

# Рак головки поджелудочной железы: современное лечение и дальнейшие перспективы

*Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян,  
Д.А. Забежинский, Д.В. Подлужный*

*ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*

Среди различных локализаций рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны, включая внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь, рак ПЖ является абсолютно преобладающим. Последняя патологоанатомическая классификация опухолей ПЖ предполагает следующие формы экзокринного рака: протоковая аденокарцинома (5 редких микроскопических форм); гигантоклеточная опухоль; серозная цистаденокарцинома; муцинозная цистаденокарцинома; внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома; ацинарно-клеточный рак; панкреатобластома; солидный псевдопапиллярный рак [28]. Разные микроскопические формы экзокринного рака имеют неодинаковые, биологически обусловленные особенности патологической анатомии, клинического течения и, как следствие, разный прогноз. Данная классификация учитывает эти различия – в этом ее преимущество перед предшествующими. В структуре экзокринного рака ПЖ доля различных форм протоковой аденокарциномы – 97%. Именно для нее характерна крайняя, биологически детерминированная агрессивность течения. Объединение в диагнозе “рак поджелудочной железы” протоковой аденокарциномы с другими формами экзокринного рака неизбежно искажает представления об отдаленных результатах лечения.

В России ежегодно от рака ПЖ умирает более 13 тыс. человек, то есть приблизительно столько же, сколько ежегодно регистрируется новых случаев рака ПЖ. Смертность от рака ПЖ среди

мужчин – 10,7, среди женщин – 8,7 на 100 тыс. мужского населения. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований в 2004 г. относительная частота рака ПЖ у мужчин – 4,6 % (6-е место), среди женщин – 5,1 % (7-е место). Протоковая аденокарцинома ПЖ входит в десятку наиболее частых причин смерти от онкологических заболеваний в странах Западной Европы и Америки: ежегодно 40 тыс. умерших в Европе и 30 тысяч в США. Увеличение частоты вновь регистрируемых случаев рака ПЖ отмечается во всех странах, где имеют место так называемый западный тип жизни и высокая средняя продолжительность жизни населения. Несомненно, на высокие показатели заболеваемости раком ПЖ в индустриально развитых странах влияет уровень прижизненной выявляемости опухолей с помощью методов современной лучевой диагностики [1, 17].

Учитывая отсутствие первичной профилактики рака ПЖ и органов периапулярной зоны, практическую невозможность ранней прижизненной диагностики заболевания в настоящее время, единственная надежда на увеличение продолжительности жизни больных может быть связана только с совершенствованием существующих и разработкой новых методов противоопухолевого лечения.

В основе лечения больных раком головки ПЖ остается хирургический метод, представленный гастропанкреатодуоденальной резекцией (ГПДР). Панкреатэктомия (ПЭ) ввиду крайне ограни-

ченного контингента больных, которым эта операция в действительности показана, высокой частоты послеоперационных осложнений и тяжелых функциональных последствий не может быть рекомендована в качестве базовой операции, хотя у отдельных больных данная операция правомочна. Показаниями к ПЭ являются инвазия тела и хвоста ПЖ опухолью головки и мультицентричное поражение железы. Последнее по данным исследований обширного операционного и аутопсийного материала отмечается только у 2,8–7,8 % больных раком ПЖ [12, 14].

Привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР) в лечении больных раком головки ПЖ и органов периапулярной зоны призвана обеспечить полное удаление опухоли в пределах непораженных опухолью окружающих органов, включая регионарные лимфоузлы, и сохранить пищеварительную функцию ЖКК в большей степени, чем это удастся при любом виде ГПДР. Решение указанных задач данной операцией оценивается неоднозначно. Особенности методики выполнения ППДР являются сохранение сосудов вдоль большой и малой кривизны выходного отдела желудка и пересечение ДПК дистальнее пилорического жома на 1–4 см. Дуоденоюноанастомоз формируется «конец-в-конец» или «конец-в-бок». Все прочие этапы мобилизации панкреатодуоденального комплекса и реконструкции не отличаются от стандартной ГПДР. Сторонники ППДР отмечают, что операция осуществляется быстрее, сопровождается меньшей кровопотерей, а после выполнения операции пищеварительный статус больных страдает в меньшей степени, чем при стандартной ГПДР. В частности, практически не встречается демпинг-синдром, менее выражено похудение больных. Противники ППДР справедливо аргументируют свои возражения следующим: у 50–90% больных после операции развивается более или менее стойкий гастростаз; ППДР не сопряжена с меньшим количеством осложнений после операции по сравнению с ГПДР; алиментарный статус также принципиально не отличается в двух группах больных; развитие локорегионарного рецидива заболевания сводит на нет все возможные функциональные преимущества ППДР [11].

Операция в объеме ППДР не показана при протоковом раке головки ПЖ, поскольку практически неизбежное развитие локорегионарного рецидива в разные сроки исключает положительное влияние сохранения привратника на пищеварительный статус больных. Целесообразность

выполнения указанной операции по поводу непротокового рака ПЖ также вызывает возражения как минимум потому, что твердое морфологическое подтверждение микроскопической формы непротокового рака до и во время операции у большинства больных редко достижимо. Кроме того, декларируемые функциональные преимущества операции перед ГПДР следует подтвердить более убедительно.

Любые виды хирургических операций целесообразно выполнять при обеспеченном желчеотведении тем или иным методом и снижающихся цифрах общего билирубина в крови.

Гастропанкреатодуоденальная резекция представлена 3 видами: стандартная, расширенная и модифицированная расширенная.

Стандартная ГПДР предполагает удаление единым блоком головки ПЖ, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, ПК, желчного пузыря, общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят регионарные лимфоузлы, непосредственно прилежащие к панкреатодуоденальному комплексу: пилорические, вокруг холедоха, по верхнему и нижнему краям головки ПЖ, передние и задние панкреатодуоденальные, вокруг верхней брыжеечной вены. Одновременно производится нейродиссекция вокруг общего желчного протока и крупных сосудов, прилежащих к головке ПЖ. При подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной и воротной вен осуществляется их резекция.

