

ГУ Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

СОВРЕМЕННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭКЗОКРИННЫМ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОРГАНОВ ПЕРИАМПУЛЯРНОЙ ЗОНЫ

Ю.И.Патютко, А.Г.Котельников, М.Г.Абгарян

*Учитывая отсутствие
первичной профилактики
рака ПЖ и органов
периапулярной зоны,
практическую сложность
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.*

Среди опухолей поджелудочной железы (ПЖ) и органов периапулярной зоны микроскопические формы экзокринного рака являются абсолютно преобладающими. По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, среди локализаций экзокринного рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны на долю поджелудочной железы приходится 65,2%, большого дуоденального сосочка – 12,7%, внепечёчных желчных протоков – 11,3%, желчного пузыря – 7,3%, двенадцатиперстной кишки – 3,5% больных. Головка поджелудочной железы бывает поражена опухолью у 75%, тело поджелудочной железы – у 18%, хвост – у 7% больных раком ПЖ. Последняя патологоанатомическая классификация опухолей поджелудочной железы предполагает следующие формы экзокринного рака поджелудочной железы: протоковая аденокарцинома (включает 5 микроскопических форм); гигантоклеточная опухоль; серозная цистаденокарцинома; муцинозная цистаденокарцинома; внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома; ацинарноклеточный рак; панкреатобластома; солидный псевдопапиллярный рак [68]. 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 её преимущество перед предшествующими. В структуре экзокринного рака поджелудочной железы доля различных форм протоковой аденокарциномы – 97%. Именно для неё характерна крайняя биологически детерминированная агрессивность течения. Объединение под диагнозом «рак поджелудочной железы» протоковой аденокарциномы с другими формами экзокринного рака неизбежно исказит представления об отдалённых результатах лечения.

В России ежегодно от рака поджелудочной железы умирают 13 тыс. человек, т.е. столько же, сколько ежегодно регистрируется новых случаев рака поджелудочной железы. Смертность от рака поджелудочной железы среди мужчин – 10 на 100 тыс. мужского населения, среди женщин – 8,1 на 100 тыс. женского населения. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований относительная частота рака ПЖ у мужчин – 4,1% – 6-е место; среди женщин – 4,7% – 8-е место. Протоковая аденокарцинома ПЖ входит в десятку наиболее частых причин смерти от онкологических заболеваний в странах Западной Европы и Америки: 40 тыс. умерших в год в Европе и 30 тыс. в США. Рост заболеваемости раком ПЖ отмечается во всех странах, где имеет место так называемый «западный тип» жизни и высокая средняя продолжительность жизни населения. Несомненно, на высокие показатели заболеваемости раком поджелудочной железы в индустриально развитых странах влияет уровень прижизненной выявляемости опухолей с помощью современных методов диагностики [1, 40]. Очевидно – проблема лечения больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны определяется, в основном, нерешёнными вопросами лечения больных раком поджелудочной железы.

Учитывая отсутствие первичной профилактики рака ПЖ и органов периапулярной зоны, практическую сложность ранней прижизненной диагностики забо-

левания в настоящее время, единственная надежда на увеличение продолжительности жизни больных может быть связана только с совершенствованием существующих и разработкой новых методов противоопухолевого лечения.

Хирургическое лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны основано на применении следующих хирургических операций: стандартная гастропанкреатоудуоденальная резекция, пилоросохраняющая панкреатоудуоденальная резекция, панкреатэктомия, расширенная гастропанкреатоудуоденальная резекция. Резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока, экономная (клиновидная) панкреатоудуоденальная резекция, выполняемые по поводу рака поджелудочной железы, онкологически и функционально неадекватны. Трансдуоденальная папиллэктомиа по поводу рака большого дуоденального сосочка также является онкологически неадекватной операцией, допустима у пожилых, ослабленных больных после купирования механической желтухи. Сегментарная резекция дистального отдела двенадцатиперстной кишки по поводу экзокринного рака допустима по онкологическим соображениям при локализованной опухоли лишь по функциональным соображениям. Любые виды хирургических операций выполняются после купирования механической желтухи при цифрах общего билирубина в крови больных ниже 70 мкмоль/л.

Стандартная гастропанкреатоудуоденальная резекция (ГПДР) предполагает удаление единым блоком головки поджелудочной железы, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят регионарные лимфатические узлы, непосредственно прилежащие к панкреатоудуоденальному комплексу: пилорические, вокруг холедоха, по верхнему краю головки поджелудочной железы, по нижнему краю головки поджелудочной железы, передние панкреатоудуоденальные, задние панкреатоудуоденальные, вокруг верхней брыжеечной вены. При подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной и воротной вены производится их резекция.

Реконструктивный этап начинается с пластики резецированного сосуда. Сосудистая пластика осуществляется с соблюдением принципов сосудистой хирургии путем сшивания дистального и проксимального концов вены двумя непрерывными швами (или отдельными швами) или путём протезирования резецированного фрагмента, если его протяжённость более 4 см. В качестве протеза предпочтительнее использовать аутоотрансплантат – сегмент внутренней яремной, внутренней подвздошной или большой подкожной вены бедра. Непосредственно перед формированием сосудистого анастомоза вводится 5 тыс. единиц гепарина в вену. При этом верхняя брыжеечная артерия, как правило, не пережимается. В раннем послеоперационном периоде могут быть назначены антикоагулянты.

Восстановление пищеварительного тракта предпочтительнее начинать с формирования соустья между желудочной железой и пищеварительным трактом. Ушивание поджелудочной железы с предварительной пломбировкой главного панкреатического протока, без пломбировки протока или с формированием наружной вирсунгостомы, на наш взгляд, нецелесообразно. В первых двух случаях у большинства оперированных развивается панкреонекроз, формируются наружные панкреатические свищи и увеличивается вероятность сахарного диабета [70]. В последнем – ухудшение качества жизни (порой непродолжительной) больного без каких-либо преимуществ в переносимости ГПДР перед операцией с одномоментным формированием панкреатикодигестивного анастомоза и необходимость повторной операции. Формирование анастомоза между поджелудочной железой и пищеварительным трактом целесообразно осуществлять с изолированным вшиванием панкреатического протока за исключением случаев, когда панкреатический проток не визуализируется. В последнем случае культя поджелудочной железы вшивается в тощую кишку «конец в бок» или «конец в конец» без изолированного вшивания протока поджелудочной железы. С использованием панкреатического протока возможны два типа панкреатикодигестивных соустьев: панкреатикогастро- и панкреатикоюноанастомоз «конец в бок».

Формирование любого панкреатикодигестивного анастомоза должно обеспечить профилактику внутрипротоковой гипертензии – главного пускового фактора несостоятельности анастомоза. Панкреатикогастроанастомоз, несмотря на давнюю свою историю, не является широко распространённым 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 поджелудочной железы, 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. Всё 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 функции оставшейся поджелудочной железы [13, 39].

Формирование билиодигестивного соустья осуществляется между общим печёночным протоком и тощей кишкой. Используется однорядный непрерывный шов или один ряд отдельных узловых швов. Определённую роль

в профилактике желчеистечения после операции играет чрескожная чреспечёночная холангиостомия, по которой желчь оттекает наружу в течение ближайшего послеоперационного периода. Последняя устанавливается с целью билиарной декомпрессии до операции [66]. Билиодигестивный анастомоз на изолированной по Ру петле тощей кишки, формирование отверстия в кишке для анастомоза с протоком путём рассечения кишки не вдоль органа, а в поперечном направлении – все это уменьшает вероятность рефлюкс-холангита в поздние сроки после операции.

