

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Отдаленные результаты лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: факторы, влияющие на прогноз течения заболевания

В. А. Кубышкин,
А. И. Шеголев,
О. В. Балукова,
А. В. Кочатков

Отдел абдоминальной хирургии, Патологоанатомическое отделение Института хирургии им. А.В. Вишневского (дир. – акад. РАМН В.Д. Федоров) РАМН

Лаборатория регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза, РОНЦ им. Н.Н. Блохина (дир. – член-корр. РАМН М.И. Давыдов) РАМН, Москва

Несмотря на современные возможности лечения рака поджелудочной железы, прогноз течения этого заболевания остается крайне неблагоприятным.

За последние 10 лет в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН выполнено 57 панкреатодуоденальных резекций по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы. Средняя послеоперационная продолжительность жизни больных составила 17.17 ± 1.68 мес., медиана – 12 мес. Послеоперационная выживаемость пациентов статистически достоверно зависит от стадии опухолевого процесса, радикальности оперативного вмешательства, степени дифференцировки опухолевых клеток. Не выявлено влияния варианта выполнения панкреатодуоденальной резекции (с сохранением желудка или нет) на отдаленные результаты лечения. В оценке прогноза течения заболевания перспективным признается изучение в едином протоколе с клиническими данными и биологических характеристик опухолевого процесса.

Long Term Survival after Pancreatic Cancer Resection: Factors of Prognosis

V. A. Kubishkin,
A. I. Shegolev,
O. V. Balukova,
A. V. Kotchatkov

Department of abdominal surgery, Pathology department, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, RAMSci Oncogene regulation laboratory, Cancer Research Center, RAMSci, Moscow

The prognosis of patients with pancreatic cancer is generally poor in spite of contemporary treatment methods. We analyzed long term results of treatment of our patients for possible prognostic factors in a retrospective trial.

57 patients (1993–2002) with histologically proven carcinoma of the head of the pancreas underwent pancreatoduodenal resection in A.V. Vishnevsky Institute of surgery, RAMSci. The mean and median survival time were 17.17 ± 1.58 and 12 months respectively. Stage of pancreatic cancer, the R0 status of the resection and histological grade had a significant influence on the survival rate. A type of the partial pancreaticoduodenectomy had no correlation with survival rate.

The prognosis for these patients is determined not only by clinicopathologic staging, but also tumor biology and molecular genetics factors. Developments in the broad field of molecular genetics may improve our ability to predict long term survival of patients with pancreatic cancer.

Введение

В России раком поджелудочной железы ежегодно заболевает около 13 100 человек [1]. Для этих пациентов прогноз жизни представляется достаточно серьезным. На момент постановки правильного диагноза 80–85% больных уже неоперабельны в связи с местным или отдаленным распространением опухолевого процесса [43]. Средняя продолжительность жизни пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы составляет около 6–7 мес. [31]. Пятилетняя выживаемость больных раком поджелудочной железы после радикального оперативного лечения, по данным различных клиник, представлена в табл. 1.

Сведения об отдаленных результатах лечения рака поджелудочной железы довольно разноречивы. Ряд авторов при оценке результатов лече-

ния учитывают пациентов с различными гистологическими формами рака поджелудочной железы, что завышает данные о выживаемости [34]. Другие же оценивают результаты лечения только протоковой аденокарциномы поджелудочной железы как наиболее часто встречающегося морфологического варианта опухолей поджелудочной железы [5]. Отдаленные результаты лечения в таких исследованиях значительно хуже. Так, S. Nitecki и соавт. [30] из клиники Mayo при критической оценке полученных результатов показали, что 5-летняя выживаемость больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы не 10%, как было опубликовано ранее [38], а 6.8%. По данным Национальной базы данных больных раком поджелудочной железы (National patterns of care for pancreatic cancer) США, 5-летняя выживаемость больных аденокарциномой поджелудочной железы после операции не превышает 4% [21].