Реконструктивный этап начинается с пластика резецированного сосуда. Сосудистая пластика осуществляется с соблюдением принципов сосудистой хирургии путем сшивания дистального и проксимального концов вены или посредством протезирования резецированного фрагмента, если его протяженность более 4 см. В качестве протеза возможно использование аутотрансплантата (сегмент внутренней яремной, внутренней подвздошной или большой подкожной вены бедра) или синтетического протеза Gore-tex. Восстановление пищеварительного тракта предпочтительнее начинать с формирования соустья между ПЖ и пищеварительным трактом. Ушивание ПЖ с предварительной пломбировкой главного панкреатического протока, без пломбировки протока или с формированием наружной вирсунгостомы, на наш взгляд, нецелесообразно. В первых двух случаях высока вероятность панкреонекроза, формирования панкреатических свищей, аррозивных кровотечений, и увеличивается вероятность сахарного

диабета [30]. В последнем — ухудшение качества жизни (порой непродолжительной) больного без существенных преимуществ в переносимости ГПДР перед операцией с одномоментным формированием панкреатикодигестивного анастомоза и необходимость повторной операции. Формирование анастомоза между ПЖ и пищеварительным трактом целесообразно осуществлять всегда с изолированным вшиванием панкреатического протока за исключением случаев, когда панкреатический проток не визуализируется. В последнем случае культя ПЖ вшивается в тощую кишку или желудок «конец-в-бок» или в тощую кишку «конец-в-конец» без изолированного вшивания протока ПЖ. С использованием панкреатического протока возможны 2 типа панкреатикодигестивных соустьев: панкреатикогастро- и панкреатикоеюноанастомоз «конец-в-бок». Формирование любого панкреатикодигестивного анастомоза должно обеспечить профилактику внутрипротоковой гипертензии — главного фактора несостоятельности анастомоза.

Панкреатикогастроанастомоз, несмотря на давнюю свою историю, не является широко распространенным видом панкреатикодигестивного соустья в России. Сторонники этого вида панкреатикодигестивного соустья справедливо аргументируют преимущества анастомоза следующим.

1. Кислая среда желудка и отсутствие энтерокиназы инактивируют протеолитические ферменты ПЖ, что предохраняет анастомоз от их повреждающего действия.

2. Близкое расположение анастомозируемых органов, значительные размеры желудка (избыток пластического материала) дают возможность легко формировать анастомоз без излишнего натяжения по линии швов.

3. Повышение рН среды в желудке уменьшает вероятность острых пептических язв. Все это обуславливает снижение частоты несостоятельности данного вида панкреатикодигестивного соустья до 1,2–7,9%, отсутствие летальности по причине несостоятельности панкреатикодигестивного анастомоза, профилактику кровотечений из острых язв и эрозий желудка в послеоперационном периоде, менее выраженное нарушение экзокринной и эндокринной функций оставшейся ПЖ [16].

Мы исходим из того, что выбор вида панкреатикодигестивного соустья, как, впрочем, и любого другого анастомоза, решается индивидуально. Степень технологического исполнения того или иного анастомоза играет немаловажную роль в этом выборе. В любом случае при выборе вида

анастомоза необходимо руководствоваться тем, что хирургическая профилактика несостоятельности анастомозов является ведущей в комплексе профилактических мероприятий и основывается: 1) на предельно щадящих манипуляциях с анастомозируемыми органами; 2) на прецизионной хирургической технике формирования анастомозов; 3) на использовании современного атравматичного шовного материала и т. д.

Методика и этапы стандартной ГПДР хорошо разработаны и не имеют принципиальных различий в России, странах Западной Европы, США и Японии. Различие касается показаний к выполнению ГПДР при значительном местном распространении опухоли, когда имеется подозрение на опухолевую инвазию крупных сосудов в области ПЖ. В отдельных клиниках, где руководствуются принципами особенно агрессивной хирургии рака ПЖ, при подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной и воротной вен не формируют туннель между этими сосудами и ПЖ, а пересекают железу слева от границы предполагаемой инвазии и вовлеченных сосудов. При этом верхняя брыжеечная и воротная вены проксимальнее и дистальнее зоны предполагаемой инвазии должны быть уже выделены и подготовлены к резекции. В ряде случаев необходимо перевязать селезеночную вену [4, 15]. Редко подобный подход распространяется и на больных с подозрением на инвазию крупных артериальных сосудов. Подавляющее большинство хирургов рентгенологическое подозрение (по данным РКТ и ангиографии) на инвазию печеночных артерий или верхней брыжеечной артерии на дооперационном этапе справедливо расценивают как признак неоперабельности опухоли. Хирурги, руководствующиеся подходами сверхагрессивной хирургии (в некоторых клиниках относительное количество ГПДР с резекцией магистральных сосудов достигает 88%), мотивируют целесообразность резекции крупных сосудов стремлением к выполнению микроскопически радикальной операции (R0), что практически определяется отсутствием опухолевых элементов не только в наружном слое резецированных фрагментов магистральных сосудов, но и в ретроперитонеальной соединительной ткани по линии резекции, крае резекции ПЖ, общего печеночного протока. Кроме того, на оценку радикализма операции существенное влияние оказывает качество патологоанатомического исследования удаленного препарата. (При недостаточно полноценном исследовании опухолевая инвазия ретроперитонеальной соеди-

нительной ткани по линии ее пересечения может быть не обнаружена, и операция будет ошибочно считаться как микроскопически радикальная. Последнее полностью относится к изучению удаленных лимфоузлов.)

В настоящее время стандартная ГПДР характеризуется удовлетворительной переносимостью. Послеоперационная летальность составляет 2,2–11,8%. Частота летальных исходов после стандартной ГПДР в специализированных клиниках в настоящее время не более 6 %, общий уровень послеоперационных осложнений – 27–55%. Панкреонекроз и аррозивное кровотечение в области операции практически не встречаются. Частота несостоятельности панкреатикодигестивных анастомозов – 1,2–14%, гепатикоеюноанастомоза – 4–13%. Кровотечение из острых язв ЖКТ у 6–20% оперированных больных. Внутривентральные абсцессы, не связанные с несостоятельностью анастомозов, в 10% случаев, нагноения операционной раны – в 14%, гастростаз – у 17% больных [27]. Осложнения, преимущественно интраоперационные, со стороны сосудов в области операции развиваются у 3% больных, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию. Наиболее часто отмечаются повреждения вен – у 56% больных с сосудистыми осложнениями, которые достоверно чаще встречаются при ГПДР, выполняемых по поводу больших опухолей головки ПЖ [10].