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 стандартной ГПДР при значительном местном распространении опухоли, когда имеется подозрение на опухолевую инвазию крупных сосудов в области поджелудочной железы. В отдельных клиниках, где руководствуются принципами особенно агрессивной хирургии рака поджелудочной железы, при подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной и воротной вены не формируют туннель между этими сосудами и поджелудочной железой, а пересекают поджелудочную железу слева от границы предполагаемой инвазии поджелудочной железы и вовлечённых сосудов. Отделение удаляемого комплекса от верхней брыжеечной артерии осуществляется справа и сзади от ПЖ. При этом верхняя брыжеечная и воротная вена проксимальнее и дистальнее зоны предполагаемой инвазии должна быть уже выделена и подготовлена к резекции. В ряде случаев необходимо перевязать селезёночную вену [12, 38]. Редко подобный подход распространяется и на больных с подозрением на инвазию крупных артериальных сосудов. Подавляющим большинством хирургов рентгенологическое подозрение (по данным РКТ с в/в контрастированием или ангиографии) на инвазию печёночных артерий или верхней брыжеечной артерии на дооперационном этапе справедливо расценивается как признак неоперабельности опухоли [12]. 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). Практически это определяется отсутствием опухолевых элементов не только в интима резцированных фрагментов магистральных сосудов, но и в ретроперитонеальной соединительной ткани по линии резекции. К сожалению, публикации на эту тему, как правило, не содержат информации об относительном количестве микроскопически радикальных ГПДР с резекцией крупных сосудов [12, 41, 69]. Кроме того, на оценку радикализма операции существенное влияние оказывает качество патологоанатомического исследования удалённого препарата – при недостаточно полноценном исследовании опухолевая инвазия ретроперитонеальной соединительной ткани по линии её пересечения может

быть не обнаружена и операция будет ошибочно считаться как микроскопически радикальная. При этом ранний локальный рецидив заболевания с очевидностью укажет на циторедуктивный в действительности характер операции.

Несмотря на индивидуальный подход в выборе реконструкции пищеварительного тракта после ГПДР, есть общепринятые хирургические мероприятия, направленные на профилактику осложнений со стороны культы поджелудочной железы, панкреатодигестивного и билиодигестивного соустьев: отказ от пломбировки главного панкреатического протока и ушивания культы поджелудочной железы, формирование анастомоза между культёй ПЖ и пищеварительным трактом по возможности с изолированным вшиванием главного панкреатического протока, использование однорядного шва между общим печеночным протоком и тощей кишкой, прецизионная хирургическая техника формирования билиодигестивных и панкреатикодигестивных анастомозов с использованием атравматичного монофиламентного шовного материала (Максон, Пролон) 4/0, 5/0. Основные принципы прецизионной хирургической техники:

1) тщательное сопоставление слоёв стенок сшиваемых органов с внутрстеночным проведением нити без её проникновения в просвет полого органа (лучше осуществляется с помощью увеличительной оптики);

2) наружное расположение узелков завязываемых нитей;

3) полное исключение натяжения линии формируемого шва как при формировании непрерывных, так и отдельных узловых швов [2].

Формирование билиодигестивного анастомоза на «потерянном» дренаже, на чрескожной чреспечёночной гепатохолангиостоме можно использовать в целях профилактики несостоятельности билиодигестивного анастомоза.

В значительной степени частота специфических осложнений со стороны культы ПЖ и панкреатикодигестивного анастомоза зависит от исходного состояния ПЖ. Чем полноценнее в морфофункциональном отношении ПЖ и чем уже главный панкреатический проток, тем выше вероятность развития после операции панкреонекроза, несостоятельности панкреатикодигестивного анастомоза. И, наоборот, чем выраженнее панкреофиброз и шире панкреатический проток, тем вероятность этих осложнений меньше [11, 72]. Последним объясняется меньшая частота несостоятельности панкреатикодигестивного соустья после ГПДР по поводу экзокринного рака ПЖ по сравнению с аналогичной операцией по поводу рака БДС, двенадцатиперстной кишки.

Целесообразность других лечебных и профилактических факторов, кроме чисто хирургических, справедливо подвергается сомнению. Среди них охлаждение культы ПЖ, покрытие культы ПЖ специальными полимерными плёнками, содержащими 5-фторурацил, антибиотики, использование специального фибринового клея, предохраняющего панкреатикодигестивный анастомоз, медика-

ментозное подавление экзокринной активности поджелудочной железы с помощью 5-фторурацила, ингибиторов протеаз, сандостатина (октреотида). Последние данные о результатах применения сандостатина в очень высоких дозах с целью предотвращения острого панкреатита и несостоятельности швов панкреатикодигестивного соустья свидетельствуют об эффективности препарата только в группе больных без признаков панкреофиброза и с узким главным панкреатическим протоком [67]. Предварительные данные в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН также не обнаружили достоверного различия в частоте несостоятельности панкреатикодигестивного соустья в группах больных, перенесших ГПДР с применением и без применения сандостатина.

В настоящее время стандартная ГПДР характеризуется удовлетворительной переносимостью. Цифры послеоперационной летальности – 2,2 – 11,8%. Частота летальных исходов после стандартной ГПДР в специализированных клиниках сейчас не более 6%. Есть публикации, в которых сообщается о серии более 100 стандартных ГПДР, выполненных без летальных исходов [14]. Общий уровень послеоперационных осложнений составляет 27 – 55%. Панкреонекроз и эрозивное кровотечение в области операции практически не встречаются. Частота несостоятельности панкреатикодигестивных анастомозов – 1,2 – 23%, гепатикоюноанастомоза – 4 – 13%. Частота несостоятельности панкреатикодигестивного соустья и панкреатические свищи после ГПДР по поводу рака БДС могут достигать 25%. Кровотечение из острых язв желудочно-кишечного тракта отмечается у 6 – 20% оперированных больных. Внутривентрикулярные абсцессы, не связанные с несостоятельностью анастомозов, – у 10%, нагноения операционной раны – у 14%, гастростаз – у 17% больных [66, 71, 72]. Осложнения со стороны сосудов в области операции развиваются у 3% больных, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию. Наиболее часто отмечаются повреждения вен – у 56% больных с сосудистыми осложнениями, у остальных – повреждения и тромбоз артерий. Сосудистые осложнения достоверно чаще встречаются при ГПДР, выполняемых по поводу больших опухолей головки ПЖ и периапулярной зоны, достоверно увеличивают интраоперационную кровопотерю, объём гемотрансфузий, продолжительность операции, чаще сочетаются с другими осложнениями [30]. В ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН среди 83 больных, перенесших стандартную ГПДР с формированием панкреатикогастроанастомоза, послеоперационные осложнения развились у 39 (46,9%) больных. Относительная частота отдельных осложнений: несостоятельность панкреатикогастроанастомоза – 7,2%, несостоятельность билиодигестивного анастомоза – 7,2%, тонкокишечный свищ – 2,4%, кровотечение из острых эрозий желудочно-кишечного тракта – 12%. Не отмечено панкреонекроза, эрозивных кровотечений в области операции. Умерли от осложнений 2 (2,4%) больных (уровень летальности среди 151 больного, перенесшего стандартную ГПДР за последние 7 лет, 2,8%). Причины летальных исходов: тром-

боэмболия лёгочной артерии и тромбоз резецированной верхней брыжеечной и воротной вены. У 17 (20,5%) из указанных 83 больных стандартная ГПДР сопровождалась резекцией верхней брыжеечной и воротной вены в связи с подозрением на их опухолевую инвазию. Всего резекция верхней брыжеечной и воротной вены во время стандартной ГПДР в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН была выполнена у 25 больных: циркулярная резекция от 2,5 до 4 см – у 17, пристеночная (тангенциальная) резекция – у 8 пациентов. Осложнения (44%) и летальность (4%) в группе перенесших стандартную ГПДР с резекцией верхней брыжеечной и воротной вены статистически достоверно не отличались от частоты осложнений и летальности в группе больных, которым резекция сосудов не выполнялась, что соответствует литературным данным [12, 41, 69, 77]. Хотя ранее опубликованные данные свидетельствовали о более высоком уровне летальности в группе сосудистых резекций – 5,6–15% [42, 54].

