

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Norbert Hüser, Volker Assfalg, Daniel Hartmann, Daniel Reim, Alexander Novotny, Edouard Matevossian and Helmut Friess

Department of Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Professor Dr. Helmut Friess

81675, Munich, Germany

Phone: +49 89 4140 2121

E-mail: friess@chir.med.tu-muenchen.de

РЕЗЮМЕ

Несмотря на постоянные усилия и интенсивные исследования, пока не удалось выявить факторы риска, существенно влияющие на раннюю диагностику и эффективность лечения рака поджелудочной железы. В настоящее время не существует идеального маркера для раннего выявления рака поджелудочной железы. Наиболее важными методами визуализации являются компьютерная томография высокого разрешения, УЗИ брюшной полости и эндосонография. Хирургические методы лечения становятся все более и более стандартизированными, что приводит к снижению осложнений и смертности, с одной стороны, и увеличению резектабельности — с другой. Методом выбора оперативного вмешательства при опухолях головки поджелудочной железы является пилоросохраняющая панкреатоудоденальная резекция, при карциноме хвоста — резекция левой части поджелудочной железы (включая спленэктомию). Во всех случаях обязательна местная лимфаденэктомия, однако улучшает ли прогноз расширение объема лимфаденэктомии, остается неясным. Инфильтрация брыжеечной и воротной вены не влияет на резектабельность, если сохраняется возможность полного удаления опухоли (R0 статус венозной резекции). Однако вовлечение артерий исключает возможность проведения резекции. Больные с условно резектабельными или локально нерезектабельными опухолями должны быть направлены на неоадьювантную химиолучевой терапию, после которой примерно треть из них сможет быть оперирована. Тем не менее у большинства больных раком поджелудочной железы определяется неоперабельная опухоль или распространенная метастатическая болезнь, поэтому они нуждаются в паллиативном лечении. При этом как эндоскопическое или чрескожное стентирование, так и оперативное вмешательство являются безопасными методами, позволяющими достичь высоких результатов лечения.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; диагностика; хирургическое лечение; паллиативная хирургия поджелудочной железы.

SUMMARY

Despite sustained efforts, intensive research has not been proven successful to reveal risk factors, which relevantly influence early diagnostics or effective treatment of pancreatic carcinoma. Principally, it must be noted, that currently no ideal tumor marker exists for the (early) detection of pancreatic carcinoma. The most important imaging modalities are high-resolution computed tomography, abdominal ultrasound, and endosonography. Surgical procedures in therapy have become more and more standardised and lead to a decrease in morbidity and mortality on the one hand and to an increase in resectability on the other hand. Pylorus-preserving partial pancreaticoduodenectomy is the treatment of choice for a tumor of the pancreatic head, whereas resection of the left pancreas (including splenectomy) is the standard therapy for carcinomas of the pancreatic tail. In all cases, a local systematic lymphadenectomy is mandatory; hence the prognostic gain of an extended lymphadenectomy remains indeterminate. An infiltration of mesenteric and portal veins does not prevent respectability, as long as by venous resection an R0 status can be achieved. However arterial involvement in general excludes resection. Patients with marginally resectable or locally

non-resectable tumors should be recruited into neoadjuvant radiochemotherapy trials since one third of these patients could be considered for potentially curative resection. However the majority of pancreatic cancer patients show locally unresectable or metastasized disease and therefore palliative treatment concepts are needed. Both, endoscopic or percutaneous stenting procedures and operative bypass surgery, are safe and reach high success rates.

Keywords: pancreatic cancer; diagnostics; curative surgical therapy; palliative pancreatic surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные интенсивные клинические и фундаментальные исследования привели к более глубокому пониманию патогенеза рака поджелудочной железы. Кроме того, в последние годы произошло улучшение основных хирургических методов лечения, позволившее повысить качество оперативных вмешательств в крупных специализированных центрах [1]. В результате увеличились периоперационная безопасность и доля вылеченных больных. Однако у большинства пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы заболевание все еще диагностируется в поздней стадии — с лимфатическими метастазами, периневральным прорастанием опухоли или с распространенным метастазированием [2; 3]. При этом продолжительность жизни составляет около 6–8 месяцев после установления диагноза.

С одной стороны, разработаны улучшенные и расширенные оперативные вмешательства с низким уровнем осложнений и смертности, с другой — остался неизменным ограниченный лечебный успех, хотя и были приняты новые мультимодальные онкологические стандарты диагностики и лечения рака поджелудочной железы.

В данной статье излагаются качественные достижения в диагностике рака поджелудочной железы в последние годы, описываются лечебные процедуры, а также обсуждаются различные концепции паллиативных операций.

ДИАГНОСТИКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наблюдается тесная связь курения и развития рака поджелудочной железы [4]. Результаты недавно опубликованного анализа демонстрируют, что у курящих развитие рака поджелудочной железы происходит в более раннем возрасте, чем в популяции. Более того, сочетание курения и потребления алкоголя в большей степени способствует развитию заболевания, чем только длительность курения сигарет [5]. Роль алкоголя продолжает обсуждаться. Анализ 14 когортных исследований с общим числом более 860 000 пациентов выявил незначительное влияние потребления алкоголя более 30 г в день на развитие рака поджелудочной железы [6], в то время как другое исследование не

доказало какой-либо явной корреляции [7]. Хотя сам по себе алкоголь, по всей видимости, не относится к причинным факторам, алкогольный панкреатит является фактором риска. По данным различных исследований, отмечена связь развития рака поджелудочной железы и панкреатита в анамнезе [8; 9]. Наряду с общепринятыми факторами риска развития хронического панкреатита не следует упускать из виду и желчнокаменную болезнь [10]. Различные исследования показали, что примерно у 80% больных раком поджелудочной железы имеется сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе [11]. Тем не менее роль диабета как фактора риска остается спорной. В датском исследовании, включавшем большую выборку обследованных, а также в метаанализе 11 когортных исследований было отмечено увеличение риска развития рака поджелудочной у больных сахарным диабетом [12; 13]. Кроме того, метаанализ 36 исследований обнаружил четкую связь между диабетом 2-го типа и развитием рака поджелудочной железы [14]. Эти данные допускают возможность существования опухолей, связанных с диабетом, и, следовательно, квалифицируют диабет как ранний симптом заболевания. Однако пока не получено доказательств, что проведение скринингового выявления диабета способствует ранней диагностике рака поджелудочной железы [15]. Еще одним фактором риска рака поджелудочной железы считается семейный анамнез, особенно в тех случаях, когда это заболевание выявлялось у двух или более родственников [16; 17]. Высокая вероятность развития заболевания считается доказанной, когда три или больше родственников болели раком поджелудочной железы и когда по крайней мере один из них был моложе 50 лет на момент диагностики опухоли. Кроме того, в семьях со случаями рака поджелудочной железы в нескольких поколениях предполагается аутосомно-доминантный тип наследования с пониженной пенетрантностью неизвестной степени.