Таблица 1. Отдаленные результаты радикального лечения рака головки поджелудочной железы

Автор	Число пациентов	Пятилетняя выживаемость, %
Ю.И. Патютко и соавт., 2000 г.	23	0
P. Grace и соавт., 1986 г.	37	3.0
M. Connolly и соавт., 1987 г.	89	3.4
J. Lerut и соавт., 1984 г.	25	6.0
A. Cooperman, 1981 г.	70	7.0
B. Jones и соавт., 1985 г.	28	7.0
M. Sarg и соавт., 1993 г.	104	10.0
J. Klempnauer и соавт., 1996 г.	107	13.8
H. Baumel и соавт., 1994 г.	555	15.0
Y. Fong и соавт., 1995* г.	138	21.0
C. Yeo и соавт., 1999 г.	201	21.0
A. Richter и соавт., 2003** г.	122	25.4
R. Tsuchiya и соавт., 1986*** г.	103	30.3

* Пациенты в возрасте до 70 лет; ** пациенты, которым выполнено вмешательство в объеме R0; *** пациенты с опухолью до 2 см.

Причиной смерти 97% этих пациентов является рецидив основного заболевания [42]. Другими словами, из 500 больных раком поджелудочной железы выполнение радикального лечения возможно у 100, из них 5-летний рубеж в лучшем случае переживут только несколько человек.

В определении прогноза течения заболевания наибольшее значение имеют стадия заболевания (размер опухоли, прорастание ее в окружающие органы и ткани, в том числе и периневральная инвазия, лимфогенное и гематогенное метастазирование), особенности лечения пациентов (радикальность оперативного вмешательства, объем кровопотери и гемотрансфузии, возможность выполнения лучевой химиотерапии), морфологические характеристики опухолей ткани (гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухолевых клеток) и биологические особенности опухолевого процесса (плоидность ДНК опухолевых клеток, мутации определенных генов и др.) [17, 26, 29, 32, 35, 42, 43, 48, 49].

Роль стадии опухолевого процесса в определении прогноза течения рака поджелудочной железы неоднозначно. Выявление заболевания на I стадии прогностически благоприятно, на IVb – нет. Противоречия в определении прогноза течения заболевания возникают при II, III и IVa стадиях. Опубликованы данные, свидетельствующие об отсутствии прямой корреляции между стадией и прогнозом течения заболевания в таких случаях

[10, 45, 51]. Влияние интраоперационной гемотрансфузии как самостоятельного фактора прогноза течения заболевания при раке поджелудочной железы признается не всеми авторами. S. Park и соавт. [33] при анализе отдаленных результатов лечения 86 больных раком головки поджелудочной железы не выявили различия в выживаемости пациентов независимо от проведения с интраоперационной гемотрансфузией. Независимым прогностическим фактором является и плоидность ДНК клеток опухоли. Анеуплоидный набор хромосом – это плохой прогностический признак. Средняя продолжительность жизни таких больных достоверно меньше, чем при диплоидном наборе хромосом [8, 39, 36]. Повреждения генов-супрессоров *p53*, *p16^{INK4}* определяют нечувствительность опухоли к химиотерапии и плохой прогноз течения заболевания. Химиотерапевтическое лечение более эффективно у больных, в опухолях которых не выявляется активация онкогена *K-ras* [3, 19, 28, 50].

В данном исследовании проводится оценка влияния комплекса прогностических факторов при раке поджелудочной железы, который включает клинические, морфологические и молекулярно-биологические характеристики опухолевого процесса.

Материал и метод

С 1993 по 2002 г. в отделе абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН выполнено 57 панкреатодуоденальных резекций (ПДР) больным с морфологически верифицированной протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы. Стадии опухолей поджелудочной железы определяли по классификации TNM (UICC, 1997). Средний возраст больных 57.9 ± 1.4 года, медиана – 60 лет. Послеоперационная летальность составила 8.7% (5 больных). Отдаленные результаты прослежены у 52 пациентов: прямым методом – у 42(80.7%), живы 6 (11.5%) пациентов, 1 пациент умер практически сразу после выписки от сопутствующих заболеваний, 1 больной умер от острого кровотечения при разрыве селезенки через 5 мес после операции (на вскрытии признаков рецидива основного заболевания не выявлено). Судьба 2 (3.8%) пациентов прослежена в течение 6 и 16 мес., после чего связь с ними была утеряна.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программного обеспечения “Statistica” (StatSoft, USA). Статистически достоверной считали значение коэффициента $p < 0.05$. Выживаемость пациентов оценивали с использованием метода Kaplan–Meier.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни больных после операции составила 17.17 ± 1.68 мес, медиана