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по поводу рака головки ПЖ и органов периапулярной зоны стандартная ГПДР произведена 422 больным. Из 323 операций, выполненных за последние 15 лет, формирование панкреатикогастроанастомоза осуществлено у 187 пациентов. Осложнения развились у 76 (40,6 %) больных. Частота отдельных осложнений: несостоятельность панкреатикогастроанастомоза – у 9 больных (4,8%), что достоверно ниже указанного осложнения в группе пациентов с панкреатикоеюноанастомозом (13,1%) за тот же период времени; несостоятельность билиодигестивного анастомоза – 14 (7,4%), внутривентральной абсцесс – 17 (9,1%), кровотечение из язв ЖКТ – 15 (8 %), пневмония – 13 (6,9%). Не отмечено панкреонекроза и аррозивных кровотечений в области операции. Умерло от осложнений 6 (3,2%) больных. Причины летальных исходов: тромбоз легочной артерии (1 больной), инфаркт миокарда (1 больной), сепсис (2 больных), мезентерикальный тромбоз в области резекции верхней брыжеечной вены (2 больных).

Особое место в группе больных, перенесших стандартную ГПДР, занимают больные, у которых операция сопровождалась резекцией верхней брыжеечной и воротной вен в связи с подозрением на их опухолевую инвазию. За рассматриваемый период времени (1993–2007) таких оказалось 34 (10,5%) человека. Циркулярная резекция верхней брыжеечной и воротной вен на протяжении от 2,5 до 4 см выполнена 23 больным, пристеночная резекция – 11 больным. Осложнения в указанной группе развились у 18 (52,9 %) больных, умерло от осложнений 3 (8,8%) больных. Причины летальных исходов: мезентериальный тромбоз (2 больных), сепсис (1 больной). Отмеченные различия в уровне осложнений и летальности по сравнению со всей группой не носят статистически достоверный характер, что соответствует литературным данным [19, 29]. Тенденция к росту осложнений, в том числе фатальных, со стороны резецированных сосудов отражает, во-первых, более травматичный характер самой операции, обусловленный значительными размерами опухоли; во-вторых, обязывает к дальнейшему совершенствованию техники сосудистого этапа операции.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных экзокринным раком головки ПЖ в значительной степени зависят от микроскопической формы экзокринного рака и распространенности опухоли. Резектабельность в объеме стандартной ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ колеблется в пределах 5–20%. Резектабельность при серозной и муцинозной цистаденокарциноме, внутривентральном папиллярно-муцинозном раке, солидном псевдопапиллярном раке головки ПЖ достигает 90%.

Опубликованные результаты 5-летней выживаемости после хирургического лечения в виде стандартной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ колеблются от 0 до 41%. Наиболее часто называются цифры 8–21% [7]. К прогностически значимым факторам при протоковой аденокарциноме ГПЖ обычно относят инвазию края резекции ПЖ, метастаз рака хотя бы в одном лимфоузле регионарного коллектора, инвазию стенки крупного прилежащего сосуда, инвазию передней капсулы ПЖ, низкую дифференцировку опухоли, большие размеры опухоли (более 4 см), значительную интраоперационную кровопотерю (более 2 л) или гемотрансфузию 4 доз и более эритроцитарной взвеси и т. д. Демонстрируются преимущества стандартной ГПДР по сравнению с заведомо паллиативными обходными анастомозами: частота осложнений и летальности

в обеих группах одинакова, но отдаленная выживаемость выше после стандартной ГПДР. Следует согласиться с мнением, что стандартная ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ – “идеальная” паллиативная операция, по следующим причинам.

1. В хирургических клиниках, где стандартная ГПДР выполняется регулярно, переносимость больными указанной операции удовлетворительная.

2. Являясь циторедуктивной у большинства “операбельных” больных протоковым раком ПЖ, операция одномоментно обеспечивает профилактику всех осложнений со стороны первичной опухоли (рецидив механической желтухи, дуоденальный стеноз, кровотечение из распадающейся опухоли).

Выживаемость после стандартной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ с резекцией верхней брыжеечной и воротной вен при подозрении на их инвазию также весьма вариabельна и зависит, в частности, от того, есть ли действительно инвазия резецированного сосуда или нет. Ответить на этот вопрос достоверно возможно только при гистологическом изучении удаленного препарата. По данным японских авторов, при отсутствии гистологически подтвержденной инвазии резецированного сосуда однолетняя выживаемость составляет 39,6%, трехлетняя – 14,7%, пятилетняя – 4,9%. При гистологически доказанной инвазии двухлетняя выживаемость составляет 7,5%, трехлетней выживаемости нет. При этом авторы отмечают, что при ангиографическом типе А (нет деформации ВВ/ВБВ по данным возвратной мезентерико-портографии) ни в одном случае не было гистологического подтверждения инвазии сосуда. При типе В (деформация с одной из сторон) инвазия подтверждена гистологически только у 20%, при типе С (деформация контуров вены с обеих сторон) инвазия подтверждена у 70%, при типе D (выраженная двухсторонняя деформация или полная окклюзия вены) инвазия подтверждена у 92% больных. На основании этих данных авторы рекомендуют выполнять ГПДР с резекцией деформированных сосудов при ангиографических типах А, В, С и не оперировать больных с типом D, поскольку в последней группе практически нет даже двухлетней выживаемости [20]. Европейские и американские хирурги более осторожно ставят показания к удалению опухоли с резекцией подозрительного на инвазию сосуда, мотивируя тем, что клинико-рентгенологические подозрения на инвазию сосуда

подтверждаются почти в 100% случаев. Выполненная ГПДР с резекцией вовлеченного в опухоль сосуда при этом обуславливает медиану жизни после операции всего 7 мес, двухлетнюю выживаемость – 19%; трехлетней выживаемости нет, что соответствует результатам стандартной ГПДР без резекции инфильтрированных сосудов [2, 32].

