ при опухолях ТО-1. В наших наблюдениях при опухолях менее 2 см регионарные метастазы обнаружены в 46%, инвазия в крупные сосуды - в 7.7%. прорастание "капсулы" ПЖ - в 23% случаев. По-видимому, причиной неудовлетворительных отдаленных результатов резекций ПЖ могут быть и отдаленные микрометастазы, которые Н. Juhl с соавт. [12] выявляли в 40% при иммуноцитологическом исследовании промывных вод брюшной полости и в 20% пунктатов костного мозга у больных с резектабельными опухолями. Вероятно, улучшить отдаленные результаты резекций ПЖ можно при выполнении операции на ранних стадиях после всестороннего обследования больных. В случаях обнаружения регионарных и отдаленных микрометастазов, по-видимому, следует ограничиться лучевой и химиотерапией. В наших наблюдениях почти все больные с регионарными метастазами умерли в течение 18 месяцев.

В литературе имеются сообщения о плохих результатах ПДР при локализации опухоли в крючковидном отростке ПЖ, ставится под сомнение целесообразность резекции при этой локализации рака [4]. Мы имеем опыт 31 ПДР при раке крючковидного отростка ПЖ. У двух больных опухоль с трудом была отделена от аорты, в 13 случаях пришлось выполнить краевую резекцию воротной вены, а в одном случае ее пластику участком селезеночной вены. Только 2 из этих больных прожили более 12 месяцев. Вместе с тем, мы наблюдали одного больного с опухолью крючковидного отростка ПЖ диаметром около 2.5 см (по данным УЗИ), которому после верификации диагноза (тонкоигольная аспирационная биопсия) проводилась лучевая и химиотерапия, после чего больной прожил 26 месяцев и умер от генерализации рака.

Еще более худшие результаты дает резекция ПЖ при опухолях тела и хвоста ПЖ [14]. Чаще всего первым симптомом болезни является боль, что, как правило, свидетельствует о распространении рака за пределы ПЖ. В последнее время при наличии болевого синдрома мы не оперируем таких больных. После верификации диагноза (ТИАБ под контролем УЗИ) проводим ЛТ и ХТ. Такое лечение мы применили в 12 наблюдениях. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила 11.4 месяца, а после ДРПЖ при II-III стадиях - 7.2 мес.

Таким образом, проведенный анализ ближайших и отдаленных результатов резекций ПЖ позволили определить следующую тактику при раке ПЖ:

- при локализации опухоли в ГОЛОВКЕ ПЖ, отсутствии отдаленных метастазов, инвазии в сосуды (по данным дуплексного УЗИ с использованием энергетического доплер-эффекта) выполняем ПДР;
- если в удаленном препарате выявляются РЕГИОНАРНЫЕ МЕТАСТАЗЫ, а также если опухоль прорастает "КАПСУЛУ" ПЖ, необходимо проводить послеоперационную лучевую и химиотерапию;
- при локализации опухоли в КРЮЧКОВИДНОМ ОТРОСТКЕ после ПДР всегда показана лучевая терапия и химиотерапия;
- при локализации опухоли в ТЕЛЕ и ХВОСТЕ ПЖ, отсутствии отдаленных метастазов, после верификации диагноза проводим лучевую и химиотерапию и через 1 месяц (при опухолях 1 меньше 5 см) показана лапаротомия и ревизия опухоли для оценки ее резектабельности.

Список литературы

1. *Мирошников Б.И., Макаревич А.К.* Дифференцированный подход к выбору этапности и объема панкреатодуоденальной резекции. Первый международный конгресс хирургов. М., 1995. С. 278-279.
2. Общая онкология. Руководство для врачей под ред. Н.П. Напалкова. Л.: Медицина, 1989. С. 468.
3. *Патютко Ю.И., Котельников А.Г.* Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе // *Анналы хирургической гепатологии.* 1998. № 3. С. 96-100.
4. *Allema J.H. Reinders M.E. Gulik T.M.* Portalvein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head // *Br.J.Surg.* 1994 Nov;81(11).P. 1642-6.

5. *Baumel H., Huguiet M., Manderscheid J.C. et al.* Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery // *Br. J. Surg.* 1994 Jan; 81(1). P. 102-7.
6. *Cameron J.L., Crist D.W., Sitzmann J.V. et al.* Factors influencing survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer // *Am. J. Surg.* 1991 Jan; 161(1). P. 120-4.
7. *Chang K.J., Albers C.G., Erickson R.A.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic carcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* 1994 Feb; 89(2). P. 263-6.
8. *Crist D.W., Sitzman J. V., Cameron J.L.* Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure // *Ann. Surg.* 1987 Sep; 206(3). P. 358-65.
9. *Fuhrman G.M., Charnsangavej C., Abbruzzese J. et al.* Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms//*Am.j.Surg.* 1994 Jan; 167(1). P. 104-11
10. *Gordon T., Cameron J.* Management of patients with carcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg* Dec 1995; 7181: 6. P. 558-560.
11. *Hoffman J.P., Weese J., Solin L. et al.* A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localised adenocarcinoma of the pancreas // *Am. J. Surg.* 1995 Jan; 169(1). P. 71-7.
12. *Juhl H., Strizel M., Wroblewski A. et al.* Immunocitological detection of micrometastatic cells: comparative evaluation of findings in the peritoneal cavity and the bone marrow of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients // *Int. J. Cancer.* 1994 May 1 ; 57(3). P. 330-5.
13. *Kaneko T. et al.* Intraportal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreatobiliary carcinoma // *Ann. Surg.* 1995 Dec; 222(6). P.711-8.
14. *Klemphauer J., Ridder G., Pichlmaier R.* Prognostic factors after resection of ampullary carcinoma: multivariate survival analysis in comparison with ductal cancer of the pancreatic//*Br. J.Surg.* 1995; 85. P. 1686-91.
15. *Mao Ch., Domenico D.R., Kim K. et al.* Observation on the Developmental Patterns and the consequences of Pancreatic Exocrine Adenocarcinoma, findings of 154 Autopsies//*Arch.Surg.* 1995; 130. P. 125-34.
16. *Rothmund M., Weinel R.G., Wagner P.K.* 54 consecutive duodenopancreatectomies without fatality // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1994 Mar 31;119(13). P. 445-50.
17. *Staley C.A., Lee J.K., Cleary K.R. et al.* Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and Intraoperative Radiation therapy for Adenocarcinoma pancreatic Head // *Am.J.Surg.* 1996.V. 171.P. 118-124.
18. Union International Contra la Cancrum. TNM Classification of malignant Tumours, 4th ed. 2nd revision. Berlin: Springer, 1992.
19. *Wade T.P., Radford D., Virgo K. et al.* Complications and outcome in the treatment of pancreatic adenocarcinoma in the United States veteran // *J. Am. Coll. Surg.*