Семьи с определенными наследственными синдромами, такими как синдром Пейца–Егерса, наследственный панкреатит, наследственный рак яичников, наследственный рак молочной железы, наследственные атипичные множественные

меланомы, синдром Ли-Фраумени, атаксия-телеангиэктазия, а также анемия Фанкони, имеют повышенный риск злокачественной трансформации. Кроме того, предполагают, что у больных с семейным аденоматозным полипозом кишечника и наследственным непиллоидным колоректальным раком повышен риск развития рака поджелудочной железы [18; 19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К сожалению, лишь менее чем у 20% больных на момент диагностики рака опухоль не выходит за пределы поджелудочной железы, в то время как в 40% случаев наблюдается либо местное распространение, либо метастазирование [20]. Одной из основных причин этого является то, что бессимптомные и малых размеров карциномы поджелудочной железы, которые могли бы быть излечены, трудны для раннего обнаружения. Первоначальные симптомы и часто неверно оцененные ранние жалобы, такие как тошнота, боли в эпигастрии, анорексия со значительной потерей веса, а также изменения стула, относительно неспецифичны. От 70 до 80% опухолей локализируются в головке поджелудочной железы или крючковидном отростке, рост опухоли приводит к обструкции смежных структур, таких как общий желчный проток и проток поджелудочной железы, что сопровождается тошнотой и желтухой [2]. У больного с опухолью, расположенной в непосредственной близости от общего желчного протока и вызывающей его обструкцию, полезным для своевременной постановки диагноза может оказаться раннее выявление желтухи. Кроме того, особенно у пожилых людей, следует учитывать возможность развития рака поджелудочной железы при впервые диагностированном сахарном диабете или панкреатите (см. факторы риска). Наиболее частыми симптомами при клиническом исследовании являются желтуха, гепатомегалия, асцит, пальпируемый желчный пузырь (симптом Курвуазье), выявляемые при пальпации метастазы печени.

ДИАГНОСТИКА И ДООПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Укажем основные исследования, необходимые для ранней диагностики карциномы поджелудочной железы, надежной верификации диагноза и точного определения стадии опухоли.

Опухолевые маркеры

Опухолевые маркеры имеют решающее значение для оценки эффективности лечения, раннего выявления рецидива опухоли и прогноза течения заболевания [21]. Однако опухолевые маркеры не подходят для ранней и первичной диагностики рака поджелудочной железы, так как очень маленькие опухоли продуцируют лишь небольшое количество опухолевых маркеров в кровь. Кроме того, врачи должны иметь в виду, что повышенный уровень маркера опухоли может определяться не только у больного с опухолью,

но и при воспалительных заболеваниях поджелудочной железы и билиарной системы. К примеру, увеличение СА19-9 выше 1000 ед/мл (норма < 37 ед/мл) возможно при остром панкреатите. В настоящее время нет идеальных опухолевых маркеров рака поджелудочной железы с оптимальной чувствительностью или специфичностью. Следовательно, использование опухолевых маркеров в диагностике и лечении больных раком поджелудочной железы настоятельно требует компетентной и критической клинической оценки. Для дифференциальной диагностики и оценки реакции опухоли на инициальную терапию маркеры СА19-9 и, во вторую очередь, СЕА должны быть проанализированы с учетом данных о стадии заболевания. Показано, что повышение уровня СА19-9 в сыворотке выше определенных значений связано с существенным сокращением продолжительности жизни [22]. В проспективном исследовании больных, перенесших резекцию рака поджелудочной железы, была показана большая продолжительность жизни больных с нормальным послеоперационным уровнем СА19-9 [23]. При оценке этого опухолевого маркера следует учитывать уровень билирубина в сыворотке крови, повышение которого сопровождается повышением уровня СА19-9, что ведет к ложноположительному результату теста. Исследование диагностического значения СЕА и СА19-9 показало, что чувствительность СЕА составляет 45%, специфичность 75%; у СА19-9 значительно выше чувствительность (80%), но ниже специфичность (43%). При использовании обоих маркеров наблюдается увеличение специфичности (84%), но снижение чувствительности. Кроме того, существует опухолевый маркер СА-242, но ни само по себе измерение СА-242 и СЕА, ни комбинация с СА19-9 не повышают информативность [24; 25]. Другие многочисленные потенциальные маркеры, такие как СЕАСАМ1 или СА-494, не нашли места в рутинной диагностике, поскольку их использование должно быть сначала оценено в крупных исследованиях [26].

Методы визуализации

Наиболее важными диагностическими методами визуализации являются компьютерная томография высокого разрешения, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и эндосонография. Без сомнения, огромное преимущество имеет трансабдоминальное УЗИ, являющееся общедоступным и неинвазивным методом. В клинической диагностике рака поджелудочной железы чувствительность УЗИ колеблется от 48 до 90% и специфичность достигает 91% [27; 28]. С помощью этого метода могут быть выявлены опухоли с размером примерно 2 см в диаметре, а также дилатация общего желчного протока и протока поджелудочной железы. Кроме того, можно визуализировать распространение процесса на воротную вену и за пределы поджелудочной железы (например, метастазы в печень). Тем не менее диагностическое значение УЗИ ограничено зависимостью

результатов от опыта персонала, трудностями при исследовании больных с ожирением, сниженной чувствительностью для выявления лимфатических метастазов (около 57%) [29], а также низкой точностью оценки резектабельности.