Хирургическое лечение в объеме стандартной ГПДР все чаще производится по поводу других, кроме протоковой аденокарциномы, микроскопических форм экзокринного рака головки ПЖ. На долю последних приходится около 3% опухолей в структуре экзокринного рака ПЖ. Для этих опухолей характерен существенно более благоприятный прогноз в случае своевременного хирургического лечения. Среди них наиболее часто фигурируют муцинозная и серозная цистаденокарциномы, внутрипротоковый папиллярно-муцинозный и солидный псевдопапиллярный раки. На дооперационном этапе практически невозможно достоверно дифференцировать указанные опухоли от их доброкачественных гистологических типов (цистаденома, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная аденома и т. д.). Наблюдение за кистозными опухолями ПЖ не оправдано, поскольку рост опухоли и вовлечение магистральных сосудов могут поставить под сомнение возможность хирургического удаления опухоли. В случае выполнения ГПДР пятилетняя выживаемость – 60–83% [24, 26].

Данные ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН свидетельствуют, что среди 66 больных протоковым раком головки ПЖ, перенесших хирургическое лечение в виде стандартной ГПДР, однолетняя выживаемость составляет  $53 \pm 6\%$ , двухлетняя –  $31 \pm 6\%$ , трех-, четырех- и пятилетняя –  $9 \pm 5\%$ , максимальная – 63 мес, медиана – 12,4 мес (Kaplan–Meier).

При резекции инфильтрированной опухолью верхней брыжеечной и воротной вен во время операции однолетняя выживаемость составила  $52 \pm 14\%$ , двухлетней выживаемости нет, максимальная продолжительность жизни – 21 мес, медиана – 8 мес, что достоверно выше, чем показатели выживаемости среди перенесших ГПДР без резекции пораженных сосудов и без дополнительного противоопухолевого лечения. Среди последних недостигнута даже однолетняя выживаемость.

Из всех оперированных нами больных в объеме стандартной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ от прогрессирования заболевания в отдаленные сроки умерло 94% больных.

Одновременно локорегионарный рецидив и метастазы в печени выявлены у 87% оперированных больных в отдаленные сроки. Из 3 больных, перенесших стандартную ГПДР по поводу цистаденокарциномы, одна больная умерла через 10 мес, другие живут без признаков рецидива заболевания более 5 лет.

Многочисленные клиничко-патологоанатомические данные свидетельствуют о том, что стандартная ГПДР в лечении больных протоковым раком головки ПЖ является паллиативной операцией. На протяжении последних трех десятилетий преимущественно европейские и американские исследователи постоянно сообщают о неудовлетворительных показателях отдаленной выживаемости после стандартной ГПДР — к концу второго года жизни после операции в живых остается приблизительно 20% оперированных больных. Подавляющее большинство умирает от прогрессирования заболевания: по данным О. Ishikawa и соавт. (1988) — 84% больных, J. Westerdahl и соавт. (1993) — 100% оперированных. Локорегионарный рецидив отмечается у 70–80 % оперированных [6, 31]. Все это подтверждается, как было показано выше, нашими собственными данными.

Патологоанатомические исследования японских ученых, проведенные среди умерших и ранее не оперированных больных раком ПЖ пожилого возраста, продемонстрировали раннюю инвазию рака ПЖ в окружающую соединительную ткань, перинеуральную инвазию, микрометастазы в лимфоузлы, как непосредственно прилежащие к поджелудочной железе, так и в парааортальные лимфоузлы, микрометастазы в стенки крупных венозных сосудов. При этом почти у всех размеры опухолей были от 0,4 до 3,5 см. Макроскопические признаки внеорганный инвазии рака, метастазов в лимфоузлы и стенки крупных сосудов отсутствовали, что наряду с обычно проведенным патологоанатомическим исследованием удаленного препарата после стандартной ГПДР, если бы такая операция была сделана при жизни, позволила бы квалифицировать распространенность заболевания почти у всех больных как I стадия. Очень тщательное микроскопическое исследование множества лимфоузлов брюшной полости у 80% всех умерших, страдавших раком головки ПЖ, установило наличие микрометастазов в перипанкреатические, регионарные, лимфоузлы и в лимфоузлы юкстарегинарного коллектора, то есть неудаляемых при стандартной ГПДР. У 20% умерших выявлены метастазы в перигастральные лимфоузлы, не выявлены

метастазы в лимфоузлы вокруг хвоста ПЖ, в ворота селезенки, средостения, периферические лимфоузлы. Не установлено мультицентричного поражения ПЖ и опухолевой инвазии в дистальном направлении по ходу главного панкреатического протока. У 12,5 % выявлены метастазы в печень [21].

Другие исследователи при анализе результатов стандартной ГПДР у 17 больных раком ГПЖ с размерами опухоли до 2 см обнаружили следующее: только у 5 пациентов из 17 оперированных не выявлены метастазы в лимфоузлы и отдаленные метастазы, не было инвазии передней капсулы ПЖ, ретроперитонеальной инвазии, инвазии прилежащих крупных сосудов. Из этих 5 больных только 3 пережили 36 мес, причем у всех протоковый рак имел структуру высокодифференцированной аденокарциномы [13].

Столь ценные данные согласуются и объясняют ранее представленные клиничко-патологоанатомические данные американских, а позднее — японских авторов. Так, А. L. Cubilla и соавт. (1978), подвергнув тщательному морфологическому исследованию удаленные препараты у 18 больных раком панкреатодуоденальной области, части из которых выполнены расширенные операции, выявили следующее: у 86% оперированных по поводу рака головки ПЖ обнаружены метастазы в удаленных лимфоузлах. У каждого третьего больного раком головки ПЖ, который перенес расширенную операцию, обнаружены метастазы в лимфоузлы по верхнему краю тела ПЖ, вокруг верхних брыжеечных сосудов, в лимфоузлы вокруг средних ободочно-кишечных сосудов, вокруг общего печеночного протока, то есть в группах лимфоузлов, которые не удаляются при стандартной ГПДР.

Японские исследователи, изучая удаленные препараты после расширенных ГПДР, сообщали: метастазы в лимфоузлах вокруг верхних брыжеечных сосудов отмечены у 23–53% больных, в парааортальных лимфоузлах — у 13–26 % больных раком ГПЖ [9, 20].

В этой связи вполне естественно предположить, что выполнение расширенной ГПДР обеспечит профилактику локорегионарного рецидива заболевания и более длительную выживаемость больных.

