

Ошибки и опасности в диагностике и лечении опухолей органов билиопанкреатодуоденальной зоны

Егоров В.И., Федоров В.Д.

Периампулярными опухолями, или опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) называют новообразования, возникающие в области, анатомически и функционально связанной с большим сосочком двенадцатиперстной кишки. По месту возникновения опухоли делятся на четыре типа: опухоли поджелудочной железы (ПЖ), опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БДС), опухоли дистальной части общего желчного протока (ОЖП) и опухоли двенадцатиперстной кишки (ДПК). Они объединены по той причине, что развиваются в одной и той же анатомической области, их истинное происхождение нередко трудно установить на момент диагностики, а симптомы и хирургическое лечение мало отличаются. Тем не менее, эти опухоли необходимо строго различать по происхождению, т.к. их резектабельность и прогноз различны. Многообразие патологических состояний, локализованных в БПДЗ, трудности их диагностики и лечения могут приводить к серьезным ошибкам и осложнениям, кардинально влияющим на судьбу больного.

Самыми частыми злокачественными опухолями БПДЗ являются аденокарциномы. Рак поджелудочной железы составляет 9%, рак БДС – 3%, рак дистального холедоха – 2% и рак двенадцатиперстной кишки – 1% от всех злокачественных новообразований желудочно - кишечного тракта, выявляемых в России. Опухоли БПДЗ составляют около 15% от всех злокачественных новообразований желудочно- кишечного тракта, или примерно, 5-6% от всех злокачественных опухолей, выявляемых в России. Распространенность рака ПЖ в России – 9,3 человек (10,2 - для мужчин и 8,5 – для женщин) на 100 000 населения, рака БДС – 3 человека на 100 000, рака дистального холедоха – 2 человека и рака двенадцатиперстной кишки- 1 человек на 100 000 населения. [Давыдов М.И., Аксель Е.М. 2004].

Среди периампулярных опухолей рак БДС резектабелен в наибольшем проценте случаев и при этом заболевании отмечается максимальная 5-летняя выживаемость, достигающая 67%. Резектабельность и отдаленные результаты значительно ухудшаются в направлении: рак дистального холедоха – рак двенадцатиперстной кишки – рак поджелудочной железы. Прогноз всех непанкреатических карцином зависит от стадии, он резко ухудшается при прорастании опухоли в поджелудочную железу, и перестает

отличаться от прогноза при раке ПЖ. В России, как и в мире, заболеваемость раком ПЖ фактически равна смертности от этого заболевания. [Патютко Ю.И., 2007]

Резектабельность рака БДС и ОЖП относительно высока в связи с тем, что желтуха для этих заболеваний является ранним симптомом. Для рака ПЖ и ДПК – это, чаще всего, признак далеко зашедшего местного процесса. Учитывая распространенность и фатальность рака ПЖ, ранняя его диагностика – это серьезная социальная и медицинская проблема, решение которой в значительной степени определяет успех лечения опухолей БПДЗ в целом.

Ошибки на догоспитальном этапе.

Плохой прогноз при раке ПЖ обусловлен следующими обстоятельствами. 1. В связи с неспецифическими симптомами рак ПЖ диагностируется на относительно поздней стадии. 2. Рак ПЖ рано диссеминирует и, обычно, в доклинической стадии. 3. На момент диагностики большинство опухолей (до 90%) нерезектабельны или диссеминированы 4. Протоковая аденокарцинома ПЖ резистентна к химио- и лучевой терапии, основным методом лечения является комбинация резекции поджелудочной железы и химиотерапии [Ettinghausen SE, 1995, Li D, 2004].

Высокая смертность от рака ПЖ делает его раннюю диагностику критически важной, однако, чрезвычайно трудно диагностировать ранний рак ПЖ на основании только клинических признаков и симптомов. **Неспецифичность ранних симптомов и признаков**, имитирующих многие другие заболевания, может вводить в заблуждение и приводить к потере времени и поздней диагностике. Кроме того, **расположение ПЖ** делает ее малодоступной для изучения при физикальном исследовании [Holly E.A.,2004, Lohr MJ., 2005].

Несмотря на то, что традиционно среди врачей безболевая желтуха считается классическим симптомом рака ПЖ и других органов БПДЗ, болезнь часто **начинается с эпигастрального дискомфорта или тупой эпигастральной боли**, иррадиирующей в спину, которая может длиться от нескольких месяцев до года до появления желтухи [Barkin JS, 1999, Brand R., 2004]. Боль обычно уменьшается при наклоне вперед и усиливается ночью или в положении на спине. Эпигастральная боль, иррадиирующая в спину, обусловлена невралгической и периневралгической компрессией или инвазией, а также повышением протокового и внутритканевого давления в поджелудочной железе. Абдоминальная боль – это общий симптом опухолей ПЖ и БПДЗ, независимо от локализации опухоли, при этом боль далеко не всегда является признаком нерезектабельности опухоли. Однако, чаще боль возникает у пациентов с опухолью тела и хвоста (до 90%) и несколько реже при опухоли головки поджелудочной железы (до 70%).

Исследования методом «случай – контроль», проведенные для выявления симптомов и признаков, важных для раннего выявления рака ПЖ, показали, что пациенты чаще сообщали о потере аппетита, абдоминальных болях в течение как минимум 6 недель, потере веса, желтухе, обесцвечивании стула, потемнении мочи, привычной отрыжке и вздутии живота. (Симптомы указаны в порядке убывания частоты встречаемости). Реже отмечается клиника панкреатита, вызываемого обструкцией панкреатического протока опухолью. У пациентов, особенно пожилых, с неочевидными факторами риска развития панкреатита должны подозреваться рак или внутрипротоковая муцинозная опухоль поджелудочной железы [Lin A., 1990, Кубышкин В.А., Вишневский В.А., 2003]. Другим относительно редким симптомом рака ПЖ является впервые возникший сахарный диабет [Warshaw AL, 1992]. Наиболее вероятными признаками далеко зашедшего заболевания являются значительная потеря веса, асцит, увеличение лимфоузлов левой надключичной области, пальпируемая опухоль, мигрирующий тромбофлебит, а также уровень СА 19-9 плазмы больше 600 ед/мл [Brand R., 2004, Lohr MJ., 2005].

Для раннего выявления опухолей БПДЗ следует обращать внимание на наличие факторов риска (хронический панкреатит, курение, сахарный диабет) и наследственных опухолевых синдромов, при которых высока вероятность развития рака (наследственный панкреатит, синдромы Peutz – Jeghers, Li-Fraumeni, von Hippel-Lindau, Gardner, диффузный семейный полипоз, наследственный рак ПЖ, наследственный рак яичников и молочной железы). Наблюдение за этими пациентами необходимо в том числе для выявления раннего рака ПЖ [Löhr J-M., 2005].

В настоящее время нет специфических маркеров рака ПЖ, определяемых в крови. Идеальный скрининговый тест должен быть чувствительным, специфичным и недорогим. Наиболее широко используются СА 19-9, чувствительность которого достигает 79-91%, а специфичность – 90-93%. Однако, уровень СА19-9 сильно зависит от «опухолевой нагрузки», т.е. от общего количества опухолевых клеток в организме. Нередко у пациентов с опухолями небольшого размера уровень этого маркера не повышен: было установлено, что при размерах рака ПЖ до 2-х см только у половины пациентов обнаружено повышение концентрации СА19-9 в плазме. Низкая диагностическая концентрация СА-19-9 (до 40 ед/мл) имеет более низкую чувствительность и специфичность, в то время как при уровне выше 120 ед/мл положительный предиктивный индекс близок к 100%. Экспрессия СА-19-9 связана с антигенами группы крови по Lewis: у а и b – негативных по группе крови пациентов (7–10% населения) уровень СА19-9 в плазме низкий или нулевой. К несчастью СА19-9 не может использоваться для скрининга из-за относительной редкости рака ПЖ в общей

популяции. Кроме того, существует довольно много неопухолевых состояний, при которых уровень СА19-9 повышен, включая обструкцию желчных путей, сопровождаемую холангитом, панкреатит, цирроз печени, холецистит, воспалительные заболевания толстой кишки, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и склеродермия [Ritts RE, 1998, Lamerz R 1999, Barkin JS, 2000,].

Для улучшения ранней диагностики и прогноза рака ПЖ были испытаны более точные маркеры, в т.ч. TPS, VEGF, MIC-1 и другие. Макрофаг-ингибирующий цитокин 1 (MIC-1) позволяет более точно, чем СА19-9 отличить здоровых от больных раком ПЖ. При этом сохраняются трудности дифференциальной диагностики рака и хронического панкреатита [Коорманн J., 2006, Sandblom G.,2008].

Диагноз опухоли БПДЗ обычно устанавливается с помощью **методов визуализации, а также при исследовании аспирата или биоптата** из опухоли. Существует немало методов, позволяющих визуализировать патологический процесс при подозрении на опухоль БПДЗ. Чаще всего, диагноз ставится одним или комбинацией следующих методов: трансабдоминальное УЗИ, многофазная спиральная компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, эндоскопическое УЗИ (эндо УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), МР–панкреатохолангиография (МРПХГ) и эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (РПХГ) [Löhr J-M., 2005].

Обычно **трансабдоминальное УЗИ** используется как первый метод исследования у пациентов с желтухой, благодаря доступности, невысокой стоимости, низкому риску для пациента при высокой точности диагностики механической обструкции желчных путей. Однако, качество исследования в значительной степени зависит от опыта специалиста, степени ожирения пациента и состояния кишечника. Вся поджелудочная железа визуализируется только у четверти больных. Рак ПЖ при этом определяется как солидное, гипоехогенное, гиповаскулярное образование с нечеткими неровными краями, четко определяются кистозные образования, но природа их всегда требует уточнения. При локализации опухоли в головке может (но не всегда) выявляться расширение желчных и панкреатических протоков. Чувствительность трансабдоминального УЗИ варьирует от 44% до 94% , а специфичность – от 90 до 99%. Разброс данных еще раз подчеркивает операторозависимость метода [Maringhini A, 1993, Karlson BM, 1999, Brand R, 2001].