Отдалённые результаты хирургического лечения больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны в объёме стандартной ГПДР зависят от микроскопической формы экзокринного рака, конкретной локализации и распространённости опухоли. Резектабельность в объёме стандартной ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы составляет 5 – 20%, исключительно редко достигает 30%, где расширяют показания к операции за счёт больных с инвазией сосудов в области головки ПЖ. Резектабельность при серозной и муцинозной цистаденокарциноме, внутривентрикулярном папиллярно-муцинозном раке, солидном псевдопапиллярном раке головки ПЖ достигает 90%.

Опубликованные цифры 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 8–11%. К прогностически значимым факторам при протоковой аденокарциноме ПЖ обычно относят инвазию края резекции ПЖ, метастаз рака, хотя бы в одном лимфатическом узле 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 и более доз эритроцитарной массы. Последнее связывают с иммуносупрессивным эффектом значительной гемотрансфузии. Другие авторы указывают на размеры опухоли, степень дифференцировки рака, метастазы в регионарные лимфатические узлы как факторы, не имеющие существенного прогностического значения. Так, показано, что метастазы в регионарные лимфатические узлы не исключают 5-летнюю выживаемость. Демонстрируются преимущества стандартной ГПДР по сравнению с заведомо паллиативными обходными анастомозами: частота осложнений и летальности в обеих группах одинакова, но отдалённая выживаемость выше после стандартной ГПДР. После стандартной ГПДР медиана жизни

14 мес, средняя продолжительность жизни 17,2 мес, после обходных анастомозов – медиана 4 мес., средняя продолжительность жизни 6,7 мес [3, 10, 16, 17, 37, 77].

Выживаемость после стандартной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ с резекцией верхней брыжеечной и воротной вены при подозрении на их инвазию также весьма вариабельна и зависит от того, в частности, есть ли действительно инвазия резецированного сосуда или нет. Ответить на этот вопрос достоверно возможно только при гистологическом изучении удалённого препарата. По данным японских авторов, при отсутствии гистологически подтвержденной инвазии резецированного сосуда 1-летняя выживаемость – 39,6%, 3-летняя – 14,7%, 5-летняя – 4,9%. При гистологически доказанной инвазии 2-летняя выживаемость – 7,5%, 3-летней выживаемости нет. При этом авторы отмечают, что при ангиографическом типе А (нет деформации ВВ/ВБВ по данным возвратной мезентерикопортографии) 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 двусторонняя 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 2-летней выживаемости, что статистически не отличается от выживаемости после выполнения обходных анастомозов [37, 42]. Европейские авторы более осторожно ставят показания к удалению опухоли с резекцией подозрительного на инвазию сосуда, мотивируя тем, что клинкорентгенологические подозрения на инвазию сосуда подтверждаются почти в 100% случаев. Выполненная ГПДР с резекцией вовлечённого в опухоль сосуда при этом обуславливает медиану жизни после операции всего 7 мес, 2-летнюю выживаемость – 19%, 3-летней выживаемости нет, что соответствует результатам стандартной ГПДР без резекции инфильтрированных сосудов [3, 73, 77].

Хирургическое лечение в объёме стандартной ГПДР всё 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 цистаденокарцинома, серозная цистаденокарцинома, внутрипротоковый папиллярно-муцинозный рак, солидный псевдопапиллярный рак. На дооперационном этапе практически невозможно достоверно дифференцировать указанные опухоли от их доброкачественных гистологических типов (цистаденома, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная аденома и др.). Наблюдение за кистозными опухолями ПЖ не оп-

равдано, поскольку рост опухоли и вовлечение магистральных сосудов могут поставить под сомнение возможность хирургического удаления опухоли. В случае выполнения ГПДР или пилоросохраняющей ПДР 5-летняя выживаемость – 60 – 83% [9, 18, 55, 65].

Данные ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН свидетельствуют: при хирургическом лечении в виде стандартной ГПДР, выполняемой по поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ, 1-летняя выживаемость – 42±7%, 2-летняя выживаемость – 23±7%, 3-летней выживаемости нет, максимальная продолжительность жизни – 31 мес, медиана – 7 мес (подсчёты методом Kaplan–Meier). Прогностически значимыми факторами оказались: 1) степень дифференцировки опухоли; 2) инвазия передней капсулы ПЖ; 3) ретроперитонеальная внеорганный инвазия; 4) инвазия верхней брыжеечной и воротной вены. Резекция инфильтрированной верхней брыжеечной и воротной вены не увеличивала продолжительность жизни по сравнению с больными, у которых резекция инфильтрированных сосудов при выполнении стандартной ГПДР не производилась. Объём интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии не влияли на показатели отдалённой выживаемости. Не выявлено достоверного различия в показателях выживаемости между группами больных с подтверждёнными метастазами в регионарных лимфатических узлах и без выявленных метастазов. Последнее, как это будет показано ниже, связано с недостаточной патологоанатомической диагностикой метастазов в лимфатических узлах при стандартном исследовании удалённых препаратов. Из всех оперированных в объёме стандартной ГПДР по поводу протокового рака головки поджелудочной железы от прогрессирования заболевания в отдалённые сроки умерло 94% больных. Одновременно локо-регионарный рецидив и метастазы в печени выявлены у 87% оперированных больных в отдалённые сроки. Из 3 больных, перенесших стандартную ГПДР по поводу цистаденокарциномы, одна больная умерла через 10 мес, другие живут без признаков рецидива заболевания 19 мес и более 5 лет.

Резектабельность при раке БДС 76–96%, 5-летняя выживаемость после стандартной ГПДР – 16–61%. При инвазии опухолью края резекции 5-летняя выживаемость – 15%, без инвазии – 60%. Медиана жизни среди перенесших стандартную ГПДР по поводу рака БДС без микроскопически выявленной инвазии края резекции – 38 мес, при инвазии края – 7 мес. Отмечается, что при метастазах в единичные регионарные лимфатические узлы, низкодифференцированной опухоли, при размерах опухоли больше 2 см 5-летняя выживаемость – 40%. В момент операции у 30–50% больных раком БДС имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы. Массивная гемотрансфузия во время операции (≥4 доз) также рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор [4, 37, 43, 64, 72].

В ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН хирургическое лечение в виде стандартной ГПДР обусловило следующие показатели отдалённой выживаемости больных раком

БДС: 5-летняя – $36 \pm 6\%$, максимальная продолжительность жизни – 163 мес, медиана – 24 мес. Факторами, влияющими на прогноз, оказались: инвазия опухоли в поджелудочную железу, ретроперитонеальная внеорганный инвазия, радикализм операции. Отсутствие достоверных различий в отдалённой выживаемости после стандартной операции между больными без метастазов и с метастазами в регионарные лимфатические узлы, скорее всего, обусловлено недостаточной диагностикой метастазов при патологоанатомическом исследовании удалённых препаратов. Подавляющее большинство больных раком большого дуоденального сосочка (96,7%) умерли от прогрессирования заболевания. Наиболее частой причиной смерти оказались метастазы в печени – у 41,4% больных. Вместе с локо-регионарным рецидивом метастазы в печени – у 24,1% умерших от прогрессирования заболевания больных, только локо-регионарный рецидив – у 27,6% умерших.