Расширенная ГПДР предполагает удаление единым комплексом головки и тела ПЖ, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, ДПК, желчного пузыря, дистальной части общего печеночного

протока и всего общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят прилежащие к удаляемым органам соединительная ткань, лимфатические сосуды и узлы, нервные сплетения, фасциально-клетчаточные футляры всех крупных сосудов в области операции. Верхней границей операции является условная линия, проведенная горизонтально через аортальное отверстие в диафрагме. Нижняя граница соответствует уровню нижней брыжеечной артерии, правая — вертикальной линии, условно проведенной через ворота правой почки, левая — вертикальной линии, условно проведенной параллельно аорте, отступая от левого ее края влево на 2 см. В пределах указанных границ осуществляется скелетизация всех крупных артерий, вен кавальной системы, вен портальной системы, а также скелетизация общего печеночного и общего желчного протоков. Фасциально-клетчаточные футляры указанных сосудов удаляются *en bloc* вместе с препаратом. При этом верхняя брыжеечная артерия скелетизируется до уровня 2–3-й тощекишечной ветвей — это ключевой момент операции, собственно отличающий расширенную операцию от стандартной. В препарате оказываются лимфоузлы юкстарегинарного лимфатического бассейна: по верхнему и нижнему краям тела ПЖ, вокруг общего печеночного протока, вокруг чревного ствола, вокруг верхней брыжеечной артерии, средних ободочно-кишечных сосудов, парааортальных лимфоузлов. В случае подозрения на опухолевое поражение могут быть резецированы с последующей пластикой верхняя брыжеечная и воротная вены. ПЖ пересекается на уровне тела органа, то есть дистальнее, чем при стандартной операции.

Результаты расширенной ГПДР. Преимущественно японские исследователи указывают на удовлетворительную переносимость расширенной ГПДР в настоящее время. Операционная летальность — 4,4–8%. Почти у всех больных на протяжении длительного времени (несколько месяцев), начиная с раннего послеоперационного периода, отмечается диарея. У части больных указанное осложнение не купируется медикаментами — больные длительно получают заместительную инфузионную терапию. Секреторная диарея обусловлена денервацией кишечника во время операции, неизбежно происходящей при скелетизации всей окружности верхней брыжеечной артерии и, таким образом, косвенно свидетельствующей о расширенном характере операции. Частота других осложнений достоверно не отличается от осложнений после стандартной

ГПДР. Расширенная ГПДР более продолжительное по времени вмешательство и сопровождается большей кровопотерей. О. Ishikawa сообщает о следующих отдаленных результатах операции при протоковом раке ПЖ: пятилетняя выживаемость — 26%. При размерах опухоли менее 4 см, отсутствии метастазов в лимфоузлах или единичных метастазах в ближайших к опухоли лимфоузлах 3-летняя выживаемость составляет 50%, при отсутствии инвазии верхней брыжеечной и воротной вен или инвазии указанных вен на протяжении не более 2 см и одной полуокружности — 28%. При микроскопически нерадикальной операции (метастазы в юкстарегинарных лимфоузлах, другие отдаленные метастазы, инвазия края резекции) нет трехлетней выживаемости [5]. Другие японские авторы указывают на уровень пятилетней выживаемости 34 и 39,7% в группах больных протоковым раком ПЖ, если нет инвазии передней капсулы ПЖ, ретроперитонеальной инвазии, метастазов в регионарных лимфоузлах при микроскопически радикальных операциях [22]. Данные европейских и американских авторов по применению расширенной ГПДР в лечении больных протоковым раком ПЖ более скромные: пятилетней выживаемости нет, или она ничтожна; отмечена тенденция к увеличению выживаемости после расширенных операций среди больных с метастазами в регионарных лимфоузлах [25].

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН выполнено 18 расширенных ГПДР. Из них у 4 (22,2%) больных операция сопровождалась резекцией верхней брыжеечной и воротной вен. Средняя продолжительность операции — 7 ч 15 мин ± 24 мин, средняя кровопотеря — 3,175 л ± 239 мл, что достоверно выше аналогичных показателей при стандартной ГПДР. Уровень осложнений — 83,3%, что также достоверно выше, чем при стандартной операции. В структуре осложнений абсолютно преобладала послеоперационная диарея — у 77,7% больных. Это единственное осложнение, частота которого достоверно выше после расширенной ГПДР по сравнению со стандартной операцией. Летальных осложнений не было. Показатели отдаленной выживаемости среди 6 больных, перенесших расширенную ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ (подсчитано методом Kaplan–Meier): однолетняя — 50 ± 20%, двух- и трехлетняя — 33 ± 19%, четырехлетняя — 33 ± 19%, максимальная — 56 мес, медиана — 11,5 мес, что достоверно не отличается от показателей отдаленной выживаемости после стандартной ГПДР.

У большинства умерших от прогрессирования заболевания имелся локорегионарный рецидив опухоли.

При углубленном патологоанатомическом исследовании удаленного во время расширенной ГПДР препарата у 5 больных при протоковой аденокарциноме головки ПЖ достоверно выше, чем при стандартном патологоанатомическом исследовании, частота выявления инвазии передней капсулы ПЖ (80%), внеорганный ретроперитонеальной инвазии (80%), метастазов в лимфоузлы регионарного лимфоколлектора (100%), метастазов в лимфоузлы юкстарегинарного лимфоколлектора (80%). Частота инвазии края резекции ПЖ – 40%. Наиболее поражаемой группой регионарных лимфоузлов оказались задние панкреатодуоденальные лимфоузлы – 60%. Группы юкстарегинарных лимфоузлов, пораженных метастазами в порядке убывания частоты поражения: по верхнему краю тела ПЖ – 60%, парааортальные – 40%, по нижнему краю тела – 20%, вокруг общего печеночного протока – 20%.

Таким образом, наши исследования подтверждают вышеприведенные данные зарубежных авторов о невысокой эффективности операции среди больных с распространенным раком ПЖ. Но самое главное – операция не обеспечила должной профилактики локорегионарного рецидива. Кроме того, стойкая диарея после операции исключает возможность адьювантной противоопухолевой терапии. Несомненным положительным итогом выполнения данной операции с последующим углубленным патологоанатомическим исследованием удаленного препарата явилось то, что подтверждены представления о протоковом раке ПЖ на клинической стадии как о значительно распространенном заболевании. При этом опухоль во время операции представлялась резектабельной и у большинства носила макроскопически радикальный характер.