Следовательно, предпочтительным методом визуализации является компьютерная томография. Она должна выполняться по крайней мере с двумя фазами контрастирования (паренхиматозной и фазой воротной вены). Основной целью является надлежащая оценка инфильтрации соседних сосудов для определения резектабельности опухоли. Недостатками метода являются ограниченная оценка забрюшинного пространства и трудности точной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных/воспалительных поражений. Проведение мультиспиральной компьютерной томографии с динамическим контрастированием увеличивает диагностическую чувствительность до 77% и специфичность — до 100% [30], что улучшает предоперационную оценку резектабельности [31]. В случае непереносимости контрастного вещества должно быть проведено МРТ-исследование. Многочисленные исследования показали преимущества и недостатки обоих методов визуализации для оценки резектабельности опухоли, роста за пределы границ органа, инфильтрации сосудов и метастазирования в регионарные лимфатические узлы или отдаленные органы. Virat и соавт. провели всесторонний метаанализ и показали, что для постановки диагноза чувствительность спиральной КТ, традиционной КТ, МРТ и УЗИ составляет 91, 86, 84 и 76% соответственно, а специфичность — 85, 79, 82 и 75%. Для оценки резектабельности опухоли чувствительность спиральной КТ, традиционной КТ, МРТ, УЗИ — 81, 82, 82 и 83%, а специфичность — 82, 76, 78 и 63% соответственно. Согласно этим данным, наиболее подходящим методом визуализации для диагностики и определения резектабельности аденокарциномы поджелудочной железы является спиральная КТ [31].

Во многих клиниках с целью повышения диагностической чувствительности при выявлении малых опухолей поджелудочной железы рутинно выполняют эндосонографию. Такой признак злокачественности, как гиповаскуляризация, имеет высокую чувствительность (92%) и специфичность (100%) [32]. Кроме того, опухоли размером менее 2 см могут быть исследованы более точно по сравнению с мультиспиральной КТ [33; 34]. Эндосонографическая аспирационная биопсия позволяет провести цитологическую дифференциальную диагностику неясных поражений поджелудочной железы, а также произвести цитологическую верификацию, например, перед началом паллиативной химиотерапии. Недостатком этого метода является большое количество отрицательных результатов. Кроме того, должен приниматься во внимание риск распространения опухолевых клеток.

Остальные методы визуализации могут быть вспомогательными в зависимости от локализации

и стадии опухоли. Значение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) дискуссионно, но имеет преимущество в случае последующего лечебного вмешательства, такого как установка стента при выраженном холестазах. Одновременная транспапиллярная браш-цитология не рекомендуется из-за недостаточной чувствительности [35]. Позитронно-эмиссионная томография с применением флуоридеоксиглюкозы (ПЭТ-ФДГ) имеет высокую чувствительность при обнаружении наименьших опухолей и метастазов [36]. Современное комбинированное ПЭТ-КТ сканирование, помимо повышения чувствительности и специфичности, судя по всему, позволяет получить полезную информацию о жизнеспособности опухоли, хотя и уступает в отношении оценки лимфатического поражения, инфильтрации сосудов и оценки ответа на терапию [37]. Следует отметить, что его применение в диагностике рака поджелудочной железы до сих пор не было достаточно изучено.

Определение клинической стадии

Предоперационное выявление лимфатических метастазов, адгезии основных сосудов или их инфильтрации, подтверждение малых метастазов в органы или канцероматоза брюшины нередко представляют трудности при использовании вышеупомянутых методов визуализации. Поэтому диагностическая лапароскопия является методом выбора, когда вопрос резектабельности опухоли остается без ответа [38]. При использовании этого исследования метастазы в печень и брюшину могут быть выявлены в 20–30% случаев со специфичностью до 100% и чувствительностью 73–100% [39; 40]. При этом может быть выполнена биопсия подозрительных или увеличенных лимфатических узлов. С помощью лапароскопической ультразвуковой диагностики могут быть выявлены глубоко расположенные метастазы печени. Таким образом, лапароскопия позволяет более точно классифицировать фактическую стадию опухоли и оценить ее резектабельность [41], а также помогает избежать ненужной лапаротомии в случаях системного метастазирования. Основная цель всех этих методов исследования — предоперационное определение стадии и индивидуальное планирование лечения, разделение больных на тех, у кого опухоль резектабельна, условно (сомнительно) резектабельна или неоперабельна (рис. 1).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резекция опухоли остается единственным вариантом лечения рака поджелудочной железы. Следовательно, хирургическое вмешательство