Данные о 5-летней выживаемости после стандартной ППДР по поводу рака дистального отдела общего желчного протока также очень вариабельны: 0 – 52%. Ряд авторов не без оснований считают дистальный холедох (ДХ) крайне неблагоприятной локализацией рака. В представленных сериях больных раком дистального холедоха от 5 до 15 человек, перенесших стандартную ППДР, никто не прожил 5 лет [37]. Напротив, другие авторы указывают на высокую продолжительность жизни после стандартной ППДР по поводу рака ДХ – 5-летняя выживаемость 24–52% [63]. Все данные характеризуются малым числом наблюдений, отсутствием подробной информации о распространённости рака ДХ, в частности, наличии ретроперитонеальной и сосудистой инвазии, есть сомнения в точном топическом диагнозе рассматриваемых больных. В ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН получены следующие показатели отдалённой выживаемости среди больных раком ДХ, перенесших стандартную ППДР: 1-летняя – $43 \pm 19\%$; 3- и 4-летняя – $21 \pm 18\%$; 5-летней выживаемости нет, максимальная – 52 мес, медиана – 11 мес. Достоверно отрицательными прогностически значимыми факторами при лечении больных раком ДХ оказались: низкая степень дифференцировки опухоли, инвазия поджелудочной железы, ретроперитонеальная внеорганный инвазия, инвазия воротной вены. От прогрессирования заболевания в поздние сроки умерло 80% больных. Локо-регионарный рецидив развился у 75%, метастазы в печени и по брюшине – у 50% больных, умерших от прогрессирования заболевания.

Резектабельность при экзокринном раке двенадцатиперстной кишки – 60–80%, 5-летняя выживаемость после стандартной ППДР по поводу аденокарциномы двенадцатиперстной кишки колеблется в пределах 17–67% [5, 43, 58, 62, 74]. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, как прогностический фактор, оценивается по-разному. Одни полагают, что 5-летняя выживаемость не зависит от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах [62], другие ставят продолжительность жизни после ППДР в зависимость от

статуса регионарных лимфатических узлов [17]. Показатели отдалённой выживаемости больных аденокарциномой двенадцатиперстной кишки в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН: 5-летняя – $56 \pm 12\%$, максимальная продолжительность жизни – 93 мес, медиана – 28,5 мес. Отрицательно влияющими на прогноз факторами оказались: ретроперитонеальная внеорганный инвазия опухоли, метастазы в юкстарегинарные лимфатические узлы.

Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР) в лечении больных раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны призвана обеспечить полное удаление опухоли в пределах непоражённых опухолью окружающих органов, включая регионарные лимфатические узлы, и сохранить пищеварительную функцию желудочно-кишечного тракта в большей степени, чем это удаётся при стандартной ППДР. Решение указанных задач данной операцией оценивается неоднозначно. Особенности методики выполнения ППДР являются: сохранение сосудов вдоль большой и малой кривизны выходного отдела желудка, пересечение двенадцатиперстной кишки 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 ППДР. Сторонники ППДР отмечают, что операция осуществляется быстрее, сопровождается меньшей кровопотерей, а после выполнения операции пищеварительный статус больных страдает в меньшей степени, чем при стандартной ППДР. В частности, практически не встречается демпинг-синдром, менее выражено похудание больных [28, 29]. Противники ППДР аргументируют свои возражения следующим: у 30–50% больных развивается гастростаз и сохраняется на протяжении до 3 нед и более; ППДР не сопряжена с меньшим количеством осложнений после операции по сравнению с ППДР; алиментарный статус принципиально не отличается в двух группах больных; развитие локо-регионарного рецидива заболевания сводит на нет все возможные функциональные преимущества ППДР [31, 75].

Мы считаем, что операция в объёме ППДР не показана при протоковом раке головки ПЖ, поскольку практически неизбежное развитие локо-регионарного рецидива в разные сроки исключает положительное влияние сохранения привратника на пищеварительный статус больных. Целесообразность выполнения указанной операции по поводу непроотокового рака ПЖ, опухолей периапулярной зоны будет более обоснованной, если декларируемые функциональные преимущества операции будут подтверждены более убедительно.

Панкреатэктомия. Показанием к тотальной панкреатэктомии являются: 1) мультицентричное поражение ПЖ (отмечается не более чем у 3% больных раком ПЖ); 2) распространение рака головки поджелудочной железы на тело и хвост ПЖ. Несмотря на то, что реконструктивный этап проще, чем при ППДР, формируются только два анастомоза (гепатикоюно- и гастроеюноанастомоз),

переносимость операции неудовлетворительная. Уровень ранних осложнений до 100%, летальность 17–39%. У всех оперированных – синдром экскреторной и инкреторной недостаточности ПЖ до конца жизни [3, 8, 37, 77]. Как правило, значительная местная распространённость протоковой аденокарциномы ПЖ, по поводу которой выполняется панкреатэктомия, обуславливает неудовлетворительные отдалённые результаты. В ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН по поводу аденокарциномы головки ПЖ, распространяющейся на тело и хвост органа, панкреатэктомия выполнена всего 4 больным. Все пациенты получали пожизненную заместительную инсулинотерапию, длительное время после операции отмечалась диарея. Операции были нерадикальными из-за выраженной ретроперитонеальной инвазии. Больные умерли через 10–18 мес после операции от прогрессирования заболевания.

Расширенная ГПДР. Расширенная ГПДР предполагает удаление единым комплексом головки и тела поджелудочной железы, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадцатиперстной кишки, 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. При подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной вены, воротной вены последние резецируются. Верхней границей операции является условная линия, проведенная горизонтально через аортальное отверстие в диафрагме, нижняя граница соответствует уровню нижней брыжеечной артерии. Правая граница соответствует вертикальной линии, условно проведенной через ворота правой почки. Левая граница соответствует 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 протока. Фасциально-клетчаточные футляры указанных сосудов подвергаются диссекции «острым путём» в сторону удаляемых органов. При этом верхняя брыжеечная артерия скелетизируется до уровня 2–3-й тощекишечной ветви – это ключевой момент операции, собственно отличающий расширенную операцию от стандартной. В случае подозрения на опухолевое поражение могут быть резецированы с последующей пластикой верхняя брыжеечная и воротная вены.

Многочисленные клиничко-патологоанатомические данные свидетельствуют о том, что стандартная ГПДР в лечении больных протоковым раком головки ПЖ является паллиативной операцией. На протяжении последних трех десятков лет преимущественно европейские и американские исследователи постоянно сообщают о неудовлетворительных показателях отдалённой выживаемости после стандартной ГПДР – к концу второго года жизни

после операции в живых остаётся приблизительно 20% оперированных больных. Подавляющее большинство умирают от прогрессирования заболевания: по данным O.Ishikawa и соавт. [22] – 84% больных, по данным J.Westerdahl и соавт. [76] – 100% оперированных. Локо-регионарный рецидив отмечается у 70–80% оперированных [22, 76]. Всё это подтверждается, как было показано выше, нашими собственными данными.

Патологоанатомические исследования японских учёных, проведенные среди умерших и ранее не оперированных больных раком ПЖ пожилого возраста, продемонстрировали раннюю инвазию рака ПЖ в окружающую соединительную ткань, периневральную инвазию, микрометастазы в лимфатические узлы, как непосредственно прилежащие к поджелудочной железе, так и в парааортальные лимфатические узлы, микрометастазы в стенки крупных венозных сосудов. При этом почти у всех размеры опухолей были от 0,4 см до 3,5 см. Макроскопические признаки внеорганных инвазий рака, метастазов в лимфатические узлы и стенки крупных сосудов отсутствовали, что наряду с обычно проведенным патологоанатомическим исследованием удалённого препарата после стандартной ГПДР, если бы такая операция была сделана при жизни, позволила бы квалифицировать распространённость заболевания почти у всех больных, как I стадия. Очень тщательное микроскопическое исследование множества лимфатических узлов брюшной полости у 80% из всех умерших, страдавших раком головки ПЖ, установило наличие микрометастазов в перипанкреатические, регионарные, лимфатические узлы и в лимфатические узлы юкстарегинарного коллектора, т.е. не удаляемых при стандартной ГПДР. У 20% умерших выявлены метастазы в перигастральные лимфатические узлы, не выявлены метастазы в лимфатические узлы вокруг хвоста ПЖ, в ворота селезёнки, средостения, периферические лимфатические узлы. Не установлено мультицентричного поражения поджелудочной железы и опухолевой инвазии в дистальном направлении по ходу главного панкреатического протока. У 12,5% больных выявлены метастазы в печень [44].