Клинико-патологоанатомические данные свидетельствуют: при протоковой аденокарциноме ПЖ быстро наступает инвазия парапанкреатической и паравазальной соединительных тканей и самих сосудов, лимфогенная диссеминация. Кроме того, наблюдается значительный уровень периневральной инвазии, и прежде всего интрапанкреатической периневральной инвазии, которая резко ограничивает возможности хирургического метода лечения. Ведь панкреатэктомия очень тяжелая для больного операция, имеющая плохие функциональные последствия, так как выявляется высокая частота occultных ме-

тастазов, определяемых иммуноморфохимическими методами, в печень, в костный мозг, в периферическую кровь, в брюшину.

Следует отметить, что поиск путей улучшения отдаленных результатов лечения больных протоковым раком головки ПЖ должен осуществляться в области комбинирования ГПДР с нехирургическими методами противоопухолевого воздействия. При этом ГПДР – хирургическая составляющая комбинированного лечения, нуждается в изменении. С одной стороны, операция должна обеспечить адекватное удаление фасциально-клетчаточных футляров сосудов в области опухоли с содержащимися в них лимфоидными и нервными структурами, с другой – сохранить иннервацию тонкой и толстой кишок, то есть предотвратить стойкую секреторную диарею, которая не позволяет проводить адьювантную радио- и химиотерапию. В этой связи разработана и внедрена так называемая модифицированная расширенная ГПДР, принципиальным отличием которой от описанной выше расширенной операции является сохранение нервных волокон слева от верхней брыжеечной артерии, то есть скелетизация верхней брыжеечной артерии осуществляется только по ее правой полуокружности. Такая операция не приводит к развитию секреторной диареи, что, в свою очередь, дает возможность проводить послеоперационную радио- и химиотерапию.

Комбинированное лечение с адьювантной противоопухолевой терапией подразумевает удаление опухоли хирургическим путем в виде ГПДР с послеоперационной радио- и химиотерапией в различных режимах. В настоящее время проведен ряд рандомизированных исследований, свидетельствующих о преимуществах в выживаемости среди больных протоковым раком ПЖ, которым проводилась адьювантная радио- и химиотерапия или адьювантная химиотерапия по сравнению с хирургическим лечением. Так, исследование, проведенное в США в 80-х – начале 90-х годов в рамках Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG), показало, что адьювантная радиохимиотерапия (расщепленный курс дистанционной радиотерапии мелкими фракциями по 2 г 5 раз в нед в течение 4 нед с двухнедельным перерывом после 2-й нед, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> 1–3 дня болюсное введение в начале каждого двухнедельного цикла радиотерапии, последующее болюсное еженедельное введение 5-фторурацила в указанной дозе в течение 2 лет) обусловила двухлетнюю выживаемость 43% и медиану выживаемости 20 мес. Эти показатели

при хирургическом лечении – 18% и 11 мес ( $p = 0,03$ ). Аналогичное исследование, проведенное в рамках European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), также обнаружило более высокие показатели выживаемости среди перенесших адъювантную радиохимиотерапию по сравнению с хирургическим лечением (медиана выживаемости – 17,1 мес и 12,6 мес соответственно). Правда, различия по двухлетней выживаемости (37 и 23%) не носили статистически достоверный характер. Рандомизированное исследование, проведенное в Норвегии в 90-е годы, продемонстрировало преимущества адъювантной химиотерапии (FAM: доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup>, митомицин 6 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, всего 6 циклов) по сравнению с только хирургическим лечением (медиана выживаемости 23 и 11 мес;  $p = 0,02$ ). Наиболее крупным рандомизированным исследованием адъювантной терапии при резектабельном раке ПЖ явилось исследование European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC-1). Исследование сравнивало адъювантную химиорадиотерапию по вышеуказанной схеме и химиотерапию (5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> 15 дней, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>, 28-дневный цикл, 6 циклов). Исследование обнаружило преимущества химиотерапии перед химиорадиотерапией: 5-летняя выживаемость и медиана среди получавших химиотерапию, в том числе химиорадиотерапию с последующей химиотерапией – 21% и 17,9 мес; пятилетняя выживаемость и медиана в группе, где проводилась только адъювантная химиорадиотерапия или адъювантное лечение вообще не проводилось, – 8% и 15,9 мес. Наконец, метаанализ, включающий всех больных, анализируемых в ESPAC-1 и в ранее проведенных рандомизированных исследованиях (GITSG, EORTC и т. д., всего участвовало 939 больных), подтвердил преимущества адъювантной химиотерапии перед химиорадиотерапией. Вместе с тем отмечено, что различия в выживаемости заметно стираются в группе больных, у которых в крае резекции обнаружены опухолевые элементы. Сомнения в преимуществе только адъювантной химиотерапии углубляются также в связи с отсутствием контроля за качеством химиотерапии, проводимой после завершения курса адъювантной радиотерапии. Определенные надежды на улучшение выживаемости больных протоковым раком ПЖ связывали с адъювантной химиорадиотерапией по следующей схеме: облучение ложа удаленной опухоли до СД 45 г или 54 г, если выполнена микроско-

пически нерадикальная операция (R1), с внутривенной инфузией 5-фторурацила в дозах 200–250 мг/м<sup>2</sup>/день с 1-го по 7-й день в течение курса радиотерапии. При этом сообщено о невероятно высокой медиане выживаемости – 32 мес [18].

Сейчас проводится рандомизированное изучение эффективности адъювантной капельной инфузии 5-фторурацила и гемцитабина в исследовании ESPAC-3. Основанием к исследованию послужили данные о более высокой эффективности гемцитабина по сравнению с болюсным введением 5-фторурацила при лечении диссеминированных форм протокового рака ПЖ в 90-е годы. Достоверное увеличение показателей общей трехлетней выживаемости в группе с адъювантной химиотерапией гемцитабином по сравнению с многокомпонентной химиотерапией, включающей 5-фторурацил и цисплатин, и только хирургическим лечением показано в последних исследованиях. Одновременно авторы отметили отсутствие достоверных различий в безрецидивной выживаемости. Вообще применение вместо 5-фторурацила различных многокомпонентных схем, включающих митомицин, цисплатин, 5-фторурацил, стрептозотоцин, интерферон и т. д., увеличивало токсичность лечения без достоверного улучшения выживаемости по сравнению с использованием только 5-фторурацила или гемцитабина. В настоящее время изучается эффективность послеоперационной радиохимиотерапии с гемцитабином (гемцитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 3 нед, СОД радиотерапии от 24 до 42 г). Предварительные данные свидетельствуют о медиане 16,2 мес [17, 18].