Компьютерная томография с контрастным усилением. Стремительная модернизация этой технологии в настоящее время делает возможной значительно лучшую визуализацию опухолей БПДЗ. Тонкие срезы, многофазность, мультидетекторность (от 4 до 128) и контрастное усиление современной КТ дает большой объем информации за одну задержку дыхания, а программное обеспечение позволяет получить ретроспективную

трехмерную реконструкцию изображения. КТ обладает высокой диагностической точностью выявления опухолей БПДЗ, с чувствительностью для рака и других опухолей ПЖ 85–95% и специфичностью до 95%. Однако, чувствительность КТ напрямую зависит от размера опухоли. Для опухолей меньше 15 мм чувствительность не превышает 70%, а при размерах опухоли больше 15 мм, она достигает 100%. Основным симптомом рака ПЖ при КТ является гиподенсное образование, а нейроэндокринной или метастатической опухоли – гиперденсное образование в ткани поджелудочной железы. Приблизительно 80% раков ПЖ малых размеров изоденсны в отсроченную фазу. КТ с высокой точностью выявляет кистозные опухоли и позволяет отличить их от простых и постнекротических кист.

Кроме выявления самой опухоли, КТ чрезвычайно эффективна для определения ее резектабельности, т.е. степени вовлечения крупных сосудов: воротной вены, чревного ствола, общей печеночной артерии, верхних брыжеечных вены и артерии (ВБВ и ВБА), а также для оценки поражения удаленных органов: печени, легких, канцероматоза и лимфаденопатии [Tamm E, 2001, Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., 2002].

По нашим данным, если при КТ опухоль признается резектабельной, то она оказывается резектабельной в 90 % случаев. В случае выявления при КТ сосудистой инвазии или других признаков нерезектабельности, на операции опухоль бывает нерезектабельной практически в 100% случаев. МРТ менее точна для выявления опухолей поджелудочной железы, но более точна для определения метастазов в печени.

МРПХГ дает отличную картину желчных и панкреатических протоков, что в большинстве случаев позволяет избежать использования РПХГ, осложнения которой (острый панкреатит, кровотечение, перфорация, острый холецистит) могут привести к задержке радикального вмешательства и тем самым, стать фатальными для больного. По этой причине, несмотря на высокую точность **РПХГ** для диагностики рака ПЖ (90 -92%), ее диагностическое значение в настоящее время сведено к минимуму. В основном она используется при выполнении лечебных мероприятий (папиллотомии, стентировании, остановки кровотечения и др.) Тем не менее, РПХГ показана в случаях, когда при КТ или эндоУЗИ четко не выявляется опухоль поджелудочной железы, а у пациента был эпизод острого панкреатита неясного генеза, есть нечеткость контуров, расширение или перерыв панкреатического протока, не удается дифференцировать опухоль от хронического панкреатита, или необходима браш- биопсия или исследование желчи или панкреатического сока [Fernandez-del Castillo C., 2002 Adamek HE, 2000, Vitellas KM, 2000].

По данным многих авторов, **эндоУЗИ** является (или будет в скором будущем) наиболее точным методом диагностики и оценки местного распространения опухолей БПДЗ. Эксперты в области его использования сообщают о чувствительности до 99% и специфичности равной 100% (при дополнительной тонкоигольной биопсии под контролем эндоУЗИ), что превышает точность КТ при опухолях БПДЗ. Была показана более высокая точность эндоУЗИ по сравнению с КТ и МРТ, в том числе для выявления панкреатических опухолей меньше 2-х см в диаметре. ЭндоУЗИ – высокоспецифичный метод, позволяющий определить тактику в неясных диагностических случаях, к которым относят локальное увеличение поджелудочной железы на фоне острого панкреатита, умеренное повышение СА19-9, расширение желчных или панкреатических протоков, наличие кист или кистозных опухолей, уточнение локализации нейроэндокринных опухолей 12-перстной кишки и поджелудочной железы и некоторые другие. Предполагается, что отсутствие изменений в поджелудочной железе при эндоУЗИ, выполненной опытным специалистом, позволяет исключить опухоль БПДЗ.

ЭндоУЗИ обладает одним определенным преимуществом перед КТ – возможностью выполнения прицельной биопсии при бессимптомных, случайно выявленных опухолях БПДЗ, при наличии билиарной гипертензии и невыявляемой опухоли, при местнораспространенной или диссеминированной опухоли и т.д. Однако, при всех своих достоинствах, эндоУЗИ 1.) в значительной степени операторозависимый метод, технически более трудный именно в панкреатической зоне, 2.) значительно менее доступен, чем УЗИ, КТ и МРТ, 3.) более инвазивен (уровень осложнений до 2%) и требует седации, 4.) при измененной анатомии у ранее оперированных больных или обструкции верхних отделов желудочно – кишечного тракта точность метода значительно падает, 5. ограниченная проникающая способность не позволяет выявлять метастазы в правой доле печени, по брюшине и в малом тазу [Clarke D.L., 2003, Eloubeidi MA, 2004, Soriano A, 2004].

Необходимо помнить, что **чувствительность** таких диагностических методов как **КТ и эндоУЗИ высока, но не достигает 100%**, и в последнем случае отмечается высокая операторозависимость. При сохраняющихся сомнениях, большое значение имеют повторные исследования через 2-3 месяца – они повышают чувствительность обоих методов [Roche C.J., 2003, Bhutani M.S, 2004, DeWitt J., 2004].

Тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ или КТ. Биопсия при потенциально резектабельной опухоли обычно не требуется. Редкими исключениями являются бессимптомные кистозные опухоли ПЖ неясного генеза, подозрение на аутоиммунный панкреатит и очаговый липоматоз поджелудочной железы. Чрескожная биопсия не

позволяет исключить опухоль при негативном результате даже повторных пункций, а при опухолях малых размеров вероятность негативного ответа увеличивается. Даже при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) возможно распространение опухолевых клеток по брюшине или через пункционный канал, о чем неоднократно сообщалось, в том числе для ТАБ под контролем эндоУЗИ (ТАБ эндоУЗИ).

Биопсия имеет значение при диссеминированных и нерезектабельных опухолях БПДЗ перед неoadьювантной или паллиативной химио- и радиотерапией, а также при подозрении на лимфому поджелудочной железы или вышеуказанные неопухолевые процессы. Чрескожная биопсия более точна и удобна при метастатических опухолях правой доли печени или опухолях, находящихся за пределами досягаемости эндоУЗИ. В остальных случаях выгоднее использовать тонкоигольную биопсию под контролем эндоУЗИ. Цитологическая диагностика при раке ПЖ может быть затруднительной в связи относительно малым количеством опухолевых клеток в чрезвычайно склерозированной, твердой опухоли. Для диагностики гастроинтестинальной стромальной опухоли 12-перстной кишки необходимо иммуноцитохимическое исследование аспирата на CD – 117. **Отсутствие опухолевых клеток в аспирате не исключает наличия опухоли.** В последнее время было показано, что точность диагностики может быть повышена посредством исследования биоптата на онкомаркеры, в частности – иммуноцитохимическое окрашивание на k-RAS мутацию и экспрессию протеина p53 [Tada M., 2002, Raut C.P, 2003, Takahashi K., 2005, Itoi T., 2005, Saftoiu A., 2006].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ позволяет оценить интенсивность метаболизма в ткани, на основе ее способности захватывать радиомаркер (18-фтордезоксиглюкозу). В ряде работ сообщалось о том, что при ПЭТ в 38-40% случаев были обнаружены метастазы у больных с резектабельными опухолями, считавшихся операбельными. ПЭТ может быть более чувствительным методом для выявления опухолей меньше 2-х см, позволяя при раке ПЖ выявлять опухоли диаметром 1 см, и используется для мониторинга рецидива после лечения у пациентов со значительными послеоперационными изменениями анатомии. Необходимо учитывать то обстоятельство, что воспалительные изменения также характеризуются повышенным метаболизмом и ложноположительные результаты могут быть получены у пациентов с расширением желчных путей и гранулемами. Некоторые авторы не обнаружили высокой эффективности ПЭТ для выявления рака ППДЗ и, в связи с дороговизной исследования, не включают его в алгоритм обследования [Annovazzi A., 2003, Heinrich S., 2005].

Диагностический подход к пациенту с подозрением на опухоль БПДЗ.

В настоящее время нет единого мнения относительно диагностического алгоритма у пациента с подозрением на опухоль БПДЗ и, в частности, рак поджелудочной железы. Важно отметить, что все диагностические методы в той ли иной степени операторозависимы, поэтому **выбор алгоритма обследования больного зависит от состояния и организации диагностической службы в каждом конкретном учреждении.**

Опыт крупных панкреатологических центров и наш опыт показывает, что **доступность и точность современного КТ** делает ее методом первой линии для ранней диагностики опухолей БПДЗ, и в том числе, раннего рака ПЖ. При подозрении на опухоль БПДЗ, а фактически, при сохраняющемся более недели дискомфорте в эпигастрии, пациент должен быть направлен в радиологическое отделение, способное выполнить многофазное КТ с контрастным усилением по специальному «панкреатическому» протоколу, а снимки должны быть описаны опытным специалистом.

Учитывая важность КТ для ранней диагностики рака ПЖ, необходимо акцентировать внимание на следующих нюансах.

1. В случае маленькой опухоли без билиарной и панкреатической гипертензии в нативную фазу она не видна, но существуют ее косвенные признаки (инфильтрация клетчатки вокруг сосудов, ретенционные кисты в паренхиме железы, дуоденостаз, изменение просвета воротной вены).

2. При обнаружении любых изменений в ПЖ и отсутствии кальцинатов необходимо думать об опухоли ПЖ и уточнять диагноз в случае неясности.

3. Нужно подозревать рак в случае отрицательной динамики КТ картины хронического панкреатита: увеличения размеров головки, увеличения или появление панкреатической и билиарной гипертензии и др.

4. На КТ рак ПЖ плохо виден при протоковой гипертензии (как возникшей на фоне опухоли, так и на фоне хронического панкреатита). В этих случаях диагностика рака практически невозможна без многофазного контрастного исследования. Объем вводимого контрастного вещества должен быть не меньше 100 мл, и введение его должно производиться только автоматическим инъектором.

5. Дифференциальная диагностика жидкостных образований поджелудочной железы сложна: кисты и кистозные опухоли могут симулировать постнекротические кисты. При наличии кист должно настораживать отсутствие признаков хронического панкреатита в ткани поджелудочной железы. При отсутствии крупных интрапаренхиматозных и внутрипротоковых кальцинатов, признаками начального хронического панкреатита являются мелкие жидкостные структуры в ткани ПЖ, снижение контрастирования ткани

железы в артериальную фазу, мелкие кальцинаты и подчеркнутость стенки панкреатического протока, видимая только в отсроченную фазу. Даже при кальцинозе динамический контроль позволяет заподозрить рак при выявлении смещения конкрементов относительно друг друга. Больным с хроническим панкреатитом необходима динамическая КТ один раз в год.