Другие исследователи при анализе результатов стандартной ГПДР у 17 больных раком ПЖ с размерами опухоли до 2 см обнаружили следующее: только у 5 пациентов из 17 оперированных не выявлены метастазы в лимфатические узлы и отдалённые 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 из них протоковый рак имел структуру высокодифференцированной аденокарциномы [36].

Столь ценные данные согласуются и объясняют ранее представленные клиничко-патологоанатомические данные американских, а позднее – японских авторов. Так, A.L.Cubilla и соавт., подвергнув тщательному морфологическому исследованию удалённые препараты у 18 больных раком панкреатодуоденальной области, части из которых выполнены расширенные операции, выявили

нижеследующее: у 86% оперированных по поводу рака головки ПЖ и у 44% больных раком БДС и двенадцатиперстной кишки обнаружены метастазы в удалённых лимфатических узлах. У каждого третьего больного раком головки ПЖ, который перенёс расширенную операцию, обнаружены метастазы в лимфатические узлы по верхнему краю тела ПЖ, вокруг верхних брыжеечных сосудов, в лимфатические узлы вокруг средних ободочнокишечных сосудов, вокруг общего печёночного протока, т.е. в группах лимфатических узлов, которые не удаляются при стандартной ГПДР [15]. Японские исследователи, изучая удалённые препараты после расширенных ГПДР, сообщали: метастазы в лимфатических узлах вокруг верхних брыжеечных сосудов отмечены у 23–53% больных, в парааортальных лимфатических узлах – у 13–26% больных раком ПЖ. При раке БДС парааортальные лимфатические узлы оказались интактны, но выявлены метастазы в перигастральных лимфатических узлах у 4% больных. При раке ДХ метастазы в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки, в том числе вокруг общего печёночного протока, выявлены у 23% больных, в парааортальных лимфатических узлах – у 9% больных [27, 45]. С этих позиций представляется, что целью расширенной ГПДР является профилактика локо-регионарного рецидива опухоли.

Результаты расширенной ГПДР. Преимущественно японские исследователи указывают на удовлетворительную переносимость расширенной ГПДР в настоящее время. Операционная летальность – 8–4,8%. 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. Денервация кишечника неизбежно происходит при скелетизации всей окружности верхней брыжеечной артерии и, таким образом, косвенно свидетельствует 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. O.Ishikawa сообщает о следующих отдалённых результатах операции при протоковом раке ПЖ: 5-летняя выживаемость – 26%. При размерах опухоли менее 4 см, отсутствии метастазов в лимфатических узлах или единичных метастазах в ближайших к опухоли лимфатических узлах 3-летняя выживаемость – 50%, при отсутствии инвазии верхней брыжеечной и воротной вены или инвазии указанных вен на протяжении не более 2 см и одной полуокружности 3-летняя выживаемость – 28%. При микроскопически нерадикальной операции (метастазы в юкста-регионарных лимфатических узлах, инвазия края резекции) нет 3-летней выживаемости [21]. Другие японские авторы указывают на уровень 5-летней выживаемости 34–39,7% в группах больных протоковым раком ПЖ, если

нет инвазии передней капсулы ПЖ, нет ретроперитонеальной инвазии, нет метастазов в регионарных лимфатических узлах, при микроскопически радикальных операциях [46, 47]. Данные европейских и американских авторов по применению расширенной ГПДР в лечении больных протоковым раком ПЖ более скромные: 5-летней выживаемости нет или она ничтожна, отмечается тенденция к увеличению выживаемости после расширенных операций среди больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах [56, 57].

Весьма ценные результаты представлены японскими исследователями, изучавшими выживаемость после расширенной ГПДР по поводу рака БДС. Без метастазов в лимфатические узлы 5-летняя актуаральная выживаемость составила 81%, при метастазах в лимфатические узлы – 41%. При поражении лимфатических узлов задней и передней панкреатодуоденальной групп 5-летняя выживаемость – 67%, при метастазах в лимфатические узлы вокруг верхних брыжеечных сосудов – 27%. При обнаружении метастазов не более чем в 3 лимфатических узлах регионарного коллектора 5-летняя выживаемость – 71%, в 4 и более лимфатических узлах – 5-летней выживаемости нет [61]. По данным A.Nakao и соавт. (1995), актуаральная 5-летняя выживаемость среди больных раком БДС, перенесших расширенную ГПДР, 53%, что соответствует результатам стандартной ГПДР [45].

Сообщается, что при раке ДХ расширенная ГПДР обуславливает актуаральную 5-летнюю выживаемость 31% [45].

В последнее время всё чаще появляются работы, особенно европейских авторов, в которых сообщается об отсутствии достоверных различий между расширенными и стандартными операциями по объёму кровопотери, продолжительности операции, частоте послеоперационной диареи и отдалённой выживаемости – всё это, по-видимому, свидетельствует о практическом нивелировании различий в методиках выполнения операций [56].

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 вены. Средняя продолжительность операции – 7 ч 15 мин ± 24 мин, средняя кровопотеря – 3 л 175 мл ± 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 отдалённой выживаемости среди перенесших расширенную ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ (подсчитано методом Kaplan–Meier): 1-летняя – 50±20%, 2- и 3-летняя – 25±20%, максимальная – 45 мес, медиана – 10,5 мес, что достоверно не отличается от показателей отдалённой выживаемости после стандартной ГПДР. У всех больных, умерших от прогрессирования за-

болевания, имелся локо-регионарный рецидив опухоли. Отдалённая выживаемость среди перенесших расширенную ГПДР по поводу рака большого дуоденального сосочка: 1-летняя – $83 \pm 15\%$, 2-летняя – $50 \pm 20\%$, 3-летняя – $17 \pm 15\%$, максимальная – 36 мес, медиана – 17,5 мес, что достоверно не отличается от показателей выживаемости после стандартной ГПДР. У большинства больных раком БДС, умерших от прогрессирования заболевания, подтверждён локо-регионарный рецидив рака. По поводу рака дистального отдела холедоха расширенная ГПДР выполнена 2 больным. Оба умерли через 10 и 8 мес после операции от прогрессирования заболевания.

При углублённом патологоанатомическом исследовании удалённого во время расширенной ГПДР препарата у 5 больных при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы достоверно выше, чем при стандартном патологоанатомическом исследовании, частота выявления инвазии передней капсулы поджелудочной железы (80%), внеорганный ретроперитонеальной инвазии (80%), метастазов в лимфатические узлы регионарного лимфоколлектора (100%), метастазов в лимфатические узлы юкстарегинарного лимфоколлектора (80%). Частота инвазии края резекции поджелудочной железы – 40%. При углублённом патологоанатомическом исследовании удалённых препаратов у 6 больных раком БДС достоверно чаще, чем при стандартном исследовании, диагностированы метастазы в регионарные лимфатические узлы – у 66,7% оперированных больных. У обоих больных, перенесших расширенную ГПДР по поводу рака ДХ с последующим углублённым патологоанатомическим исследованием удалённого комплекса, выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, ретроперитонеальная внеорганный инвазия опухоли. Таким образом, действительная распространённость рака всегда более значительная, чем это представляется по данным обычно выполняемого патологоанатомического исследования.