Адъювантная регионарная (внутриартериальная – в печеночную артерию или внутривенная) химиотерапия призвана сократить частоту печеночных метастазов после хирургического удаления первичной опухоли. Регионарная пятидневная химиотерапия 5-фторурацилом, митоксантроном, цисплатином и лейковорином среди перенесших R0 резекцию привела к улучшению показателей выживаемости (пятилетняя выживаемость – 41%) и сокращению частоты метастазов в печени до 8–15% [3]. При этом дополнительная интраоперационная радиотерапия не привела к достоверному улучшению показателей выживаемости [23].

Адъювантная интраоперационная радиотерапия, пока не демонстрирует улучшения выживаемости по сравнению с адъювантной послеоперационной химио- или радиотерапией. Медиана

выживаемости среди перенесших интраоперационную радиотерапию – 13–15 мес [17, 8].

Неoadьювантное лечение. К сожалению, послеоперационная радиотерапия и химиотерапия могут быть проведены далеко не всем. Не менее чем у 25% больных провести лучевое лечение после стандартной ГПДР не удастся из-за развившихся осложнений, связанных с операцией. Это побуждает к поиску эффективных схем неoadьювантного противоопухолевого лечения. Кроме того, весьма желательным является перевод опухоли из нерезектабельного в резектабельное состояние. Наконец, дооперационная противоопухолевая терапия позволяет исключать из числа кандидатов на хирургическую операцию больных, у которых отмечено прогрессирование заболевания в период неoadьювантного лечения, в основе которого чаще всего лежит применение дистанционной радиотерапии в самостоятельном режиме или в комбинации с химиотерапией. Наиболее часто используются короткие курсы в режиме крупного фракционирования или реже – расщепленные курсы мелкими фракциями. Из химиотерапевтических средств выбирают 5-фторурацил, митомицин-С, цисплатин. Медиана выживаемости колеблется от 16 до 21 мес, что соизмеримо с адьювантной системной химиотерапией и радиотерапией. К сожалению, терапевтически значимая доза дооперационной радиотерапии (не менее 20 г) представляет потенциальную опасность интраоперационных и послеоперационных осложнений.

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН комбинированное лечение по поводу протокового рака головки ПЖ осуществлялось по трем схемам. Первая – на I этапе выполнялась стандартная ГПДР. На II этапе, через 2–4 нед после операции, проводился пролонгированный курс радиотерапии мелкими фракциями – 5 раз в нед до суммарной дозы 50 г. Область облучения включала ложе удаленной опухоли, зоны лимфогенного регионарного и юкстарегинарного метастазирования. Использовалось тормозное излучение с энергией 18–25 МэВ продольным методом, реже – дистанционная гамма-терапия. Облучение производилось вначале с двух встречно-направленных переднего и заднего полей, далее – с переднего и правого боковых полей. Или применялась сочетанная радиотерапия: высокоэнергетическое тормозное облучение продольным методом (две трети от общей дозы) и облучение электронами с переднего поля (треть от общей дозы).

Вторая схема: на I этапе до операции производилась масляная химиоэмболизация гастродуоденальной артерии (200 мг гемцитабина в 5–10 мл липиодола), II этап, через 7–10 дней, – стандартная или модифицированная расширенная ГПДР. В последнее время выполняется только модифицированная расширенная ГПДР. В случае проведения макроскопически нерадикальной операции (R2) резидуальная опухоль (почти всегда это опухолевая инфильтрация корня брыжейки, включая верхнюю брыжеечную артерию на уровне ее ветвления на тощекишечные ветви) подвергалась криодеструкции. Криодеструкция осуществлялась прямым контактным способом при температуре аппликатора – 180 °С в течение 10 мин, оттаивание спонтанное. III этап – системная химиотерапия гемцитабином 1 г/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й день, 5 циклов с двухнедельными перерывами или гемцитабин 1 г/м<sup>2</sup> еженедельно, в течение 7 нед.

Наконец, третья схема – выполнялась стандартная или модифицированная расширенная ГПДР с последующей системной химиотерапией.

Больные с комбинированным лечением (вторая и третья схемы) относительно малочисленны и стали формироваться в последние 4 года. Поэтому для анализа выживаемости их целесообразно объединить с группой комбинированного лечения (первая схема). Таким образом, всего комбинированное лечение проведено 72 больным. Показатели отдаленной выживаемости среди перенесших комбинированное лечение: однолетняя – 83 ± 5%, двухлетняя – 45 ± 8%, трехлетняя – 33 ± 8%, четырехлетняя – 21 ± 8%, пятилетняя – 14 ± 8%, максимальная – 61 мес; медиана – 19,6 мес, что достоверно превосходит показатели выживаемости среди перенесших хирургическое лечение в виде стандартной ГПДР, но достоверно не отличается от выживаемости в группе с расширенной ГПДР. В группе больных с комбинированным лечением особое место занимают больные с инвазией сосудов. Среди перенесших ГПДР без резекции вовлеченных в опухоль сосудов и получивших в дальнейшем адекватный курс дистанционной радиотерапии достигнута трехлетняя выживаемость 38 ± 20%; медиана – 17 мес. В аналогичной подгруппе, где резекция сосудов осуществлена, трехлетняя выживаемость – 17 ± 15%, медиана – 17 мес. Несмотря на это, мы рекомендуем выполнять резекцию вовлеченных в опухоль сосудов, поскольку адьювантное лечение не всегда возможно, а больные, перенесшие ГПДР с резекцией сосудов, имеют большую продолжительность жизни. На-

конец, различия в выживаемости между двумя последними подгруппами не носят статистически достоверный характер.

Среди многочисленных клинико-патолого-анатомических факторов прогноза при раке ПЖ наибольшее влияние, несомненно, имеют распространенность заболевания в момент лечения, степень дифференцировки опухоли, периневральная инвазия, характер лечения, степень радикализма операции (R0, R1, R2).

Дальнейшие перспективы лечения больных протоковым раком ПЖ будут определяться прежде всего молекулярно-генетическим “портретом” опухоли у конкретного индивидуума. В частности, практическое значение будет иметь определение экспрессии в опухолевых клетках белка – ингибитора апоптоза сурвивина. Сейчас очевидно, что сурвивин определяет плохой прогноз независимо от характера лечения. Исследования по обнаружению новых молекулярно-генетических изменений при раке ПЖ наряду с известными сегодня (плоидность ДНК, мутированный k-ras, потеря гетерозиготности локусов, содержащих мутированные p16, p53, p15, DPC4, BRCA2 и др.) призваны также установить связь указанных факторов с клиническими и патолого-анатомическими проявлениями заболевания.