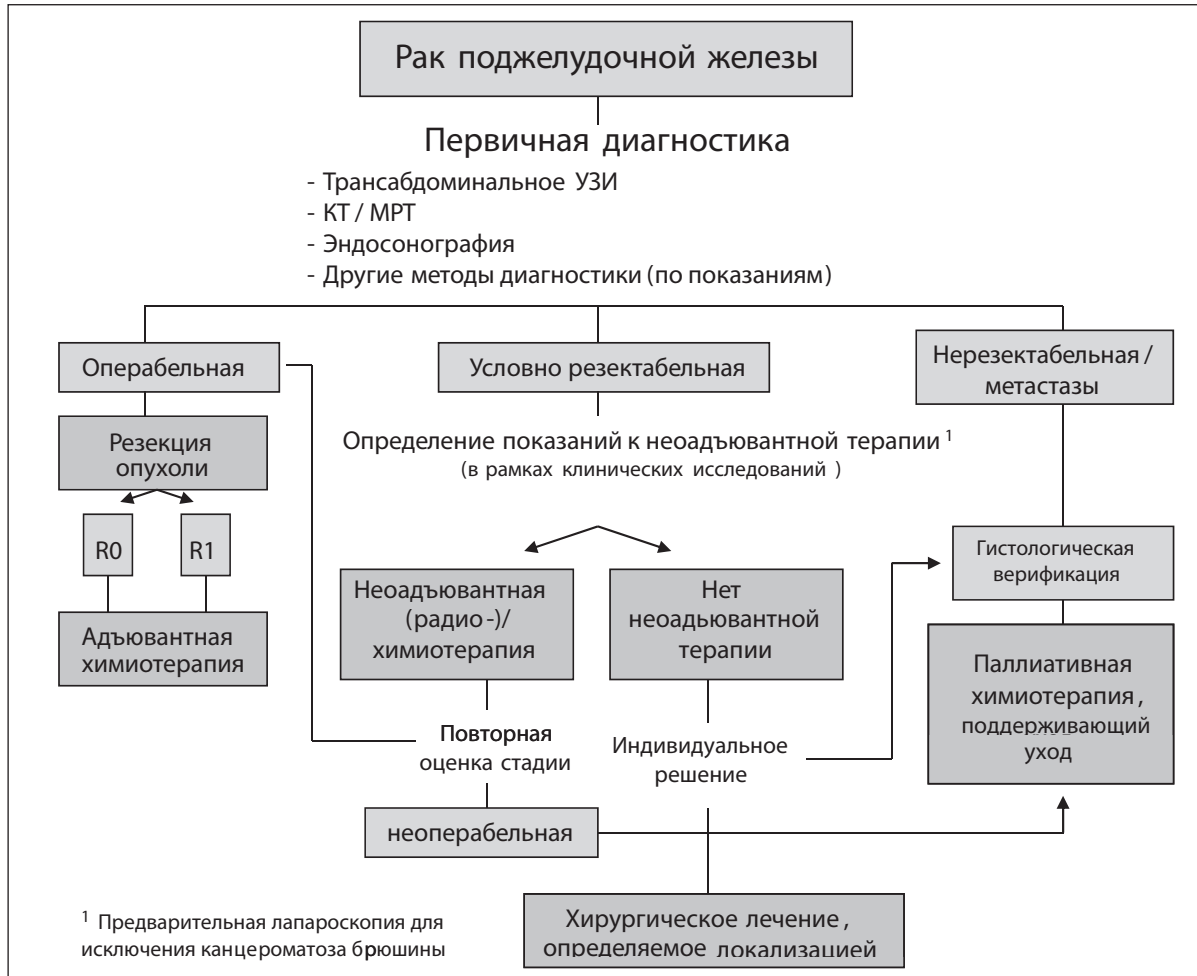


Рис. 1. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы с учетом стадии

оказывает решающее влияние на дальнейший ход болезни. Обязательной целью операции должна быть полная (R0) резекции опухоли.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ

Целесообразность предоперационного стентирования общего желчного протока металлическим или пластиковым стентом в настоящее время вызывает дискуссии. Различные исследования показали положительное влияние предоперационного стентирования желчных протоков в связи с сокращением послеоперационных осложнений и смертности [42]. Однако другие исследования сообщают о росте осложнений при этой манипуляции, связанных с заселением желчных путей кишечными микроорганизмами [43; 44]. Эти данные были подтверждены двумя метаанализами [45; 46] и недавно опубликованным исследованием из Нидерландов. В этом исследовании помимо сопоставимой смертности и длительности госпитализации наблюдалась значительно большая частота пре-, послеоперационных и хирургических осложнений в группе пациентов, которым до операции устанавливался желчный стент, по сравнению с первично оперированными [47]. Поэтому билиарное стентирование

до первичной резекции целесообразно только в тех случаях, когда оперативное лечение откладывается или после неоадьювантной терапии. Для временного стентирования рекомендуются пластиковые стенты, хотя повторные РХПГ для смены стента из-за окклюзии или восходящего холангита необходимы более чем у 50% больных во время химиотерапии [48]. Непокрытые металлические стенты являлись причиной увеличения спаек в соседних тканях, следовательно, подходят только для окончательной установки.

РЕЗЕКЦИЯ ОПУХОЛИ В СЛУЧАЕ ИНФИЛЬТРАЦИИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА И ОБШИРНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ

Поскольку в последние годы улучшилось лечение периоперационных осложнений, а послеоперационная летальность уменьшается по мере увеличения количества выполняемых вмешательств, возможности хирургии поджелудочной железы становятся все более и более широкими [49; 50]. Сохраняются вопросы: клиновидную резекцию или полную резекцию инфильтрированного сосуда с последующей реконструкцией необходимо производить и какие пределы инфильтрации кровеносных сосудов необходимо применять? Инфильтрация

брыжеечной и воротной вены не влияет на резектабельность, если сохраняется возможность полного удаления опухоли (R0 статуса венозной резекции). Следовательно, наличие инфильтрации воротной вены, выявляемой по данным методов визуализации, в соответствии с международными стандартами больше не является критерием нерезектабельности [51; 52]. Данные проспективного исследования подтверждают эти выводы и описывают случаи ложноположительных предположений о наличии инфильтрации кровеносных сосудов, не подтвержденных при гистопатологическом исследовании. Таким образом, операция должна производиться, несмотря на предоперационное предположение об инфильтрации кровеносных сосудов [53]. Тем не менее тактика при наличии инфильтрации крупных артерий в настоящее время является предметом дискуссий. Оценка отдаленных результатов небольшого числа операций с резекции артерий не выявляет значимого увеличения выживаемости по сравнению со стандартными методиками [54–56]. При этом артериальные резекции сопровождаются значительным риском увеличения послеоперационных осложнений и смертности.

Наиболее важным прогностическим фактором у больных, перенесших тотальную резекцию аденокарциномы поджелудочной железы, является состояние лимфатических узлов. При наличии в них метастазов пятилетняя выживаемость не превышает 10%, при отсутствии — увеличивается до 30% [57–59]. Во избежание ложноотрицательных результатов должно быть резецировано достаточное количество лимфатических узлов [60]. Первые ретроспективные исследования (большинство данных получено в Японии) демонстрировали, что тотальная лимфаденэктомия значительно увеличивает продолжительность жизни больных [61; 62]. Однако результаты крупных рандомизированных и нерандомизированных проспективных исследований разочаровали, поскольку в них не удалось показать преимуществ пятилетней выживаемости после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) с радикальной обширной резекцией лимфоузлов (в том числе вдоль печеночной артерии, верхней брыжеечной артерии, брюшной аорты и чревного ствола) по сравнению со стандартной методикой ПДР, предусматривающей удаление местных панкреатических и дуоденальных лимфатических узлов (как определено в классификации TNM) [63–66]. Метаанализ результатов лечения больных со стандартной или обширной диссекцией лимфатических узлов показал сопоставимые данные по частоте осложнений и смертности, но во второй группе было отмечено значительное увеличение частоты послеоперационного замедления опорожнения желудка. Существенных различий средней продолжительности жизни в данных группах не выявлено [54]. Таким образом, в настоящее время нет доказательств в пользу расширенной резекции лимфатических узлов и ее проведение следует ограничить только рамками клинических исследований.

СТАНДАРТНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

В зависимости от локализации опухоли и ее распространения выбирается частичная или полная резекция поджелудочной железы. Классическая дуоденопанкреатэктомия, описанная Каушем–Уиплом (см. рис. 2 а) [67], и пилоросохраняющая ПДР (см. рис. 2, б) [68] являются стандартными хирургическими операциями при карциноме головки поджелудочной железы, злокачественных опухолях двенадцатиперстной кишки, фатерова сосочка и дистальных желчных протоков [69]. В особых случаях эти вмешательства могут применяться в качестве паллиативных [70]. Преимуществами пилоросохраняющей ПДР являются: а) сохранение целостности желудка; б) сохранения цикла контроля опорожнения желудка и в) предотвращение желчного рефлюкса. Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают сопоставимые послеоперационное качество жизни и долгосрочное выживание при классической и пилоросохраняющей операциях, поэтому последняя становится все более и более популярной. Тем не менее выбор метода операции зависит от предпочтений хирурга и местных требований.

Левосторонняя панкреатэктомия, перипанкреатическая лимфаденэктомия и, по показаниям, спленэктомия являются методом выбора при локализации опухоли в теле (слева от воротной вены) или хвосте поджелудочной железы. Исследования показывают, что сохранение селезенки не увеличивает ни время операции, ни частоту осложнений [71]. К сожалению, из-за отсутствия клинических симптомов при локализации опухоли в теле или хвосте поджелудочной железы на момент постановки диагноза часто имеются отдаленные метастазы [72].

В течение длительного времени использование лапароскопической техники при заболеваниях поджелудочной железы было ограничено. Действительно, лапароскопическая пилоросохраняющая ПДР не получила распространения в связи с разного рода проблемами [73]. Напротив, левосторонняя панкреатэктомия, при которой после резекции опухоли нет необходимости формирования кишечных анастомозов, чаще выполняется лапароскопическим методом. Лапароскопия также может использоваться для адекватного удаления лимфатических узлов по онкологическим показаниям. Вместе с тем проспективное исследование, сравнившее результаты открытой и лапароскопической левосторонней панкреатэктомии, показало, что при использовании лапароскопии было произведено значительно меньшее удаление лимфатических узлов, что ставит возможность использования этой техники в онкологии под вопрос [74].

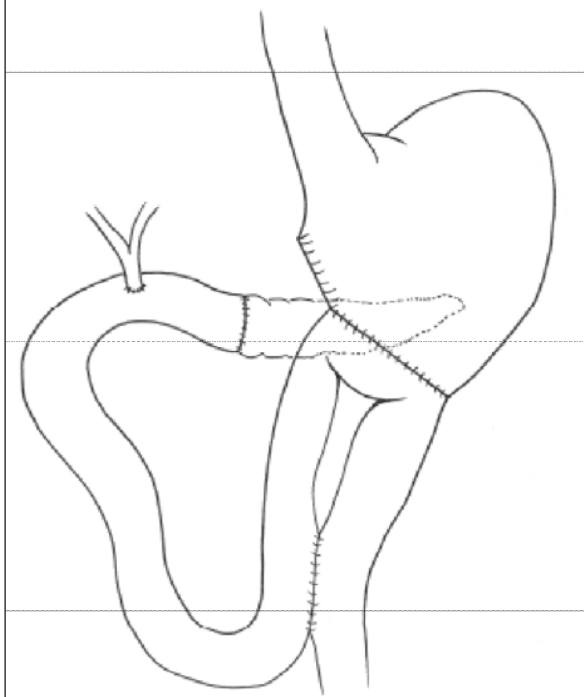


Рис. 2 а. Классическая операция Кауша–Уиппла (операция Уиппла): резекция головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, дистальной части желудка и правой части большого сальника, желчного пузыря и дистальной части общего желчного протока, перипанкреатическая лимфаденэктомия и лимфаденэктомия вдоль печеночной связки. Реконструктивная конец-в-бок / конец-в-конец панкреатоеюностомия (узловой двухрядный шов). Гепатикооеюностомия конец-в-бок, анастомоз на 10 см дистальнее поджелудочной железы. Гастрооеюностомия конец-в-бок около 30–40 см дистальнее билиодигестивного анастомоза с позадиободочной омегаобразной петлей и с брауновским соустьем

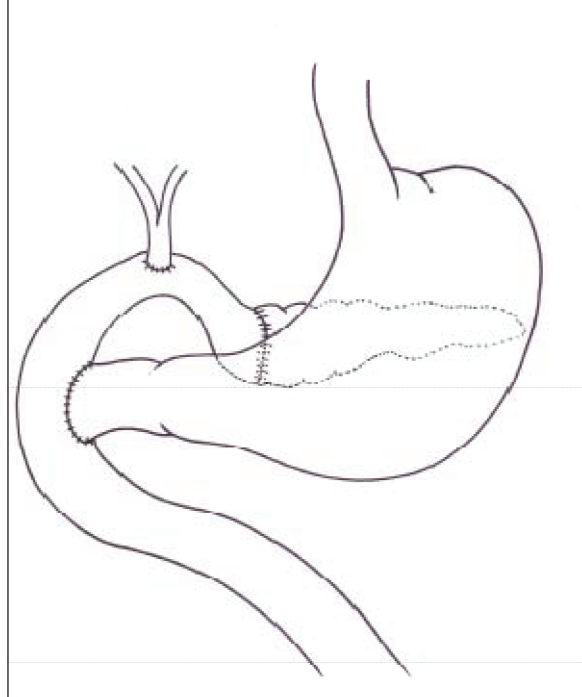


Рис. 2 б. Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция: резекция головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и дистальной части общего желчного протока, перипанкреатическая лимфаденэктомия и лимфаденэктомия вдоль печеночной связки. Желудок и проксимальные 1–2 см двенадцатиперстной кишки сохраняются. Реконструкция, идентичная используемой в классической операции Уиппла. Дуоденооеюноанастомоз конец-в-бок с двумя рядами швов для достижения непрерывности кишечной трубки

При тотальной панкреатэктомии происходит объединение обеих операций — стандартной ПДР и левосторонней резекции поджелудочной железы. Спленэктомия и удаление лимфоузлов вдоль левой желудочной артерии, чревного ствола и селезеночной артерии являются частью этой операции. Тем не менее, когда производилось сравнение тотальной и частичной резекции поджелудочной железы с онкологической точки зрения (R0-резекции), полная панкреатотомия не имела преимуществ и поэтому должна проводиться только по ограниченным показаниям, таким как поражение опухолью всей поджелудочной железы [75].

КОНЦЕПЦИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ УСЛОВНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ РАКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У больных с условно резектабельным раком поджелудочной железы неoadъювантная терапия может привести к снижению стадии заболевания и, следовательно, обеспечить возможность удаления опухоли или уменьшить темпы ее развития [76]. В этом контексте оценка резектабельности во многом зависит от опыта хирургов, гастроэнтерологов и рентгенологов. Оценка ответа на неoadъювантную терапию является сложной задачей, поскольку не существует четко определенных критериев ответа при

раке поджелудочной железы, за исключением гистологических. Метаанализ концепций неoadъювантной терапии рака поджелудочной железы включал около 4400 пациентов, которые получали лучевую, химио- или химиолучевую терапию [77]. Анализ 111 исследований показал, что в группе больных с операбельными раками поджелудочной железы продолжительность жизни после неoadъювантной терапии и последующей резекции (средняя продолжительность 23,3 месяца) остается сопоставимой с пациентами, получающими первичную операцию и адъювантную терапию (средняя продолжительность жизни 20,1–23,6 месяца) [78–80]. В этой группе не было установлено преимуществ, оправдывающих применение неoadъювантной терапии. Наоборот, в группе больных с исходно неоперабельными или условно резектабельными опухолями неoadъювантная терапия с последующей резекцией обеспечила увеличение средней продолжительности жизни до 20,5 месяца, что сопоставимо с группой больных с операбельными опухолями. Таким образом, все еще требуются контролируемые рандомизированные исследования больных с неоперабельной карциномой поджелудочной железы для определения оптимальных протоколов лечения и проверки результатов этого метаанализа. В настоящее время есть только одно контролируемое рандомизированное

исследование неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с первичной операцией [81], однако это исследование пришлось прекратить.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Поскольку большинство случаев рака поджелудочной железы диагностируется в неоперабельной стадии, паллиативное лечение становится все более и более актуальным у этих больных. При выборе оперативного или консервативного подхода принимают во внимание соматический статус пациента и его сопутствующие заболевания, предполагаемую продолжительность жизни и связанные с методом лечения осложнения и смертность.

Рейтинг профилактических гастроэнтеростомий

В случае интраоперационного выявления нерезектабельности опухоли хирург должен рассмотреть возможность выполнения двойного шунтирования, включающего билиодигестивные анастомозы и гастроеюностомию, так как более чем у 30% больных в краткосрочной перспективе развивается пилородуоденальная обструкция, связанная с ростом опухоли [82; 83]. Доступно три крупных обзора, демонстрирующих важность профилактической гастроеюностомии при неоперабельном раке поджелудочной железы. Исследование примерно 3300 пациентов, у которых выполнялся билиодигестивный анастомоз, показало, что повторное вмешательство в связи с сужением двенадцатиперстной кишки опухолью требуется в 16% случаев. Существенного роста смертности при одновременном выполнении гастроеюностомии не наблюдалось (13% против 14%) [84]. Два других обзора, включавших более 1600 и 950 пациентов, соответственно подтвердили необходимость гастроеюностомии в 17% и 21%, при этом повышения смертности после операции двойного шунтирования не отмечалось [82; 83]. Принимая во внимание высокую частоту дуоденальной обструкции, авторы рекомендуют проведение профилактической гастроеюностомии в ходе лапаротомии при неоперабельном раке. Кроме того, в случае необходимости повторной операции в более поздний период заболевания увеличивается частота осложнений. Был произведен метаанализ значения профилактического двойного шунтирования, включавший 218 больных. В целом в группе больных с двойным шунтированием было отмечено значительно меньшее число obstructивных нарушений опорожнения желудка, в то время как частота послеоперационных нарушений опорожнения желудка была сопоставима в обеих группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birkmeyer J.D., Siewers A.E., Finlayson E.V. et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 15. — P. 1128–1137.
2. Sener S.F., Fremgen A., Menck H.R. et al. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from

Группы не отличались по показателям периодических осложнений и смертности [85].

Резекция метастазов

Оптимальными методами паллиативного лечения являются удаление первичной опухоли и в отдельных случаях — резекция метастазов. Этот подход подтвержден недавно опубликованным систематическим обзором литературы по M1-резекции при раке поджелудочной железы. Осложнения после резекции метастазов отмечены примерно в 25% случаев, а смертность колебалась от 0 до 4%, что аналогично таковой при стандартной резекции поджелудочной железы. Средняя продолжительность жизни после M1-резекции была между 5 и 11 месяцами, то есть выше, чем при стандартном паллиативном лечении. При сопоставлении количества резекций рака поджелудочной железы, проведенных во всем мире за последние 30 лет (вероятно, более 150 000 случаев), с числом опубликованных метастазэктомий (около 100) становится ясно, что эта «повсеместная проблема не должна ограничиваться лишь малым числом резекций метастазов, применение метастазэктомии должно расширяться, иначе возможности увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества теряются» [86].

ВЫВОДЫ

Хирургическое вмешательство остается единственной возможностью лечения рака поджелудочной железы. Полная (R0) резекция опухоли является ключевым фактором, определяющим прогноз. С учетом обозначенной и обсуждавшейся выше проблемы резекции метастазов возможность полной резекции опухоли должна быть пересмотрена. Стандартизированный протокол хирургической процедуры является *sine qua non* (непременным условием). Несколько исследований показали, что лечение рака поджелудочной железы следует проводить в крупных специализированных центрах не только с точки зрения хирургии. Рак поджелудочной железы является сложным заболеванием, которое требует междисциплинарного сотрудничества, с одной стороны, для достижения оптимальной диагностики, с другой — для обеспечения надежных клинических и лечебных возможностей.