Комбинированное лечение

Клинико-патологоанатомические данные свидетельствуют: при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы быстро наступает инвазия парапанкреатической соединительной ткани, паравазальной соединительной ткани и самих сосудов, периневральная инвазия, лимфогенная диссеминация, высокая частота occultных метастазов в печени, обнаружение раковых клеток в костном мозге, в периферической крови, по брюшине [23, 24, 48, 49]. Применение полимеразной цепной реакции для выявления опухолевых клеток в крови обнаружило: опухолевые клетки не выявлялись до операции среди больных раком ПЖ и ДХ и среди больных, не страдающих раком, и обнаружены у больных раком ПЖ в 62%, раком ДХ в 41% случаев после операции. Это подтверждает, что операция способствует освобождению и отрыву раковых клеток в ответ на воздействие цитокинов и других неспецифических медиаторов повреждения. Опухолевые клетки начинают определяться практически во всех кровеносных сосудах [33, 50]. Конечно, обнаружение опухо-

левых клеток в кровеносных сосудах, костном мозге, печени и т.д. ещё не свидетельствует о генерализации заболевания. Тем не менее высокая частота метастазов в печени, локо-регионарного рецидива заставляет сомневаться в эффективности чисто хирургического лечения.

Адьювантная радиотерапия и химиотерапия.

Комбинированное лечение больных протоковым раком головки ПЖ основывается на удалении опухоли хирургическим путём (стандартная ГПДР, ППДР) и применении радио- и химиотерапии в различных режимах. Лучевое лечение осуществляется до операции, во время операции или после операции. Наиболее часто используется пролонгированный курс мелкими фракциями до суммарной очаговой дозы 40–50 Гр после удаления опухоли. При этом сообщается о медиане продолжительности жизни 20 мес [34]. Адьювантная радиотерапия может проводиться вместе с химиотерапией. Наиболее часто используется 5-фторурацил в виде пролонгированных инфузий. Рандомизированное исследование в рамках EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) обнаружило: медиана в группе больных протоковой аденокарциномой ПЖ, получавших адьювантную дистанционную радиотерапию (СД 40 Гр) и в/в инфузии 5-фторурацила, была 17,1 мес, в группе только хирургического лечения – 12,6 мес. Различие оказалось статистически недостоверным [26]. Проводимое аналогичное адьювантное лечение другими исследователями (дистанционная радиотерапия и химиотерапия 5-фторурацилом) при микроскопически нерадикальной операции (имелась инвазия в крае резекции ПЖ) также не обнаружило достоверно более высокой продолжительности жизни больных раком ПЖ, получавших комбинированное лечение по сравнению с хирургическим [51]. Заслуживает внимания такая схема комбинированного лечения: стандартная ГПДР плюс облучение ложа удалённой опухоли до СД 45 Гр или 54 Гр, если выполнена микроскопически нерадикальная операция, с внутривенной инфузией 5-фторурацила в дозах 200–250 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день в течение курса радиотерапии. Достигнута невероятно высокая медиана – 32 мес [35]. В настоящее время изучается эффективность послеоперационной радиохимиотерапии с гемцитабином (гемцитабин – по 1000 мг/м² еженедельно в течение 3 нед, СОД радиотерапии от 24 до 42 Гр). Предварительные данные свидетельствуют о медиане 16,2 мес. Комбинированное лечение с адьювантной химиорадиотерапией и поддерживающей химиотерапией (операция + дистанционная радиотерапия до СОД 40–50 Гр с 5-фторурацилом в качестве радиосенсибилизатора, далее – химиотерапия 5-фторурацилом до прогрессирования заболевания) обусловило медиану, по данным разных авторов, от 13 до 26 мес, 2-летнюю выживаемость от 38% до 54%. Некоторые авторы сообщают о 5-летней выживаемости 15–18%. Применение вместо 5-фторурацила различных многокомпонентных схем, включающих митомицин, цисплатин, 5-фторурацил, интерферон, увеличило токсичность лечения без достоверного улучшения выжива-

емости по сравнению с использованием только 5-фторурацила [40]. Применение после операции дистанционной радиотерапии в СОД 40–45 Гр с последующим болюсным введением 5-фторурацила в течение 4 мес обусловило медиану 21 мес и 2-летнюю выживаемость 44%, что достоверно выше аналогичных показателей выживаемости после хирургического лечения (медиана – 13,5 мес, 2-летняя выживаемость – 30%), но достоверно не отличалось от комбинированного лечения с радиотерапией в СОД 50–57 Гр и 5-фторурацилом в виде инфузий с лейковорином [40, 78].

Адьювантная системная химиотерапия. Применение адьювантной системной химиотерапии по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ оценивалось неоднозначно. Данные 80-х и первой половины 90-х годов по применению многокомпонентных схем лекарственной терапии, например, использование 5-фторурацила, доксорубина и митомицина С после хирургического удаления опухоли не привело к улучшению показателей выживаемости, при этом токсичность химиотерапии возрастала существенно. Ретроспективная оценка различных схем адьювантной химиотерапии 527 больных, лечившихся в период с 1982 по 1988 г., не выявила значимых различий в медиане продолжительности жизни после лечения: 12,4 мес – среди получавших химиотерапию, 11,5 мес – среди 127 больных, не получавших химиотерапию [6, 8, 60]. Особого внимания заслуживает проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности болюсного введения 5-фторурацила с лейковорином с 1-го по 5-й день с интервалом 28 сут (всего 6 циклов) после хирургического лечения по поводу протокового рака ПЖ, проведенное в 11 европейских странах в рамках ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer) с 1994 по 2000 г. Медиана выживаемости среди получавших адьювантную химиотерапию была 19,7 мес, что достоверно выше медианы выживаемости в группе больных без химиотерапии – 14 мес ($p < 0,0005$). Преимущество в выживаемости отмечено независимо от типа резекции (R0 или R1), состояния лимфатических узлов, степени дифференцировки и размеров опухоли. Различия между медианами выживаемости не носило статистически достоверный характер, если в группу больных с послеоперационной химиотерапией 5-фторурацилом включали больных, получавших интраоперационную и послеоперационную радиотерапию, а также неоадьювантное лекарственное лечение [52]. В настоящее время осуществляется проспективное рандомизированное исследование, включающее, помимо двух вышеуказанных групп больных, группу больных с адьювантной химиотерапией гемцитabiном – ESPAC-3.

С адьювантной регионарной химиотерапией при протоковом раке ПЖ связывают улучшение показателей отдаленной выживаемости за счёт уменьшения частоты метастазов в печени. Использовались послеоперационная инфузия цитостатиков (5-фторурацил, митоксантрон, препараты платины) в чревный ствол, общую печеночную артерию или воротную вену. Сообщается о

медиане выживаемости 17,8–23 мес, 4-летней выживаемости – 54%, 5-летней выживаемости – 41%, снижении частоты метастазов в печени до 8–15% среди умерших от прогрессирования заболевания в отдаленные сроки [7, 20]. Дополнительная интраоперационная радиотерапия не привела к достоверному улучшению показателей выживаемости [53].

Адьювантная интраоперационная радиотерапия. Рядом исследований в настоящее время показано, что отдаленная выживаемость среди больных протоковым раком ПЖ, перенесших хирургическое удаление опухоли с интраоперационной радиотерапией, как правило, не лучше, чем при адьювантной послеоперационной химио- или радиотерапии. Медиана выживаемости среди перенесших интраоперационную радиотерапию – 13–15 мес [25, 40].

Неоадьювантное лечение. К сожалению, послеоперационная радиотерапия и химиотерапия могут быть проведены далеко не всем. Не менее 25% больных провести лучевое лечение после стандартной ГПДР не удаётся из-за развившихся осложнений, связанных с операцией. Это побуждает к поиску эффективных схем неоадьювантного противоопухолевого лечения. Кроме того, весьма желательным является перевод опухоли из нерезектабельного в резектабельное состояние. В основе неоадьювантного лечения – применение дистанционной радиотерапии до операции в самостоятельном режиме или в комбинации с химиотерапией. Наиболее часто используются короткие курсы в режиме крупного фракционирования или расщепленные курсы мелкими фракциями. Из химиотерапевтических средств – 5-фторурацил, митомицин С, цисплатин, стрептозотозин. Из числа больных, казавшихся изначально нерезектабельными, 20–64% в результате неоадьювантной терапии удаётся сделать операцией, хотя указанный критерий эффективности противоопухолевого лечения в основном зависит от хирургического опыта конкретной клиники. Медиана выживаемости колеблется от 16 до 21 мес, что соизмеримо с адьювантной системной химиотерапией и радиотерапией [32, 40, 59].