6. Существуют очаговые образования, имитирующие опухоли и, в том числе, рак ПЖ. Это очаговая жировая дистрофия, аутоиммунный панкреатит, портальная кавернома, метастазы, лимфома, саркома, опухоль левого надпочечника, нейроэндокринная опухоль, солидно-псевдопапиллярная опухоль, тромбированная артериальная аневризма.

7. КТ позволяет с высокой точностью подозревать и выявлять внутрипротоковые папиллярные и кистозные муцинозные опухоли ПЖ - заболевания с высоким злокачественным потенциалом, но с прогнозом, значительно лучшим, чем при протоковой аденокарциноме.

Если при КТ выявляются признаки рака ПЖ без отдаленных метастазов и локальной сосудистой инвазии, показана радикальная операция и другие предоперационные исследования обычно не требуются. При обнаружении увеличения размеров ПЖ без явной опухоли или подозрении на опухоль, выполняется эндоУЗИ и при необходимости – тонкоигольная биопсия. ТАБ эндо УЗИ или чрескожная биопсия выполняется при обнаружении на КТ явных признаков вовлечения сосудов в опухоль либо ее диссеминации. Это необходимо для последующей неоадьювантной либо паллиативной химиотерапии. ТАБ также показана, если есть серьезные основания подозревать вышеперечисленные очаговые и диффузные образования другой природы, которые трудно отличить от рака ПЖ. Дифференциальный диагноз между раком ПЖ и воспалительными неопухолевыми заболеваниями (острый, хронический, аутоиммунный панкреатит), панкреатической лимфомой и метастатическим поражением ПЖ чрезвычайно важен, т.к. кардинально влияет на лечебную тактику. Например, аутоиммунный панкреатит эффективно лечится стероидами, а панкреатическая лимфома – облучением и специфической химиотерапией.

Рациональный вариант диагностических действий при подозрении на рак БПДЗ показан на схеме (см. рисунок).

Возможные ошибки и осложнения, которые могут быть допущены на догоспитальном этапе при диагностике опухолей БПДЗ

1. Игнорирование дожелтушных симптомов опухолей БПДЗ.

2. Надежда на клиническую диагностику, онкомаркеры и УЗИ, **затягивание амбулаторного обследования, промедление с КТ.** Оценка боли как признака нерезектабельности.
3. Недооценка причин острого панкреатита у пациентов без факторов риска. В этих случаях необходимо подозревать рак ПЖ или внутрипротоковую папиллярную муцинозную опухоль ПЖ.
4. Недооценка факторов риска и семейных синдромов для раннего выявления опухолей БПДЗ.
5. КТ в неспециализированном учреждении и несоблюдение «панкреатического» протокола КТ.
6. Амбулаторное наблюдение за больными с опухолями БПДЗ и игнорирование повторных исследований при неясном диагнозе.
7. Незнание ограничений диагностических методов. Ни один из них не обладает 100%-ной точностью.
8. Надежда на пункционную биопсию для исключения рака ПЖ (40-45% ложнонегативных результатов) и рака БДС (10-30% ложнонегативных результатов). При раке ПЖ возможности аспирационной биопсии ограничены малыми размерами опухоли и малым количеством опухолевых клеток, при гастроинтестинальных стромальных опухолях ДПК – необходимостью иммуноцитохимии.
9. Отказ от направления на хирургическое лечение при метастатическом поражении ПЖ.
10. Преждевременный отказ от хирургии при выявлении местнораспространенной опухоли (при нейроэндокринных или солидно – псевдопапиллярных опухолях)

Ошибки и осложнения на госпитальном этапе

В настоящее время правилом является **определение резектабельности опухоли БПДЗ до операции.** Если установлено, что опухоль резектабельна, мы считаем, что при гипербилирубинемии не выше 150 -200 мкг/л и стабильном состоянии больного возможна одномоментная радикальная операция. При наличии желтухи и выраженных метаболических нарушениях, холангита, проведении неоадьювантной химиотерапии, необходимости дообследования или задержке операции по иным причинам, показана **предоперационная декомпрессия желчных путей** посредством установки пластикового стента либо эндоскопически (ретроградно), либо чрескожно чреспеченочно (антеградно). Риск операции повышается при концентрации билирубина плазмы выше 150 -200 мкг/л, и в этих случаях оперируем больных только после декомпрессии и снижения уровня билирубина до указанных цифр. По нашим данным предоперационная декомпрессия

желчных путей не увеличивает частоту периоперационных осложнений [Кубышкин В.А., Вишневский В.А., 2003].

Декомпрессия желчных путей, обтурированных в течение месяца или более, может приводить к диффузным кровотечениям из стенок желчных протоков и иногда **гемобилия** бывает очень интенсивной. Если это происходит после операции, желтуха может не только не уменьшиться, но даже временно нарастать. Обычно это осложнение эффективно лечится замещением факторов свертываемости. В это время важно поддерживать объем циркулирующей жидкости, чтобы предотвратить острый тубулярный некроз и последующую гепаторенальную недостаточность.

Нередко, после поступления в стационар, обследование с целью определения резектабельности опухоли и операбельности пациента, продолжается. **Лапароскопия** – один из полезнейших методов, позволяющих избежать ненужной лапаротомии. По данным ряда авторов, лапароскопия выявляет канцероматоз у 14-35% больных после исключения метастатического поражения и вовлечения сосудов другими методами (чаще всего при поражении тела и хвоста поджелудочной железы). Интраоперационное УЗИ, биопсия печени и брюшины, возможность взятия смывов с брюшины при отсутствии видимых метастазов значительно расширяют возможности диагностической лапароскопии. Кроме того, лапароскопия полезна при местнораспространенных нерезектабельных опухолях для более точного определения кандидатов для радиотерапии или новых протоколов неoadьювантной химиотерапии, направленных на снижение стадии до резектабельной. От лапароскопии можно отказаться при размерах опухоли меньше 2-х см и при низком уровне СА 19-9 (<100 ед/мл) [Jimenez RE, 2000, 14. Ellsmere J, 2005, Löhr J-M., 2005].

На момент установления диагноза резектабельны 50-60% раком БДС и дистального ОЖП, 20-30% раком ДПК и только 10- 20% больных раком ПЖ. Это те больные, которые имеют шанс на эффективное лечение, в то время как для остальных прогноз плохой. Прагматический подход и деление по клиническим стадиям подразумевает распределение больных, принятое для рака ПЖ: 1 группа – больные с отдаленными метастазами (печень, брюшина, удаленные лимфоузлы, другие органы), 2 группа – пациенты с местнораспространенной (нерезектабельной) опухолью без метастазов, 3 группа – пациенты с резектабельной опухолью без метастазов. Каждой группе пациентов должна быть доставлена необходимая и оптимальная в каждом случае помощь с учетом, того, что **время** для этих больных **является критическим фактором**.

Паллиативные операции при опухолях органов БПДЗ.

Паллиативные операции при нерезектабельных опухолях органов БПДЗ направлены на устранение трех основных симптомов, связанных с прогрессированием заболевания: механическая желтуха, дуоденальная обструкция и боль. Несмотря на прогресс диагностических технологий, некоторые пациенты признаются нерезектабельными только во время лапаротомии. Задачей операции в этом случае является успешное и длительное облегчение тяжести обструктивных симптомов заболевания и боли во время одного вмешательства при приемлемом уровне осложнений и смертности. Внимание всегда должно уделяться качеству жизни этих больных.

При решении вопроса о выборе паллиативного вмешательства должен быть приблизительно оценен срок дожития пациента. Например, выживаемость после паллиативных операций по поводу обструктивной желтухи, вызванной раком ПЖ, равняется 5-6 месяцам и мало зависит от вида выполненного вмешательства. При сравнении стентирующих процедур с операциями, при первых ниже уровень ранних послеоперационных осложнений, смертности, короче койко-день и стоимость пребывания. Основным преимуществом открытых желчеотводящих вмешательств является низкий процент поздних осложнений: рецидивирующей желтухи и холангита. При этом открытые операции по формированию обходных билиодигестивных и гастроэнтероанастомозов имеют уровень осложнений до 25% и летальность до 3%. Долговременный эффект «закрытых» вмешательств значительно ниже – при стентировании повторное вмешательство необходимо каждому третьему больному.

Важным является вопрос о необходимости формирования профилактического гастроэнтероанастомоза при местнораспространенном раке ПЖ, осложненном желтухой. Несмотря на короткий срок жизни таких больных, по данным ряда ведущих панкреатологических клиник [Beger H.G., 2000, Stumpf M., 2001, Buchler M.W., 2002] и двух рандомизированных клинических исследований, проведенных в США и Голландии [Lillimoe K.D., 1999, van Heek N.T., 2003], значительная часть этих пациентов (от 17 до 41%) после формирования только билиодигестивного анастомоза доживает до дуоденальной непроходимости. По данным этих авторов, формирование одновременно билиодигестивного и гастроэнтероанастомоза не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, снижает вероятность повторных вмешательств, улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность, по сравнению со случаями, когда накладывается только билиодигестивное соустье. Другие считают, что нет необходимости в профилактическом наложении гастроэнтероанастомоза таким больным [Williamson R.L., 1993, O'Connell T.X., 1995, Deziel D.J., 1996, Brennan M.F., 1999]. В России исследования по

этому вопросу не проводились, но априорно принятой для этих ситуаций является тактика формирования только билиодигестивного анастомоза.

Постоянная боль является основным симптомом, истощающим больных распространенным раком ПЖ, и значительно снижает качество их жизни. На момент установления диагноза только 30–40% раком ПЖ пациентов жалуются на умеренную или сильную боль, в то время как незадолго до смерти сильную боль испытывают 80% больных. **Химическая спланхникэктомия и торакоскопическая оперативная спланхникэктомия приносят облегчение более чем 80% больных.** Кроме того, у пациентов с выраженным болевым синдромом, после спланхникэктомии отмечено значимое увеличение срока жизни по сравнению с больными, получавшими только наркотическое обезболивание. Заведомо паллиативные травматичные резекции поджелудочной железы при нерезектабельном (местнораспространенном) раке ПЖ, сопровождаемые резекцией чревного ствола и соседних органов, не приводят к увеличению продолжительности жизни больных, при обезболивающем эффекте сравнимом с таковым после торакоскопической спланхникэктомии, но при несравнимо более высоком уровне осложнений [Кубышкин В.А., Вишневский В.А., 2002, Löhr J-M., 2005].