- 1985–1995, using the National Cancer Database // J. Am. Coll. Surg. — 1999. — Vol. 189, № 1. — P. 1–7.

3. Bramhall S.R., Allum W.H., Jones A.G. et al. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study // Br. J. Surg. — 1995. — Vol. 82, № 1. — P. 111–115.

4. Fuchs C.S., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156, № 19. — P. 2255–2260.
5. Brand R.E., Greer J.B., Zolotarevsky E. et al. Pancreatic cancer patients who smoke and drink are diagnosed at younger ages // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, № 9. — P. 1007–1012.
6. Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E. et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 765–776.
7. Rohrmann S., Linseisen J., Vrieling A. et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // Cancer Causes Control. — 2009. — Vol. 20, № 5. — P. 785–794.
8. Bansal P., Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109, № 1. — P. 247–251.
9. Karlson B.M., Ekblom A., Josefsson S. et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113, № 2. — P. 587–592.
10. Misra S.P., Gulati P., Choudhary V. et al. Pancreatic duct abnormalities in gall stone disease: an endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study // Gut. — 1990. — Vol. 31, № 9. — P. 1073–1075.
11. Permert J., Ihse I., Jorfeldt L. et al. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism // Eur. J. Surg. — 1993. — Vol. 159, № 2. — P. 101–107.
12. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis // JAMA. — 1995. — Vol. 273, № 20. — P. 1605–1609.
13. Wideroff L., Gridley G., Møller M. et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89, № 18. — P. 1360–1365.
14. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de González A. et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies // Br. J. Cancer. — 2005. — Vol. 92, № 11. — P. 2076–2083.
15. Ogawa Y., Tanaka M., Inoue K. et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus // Cancer. — 2002. — Vol. 94, № 9. — P. 2344–2349.
16. Lilley M., Gilchrist D. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 17–21.
17. Rieder H., Sina-Frey M., Ziegler A. et al. German national case collection of familial pancreatic cancer — clinical-genetic analysis of the first 21 families // Onkologie. — 2002. — Vol. 25, № 3. — P. 262–266.
18. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature // Mutat. Res. — 2009. — Vol. 681, № 2–3. — P. 299–307.
19. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. — 2003. — Vol. 95, № 3. — P. 214–221.
20. Wanebo H.J., Vezeridis M.P. Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge // Cancer. — 1996. — Vol. 78, № 3, Suppl. — P. 580–591.
21. Tanaka N., Okada S., Ueno H. et al. The usefulness of serial changes in serum CA19-9 levels in the diagnosis of pancreatic cancer // Pancreas. — 2000. — Vol. 20, № 4. — P. 378–381.
22. Sperti C., Pasquali C., Catalini S. et al. CA 19-9 as a prognostic index after resection for pancreatic cancer // J. Surg. Oncol. — 1993. — Vol. 52, № 3. — P. 137–141.
23. Glenn J., Steinberg W.M., Kurtzman S.H. et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6, № 3. — P. 462–468.
24. Boeck S., Stieber P., Holdenrieder S. et al. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer // Oncology. — 2006. — Vol. 70, № 4. — P. 255–264.
25. Ozkan H., Kaya M., Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer // Hepatogastroenterology. — 2003. — Vol. 50, № 53. — P. 1669–1674.
26. Friess H., Büchler M., Auerbach B. et al. CA 494—a new tumor marker for the diagnosis of pancreatic cancer // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 53, № 5. — P. 759–763.
27. Giovannini M., Seitz J.F. Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease // Endoscopy. — 1994. — Vol. 26, № 7. — P. 579–585.
28. Niederau C., Grendell J.H. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers // Pancreas. — 1992. — Vol. 7, № 1. — P. 66–86.
29. Böttger T.C., Boddin J., Düber C. et al. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma—what is necessary? // Oncology. — 1998. — Vol. 55, № 2. — P. 122–129.
30. Bronstein Y.L., Loyer E.M., Kaur Het al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. AJR // Am. J. Roentgenol. — 2004. — Vol. 182, № 3. — P. 619–623.
31. Bipat S., Phoa S.S., van Delden O.M. et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis // J. Comput. Assist. Tomogr. — 2005. — Vol. 29, № 4. — P. 438–445.
32. Aslanian H., Salem R., Lee Jet al. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, № 6. — P. 1381–1385.
33. Suits J., Frazee R., Erickson R.A. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134, № 6. — P. 639–642; discussion 642–643.
34. Frazee R.C., Singh H., Erickson R.A. Endoscopic ultrasound for peripancreatic masses // Am. J. Surg. — 1997. — Vol. 174, № 6. — P. 596–598; discussion 598–599.
35. Adler G., Seufferlein T., Bischoff S.C. et al. S3-Guidelines “Exocrine pancreatic cancer” // Z. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 45, № 6. — P. 487–523.
36. Higashi T., Saga T., Nakamoto Y. et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) — usefulness and limitations in “clinical reality” // Ann. Nucl. Med. — 2003. — Vol. 17, № 4. — P. 261–279.
37. Wakabayashi H., Nishiyama Y., Otani T. et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 64–69.
38. Camacho D., Reichenbach D., Duerr G.D. et al. Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer // JOP. — 2005. — Vol. 6, № 6. — P. 552–561.
39. Doran H.E., Bosonnet L., Connor Set al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours // Dig. Surg. — 2004. — Vol. 21, № 4. — P. 305–313.
40. John T.G., Greig J.D., Carter D.C. et al. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 221, № 2. — P. 156–164.
41. Catheline J.M., Turner R., Rizk N. et al. The use of diagnostic laparoscopy supported by laparoscopic ultrasonography in the assessment of pancreatic cancer // Surg. Endosc. — 1999. — Vol. 13, № 3. — P. 239–245.
42. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Schmitz P.I. et al. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: palliation versus cure // Br. J. Surg. — 1993. — Vol. 80, № 12. — P. 1575–1578.
43. Jagannath P., Dhir V., Shrikhande S. et al. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy // Br. J. Surg. — 2005. — Vol. 92, № 3. — P. 356–361.
44. Povoski S.P., Karpel M.S. Jr., Conlon K.C. et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 230, № 2. — P. 131–142.
45. Wang Q., Gurusamy K.S., Lin H. et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — Vol. 3. — CD005444.
46. Sewnath M.E., Karsten T.M., Prins M.H. et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 236, № 1. — P. 17–27.
47. van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H. et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362, № 2. — P. 129–137.
48. Boulay B.R., Gardner T.B., Gordon S.R. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction // J. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 44, № 6. — P. 452–455.
49. Sosa J.A., Bowman H.M., Gordon T.A. et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228, № 3. — P. 429–438.
50. van Heek N.T., Kuhlmann K.F., Scholten R.J. et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 242, № 6. — P. 781–788, discussion 788–790.
51. Harrison L.E., Klimstra D.S., Brennan M.F. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? // Ann. Surg. — 1996. — Vol. 224, № 3. — P. 342–347; discussion 347–349.
52. Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S. et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 215, № 3. — P. 231–236.
53. Yekebas E.F., Bogoevski D., Cataldegirmen G. et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies in infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 247, № 2. — P. 300–309.