Кумулятивная выживаемость пациентов (Cumulative Proportion Surviving)

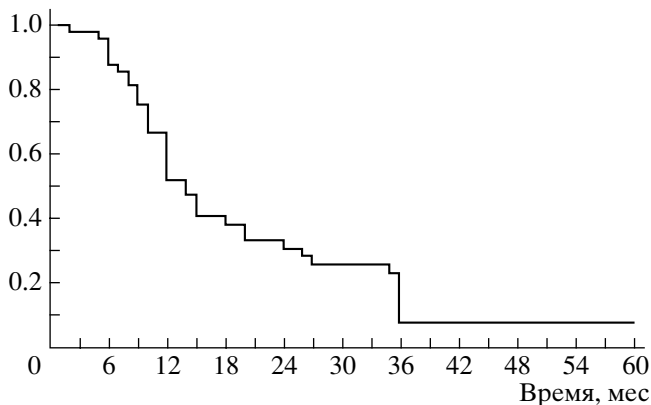


Рис. 1. Выживаемость больных раком головки поджелудочной железы, которым выполнено радикальное оперативное лечение (Kaplan–Meier).

на – 12 мес. Рис. 1 иллюстрирует выживаемость больных раком головки поджелудочной железы после радикальной операции.

При анализе зависимости послеоперационной выживаемости пациентов от клинических характеристик опухоли и ее терапии выявлена достоверная связь со стадией опухолевого процесса, радикальностью самого оперативного вмешательства и степенью дифференцировки опухолевых клеток. Не отмечено влияния варианта выполнения ПДР (с сохранением желудка или нет) на послеоперационную выживаемость (показания к выполнению различных видов ПДР см. в книге В.А. Кубышкина и В.А. Вишневого [4]). Значение коэффициента p для этих критериев оценки представлены в табл. 2.

При оценке характеристик первичной опухоли, влияющих на прогноз течения заболевания, наиболее важным представляется вовлечение в опухолевый процесс ретропанкреатической клетчатки и магистральных сосудов. Сами по себе размеры опухоли не оказывают достоверного влияния на продолжительность жизни после операции ($p = 0.494$). Кумулятивная послеоперационная выживаемость больных раком поджелудочной железы в зависимости от Т-критерия представлена на рис. 2.

Наиболее интересно сравнение отдаленных результатов лечения больных раком головки поджелудочной железы на II и III стадиях опухолевого процесса. Это больные, у которых опухоль распространяется на двенадцатиперстную кишку, желчный проток, парапанкреатические ткани при отсутствии вовлечения окружающих органов и магистральных сосудов (T3N0M0 – II стадия) или имеются лимфогенные метастазы (T1–3N1M0 – III стадия) по классификации Международного противоракового совета (UICC) 1997 г. [41]. В этой группе пациентов достовер-

Кумулятивная выживаемость пациентов (Cumulative Proportion Surviving)

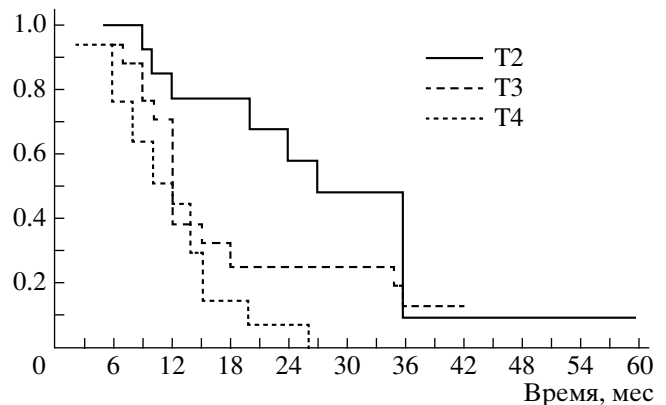


Рис. 2. Послеоперационная выживаемость больных раком поджелудочной железы в зависимости от Т-критерия (Kaplan–Meier).

ных различий в выживаемости не получено ($p = 0.345$) (рис. 3).