Если опухоль БПДЗ признана резектабельной, то пациенту предстоит одно из сложных **радикальных вмешательств**, основным из которых является резекция поджелудочной железы. Самым распространенным радикальным вмешательством является проксимальная резекция поджелудочной железы, или панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – операция, благодаря которой опухоли разного гистологического происхождения были объединены в одну группу.

Выживаемость после резекций поджелудочной железы. Несмотря на то, что только хирургия не может решить проблему рака органов БПДЗ, резекция ПЖ является основным компонентом комплексного лечения таких больных и единственным видом лечения, дающим шансы на значимую продолжительности жизни. В настоящее время в больших панкреатологических центрах, после резекций ПЖ 5-летняя выживаемость достигает 15-20% при раке ПЖ и 50-69% при раке БДС. Значение адъювантной терапии подчеркивает тот факт, что медиана жизни пациентов с раком ПЖ, получавших адъювантную терапию после радикальных операций достигает 19-25 месяцев, по сравнению с 13,5 месяцами для больных, не получавших ее [Yeо CJ., 1997, 1998, Crane C., 2001, Tseng JF., 2004, **Temporo MA., 2005**, Патютко Ю.И. и др., 2007] .

Смертность при ПДР. Резекция ПЖ – технически и организационно сложная операция, безопасное выполнение которой требует подготовки **не только хирурга, но и**

учреждения. В течение последних двух десятилетий в связи с улучшением хирургической техники, анестезиологического и послеоперационного обеспечения, образованием специализированных отделений и центров частота осложнений и летальность при операциях на поджелудочной железе значительно уменьшились, и тенденция к снижению этих показателей сохраняется. Современные исследования различных авторов показывают, что периоперационная смертность при ПДР варьирует от 1 до 25%, а частота осложнений – от 15 до 60%, в то время как в специализированных отделениях смертность после ПДР не превышает 5%, при уровне осложнений от 29 до 40%, из которых наиболее серьезными остаются недостаточность панкреатодигестивного анастомоза, внутрибрюшинные кровотечения и гастростаз [Yeо С.Ж., 1997, Balcom J.H., 2001, Tseng J.F., 2007].

Значение потока больных для их выживаемости. За последние двадцать лет появилось множество сообщений, показавших значительно более низкую летальность (в 2 раза и более), меньшую частоту осложнений, и более длительную выживаемость после ПДР у пациентов, оперированных в специализированных центрах с большим потоком профильных больных. Кроме того, было показано, что пациенты старше 60 лет и больные, поступившие по срочным показаниям, имеют дополнительный риск смерти в неспециализированных стационарах с малым количеством профильных больных. Lieberman M.D., 1995, Gouma D.J. 2000, Birkmeyer J.D., 2003 и Finlayson E.V. 2003 оценили предполагаемую продолжительность жизни больных после резекции ПЖ, легких и толстой кишки в различных стационарах. Оказалось, что расчетное время жизни после резекции поджелудочной железы почти в два раза выше в специализированных центрах с большим потоком больных (> 25 случаев в год) по сравнению со стационарами, делающими малое количество таких операций. Увеличение продолжительности жизни связывают прежде всего с достижением R0-R1-резекции и минимальным числом осложнений, что делает возможным своевременное применения адъювантного лечения. Исследование Birkmeyer J.D., 2003 обнаружило, что индивидуальная нагрузка хирурга, обратно пропорциональна летальности для всех операций по поводу рака, но, особенно, для операций на поджелудочной железе. Более того, регрессионный анализ показал, что положительные свойства стационара с высокой нагрузкой объясняются высокой индивидуальной операционной нагрузкой хирургов. Авторы пришли к выводу, что пациент, идущий на резекцию ПЖ, может рассчитывать на максимальную продолжительность жизни, если он выбирает специалиста с большой хирургической активностью в специализированном стационаре с большим потоком профильных больных [Birkmeyer J.D., 1999, Kotwall C.A., 2002, Fong Y., 2005].

Радикальная операция.

Степень радикальности всех резекций поджелудочной железы по поводу рака должна быть классифицирована по объему оставленной опухолевой ткани (residual disease). Для этого принято использовать «фактор R»: R0 означает отсутствие оставленной опухолевой ткани при макро- и микроскопическом исследовании; R1 – опухоль определяется в краях резекции при микроскопии, но не выявляется макроскопически, и R2 – опухоль в краях резекции выявляется макро – и микроскопически [AJCC Cancer Staging Manual, 2002].

Важнейшими обстоятельствами, которые должно быть рассмотрены перед планированием резекций ПЖ по поводу опухоли, **является тщательный отбор больных и отработанная хирургическая техника.** Отбор связан как со свойствами опухоли, так и с состоянием пациента. **Операция должна выполняться больному с функциональным резервом жизненно – важных органов, достаточным для того, чтобы перенести вмешательство и возможные осложнения.** В сложных случаях решения об операции или об отказе от нее должен принимать консилиум.

Отдаленная выживаемость после резекций ПЖ при протоковой аденокарциноме зависит от возможности выполнения радикальной резекции R0, размера опухоли, содержания ДНК в клетках опухоли, метастазов в лимфоузлы на момент резекции и степени дифференцировки опухоли (Löhr J-M.,2005).

Вероятность резидуальной микроскопической (R1) и макроскопической опухоли (R2) может быть минимизирована посредством отбора больных и совершенствованием оперативной техники. Отбор больных должен осуществляться хирургом и междисциплинарной группой по госпитализации. Необходимо избегать R2 -резекций, т.к. продолжительность жизни при этом не отличается от таковой у пациентов с раком ПЖ III стадии без хирургического лечения. По данным MD Anderson Cancer Center, стандартизованная система патогистологического изучения панкреатодуоденальных комплексов выявляет уровень резекции R1 в 15-20% случаев даже при расширенных ПДР. Отдаленные результаты при этом значительно лучше, чем при резекции R2 и сравнимы с таковыми при резекции R0. Вероятно, эти результаты связаны с успехами современного комплексного подхода к проблеме рака ПЖ и подчеркивают важность хирургической техники, в частности, в отношении периаартериальной диссекции и резекции сосудов, направленных на достижение уровня резекции R0/R1 [Tseng J.F,2004, Raut C.P.,2008].

Техническая часть резекции поджелудочной железы.

Как говорилось выше, правилом должно быть определение резектабельности до операции. Современная КТ чрезвычайно точно определяет степень распространения

опухоли на крупные сосуды и позволяет получить представление о свойствах опухоли. Хирургический план должен быть точно составлен **до, а не во время лапаротомии** для того, чтобы хирург имел возможность заранее определиться относительно своих технических возможностей в конкретном случае. Если предоперационная визуализация говорит о повышенной хирургической сложности, необходимо быть уверенным в том, **что пациент может перенести более длительное вмешательство, кровопотерю и возможные гемодинамические колебания.** Анализируя хирургическую анатомию конкретного больного, необходимо **до операции четко представлять взаимоотношения между сосудами и опухолью и иметь техническую возможность завершить планируемое вмешательство.** В том случае, когда на КТ опухоль неотделима от заднелатеральной стенки верхней брыжеечной вены, будет ошибкой идти на операцию, если хирург не настроен на резекцию сосуда и (или) не имеет технической возможности выполнить ее с последующей реконструкцией. **Решать эти вопросы на операции – значит подвергать больного неоправданному риску.**

Необходимо также принимать во внимание фактор биологии опухоли. Продолжительность жизни в значительной степени зависит от возможности выполнения радикальной операции R0/R1, размера и местной распространенности опухоли, поражения регионарных лимфоузлов и уровня СА -19-9. Эти соображения могут повлиять на тактику: в случае нерезектабельной опухоли или сомнительной ее резектабельности может быть назначена неoadьювантная химиотерапия. [Wolff R.A., 2002, Pisters P.W.T., 2008].

Несмотря на то, что техническая часть ПДР была многократно описана, считаем необходимым остановиться на некоторых нюансах. Важнейшим моментом операции является тщательная ревизия брюшной полости, при которой можно выявить отдаленные метастазы, канцероматоз, небольшой асцит, другие опухолевые и неопухолевые заболевания органов брюшной полости. Наш опыт и опыт других специализированных учреждений подтверждает тезис о том, что резектабельность опухоли БПДЗ должна быть установлена до операции, поскольку только интраоперационная ревизия без учета данных КТ и(или) эндоУЗИ более чем в половине случаев приводит к неверным выводам, которые становятся причиной как необоснованного отказа от резекции, так и резекции R2 [Tamm E.P., 2006]. Если решение о радикальной операции принято, то для эффективного и безопасного выполнения ПДР нужно использовать срединный или двухподреберный доступы, хорошую экспозицию мощными ранорасширителями, а также простые и надежные приемы. Последовательность действий обычно такова: 1. Низведение печеночного изгиба толстой кишки 2. Широкая мобилизация двенадцатиперстной кишки по-Кохеру с выходом к латеральной поверхности верхней брыжеечной вены, 3. Вскрытие

желудочно- толстокишечной связки, 4. Холецистэктомия и пересечение холедоха на 1 см ниже конfluence главных желчных протоков, скелетирование элементов гепатодуоденальной связки и тунеллирование пространства над воротной веной, 5. Пересечение желудка или двенадцатиперстной кишки в зависимости от избранного вида резекции. 6. Пересечение тонкой кишки на 15 см ниже связки Трейтца, 7. Пересечение поджелудочной железы по перешейку или дистальнее опухоли на 1 см 8. Удаление панкреатодуоденального комплекса. 9. Реконструкция на одной петле тонкой кишки с последовательным формированием панкреато-, гепатико и дуодено- (или гастро)энтероанастомоза. Если ранее была выполнена желчеотводящая операция, используем реконструкцию на двух петлях тонкой кишки, отключенных по Ру.