Таким образом, проблема лечения больных протоковым раком головки ПЖ в настоящее время далека от своего решения, вышедшего за рамки хирургической операции и требующего только комбинированного подхода. Наиболее эффективная схема комбинированного лечения еще не предложена. По всей видимости, универсальной схемы комбинированного лечения вообще не будет, поскольку опухоль у разных индивидуумов обладает разным набором биологических особенностей. Причем молекулярно-генетические изменения, обуславливающие плохой прогноз, одновременно свидетельствуют как минимум о лечебной неэффективности видов и методов местного противоопухолевого воздействия (операция, радиотерапия) независимо от распространенности опухоли. Напротив, при отсутствии экспрессии указанных молекулярных маркеров роль локального воздействия на опухоль возрастает. Следовательно, лечение будет различным вне зависимости от распространенности заболевания.

### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. 132 с.
2. Allema J., Reinders M., Van Gulic T. et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head region // Br. J. Surg. 1994. V. 81, P. 1642–1646.
3. Beger H., Gansauge F., Buchler M. et al. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction in occurrence of liver metastasis // World J. Surg. 1999. V. 23. P. 946–949.
4. Bold R.F., Charnsangavei Ch., Cleary K.R. et al. Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: Radiologic Intraoperative and pathologic analysis // J. Gastrointest. Surg. 1999. V. 3. P. 233–243.
5. Ishikawa O. Surgical Technique curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas // Hepatogastroenterology. 1996. V. 43, N 8. P. 320–335.
6. Ishikawa O., Ohigashi H., Sasabi Y. Pancreatic usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head // Ann. Surg. 1988. V. 208. P. 215–220.
7. Kami K., Doi R., Koizumi M. et al. Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients // Surgery. 2004. V. 136. N 2. P. 443–448.
8. Kokubo M., Nishimura Y., Shibamoto Y. et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer // Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 2000. V. 48. P. 1081–1087.
9. Kayahara M., Nagabawa F., Koboyashi H. et al. Lymphatic flow of the head of the pancreas // Cancer. 1992. V. 70, N 8. P. 2061–2066.
10. Kim A.W., McCarthy W., Maxhimer J.B. et al. Vascular complications associated with pancreaticoduodenectomy adversely affect clinical outcome // Surgery. 2002. V. 132. P. 738–747.
11. Lin P., Lin Y. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standart pancreaticoduodenectomy // Br. J. Surg. 1999. V. 86(5). P. 603–607.
12. Mao C., Domenico D.R., Kim K. et al. Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies // Arch. Surg. 1995. V. 130. P. 125–134.
13. Manabe F., Miyashita T., Ohshio G. et al. Small carcinoma of the pancreas (clinical and pathological evaluation of 17 patients) // Cancer. 1988. V. 62. P. 135–141.
14. Michelassi F., Erroi F., Dawson P.J. et al. Experience with 647 consecutive tumors of duodenum, ampulla, head of pancreas and common bile duct // Ann. Surg. 1989. V. 210. P. 544–556.
15. Machado M.C., Pentecado S., Cunha J.E. et al. Pancreatic head tumors with portal vein involvement: an alternative surgical approach Hepatogastroenterology. 2002. V. 48(41). P. 1486–1487
16. Masson L.R. Pancreatogastrostomy as reconstruction of pancreaticoduodenectomy // World J. Surg. 1999. V. 23. P. 221–226.
17. Neoptolemas J., Stocken D., Dunn J. et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial // Ann. Surg. 2001. V. 234. P. 758–768.
18. Neoptolemas J., Cunningham D., Friess H. et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: histological and current perspectives // Ann. of Oncology. 2003. V. 14. P. 675–692.

19. Nakano H., Bachellier P., Weber J.C. et al. Arterial and vena caval resections combined with pancreaticoduodenectomy in highly selected patients with periampullary malignancies // *Hepatogastroenterology*. 2002. V. 49(43). P. 258–262.
20. Nakao A., Harada A., Nonami T. et al. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma // *Surgery*. 1995. V. 117. N 1. P. 50–55.
21. Nagai H., Kuroda A., Morioba Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer // *Ann. Surg.* 1986. V. 204. P. 65–67.
22. Nagakawa F., Komishi I. et al. Extended radical pancreatectomy for carcinoma of the head of the pancreas // *Hepatogastroenterology*. 1998. V. 45(21). P. 849–854.
23. Ozaki H., Kinoshita T., Kosuge T. et al. Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer // *Int. J. Pancreatol.* 2000. V. 27. P. 217–224.
24. Pezzolla F., Lorusso D., Caruso M., Demma I. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Consideration of two cases // *Anticancer Res.* 2002. V. 22 (3). P. 1807–1812.
25. Pedrazzoli O., Pasqual C., Sperfi C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer // *Dig. Surg.* 1999. V. 16 (4). P. 265–275.
26. Sugiura H., Kondo S., Islam H. Et al. Clinicopathologic features and outcomes of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas // *Hepatogastroenterology*. 2002. V. 49(43). P. 263–267.
27. Suzuki Y., Fujino Y., Fanioka Y. Factors influencing hepaticojejunostomy leak following pancreaticoduodenal resection; importance of anastomotic leak test // *Hepatogastroenterology*. 2003. V. 50(49). P. 254–257.
28. Solcia E., Capella C., Kloppel G. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 20. Tumors of the pancreas // Bethesda. Maryland. 1997. P. 25–28.
29. Shibata C., Kobari M., Tsuchiya T. et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas // *World J. Surg.* 2001. V. 25. P. 1002–1005.
30. Tram K., Van C., Di Carlo V. Et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a perspective randomized trial // *Ann. Surg.* 2002. V. 236(4). P. 422–428.
31. Westerdahl J., Andeen-Sandberg A., Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer-local or hepatic? *Hepatogastroenterology*. 1993. V. 40. P. 384–387.
32. Wanebo H., Vezeridis M. Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge // *Cancer*. 1996. V. 78. N 3. P. 580–591.