На основании определения только стадии заболевания невозможно получить представление о темпах роста и прогрессии опухоли. Так, нами не получено статистически достоверной корреляции между степенью дифференцировки опухолевых клеток и стадией опухолевого процесса (размерами первичной опухоли, наличием лимфогенного метастазирования), а также возможностью выполнения радикального оперативного лечения. В то же время имеется достоверная связь между степенью дифференцировки клеток и продолжительностью жизни после операции ($p = 0.0006$) (рис. 4).

Полученные результаты говорят о необходимости поиска и изучения дополнительных характеристик опухолевого процесса для более точного определения прогноза течения заболевания у конкретного пациента. С этой целью все большее внимание уделяется изучению биологических, молекулярно-генетических характеристик рака поджелудочной железы [49, 50].

К генам, наиболее часто вовлекаемым в процесс канцерогенеза при раке поджелудочной железы, относят онкоген *Ki-ras* и опухолевые супрессоры *p53*, *p16^{INK4}*, *DPC 4*. Протоонкоген *Ki-ras*

Таблица 2. Значение коэффициента p при оценке корреляционной связи с послеоперационной продолжительностью жизни

Критерий	p
T	0.016
Вариант ПДР	0.169
Радикальность (R)	0.04
Степень дифференцировки (G)	0.0006

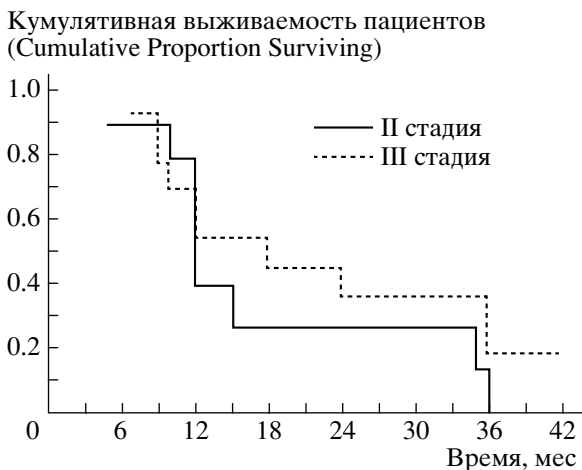


Рис. 3. Послеоперационная выживаемость больных раком поджелудочной железы в зависимости от стадии заболевания (II–III стадии) (Kaplan-Meier).

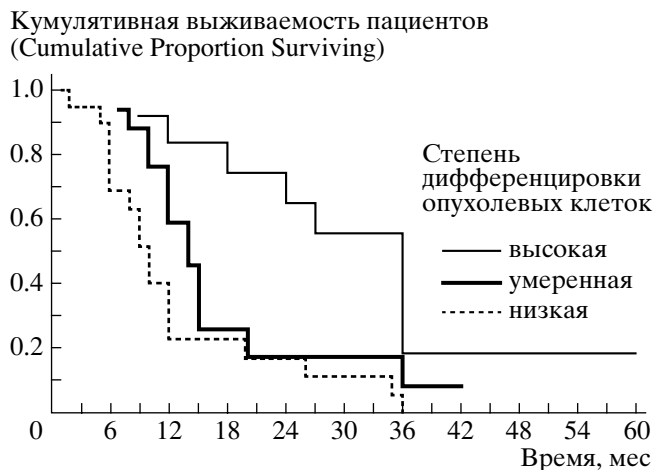


Рис. 4. Послеоперационная выживаемость больных раком головки поджелудочной железы в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток (Kaplan-Meier).