Есть некоторые **технические нюансы**, знание которых позволяет избежать опасностей, ошибок и осложнений. 1. Пересекать поджелудочную железу нужно только скальпелем и никогда не использовать для этого коагулятор – это уменьшает площадь краевого некроза и снижает риск несостоятельности панкреатодигестивного соустья, 2. Необходимо всегда удалять желчный пузырь – это позволяет полноценно скелетировать элементы гепатодуоденальной связки, обнаружить протоковые и сосудистые aberrации и предотвращает развитие послеоперационного холецистита. 3. Использовать прецизионную технику формирования панкреатодигестивного анастомоза, предотвращающую случайную обтурацию панкреатического протока. Это имеет особое значение при узком панкреатическом протоке и неизменной ткани культи железы. Мы для этой цели применяем инвагинационный двухрядный панкреатоэнтероанастомоз с прецизионным сшиванием стенки протока со стенкой тонкой кишки. 4. Пилоросохраняющая ПДР (пПДР) целесообразна во всех случаях, кроме рака ДПК выше I стадии или рака ПЖ, вовлекающего луковицу ДПК или верхний полюс головки ПЖ 5. Сохранение желудка не влияет на выживаемость, но улучшает качество жизни больных с резектабельными опухолями БПДЗ. Гастропанкреатодуоденальная резекция (гПДР) нецелесообразна при доброкачественных или пограничных опухолях и заболеваниях БПДЗ [Mosca F.,1997, Nguyen T.C.,2003, Tran K.T.C.,2004, Seiler C.A.,2005]. 7. Окклюзия или перевязка панкреатического протока как метод окончания ПДР не должна применяться в связи с высоким числом осложнений и развитием тяжелой экзокринной недостаточности 8. Показания к панкреатэктомии должны быть ограничены четко определенными случаями (см. ниже). Панкреатэктомия как метод профилактики недостаточности панкреатодигестивного анастомоза не должна применяться, в связи с выраженными метаболическими послеоперационными расстройствами 9. При нейроэндокринных опухолях с локализацией в 12-перстной кишке, множественных

дуоденальных полипах при диффузном семейном полипозе, ворсинчатой аденоме ДПК, гастроинтестинальной стромальной опухоли, не прорастающей за пределы мышечного слоя, а также при раке БДС и двенадцатиперстной кишки I стадии и высоком операционном риске могут применяться папиллэктомия и панкреассохраняющая дуоденумэктомия. В остальных случаях показана ПДР. 10. Одним из обоснований расширенной лимфодиссекции стали результаты патологических исследований, выявившие метастазы в лимфоузлах у 80% больных раком ПЖ. Однако, анализ результатов радикальных и расширенных ПДР не обнаружил увеличения продолжительности жизни. В настоящее время считается, что выполнение радикальной и расширенной радикальной ПДР оправдано для достижения уровня резекции R0/R1 в особых технических условиях, в частности, при повторных операциях, а также при клинических исследованиях [Pedrazzoli S., 1998, Henne-Bruns D., 2000, Nimura Y., 2004, Riall T.S., 2005, Tempero M.A., 2005, Farnel M.B., 2008, Pisters P.W.T., 2008].

11. Важнейшим техническим аспектом ПДР является конечный этап отделения головки железы и ее крючковидного отростка от мезентериальных сосудов. После пересечения железы, мобилизация ВБВ приводит к обнаружению ее первой тощекишечной ветви, впадающей в правую заднелатеральную стенку ВБВ и идущей обычно позади верхней брыжеечной артерии (ВБА) на уровне крючковидного отростка. Перевязка этой ветви или ее притоков позволяет легко отвести конfluence верхней брыжеечной и воротной вен медиально и обнаружить ВБА. Препарат затем отделяется от ВБА за счет скелетирования ее правой латеральной стенки до аорты. **Неполная мобилизация конfluence вен повышает риск ранения верхней брыжеечной артерии и делает невозможным полное удаление тканей по периметру артерии.** Экспозиция ВБА необходима для перевязки нижней панкреатодуоденальной артерии у места отхождения в условиях прямой видимости. **Выскальзывание этих сосудов, перевязанных «ad mass» – основная причина послеоперационных внутрибрюшинных кровотечений.**

12. Резекции сосудов изначально было предложено выполнять как часть расширенной ПДР при раке ПЖ в надежде улучшить выживаемость. До недавнего времени вовлечение воротной, верхней брыжеечной вен и их слияния считалось признаком местнораспространенного процесса. По мере накопления опыта и в результате клинических исследований, было показано, что **резекция вен при ПДР не является фактором, влияющим на выживаемость, в отличие от регионарных метастазов и наличия одного или более серьезных осложнений** [Hartel M., 2002, Pisters P.W.T., 2008]. Эти данные способствовали изменению принципов стадирования рака ПЖ. Согласно

последней классификации, изолированное вовлечение воротной, верхней брыжеечной вен и их конfluence в опухоль не считается признаком местной распространенности процесса и резекция вены может и должна выполняться, если протяженность ее инвазии не превышает 2х-3-х см, при резектабельности опухоли в других отношениях, т.е. при отсутствии инвазии ВБА и чревного ствола. Резекция вен становится все более частым событием и некоторые комментарии по этому поводу могут быть полезны. Стандартная техника сегментарной резекции воротной вены включает предварительное пережатие ВБА, гепаринизацию и пересечение селезеночной вены. Это позволяет резецировать 2-3 см зоны конfluence без протезирования сосуда. Необходимо иметь в виду, что перевязка селезеночной вены, особенно при расширенных операциях, может приводить к острой левосторонней портальной гипертензии и желудочно-кишечным кровотечениям, иногда очень интенсивным. Это обычно происходит при одновременной перевязке селезеночной, левой желудочной и нижней брыжеечной вен (или при впадении последней в верхнюю брыжеечную), что происходит достаточно часто. (Мы наблюдали острое набухание желудка с профузным кровотечением из всей поверхности слизистой желудка, что обусловило выполнение гастрэктомии). В этих случаях необходимо предусмотреть возможность сохранения зоны конfluence вен, если он не вовлечен. Возможно вшивание селезеночной вены в верхнюю или воротную вену после восстановления портального кровотока, а также вшивание нижней брыжеечной вены в селезеночную. При сохранении конfluence вен или резекции вены более 3-х см, обычно во избежание натяжения необходимо протезирование сосуда. Для этого используется аутовена, обычно – внутренняя яремная (описано применение фрагмента внутренней подвздошной и левой почечной), или синтетические протезы.

При ограниченном вовлечении возможна резекция общей печеночной и собственной печеночной артерий (с аутовенозной пластикой или без), чаще в области отхождения гастродуоденальной артерии. В связи с тем, что правая и левая печеночные артерии анастомозируют интрапаренхиматозно, возможна перевязка правой печеночной артерии при нормальном уровне билирубина и сохраненном кровотоке через воротную вену. Тем не менее, реконструкция этого сосуда желательна, т.к. это обычно единственный источник кровоснабжения проксимальных желчных протоков.

Правая печеночная артерия может быть вовлечена в опухоль при ее отхождении от чревного ствола или от верхней брыжеечной артерии. Необходимо иметь в виду, что при отхождении от ВБА правая печеночная артерия является единственным источником артериальной крови для правой доли печени, а общая печеночная артерия в некоторых

случаях может исходить из ВБА. В обоих случаях **нераспознанная аберрация и ошибочная перевязка этих артериальных сосудов требует их реконструкции.**

13. Основными осложнениями ПДР остаются недостаточность панкреатодигестивного и гепатикоэнтроанастомоза, панкреонекроз, внутрибрюшинные и желудочно – кишечные кровотечения и гастростаз. Основными методами их профилактики остаются скрупулезная техника и прецизионное сшивание тканей. Панкреонекроз культи железы и (или) арозийное кровотечение может потребовать экстирпации культи железы. Гастростаз возникает одинаково часто при пилоросохраняющей ПДР и гПДР и, в основном, зависит от состоятельности панкреатоэнтроанастомоза.

Несмотря на то, что хирургия не решает проблемы опухолей БПДЗ и, в частности, рака поджелудочной железы, ее значение не только не уменьшается, но наоборот, увеличивается. Это связано с тем, что **комплексная неоадьювантная** (лучевая, химио- и таргетная) **терапия, применяемая при нерезектабельных и даже диссеминированных процессах может переводить их в операбельное и (или) резектабельное состояние, а современная адьювантная терапия позволяет уравнивать перспективы резекций R0 и R1.** Такая ситуация рождает не только локальные технические проблемы выполнения вмешательства в условиях измененной анатомии, но и общие проблемы поддержания гомеостаза во время анестезии и послеоперационного периода.

Окончательным этапом в процессе стадирования опухолевого процесса БПДЗ является патогистологическое исследование органокомплекса. Информация о размерах опухоли, степень инвазии опухоли в соседние структуры, метастазы в регионарные и отдаленные лимфоузлы важна для формулирования прогноза и определения показаний к химио- и (или) радиотерапии. Исследование панкреатодуоденального комплекса обязательно включает изучение краев резекции препарата: срезов поджелудочной железы, общего печеночного протока, двенадцатиперстной кишки или желудка и мягких тканей, прилежащих к проксимальному отделу (3-4 см) верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, называемых в различных работах забрюшинным, мезентериальным краем или краем крючковидного отростка [Greene F.L., 2002]. Тщательно исследовать эту зону резекции крайне важно, т.к. именно в забрюшинном крае чаще всего обнаруживаются опухолевые клетки за счет периневральной и лимфатической инвазии. Эти ткани, в отличие от остальных краев резекции, не могут быть ререзецированы после исследования замороженных срезов в связи с прилеганием к верхней брыжеечной артерии, что приводит к уровню резекции R1 в 10–20% случаев при удалении всех макроскопически измененных тканей [Scoggins CR., 2005, Yen T., 2005].

Патолог должен обладать обширными знаниями для того, чтобы дать ответ на следующие вопросы: каков гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, размер опухоли, степень местной инфильтрации, поражения лимфатических путей и перинеуральной инвазии, степень поражения опухолью краев резекции (забрюшинный отдел, желчный проток, срез поджелудочной железы, тонкая и 12-перстная кишка или желудок), количество удаленных, исследованных и пораженных регионарных и отдаленных лимфоузлов, степень поражения стенки резецированных сосудов, степень лечебного эффекта (в случае неoadьювантной терапии), и окончательный вариант стадии опухоли по системе TNM (pTNM). Верная интерпретация замороженных срезов во время операции, обнаружение опухоли на фоне хронического панкреатита, оценка ее распространенности, дифференцировка инвазивных вариантов от пограничных и неинвазивных, а также от доброкачественных заболеваний поджелудочной железы, что требует также большого опыта, базирующегося в том числе на анализе неонкологических препаратов.