В литературе крайне редки данные о комбинированном лечении среди больных, которым хирургический этап был выполнен в объёме расширенной ГПДР. Сообщается о применении такой схемы комбинированного лечения: интраоперационное облучение быстрыми электронами, СОД 30 Гр, удаление опухоли в объёме расширенной ГПДР, внутриворотная или внутриаортальная инфузия 10 мг митомицина С. При этом нет данных за прогрессирование болезни в течение первого года у 86% больных [74]. По данным других японских авторов, интраоперационное облучение быстрыми электронами с последующей расширенной ГПДР обуславливает 5-летнюю выживаемость, в том числе среди больных IVa стадией (по японской классификации), – 16,8%. При этом локо-регионарный рецидив выявлен на аутопсии только у 40% умерших от прогрессирования заболевания [19].

В ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН комбинированное

лечение по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы проведено 29 больным по следующей схеме. I этап – ГПДР в стандартном варианте, II этап – лучевое лечение через 2–4 нед после операции. Дистанционная радиотерапия проводилась пролонгированным курсом в режиме мелкого фракционирования дозы 5 раз в неделю до СОД 40–66 Гр на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного метастазирования. Наиболее часто использовалось тормозное излучение с энергией 18–25 МэВ продольным методом. Реже – дистанционная гамма-терапия: вначале – с двух встречно-направленных переднего и заднего полей, далее – с переднего и правого бокового поля; или сочетанная радиотерапия: высокоэнергетическое тормозное облучение продольным методом (две трети от общей дозы) и облучение электронами с переднего поля (одна треть от общей дозы). Показатели отдаленной выживаемости в этой группе оказались: 1-летняя – 75±8%, 2-летняя – 34±10%, 3-летняя – 21±10%, 4-летняя – 10±9%, 5-летней выживаемости нет, максимальная продолжительность жизни –

56 мес, медиана – 15 мес, что достоверно выше, чем аналогичные показатели в группе больных, перенесших стандартную ГПДР, и не отличались от аналогичных показателей среди перенесших расширенную ГПДР. В настоящее время в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН начато изучение другой схемы комбинированного лечения больных протоковым раком головки поджелудочной железы: на I этапе – масляная химиоэмболизация желудочнодвенадцатиперстной артерии (гемицитабин – 200–400 мг в 5 мл липиодола); на II этапе – стандартная ГПДР; на III этапе – радиотерапия до СОД 50–54 Гр.

Комбинированное лечение по поводу рака большого дуоденального сосочка и двенадцатиперстной кишки, ввиду приемлемых результатов хирургического лечения, большинством авторов признаётся нецелесообразным. Комбинированное лечение по поводу рака дистального отдела общего желчного протока, несомненно, станет предметом детального изучения, поскольку отдаленные результаты хирургического метода, хотя и лучше, чем при протоковом раке поджелудочной железы, но далеки от желаемых.

Литература

1. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2000. – 281 с.
2. Латкин КВ. Прецизионная хирургическая техника и современные шовные материалы в хирургии желчных путей // *Анналы хир. гепатол.* – 1998. – Т. 36 №1. – С. 62-72.
3. Allema J, Reinders M, Van Gulic T. et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head region // *Brit. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 1642-1646.
4. Allema J, Reinders M, Van Gulik F. et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. Chapter 5 // *Surgical treatment of tumors of the pancreatic region* / Ed. By J.H. Allema. // *Brit. J. Surg.* – 1995. – P. 75-78.
5. Adedeji D, Frescoli Serrano C, Garcia-Zarco M. Primary duodenal carcinoma // *Postgraduate Med. J.* – 1995. – Vol. 71/836. – P. 354-358.
6. Bakkevold K, Arnesjo B, Dabl O. et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater – results of controlled, prospective, randomized multicenter study // *Europ. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 5. – P. 698-703.
7. 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. – Vol. 23. – P. 946-949.
8. Baumel H. et al. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery // *Brit. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 102-107.
9. Borgne J, de Calan L, Pertensby C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multiinstitutional retrospective study of 398 cases // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230, N2. – P. 152-161.
10. Bramball S, Allun W, Jones A. et al. Treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer and incidence of the disease in the West Midlands: an epidemiological study // *Brit. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82 (1). – P. 111-115.
11. Bartoli F.G., Arnone L.B. et al. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical metaanalysis regarding 15 years of literature // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 11,5. – P. 1831-1848.
12. Bold RF, Charnsangavei Ch, Cleary KR. et al. Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: Radiologic Intraoperative and pathologic analysis // *J. Gastrointest. Surg.* – 1999. – Vol. 3. – P. 233-243.
13. Bradbeer J.W., Johnson C.D. Pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy // *Ann. Royal College Surg. Eng.* – 1990. – Vol. 72. – P. 266-269.
- 14–15. Cameron JL, Pitt H, Yeo C. et al. One hundred and forty five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 217. – P. 430-438.
16. Fortner J. Regional pancreatectomy for cancer of pancreas ampulla and common bile duct // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210. – P. 544-556.
17. Geer R, Brennan M. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Amer. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165. – P. 68-72.
18. Horvath K, Chabot J. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas // *Amer. J. Surg.* – 1999. – Vol. 178 (4). – P. 269-274.

19. Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T. Intraoperative radiotherapy combined with extended resection cancer // Nippon Geka Gakkai Zasshi. – 1997. – Vol. 98 (7). – P. 628-632.
20. Isbikawa O, Ohigashi H, Imaoka S. et al. Regional chemotherapy to prevent hepatic metastasis after resection of pancreatic cancer // Hepatogastroenterology. – 1997. – Vol. 44. – P. 1541-1546.
21. Isbikawa O. Surgical Technique curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas // Hepatogastroenterology. – 1996. – Vol. 43. (8). – P. 320-335.
22. Isbikawa O, Ohigashi H, Sasabi Y. Pancreatic usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head // Ann. Surg. – 1988. – Vol. 208. – P. 215-220.
23. Inoue S, Nakao A, Kasaki Y. et al. Detection of hepatic micrometastasis in pancreatic adenocarcinoma patients by two-stage polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism (PCR/RFLP) analysis // Jpn. J. Cancer. Res. – 1995. – Vol. 86. – P. 626-630.
24. Jubl H, Stritzel M, Wroblew A. et al. Immunocytological detection of micrometastasis cells: comparative evaluation of findings in the peritoneal cavity and the bone marrow of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients // Int. J. Cancer. Res. – 1996. – Vol. 87. – P. 793-797.
25. 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. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 48. – P. 1081-1087.
26. Klinkenbijn J, Jeekel J, Sabmoud T. et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. Phase III trial of the EOPTC gastrointestinal tract cancer cooperative group // Ann. Surg. – 1999. – Vol. 230. – P. 776-784.
27. Kayabara M, Nagabawa F, Koboyashi H. et al. Lymphatic flow of the head of the pancreas // Cancer. – 1992. – Vol. 70, N8. – P. 2061-2066.
28. Klinkenbijn J, van der Schelling G, Hop W. et al. The advantages of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region // Ann. Surg. – 1992. – Vol. 216 (2). – P. 142-145.
29. Kozuschek W, Reith H, Waleczek H. et al. A comparison of long term results of the standard whipple procedure and the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // Brit. J. Surg. – 1999. – Vol. 99. – P. 252-257.
30. Kim A.W., McCarthy W., Maxbimer J.B. et al. Vascular complications associated with pancreaticoduodenectomy adversely affect clinical outcome // Surgery. – 2002. – 132. – P. 738-747.
31. Lin P, Lin Y. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy // Brit. J. Surg. – 1999. – Vol. 86 (5). – P. 603-607.
32. Mehta V, Fisher G, Ford J. et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas // J. Gastrointest. Surg. – 2001. – Vol. 5. – P. 27-35.
33. Miyazono F, Takao S, Natsugoe S. et al. Molecular detection of circulating cancer cells during surgery in patients with biliary-pancreatic cancer // Amer. J. Surg. – 1999. – Vol. 177. – P. 475-479.
34. Macdonald J. Seminars in Oncology // Pancreatic cancer. – 1996. – Vol. 23, N2. – P. 279.
35. Mehta V, Fisher G, Ford J. et al. Adjuvant radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil by protracted venous infusion for resected pancreatic cancer // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 48. – P. 1483-1487.
36. Manabe F, Miyashita T, Ohsbio G. et al. Small carcinoma of the pancreas (clinical and pathological evaluation of 17 patients) // Cancer. – 1988. – Vol. 62. – P. 135-141.
37. 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. – Vol. 210. – P. 544-556.
38. Machado M.C., Penteado S., Cunha J.E. et al. Pancreatic head tumors with portal vein involvement: an alternative surgical approach // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 48 (41). – P. 1486-1487.
39. Masson L.R. Pancreatogastrostomy as reconstruction of pancreaticoduodenectomy // World J. Surg. – 1999. – Vol. 23. – P. 221-226.
40. 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. – Vol. 234. – P. 758-768.
41. 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. – Vol. 49 (43). – P. 258-262.
42. Nakao A, Harada A, Nonami T. et al. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma // Surgery. – 1995. – Vol. 117, N1. – P. 50-55.
43. Nalf M, Buhlman M, Metzger D. et al. Periampullary carcinomas: a special entity of duodenal tumors // Swiss Surg. – 1999. – Vol. 5 (1). – P. 11-15.
44. Nagai H, Kuroda A, Morioba Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer // Ann. Surg. – 1986. – Vol. 204. – P. 65-67.
45. Nakao A, Harada A, Nonami T. et al. Lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas region // Brit. J. Surg. – 1995. – Vol. 82. – P. 399-402.