расположен на коротком плече хромосомы 12, в локусе 13 (12p13) [23]. Мутации в этом гене приводят к его активации. Для спорадических случаев рака поджелудочной железы наиболее характерны мутации в кодоне 12. Частота выявления мутаций *Ki-ras* в кодоне 12 при раке поджелудочной железы колеблется от 47 до 95% [23, 40, 47]. При раке поджелудочной железы мутация *Ki-ras* является ранним событием [15, 16, 27]. Ряд авторов считают, что активация *Ki-ras* возможна и при гиперпластических процессах [27]. По-видимому, мутация *Ki-ras* наблюдается только в тех “доброкачественных” процессах, в которых крайне высок потенциал злокачественного перерождения. Наличие мутаций генов *gas* скорее всего связано с процессом трансформации клеток и не влияет на пролиферацию и способность клеток к метастазированию [6]. Ген *p53* локализован в районе 17p13. Функции белка *p53* разнообразны: контроль за клеточным циклом, апоптозом, репарацией ДНК, клеточной дифференцировкой, стабильностью генома и др. [3]. Точечные мутации и делеции в гене *p53* достаточно характерны для рака поджелудочной железы (40–80% наблюдений) и не выявляются при хроническом панкреатите [37]. Характерно выпадение одного основания в четвертом консервативном домене белка (экзонах 5–9) [19, 40]. Ген *p16^{INK4}* является также опухолевым супрессором и расположен в локусе 9p21. Экспрессируемый им белок участвует в регуляции клеточного цикла [3]. Ген *DPC 4* (Deleted in Pancreatic Cancer) [синоним *Smad4*] расположен в 18q21. Белок *DPC 4* выполняет важную роль в регуляции передачи сигнала в β -трансформирующего фактора роста [15]. *DPC 4* инактивирован в 50–90% наблюдений рака поджелудочной железы. Потеря функций гена в 30% случаев связана с гомозиготными делециями, в 20% – с потерей гетерозиготности в комбинации с внутренней мута-

цией второго аллеля [23, 40]. При “накоплении” достаточно большого числа мутаций в ключевых генах, отвечающих за жизнедеятельность, теряется способность клетки поддерживать стабильность генома и отвечать апоптозом (запрограммированной гибелью) на нарушения в нем [2]. Это является предпосылкой к изменению ploidy ДНК клеток. Частота анеуплоидий в клетках рака поджелудочной железы увеличивается по мере опухолевой прогрессии и варьирует от 10 до 79%. При исследовании содержания ДНК в клетках опухоли неоперабельных больных процент анеуплоидных опухолей составляет 55–75 [36, 39].

В настоящее время нами проводится исследование влияния молекулярно-генетических характеристик, таких как ploidy ДНК опухолевых клеток, потеря гетерозиготности локусов расположения генов *p16^{INK4}*, *DPC 4* и мутаций генов *Ki-ras* (кодон 12) и *p53* (кодоны 273, 249, 157), на послеоперационную продолжительность жизни больных раком поджелудочной железы. Предварительные данные этого исследования позволяют отметить некоторые тенденции. Мутации гена *Ki-ras* выявляются в 60% наблюдений. Потеря гетерозиготности гена *DPC 4* выявляется на поздних стадиях и ассоциирована с небольшой продолжительностью послеоперационной жизни пациентов.

Таким образом, определение стадии рака поджелудочной железы на всех этапах лечебного процесса необходимо для выбора адекватной тактики ведения конкретного пациента и определения прогноза течения заболевания. Изучение факторов, влияющих на прогноз заболевания, показывает необходимость детального изучения распространенности опухолевого процесса на ретропанкреатическую клетчатку и магистральные сосуды, лимфогенного метастазирования. Перспективными признаются исследования, направ-