Тотальная панкреатодуоденэктомия показана при доказанной мультицентричности рака ПЖ по данным методов визуализации и(или) эксплоративной лапаротомии, при редких гигантских опухолях (цистаденокарциномы, цистаденомы, саркомы), поражающих всю железу, при преинвазивной и инвазивной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной (IPMN) карциноме, поражающей всю железу, при выявлении рака в срезе поджелудочной железы при ее рerezекции во время ПДР.

Противопоказаниями к тотальной панкреатэктомии, кроме признаков нерезектабельности и диссеминации, являются отсутствие опытной хирургической бригады и невозможность осуществлять частый контроль углеводного обмена, а также отсутствие у пациента дисциплинированности и интеллекта, достаточных для того, чтобы справиться с нестабильным диабетом. Относительные противопоказания - выраженное ожирение, создающее дополнительные технические трудности и повышающее операционный риск.

Послеоперационное ведение при тотальной панкреатодуоденэктомии. После операции больной переводится в реанимационное отделение. Все лекарства вводятся внутривенно до нормализации водно-электролитного и пищевого баланса, когда восстанавливается режим абсорбции медикаментов. Уровень глюкозы крови необходимо удерживать между 70 и 140 мг/дл. Инсулин вводится либо болюсно, либо постоянной инфузией. Существенную помощь в первые сутки после операции оказывают аппараты, вводящие инсулин по принципу обратной связи – в ответ на постоянно определяемый уровень глюкозы в крови. Назогастральная аспирация продолжается в течение четырех –

пяти дней, затем постепенно начинается питание через рот с переходом на подкожные инъекции инсулина. Пациент инструктируется относительно частого дробного питания, необходимости низкого содержания жиров и высокого содержания углеводов и белков в пище, которая должна приниматься вместе с Н-блокаторами и ферментами. Позже пациента обучают самостоятельному определению уровня глюкозы и введению инсулина короткого и продолженного действия.

Пациент должен наблюдаться по поводу экзо- и эндокринной недостаточности, должен быть дисциплинирован и обучен своевременному и правильному приему лекарственных средств. Несоблюдение этих правил приводит к сокращению продолжительности жизни. Наблюдение должно быть регулярным как по поводу нарушений углеводного обмена, так и для выявления рецидива. Продолжительность жизни после панкреатэктомии по поводу протоковой аденокарциномы такая же, как и при ПДР, и значительно выше при внутрипротоковой папиллярно – муцинозной опухоли.

Хирург, оперирующий на органах БПДЗ, должен контролировать результаты лечения, которое, согласно современным взглядам, не должно быть только хирургическим. Учитывая то, что наиболее эффективная адъювантная и неoadъювантная терапия рака органов БПДЗ в настоящее время неизвестна, врач должен **следить за успехами химио- и радиотерапии в этой области**, прикладывать все усилия и не упускать ни одной возможности для **включения больного в клинические исследования** по лечению рака ПЖ или других опухолей БПДЗ. Если хирург не осведомлен о вышеуказанном, то это можно считать серьезной ошибкой и упущенными для пациента шансами.

Значение комплексного подхода для лечения опухолей органов БПДЗ в настоящее время не вызывает сомнений. Препараты для системной химиотерапии и их комбинации с лучевым лечением становятся все более эффективными, что позволяет надеяться на улучшение результатов лечения, в первую очередь, рака поджелудочной железы. В настоящее время после резекции поджелудочной железы по поводу рака принятым считается **адъювантное лечение** в виде химио- или химиолучевой терапии. Исследования Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) показали удвоении медианы жизни больных после ПДР при использовании химиорадиотерапии по схеме 40 Грэй плюс болюсное введение 5-фторурацила. Этот режим дал двухлетнюю актуриальную выживаемость 43% больных в экспериментальной группе, в то время как в контрольной она равнялась 18% [Kalser M.H., 1985]. Рандомизированное исследование, организованное Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) показало увеличение срока жизни в группе химиорадиотерапии после ПДР [Klinkenbijl JH.,1999] Европейская группа по

изучению панкреатического рака в исследовании ESPAC-1 обнаружила, что химиотерапия 5-фторурацилом лучше наблюдения и химиорadiотерапии, хотя не обошлось без критики контроля качества радиотерапии [Neoptolemos J.P.,2001, Choti M.A.,2004]. Вскоре должны быть опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования ESPAC-3 «Адьювантная химиотерапия: 5-фторурацил против гемцитабина без радиотерапии».

Новый подход к адьювантному лечению, основанный на комбинации иммуно- и химиорadiотерапии (интерферон- α (IFN α)/ цисплатин/ 5-фторурацил) оказался перспективным для пациентов после ПДР по поводу рака поджелудочной железы. В исследовании, проведенном в Virginia Mason Medical Center при среднем сроке наблюдения равном 31,9 месяца медиана выживаемости не была достигнута, были живы 67% больных. Общая актуальная 1-, 2- и 5- летняя выживаемость составили, соответственно, 95%, 64%, и 55% [Picozzi V.J.,2003]. Возможности IFN α -терапии будут проанализированы после завершения исследований в M.D. Anderson Cancer Center и в многоцентровом исследовании, проводимом American College of Surgeons Oncology Group, где применяется такой же терапевтический протокол.

Интраоперационная радиотерапия была предложена в надежде уменьшить частоту локальных рецидивов, но к настоящему моменту не удалось показать ее преимущества в отношении увеличения срока жизни [Schwarz R.E.,2003, Okamoto A., 2004]

Неoadьювантная терапия имеет несколько теоретических преимуществ. Во-первых, в большинстве случаев резектабельных опухолей при изучении препарата выявляются метастазы в лимфоузлы, но после операции значительное число больных не может восстановиться настолько, чтобы своевременно получить химиотерапию. Во-вторых, неoadьювантная химиотерапия позволяет выявить больных с необнаруженными ранее отдаленными метастазами или со скрытыми факторами операционного риска. В-третьих, теоретически повышается вероятность достижения резекции R0 или R1 [Tseng J.F.,2004] за счет потенциального понижения стадии (восстановление зазора между сосудами и опухолью).

В нерандомизированном исследовании нео- и адьювантной химиорadiотерапии, проведенном в M.D. Anderson Cancer Center, продолжительность жизни пациентов в обеих группах оказалась одинаковой, равно как и тип рецидивирования. Кроме того, это исследование показало, что осложненный послеоперационный период после ПДР может препятствовать проведению адьювантной химиорadiотерапии у 25% больных. В ряде случаев сообщалось о способности неoadьювантной химиорadiотерапии повышать

резектабельность при местнораспространенных опухолях [Spitz F.R., 1997, Pisters P.W.T., 2008]

При **местнораспространенном (нерезектабельном)** раке ПЖ без метастазов показана химиотерапия либо химиорадиотерапия. При использовании принятых протоколов химиорадиотерапии (50-60 Гр + 5- фторурацил) медиана жизни этих больных равняется 10-12 месяцев. Об удлинении медианы жизни с 23 до 42 недель сообщалось при использовании новых режимов химиорадиотерапии, предложенных GITSG (5-фторурацил-болюс/ ударная доза облучения). Постоянно ведутся испытания других радиосенсибилизаторов. После окончания радиотерапии, у пациентов с приемлемым функциональным статусом проводится химиотерапия на базе гемцитабина. В 2004 году на съезде Американского общества клинических онкологов сообщалось о 3-летней актуриальной выживаемости у 69% больных с нерезектабельным раком поджелудочной железы, леченных гемцитабином и доцетакселом. При этом 79% этих пациентов после химиотерапии были признаны резектабельными [Gnant M.,2004]. Французские авторы сообщили о высокой эффективности современной химиорадиотерапии: понижение стадии до резектабельной было достигнуто у 45 % больных с местнораспространенным раком поджелудочной железы [Sa Cunha A.,2008].

Сообщалось также об эффективности интраоперационной радиотерапии электронным пучком при нерезектабельных опухолях БПДЗ [Willett C.G, 2005].

Диссеминированный рак органов БПДЗ не может быть излечен существующими методами. Целью лечения таких больных является улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. Системная химиотерапия обычно проводится пациентам с удовлетворительным функциональным статусом. Применение гемцитабина при раке поджелудочной железы считается стандартной терапией первой линии, и может быть эффективнее, чем болюсное введение 5-фторурацила. Хорошие результаты (выживаемость до 6 месяцев) были показаны при использовании комбинации гемцитабина и таргетных препаратов: бевацизумаба (антитела к VEGF), цетуксимаба (ингибитор EGF-рецепторов), эрлотиниба (ингибитор тирозинкиназы EGF), ISIS – 2503 и других. Для терапии первой линии вместе с гемцитабином или без него используются доцетаксел, иринотекан, капецитабин и оксалиплатин. Терапия второй линии зависит от первой и может включать терапию на основе гемцитабина, исследуемых препаратов, а также капецитабин или инфузионный 5-фторурацил у больных, леченных ранее гемцитабином. **В связи с фатальным течением рака ПЖ, пациенты с протоковой аденокарциномой на всех стадиях процесса должны рассматриваться как кандидаты для соответствующих клинических испытаний,** направленных на удлинение срока их

жизни. Лечащие врачи должны делать все возможное для включения больных в эти исследования [Гарин А.М., Базин И.С., 2006].

Возможные ошибки и опасности, которые могут быть допущены на госпитальном этапе при лечении опухолей БПДЗ (пояснения в тексте).