46. Nagakawa F, Komishi I. et al. Extended radical pancreatectomy for carcinoma of the head of the pancreas // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45 (21). – P. 849-854.
47. Nagabawa F, Nagamori M, Futakami F. et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma // Cancer. – 1996. – Vol. 77, N4. – P. 640-645.
48. Nomoto S, Nakko A, Kasai Y. et al. Detection of ras-gene mutations in peripheral blood with pancreatic adenocarcinoma // Jpn. J. Cancer Res. – 1996. – Vol. 87. – P. 793-797.
49. Nomoto S, Nakko A, Ando N. et al. Clinical application of k-ras oncogene mutations in pancreatic carcinoma: Detection of micrometastases // Sem. Surg. Oncol. – 1998. – Vol. 15. – P. 40-46.
50. Nomoto S, Nakao A, Fakenchy Y. et al. Intraoperative peritoneal washing cytology with the rapid immunoperoxidase method using microwave irradiation // J. Surg. Oncol. – 1995. – Vol. 60. – P. 30-34.
51. Neoptolemos J.P., Cunningham D., Friess H. et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: Histological and current perspectives // Ann. Oncol. – 2003. – Vol. 14. – P. 675-692.
52. Neoptolemos J., Dunn J., Stoken D. et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1576-1585.
53. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T. et al. Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer // Int. J. Pancreatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 217-224.
54. Ogata Y, Hisbinuma S, Takabashi S. et al. Indication and results of pancreatectomy with combined resection of vessels for adenocarcinoma of the pancreas // Nippon Geka Gakkai Zasshi. – 1997. – Vol. 98 (7). – P. 615-621.
55. Pezzolla F, Lorusso D, Caruso M, Demma I. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Consideration of two cases // Anticancer Res. – 2002. – Vol. 22 (3). – P. 1807-1812.
56. Pedrazzoli S, Dicarbo V, Dionigi R. et al. Standart versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy 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.
57. Pedrazzoli O, Pasqual C, Sperfi C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer // Dig. Surg. – 1999. – Vol. 16 (4). – P. 265-275.
58. Rose D, Hochwald S, Klimstra D, Brenman M. Primary duodenal adenocarcinoma: a ten-year experience with 79 patients // J. Amer. College Surg. – 1996. – Vol. 183, N2. – P. 89-96.
59. Snady H, Bruckner H, Cooperman A. et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 314-327.
60. Splinter T, Obertop H. et al. Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the periampullary region and the head of the pancreas. A non-randomized pilot study // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 115. – P. 200-202.
61. Shirai Y, Tsukada K, Obtani F, Hatakeyama K. Carcinoma of the ampulla of Vater: Is radical lymphadenectomy beneficial to patients with nodal disease? // J. Surg. Oncol. – 1996. – Vol. 61. – P. 190-194.
62. Sexe R.B., Wade F., Virgo O., Johnson F. Incidence and treatment of periampullary duodenal cancer in US veteran patient population // Cancer. – 1996. – Vol. 77, N2. – P. 251-254.
63. Sellner F, Machacek E. The importance of tumor volume in the prognosis of radically treated periampullary carcinomas // Europ. J. Surg. – 1993. – Vol. 159. – P. 95-100.
64. Shutze M, Sack J, Aldrete J. Long-term following of 24 patients undergoing radical resection for ampullary carcinoma, 1955 to 1988 // Cancer. – 1990. – Vol. 66. – P. 1717-1720.
65. Sugiura H, Kondo S, Islam H. et al. Clinicopathologic features and outcomes of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49 (43). – P. 263-267.
66. Suzuki Y, Fujino Y, Fanioka Y. Factors influencing hepaticojejunostomy leak following pancreaticoduodenal resection; importance of anastomotic leak test // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50 (49). – P. 254-257.
67. Shan Y.S., Sy E.D., Lin P.W. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial // World J. Surg. – 2003. – Vol. 27 (6). – P. 709-714.
68. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 20. Tumors of the pancreas. – Bethesda, Maryland, 1997. – P. 25-28.
69. Shibata C, Kobari M, Tsuchiya T. et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas // World J. Surg. – 2001. – Vol. 25. – P. 1002-1005.
70. Tram K, Van C, Di Carlo V. et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a perspective randomized trial // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236 (4). – P. 422-428.
71. Tsuchia R, Eto T, Tsunoda T. Radical resection of pancreatic and periampullary neoplasms: pancreaticoduodenectomy // Surgical diseases of the biliary tract and pancreas / J.W.Braasch, R.K.Tombins. – St. Louis Mosby, 1994. – P. 570-587.
72. Talamani M, Moesinger R, Piff H. et al. Adenocarcinoma of the ampulla of vater (a 28 year experience) // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225. – P. 590-600.

73. *Van Wegensveld BA, Coene P, van Gulik F. et al.* Outcome of palliative biliary and gastric bypass for pancreatic head carcinoma in 126 patients // *Brit. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84 (10). – P. 1402-1406.
74. *Van-Der-Harst W, Etcheid M.* Primary duodenal carcinoma // *Aktuelle-Chirurgie.* – 1995. – Vol. 30, №6. – P. 291-295.
75. *Van Berge Henegouwen M, Moojen F, van Gulik F. et al.* Postoperative weight gain after standart whipple procedure versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: the influence of the tumor status // *Brit. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85 (7). – P. 922-926.
76. *Westerdahl J, Andeen-Sandberg A, Ihse I.* Recurrence of exocrine pancreatic cancer-local or hepatic? // *Hepatogastroenterology.* – 1993. – Vol. 40. – P. 384-387.
77. *Wanebo H, Vezeridis M.* Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge // *Cancer.* – 1996. – Vol. 78, №3. – P. 580-591.
78. *Yeo C, Abrams R, Grochow L. et al.* Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival: a prospective, single institution experience // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 621-633.

Поступила в редакцию 24.05.2004 г.