ленные не только на изучение клинических детерминант прогноза течения болезни, но и на поиск биологических характеристик, которые дают представление о злокачественном потенциале опухоли.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушаков Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология. 2001. Т. 3. № 4.
2. Каприщенко А.И., Антонов В.Г., Битенко А.Б. и др. Онкомаркеры и их диагностическое значение // Военно-медицинская академия. С.-Петербург, 1999.
3. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) // Биохимия. 2000. № 1.
4. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы // М.: Медпрактика. М., 2003.
5. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Косырев В.Ю., Михайлов М.М., Соколова И.Н., Сагайдак И.В., Ахметов М.Ш. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периапулярной зоны // Современная онкология. 2000. Т. 2. № 1.
6. Татосян А.Г. Онкогены // В кн.: Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Научный мир, 2000. С. 57–74.
7. Ahmad N.A., Lewis J.D., Ginsberg G.G., Haller D.G., Morris J.B., Williams N.N., Rosato E.F., Kochman M.L. Long term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma // Am. J. Gastroenterol. 2001. V. 96. № 9. С. 2532–2534.
8. Allison D.C., Bose K.K., Hruban R.H., Piantadosi S., Dooley W.C., Boitnott J.K., Cameron J.L. Pancreatic cancer cell DNA content Correlates with long term survival after pancreatoduodenectomy // Ann. Surg. 1991. V. 214. № 6.
9. Baumel H., Huguier 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. 81. P. 102.
10. Birk D., Fortnagel G., Formentini A., Beger H.G. Small carcinoma of the pancreas. Factors of prognostic relevance // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 1998. 5. P. 450–454.
11. Connolly M.M., Dawson P.J., Michelassi F. et al. Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas // Ann. Surg. 1987. 206. P. 366.
12. Cooperman A.M. Cancer of the pancreas: a dilemma in treatment // Surg. Clin. North Am. 1981. 61. P. 107.
13. Dergman S.T., Sujan M.C., Sarkar F.H., Vaitkevics V.K. Molecular alteration associated with improved survival in pancreatic cancer patients treated with radiation or Chemotherapy // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 1998. 5. P. 296–272.
14. Fong Y., Blumgart L.H., Fortner J.G. et al. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly // Ann. Surg. 1995. 222. P. 426.
15. Frances C.F., McCormik, Nicholas R. Lemoine Molecular biological events in the development of pancreatic cancer // The Pancreas (chapter 97) Edited by: H.G. Berger et al. 1998.
16. Gansauge F., Gansauge S., Schmidt E., Muller J., Berger H.G. Prognostic significance of molecular alterations in human pancreatic carcinoma – an immunohistological study // Langenbeck's Arch Surg. 1998. 383. P. 152–155.
17. Gebhardt C., Meyer W., Petter M.R., Wunsch H. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma // Langenbeck's Arch. Surg. 2000. 385. P. 14–20.
18. Grace P.A., Pitt H.A., Tompkins R.K. et al. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy // Am. J. Surg. 1986. 151. P. 141.
19. Hruban R.H., Offerhaus G.J.A., Kern S.E., Goggins M., Wilentz R.E., Yeo C.J. Tumor-suppressor genes in pancreatic cancer // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 1998. 5. P. 383–391.
20. Hruban R.H., Offerhaus G.J.A., Kern S.E., Goggins M., Wilentz R.E., Yeo C.J. Tumor-suppressor genes in pancreatic cancer // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 1998. 5. P. 383–391.
21. Janes R.H., Niederhuber J.E., Chmiel J.S. et al. National patterns of care for pancreatic cancer: results of a survey by the Commission on Cancer // Ann. Surg. 1996. 223. P. 261.
22. Jones B.A., Janger B., Taylor B.R. et al. Periapillary tumors: which ones should be resected? // Am. J. Surg. 1985. 149. P. 46.
23. Kern S.E., Hruban R.H. Molecular Genetics of Adenocarcinoma of the Pancreas // American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer John L. Cameron. 2001. 274 p.
24. Klemppnauer J., Ridder G.J., Bektas H. et al. Extended resections of ductal pancreatic cancer: impact on operative risk and prognosis // Oncology. 1996. 53. P. 47.
25. Lerut J.P., Gianello P.R., Otte J.B. et al. Pancreaticoduodenal resections: surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients // Ann. Surg. 1984. 199. P. 432.
26. Luttges J., Reinecke-Lithge A., Mollmann B., Menke M.A.O.H., Clemens A., Klimpfinger M., Sipos B., Kloppel G. Duct changes and K-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution // Virchows Arch. 1999. 435. P. 461–468.
27. Luttges J., Vogel I., Menke M., Henne-Bruns D., Kremer B., Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas // Virchows Arch. 1998. 433. P. 237–242.
28. Mangray S., King T.C. Molecular pathobiology of pancreatic adenocarcinoma // Frontiers in Bioscience. 1998. V. 15. 3. P. 1148–1160.
29. Matsumo S., Egawa S., Shubiya K., Shimamura H., Sunamura M., Takeda K., Katoh H. et al. Pancreatic cancer: current status of treatment and survival of 16071 patients diagnosed from 1981–1996 using the Japanese National Pancreatic Cancer Database // Int J Clin Oncol. 2000. 5. P. 153–157.