54. *Michalski C.W., Kleeff J., Wente M.N. et al.* Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94:265–273.
55. *Tseng J.F., Raut C.P., Lee J.E. et al.* Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration // *J. Gastrointest. Surg.* — 2004. — Vol. 8. — P. 935–949.
56. *Wanebo H.J., Glicksman A.S., Vezeridis M.P. et al.* Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer // *Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 135. — P. 81–87.
57. *Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J. et al.* One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 244, № 1. — P. 10–15.
58. *Delcort R., Rodriguez F.J., Forster J. et al.* Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 172, № 5. — P. 463–468; discussion 468–469.
59. *Geer R.J., Brennan M.F.* Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Surg.* — 1993. — Vol. 165, № 1. — P. 68–72; discussion 72–73.
60. *Hellan M., Sun C.L., Artinyan A. et al.* The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 37, № 1. — P. 19–24.
61. *Ishikawa O., Ohhigashi H., Sasaki Y. et al.* Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head // *Ann. Surg.* — 1988. — Vol. 208, № 2. — P. 215–220.
62. *Naganuma T., Isaji S., Kawarada Y.* Staging and extended resection for pancreatic cancer // *Pancreas.* — 1998. — Vol. 16, № 3. — P. 355–362.
63. *Henne-Bruns D., Vogel I., Lüttges J. et al.* Ductal adenocarcinoma of the pancreas head: survival after regional versus extended lymphadenectomy // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45, № 21. — P. 855–866.
64. *Gazzaniga G.M., Cappato S., Papadia F. et al.* D1 versus D2 pancreatoduodenectomy in surgical therapy of pancreatic head cancer // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48, № 41. — P. 1471–1478.
65. *Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G. et al.* A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma // *Surgery.* — 2005. — Vol. 138, № 4. — P. 618–628; discussion 628–630.
66. *Pedrazzoli S., DiCarlo V., Dionigi R. et al.* Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228, № 4. — P. 508–517.
67. *Kausch W.* Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung // *Beitr. Klein Chir.* — 1912. — Vol. 78. — P. 439.
68. *Watson K.* Carcinoma of the Ampulla of Vater. Successful radical resection // *Br. J. Surg.* — 1944. — Vol. 31. — P. 368.
69. *Friess H., Kleeff J., Fischer L. et al.* Surgical standard therapy for cancer of the pancreas // *Chirurg.* — 2003. — Vol. 74, № 3. — P. 183–190.
70. *Howard J.M.* Pancreatoduodenectomy (Whipple resection) with resection of hepatic metastases for carcinoma of the exocrine pancreas // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132, № 9. — P. 1044.
71. *Warshaw A.L.* Conservation of the spleen with distal pancreatectomy // *rch. Surg.* — 1988. — Vol. 123, № 5. — P. 550–553.
72. *Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L. et al.* Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators // *J. Gastrointest. Surg.* — 2000. — Vol. 4, № 6. — P. 567–579.
73. *Gagner M., Palermo M.* Laparoscopic Whipple procedure: review of the literature // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2009. — Vol. 16, № 6. — P. 726–730.
74. *Baker M.S., Bentrem D.J., Ujiki M.B. et al.* A prospective single institution comparison of peri-operative outcomes for laparoscopic and open distal pancreatectomy // *Surgery.* — 2009. — Vol. 146, № 4. — P. 635–643; discussion 643–645.
75. *Reddy S., Wolfgang C.L., Cameron J.L. et al.* Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250, № 2. — P. 282–287.
76. *Kleeff J., Friess H., Buchler M.W.* Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94: 261–262.
77. *Gillen S., Schuster T., Meyer zum Büschenfelde C. et al.* Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages // *PLoS Med.* — 2010. — Vol. 20, № 7. — P. 4. — e1000267.
78. *Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al.* A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1200–1210.
79. *Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 267–277.
80. *Brunner T.B., Grabenbauer G.G., Meyer T. et al.* Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO) // *BMC Cancer.* — 2007. — Vol. 7. — P. 41.
81. *Fiori E., Lamazza A., Volpino P. et al.* Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial // *Anticancer Res.* — 2004. — Vol. 24. — P. 269–271.
82. *Watanapa P., Williamson R.C.* Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades // *Br. J. Surg.* — 1992. — Vol. 79. — P. 8–20.
83. *Singh S.M., Reber H.A.* Surgical palliation for pancreatic cancer // *Surg. Clin. North Am.* — 1989. — Vol. 69. — P. 599–611.
84. *Sarr M.G., Cameron J.L.* Surgical palliation of unresectable carcinoma of the pancreas // *World J. Surg.* — 1984. — Vol. 8. — P. 906–918.
85. *Hüser N., Michalski C.W., Schuster T. et al.* Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 711–719.
86. *Michalski C.W., Erkan M., Hüser N. et al.* Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review // *Dig. Surg.* — 2008. — Vol. 25. — P. 473–480.