30. Nitecki S.S., Sarr M.G., Colby T.V. et al. Long term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: is it really improving? // *Ann. Surg.* 1995. V. 221. 59.
31. Ouchi K., Sugawara T., Ono H., Fujiva T., Kamiyama Y., Kakugawa Y., Mikuni J., Yamanami H. Palliative Operation for Cancer of the Head of the Pancreas: Significance of Pancreaticoduodenectomy and Intraoperative Radiation Therapy for Survival and Quality of Life // *Worlds J. Surg.* 1998. 22. P. 413–417.
32. Ozaki H., Hiraoka T., Mizumoto R., Matsumoto S., Matsumoto Y., Nakayama T., Tsunoda T. et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection // *Surg Today Jpn., J. Surg.* 1999. 29. P. 16–22.
33. Park S.J., Kim S.W., Jang J.Y., Lee K.U., Park Y.H. Intraoperative Transfusion: Is It a Real Prognostic Factor of Periapillary Cancer following Pancreatoduodenectomy? // *Worlds J. Surg.* 2002. 26. P. 487–492.
34. Richter A., Niedergethmann M., Sturm J.W., Lorenz D., Post S., Trede M. Long-term Results of Partial Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreatic Head: 25-Year Experience // *Worlds Journal of Surgery.* 2003. 3. 27. P. 324–329.
35. Ridwelski K., Meyer F., Ebert M., Malfertheiner P., Lippert H. Prognostic Parameters Determining Survival in Pancreatic Carcinoma and, in Particular, after Palliative Treatment // *Dig Dis.* 2001. 19. P. 85–92.
36. Rugge M., Sonego F., Sessa F., Leandro G. et al. Nuclear NDA Content and Pathology in Radically Treated Pancreatic Carcinoma // *Cancer.* 1996. 77. P. 459–466.
37. Ruggeri B.A., Huang L., Begger D., Chang H. et al. Molecular Pathology of Primary and Metastatic Ductal Pancreatic Lesions // *Cancer.* 1997. 79. P. 700–716.
38. Sarr M.G., Behrns K.E., Heerden J.A. Total pancreatectomy: an objective analysis of its use in pancreatic cancer // *Hepatogastroenterology.* 1993. 40. P. 418.
39. Schlichting E. et al. Ploidy and survival in resectable pancreatic cancers // *Eur. J. Surgery.* 1993. 159. P. 229–233.
40. Sirivatanauksorn V., Sirivatanauksorn Y., Lemoine N.R. Molecular pattern of ductal pancreatic cancer // *Langenbeck's Arch. Surg.* 1998. 383. P. 105–115.
41. Sobin L.H., Wittekind Ch. UICC: TNM Classification of Malignant Tumors, ed 5 // New York, Wiley, 1997.
42. Sperti C., Pasquali C., Piccoli A., Pedrazzoli S. Recurrence after Resection for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas // *World J. Surg.* 1997. 21. P. 195–200.
43. Todd K.E., Reber H.A. Prognostic Considerations in Pancreatic Cancer // *Atlas of Clinical Oncology, Pancreatic Cancer.* London: Bc Decker Inc. Hamilton. 2001.
44. Tsuchiya R., Noda T., Harada N. et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas // *Ann. Surg.* 1986. 203. P. 77–81.
45. Tsunoda T., Eto T., Tsuchiya R. Staging of pancreatic cancer: a new japanease stage classification based on TNM factors // Chapter 100. *The Pancreas, Blackwell Science, 1998.*
46. Wenger F.A., Peter F., Zieren J., Steiert A., Jacobi C.A., Muller J.M. Prognosis Factors in Carcinoma of the Head of the Pancreas // *Dig. Surg.* 2000. 17. P. 29–35.
47. Xu Z.W., Friess H., Buchler M.W. Molecular biology of pancreatic cancer // *Экспериментальная онкология.* 2000. 22. С. 8–14.
48. Yeo C.J., Cameron J.L. Prognostic factors in ductal pancreatic cancer // *Langenbeck's Arch. Surg.* 1998. 383. P. 129–133.
49. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sitzmann J.V., Hruban R.H., Goodman S.N., Dooley W.C., Coleman J., Pitt H.A. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients // *Ann. Surg.* 1995. 221. P. 721–731.
50. Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A. et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periapillary adenocarcinoma // *Ann. Surg.* 1999. 229. P. 613.
51. Yamamoto M. A general view of pancreatic cancer in Japan and a proposal for a more practical staging system // *Int. J. Clin. Oncology.* 1999. 4. P. 267–272.