1. Ошибкой является решение вопроса о резектабельности опухоли БПДЗ во время операции, а не до нее.
2. Ошибкой будет как задержка с дренированием желчных путей, так и стремление к дренированию желчных путей во всех случаях при резектабельной опухоли.
3. Недооценка состояния больного, степени распространенности процесса и времени дожития при решении вопроса о паллиативных вмешательствах при билиарной и дуоденальной обструкции.
4. Отказ от формирования профилактического гастроэнтероанастомоза, при желтухе, вызванной местнораспространенным недиссеминированным раком ПЖ.
5. Незнание артериальных аббераций целиако – мезентериального бассейна при выполнении резекций ПЖ.
6. Ошибкой является выполнение гастропанкреатодуоденальной резекции (или тотальной панкреатэктомии) вместо пиоросохраняющей ПДР (или панкреатэктомии) при опухолях головки поджелудочной железы, и, особенно, при доброкачественных, пограничных и эндокринных опухолях БПДЗ.
7. Отсутствие индивидуального подхода к выбору операции при опухолях двенадцатиперстной кишки. Диапазон операций при этой локализации опухоли зависит от ее вида, степени инвазии кишечной стенки и поражения лимфоузлов и может варьировать от панкреассохраняющей резекции двенадцатиперстной кишки до ПДР.
8. Необоснованное выполнение тотальной панкреатодуоденэктомии. Эта операция должна делаться по строгим показаниям в учреждении, где возможно не только ее техническое исполнение, но и ведение послеоперационного периода.
9. Отказ от тотальной панкреатэктомии в тех случаях, когда она необходима: при распространении опухоли головки на тело железы и наоборот, при хрупкой железе, не позволяющей сформировать надежный панкреатодигестивный анастомоз, при тотальном поражении железы внутрипротоковой папиллярно – муцинозной опухолью, при тяжело протекающей недостаточности панкреатодигестивного анастомоза или при панкреонекрозе культы железы.

10. Купирование боли заведомо паллиативными, но рискованными резекциями ПЖ вместо химической или торакоскопической спланхнэктомии при раке поджелудочной железы.
11. Отказ от дистальной резекции поджелудочной железы с резекцией чревного ствола (модифицированная операция Appleby) при вовлечении в опухоль тела железы чревного ствола и(или) его ветвей.
12. Преждевременный отказ от хирургического лечения при выявлении местнораспространенного процесса в случаях нейроэндокринной или солидно-псевдопапиллярной опухоли.
13. Недостаточная информированность об очаговых заболеваниях поджелудочной железы, требующих нехирургического лечения.
14. Отказ от удаления первичной опухоли при GIST двенадцатиперстной кишки. В связи с эффективностью таргетной химиотерапии, удаление первичной опухоли имеет смысл даже при отдаленных метастазах.
15. Неосведомленность о возможностях адьювантной и неoadьювантной противоопухолевой терапии.
16. Отказ от включения пациента с раком БПДЗ, и в том числе, с раком поджелудочной железы в клинические испытания.

Проблемы и опасности при диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей БПДЗ

1. Незнание необходимого спектра возможностей обследования и лечения при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. При гастриномах необходимо использовать все методы для определения локализации опухоли. Сцинтиграфия рецепторов сандостатина (SRS) - наиболее чувствительный метод выявления гастрином, т.к. 90% первичных и метастатических гастрином имеют рецепторы к соматостатину. В арсенале диагностических средств необходимо иметь интраоперационное УЗИ и дуоденоскопию с трансиллюминацией. Должны быть использованы все методы для выявления опухоли, включая интенсивную ревизию брюшной полости, однако при гастриномах опухоль может остаться необнаруженной. Для выявления инсулином наиболее эффективным методом является внутриартериальная стимуляция с порталным сэмплингом.

2. Недостаточное дооперационное обследование при нейроэндокринных опухолях.
3. Критерии злокачественности нейроэндокринных опухолей – периневральная и сосудистая инвазия, инфильтрация паренхимы и метастазы. При отсутствии этих признаков отличить злокачественную эндокринную опухоль ПЖ или двенадцатиперстной кишки от доброкачественной при плановом, а тем более срочном, гистологическом исследовании нельзя. Тем не менее, опухоли без этих признаков могут в дальнейшем проявлять себя как злокачественные, что требует наблюдения за пациентами.
4. Невыявление синдрома MEN 1 при обнаружении нейроэндокринной опухоли ПЖ: при неосведомленности такого рода опухоли гипофиза и причины гиперпаратиреозидизма могут остаться нераспознанными [Черноусов А.Ф.,2007]
5. Отказ от удаления метастазов при инсулиномах.
6. Надежда на выявление нейроэндокринной опухоли на операции. Отсутствие интраоперационного УЗИ. Резекция поджелудочной железы «вслепую» является ошибкой и должна быть оставлена. Хирургическое лечение инсулином заключается в их энуклеации или резекции железы после точной локализации опухоли.
7. Отказ от ревизии брюшной полости при необнаружении нейроэндокринной опухоли в типичных местах. Более половины гастрином возникают в 12-перстной кишке, основная часть в «гастриномном треугольнике». Опухоли могут располагаться не только в 12-перстной кишке и в поджелудочной железе, но и за пределами этих органов.
8. Надежда на удаление всех опухолей при гастриномах в составе MEN 1. При синдроме MEN 1 гастриномы обычно разбросаны по двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе в виде множественных аденом и микроаденом. Полного излечения резекцией поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки добиться не удастся. Однако, при MEN 1, гастриномы озлокачествляются крайне редко, т.е. при успешной консервативной терапии их удаление может быть не показано.
9. Ошибочное предположение о фатальности злокачественных гастрином при их регионарном метастазировании. Доминирующим фактором выживаемости при злокачественных гастриномах являются метастазы в печень, но не в лимфоузлы. 5-летняя выживаемость при метастазах в печень составляет 20-40%, а при метастазах в лимфоузлы 10-летняя выживаемость не редкость.

10. Отказ от циторедукции при нейроэндокринных опухолях. При нерезектабельных метастазах гастриномы удаление первичной опухоли не имеет смысла, но при удалимых солитарных метастазах циторедукция продлевает безрецидивный период. Нефункционалирующие нейроэндокринные опухоли на момент диагностики обычно малигнизированы, диссеминированы и достигают больших размеров. Лечение заключается в удалении опухоли, когда это возможно, циторедукции. Даже в некурабельных случаях почти половина больных живет 5 лет и более.
11. Невыявление VIP-ом с внебрюшной локализацией. 10% VIP-ом – внутригрудные. Это необходимо иметь в виду при наличии симптомов и отсутствии опухоли в брюшной полости. Лечение VIP-ом - удаление или циторедукция. Если опухоль не найдена на операции, необходима ревизия надпочечников и забрюшинного пространства.
12. Ошибкой является наблюдение за глюкагономами и сандостатиномами. Практически все эти опухоли злокачественные и требуют агрессивного подхода.
13. Отказ от холецистэктомии при сандостатиномах и отсутствии камней в желчном пузыре. При сандостатиномах холецистэктомия показана всегда, т.к. в 100% случаев желчнокаменная болезнь уже есть на момент диагностики или возникает позже.

Проблемы и опасности при диагностике и лечении кистозных опухолей БПДЗ

1. Трудности определения природы кистозного образования (дифференциальный диагноз между кистозной опухолью поджелудочной железы, постнекротической кисты, кистозной формы дуоденальной дистрофии, между хроническим панкреатитом и внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью (IPMN)). В связи с различной тактикой чрезвычайно важно отличать доброкачественные формы IPMN от злокачественных. Метастазы опухолей почек, легких, молочной железы, кожи и колоректального рака в поджелудочную железу могут выглядеть как кистозные образования. Кистозными могут быть нейроэндокринные и ацинарноклеточные опухоли поджелудочной железы .
2. Агрессивная тактика у больных с серозными цистаденомами далеко не всегда оправдана. Серозные цистаденомы поджелудочной железы озлокачиваются крайне редко и практически никогда не рецидивируют после резекции железы. При небольших размерах опухоли (до 4-х см) отсутствии симптомов и (или) высоком операционном риске пациенты могут наблюдаться. Такая же тактика возможна при IPMN-аденомах боковых ветвей панкреатического протока.

3. Трудности дифференциальной диагностики кистозной муцинозной и внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолей. Различать эти опухоли необходимо в связи с различным прогнозом и подходом к хирургическому лечению. Отличительным признаком кистозной муцинозной опухоли является наличие овариоподобной стромы.
4. Ошибкой является отказ от наблюдения за пациентами с солидно – псевдопапиллярными опухолями после резекции ПЖ. Критерии злокачественности солидно - псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы – периневральная и сосудистая инвазия, инфильтрация паренхимы и метастазы. Необходимо знать, что, опухоли и без этих признаков могут в дальнейшем проявлять себя как злокачественные.
5. Отказа от циторедукции при солидно – псевдопапиллярных опухолях. В связи с относительно благоприятным течением заболевания, при этих опухолях показана максимально агрессивная тактика, включающая удаление метастазов и местных рецидивов, резекцию сосудов и соседних органов.
6. Недооценка взаимодействия хирурга и гистолога при операциях по поводу внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей. В этих случаях большое значение имеет опыт хирурга для выбора оперативного вмешательства и опыт гистолога для оценки срезов поджелудочной железы. При выявлении умеренно выраженной дисплазии в срезе поджелудочной железы следует воздержаться от панкреатэктомии в связи с ее выраженными метаболическими последствиями и возможностью благоприятного течения процесса [Tanaka M.,2006, Stefano C., 2008].
7. Грубой ошибкой является выполнение дренирующих операций при кистозных опухолях. В трудных случаях необходимо использовать все диагностические средства, включая интраоперационное УЗИ и срочное гистологическое исследование.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2006. 132 с.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. Рак поджелудочной железы стр. 170 -196, Москва, 2006, Агентство КМК, 266 с.
3. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов брюшинного пространства. Москва, Изд. дом Русский врач, 2002, 358 с.
4. Кубышкин В.А, Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы, 2003, Москва, Медпрактика-М, 380 с
5. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г.. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны. Практическая онкология, 5 (2), 2004, 94-107
6. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов панкреатодуоденальной зоны. Руководство для врачей. Москва, «Медицина», 2007, 447 с.
7. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г., Забежинский Д.А., Подлужный Д.В. Рак головки поджелудочной железы: современное лечение и дальнейшие перспективы. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2007, 3, 5-16

8. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Кондрашин С.А., Лотов А.Н., Васильев И.А., Парнова В.А., Гуревич Л.Е. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей и синдрома Золлингера – Эллисона. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2007, 3, 17-26
9. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF (2000) Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 356:190–193
10. Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A, Signore A, Dierckx R, Van De Wiele C (2003) 18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 125:1235– 1245
11. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez del Castillo C. (2001) Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 136:391–398
12. Barkin JS, Goldstein JA (1999) Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 28:709–722
13. Barkin JS, 2000 Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer. *Biomed Pharmacother* 54:400–409
14. Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A, Deprez PH, Faigel DO, Nguyen CC (2004) The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 36:385–389
15. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES (1999) Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 125:250–256
16. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL (2003) Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 349:2117– 2127
17. Brand R (2001) The diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer J*, 7:287–297
18. Brand R (2004) Pancreatic cancer. *Dis Mon* 50:545–555
19. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al (2001) Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8:123–132
20. Buscail L, Faure P, Bournet B, Selves J, Escourrou J (2005) Interventional endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Pancreatology* 6:7–16
21. Campbell JP, Wilson SR (1988) Pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US? *Radiology* 167: 341–344
22. Choti MA (2004) Adjuvant therapy for pancreatic cancer – the debate continues. *N Engl J Med* 350:1249–1251
23. Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE, Sanyika C (2003) Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach. *J Am Coll Surg* 196:119–129
24. Crane C, Janjan N, Evans D, Wolff R, Ballo M, Milas L, Mason K, Charnsangavej C, Pisters P, Lee J, Lenzi R, Vauthey J, Wong A, Phan T, Nguyen Q, Abbruzzese J (2001) Toxicity and efficacy of concurrent gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 29:9–18
25. Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, Ginsberg GG, Erickson RA, Dewitt J, Van Dam J, Nickl NJ, Levy MJ, Clain JE, Chak A, Sivak MV, Jr, Wong R, Isenberg G, Scheiman JM, Bounds B, Kimmey MB, Saunders MD, Chang KJ, Sharma A, Nguyen P, Lee JG, Edmundowicz SA, Early D, Azar R, Etamad B, Chen YK, Waxman I, Shami V, Catalano MF, Wilcox CM (2004) Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 60:385–389
26. Eittinghausen SE., Schwartztruber D.J., Sindelar W.F. Evolving strategies for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. A review. *J Clin Gastroenterol*, 1995, 21:48–60
27. Farnell M.B. Extended resection for pancreatic cancer: is there evidence? Extended lymphadenectomy 8th World Congress of the IHPBA, 27th Feb – 2nd March, Mumbai, India Symposium UL 4.01 Faculty abstract, p.78
28. Fernandez-del Castillo C, Jimenez RE (2002) Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms, and other nonendocrine pancreatic tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds) *Sleisenger Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 7th edn. Saunders, Philadelphia, pp 970–987
29. Ferrucci JT (1999) Biliopancreatic malignancy current diagnostic possibilities: an overview. *Ann Oncol* 10:143–144
30. Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD (2003) Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg* 138:721–725
31. Finlayson EV, Birkmeyer JD (2003) Effects of hospital volume on life expectancy after selected cancer operations in older adults: a decision analysis. *J Am Coll Surg* 196:410–417
32. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF (2005) Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 242:540–544
33. Friedman AC, Krudy AG Jr, Shawker TH (1987) Pancreatic neoplasms. In: Friedman AC (ed) *Radiology of the Liver, Biliary Tract, Pancreas, and Spleen*. Williams and Wilkins, Baltimore, p 1110 p, [1] p. of plates
34. General Information on Cancer Staging and End-Results Reporting (2002) In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds) *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York, pp 1–16
35. Gnant M, Kuehner I, Telky B, Goetzinger P, Penz M, Sedivy R, Scheithauer W, Sautner T, Zielinski C, Jakesz R (2004) Effect of neoadjuvant chemotherapy and docetaxel and 3- year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14S):4234.
36. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H (2000) Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 232:786–795
37. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G (2001) Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 134:459–464
38. Hartel M, Niedergethmann M, Farag-Soliman M, Sturm JW, Richter A, Trede M, Post S: Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg* 2002
39. Van Heek NT; De Castro SM; van Eijck CH; van Geenen RC; Hesselink EJ; Breslau PJ; Tran TC; Kazemier G; Visser MR; Busch OR; Obertop H; Gouma DJ The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003 Dec;238(6):894-902; discussion 902-5
40. Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al (2005) Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its costeffectiveness. *Ann Surg* 242:235–243
41. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttges J, Kloppel G, Kremer B: Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: Staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 2000
42. Hermann RE, Cooperman AM (1979) Current concepts in cancer: cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 301:482–485
43. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M (2004) Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population – based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:510–517
44. Hyoty M, Hyoty H, Aaran RK, Airo I, Nordback I (1992) Tumour antigens CA 195 and CA 19-9 in pancreatic juice and serum for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Eur J Surg* 158:173–179
45. Itoi T, Takei K, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Nakamura K, Moriyasu F, Tsuchida A, Kasuya K (2005) Immunohistochemical analysis of p53 and MIB-1 in tissue specimens obtained from endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy for the diagnosis of solid pancreatic masses. *Oncol Rep* 13:229–234

46. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C (2000) Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg* 135:409–414; discussion 414–415. Ellsmere J, Morteale K, Sahani D, et al (2005) Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc* 19:369–373
47. Kalsner MH, Ellenberg SS (1985) Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120:899–903
48. Karlson BM, Ekbohm A, Lindgren PG, Kallskog V, Rastad J (1999) Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 213:107–111
49. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, Seo DW, Lee SK, Min YI (1999) A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 94:1941–1946
50. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J (1999) Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230:776–782
51. Koopmann J., 2006 Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. *Clin Cancer Res* 12:442–446
52. Kotwall CA, Maxwell JG, Brinker CC, Koch GG, Covington DL (2002) National estimates of mortality rates for radical pancreaticoduodenectomy in 25,000 patients. *Ann Surg Oncol* 9:847–854
53. Lamerz R. (1999) Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 10:145–149
54. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. (1998) Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 170:1315–1322
55. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF (1995) Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 222:638–645
56. Li D., Xie K., Wolff R., Abbruzzese J.L. Pancreatic cancer. *Lancet*, 2004,363:1049–1057
57. Lin A, Feller ER (1990) Pancreatic carcinoma as a cause of unexplained pancreatitis: report of ten cases. *Ann Intern Med* 113:166–167
58. Löhr J-M., Friess H., Heinemann V. Pancreatic cancer. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2005
59. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, Hruban RH, Lightdale CJ, Lemon SJ, Lynch JF, Fusaro LR, Fusaro RM, Ghadirian P. (1996) Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 23:251–275
60. Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, Baccelliere P, Grasso R, Dardanoni G, Lanzarone F, Cottone M, Sciarriano E, Pagliaro L (1993) Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 8:146–150
61. Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, Di Candio G, Pietrabissa A, Sbrana F et al. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1997; 122: 553–566.
62. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaïne F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Buchler MW (2001) Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 358:1576–1585
63. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, et al (2003) Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 7:1–114
64. Nimura Y, Nagino M, Kato H, et al. Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreato-duodenectomy for pancreatic cancer: A multicenter, randomized controlled trial. *HPB* 2004;6(Suppl1):2.
65. Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. A multicenter, prospective, randomized study. *Ann Surg* 1998;228:508–517
66. Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW (2003) Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185:476–480
67. Pisters P.W.T. Extended resection for pancreatic cancer: is there evidence? Vascular resection. 8th World Congress of the IHPBA, 27th Feb – 2nd March, Mumbai, India Symposium UL 4.02. Faculty abstract, p.79
68. Rajman I, Levin B (1995) Exocrine tumors of the pancreas. In: Cohen S, Pounder RE, Kalsner MH (eds) *Bockus Gastroenterology*, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia pp 2984 – 3001
69. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB (2003) Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 7:118–128
70. Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C., Wang H, Wolff R.A., Crane C.H., Hwang R., Vauthey J-N., Abdalla E.K., Lee J.E., Pisters P.W. T., Evan D.B., Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreatico-duodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma *Ann Surg* 2007;246: 52–60
71. Riall T.S., Cameron J.L., Lillemoie K.D., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J-A, Abrams R. A., Laheru D., Hruban R., Yeo C.J. 2005 SSAT Annual Meeting Pancreaticoduodenectomy With or Without Distal Gastrectomy and Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periampullary Adenocarcinoma Part 3: Update on 5-Year Survival *J Gastrointestinal Surg*, 2005, 9, 1191-1206
72. Ritts RE, 1998 CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 7:93–101
73. Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, Campbell F, White DA, Jones L, Neoptolemos JP (2003) CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 180:475–480
74. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN (1989) New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* 11:211–215
75. Sa Cunha A., Wagner T., Rault A., Collet D., Masson B. Postradiochemotherapy levels of serum CA-19-9 predict respectability for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Chu Bordeaux, Bordeaux, France, HPB*, V.10, suppl.1, 2008 Abstracts of the 8th World Congress of the IHPBA, 27th Feb – 2nd March 2008, Mumbai, India FP 39/04, p.79
76. Saftoiu A, Popescu C, Cazacu S, Dumitrescu D, Georgescu CV, Popescu M, Ciurea T, Gorunescu F (2006) Power Doppler endoscopic ultrasonography for the differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral chronic pancreatitis. *J Ultrasound Med* 25:363–372
77. Sandblom G., Granroth S., Rassmussen I.C. TPS, CA -19-9, VEGF and CTA as tumor markers in patients with obstructive jaundice or mass lesions in the pancreatic head. *HPB*, V.10, suupl. 1, abstracts of the 8th World Congress of the IHPBA, 27th Feb – 2nd March, 2008, Mumbai, p.73
78. Scholmerich J (1993) Diagnosis of pancreatic cancer. In: Beger HG, Buchler M, Malfertheiner P (eds) *Standards in Pancreatic Surgery*. Springer-Verlag, Berlin, p 578
79. Scoggins CR, Lee JE, Evans DB (2005) Pancreaticoduodenectomy with en bloc vascular resection and reconstruction for localized carcinoma of the pancreas. In: VonHoff DD, Evans DB, Hruban RH, (eds) *Pancreatic Cancer*. Jones and Bartlett, Sudbury, MA, pp 321–334
80. Seiler C. A., Wagner M., Bachmann T., Redaelli C. A., Schmied B., Uhl W., Friess H., Buchler M. W. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection – long term results. *Br J Surg* 2005; 92: 547–556

81. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Gines MA, Real MI, Gilibert R, Quinto L, Trilla A, Feu F, Montanya X, Fernandez-Cruz L, Navarro S (2004) Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 99:492–501
82. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, Cleary KR, Janjan NA, Goswitz MS, Rich TA, Evans DB (1997) Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 15:928–93
83. Stefano C., Fernandes-del Castillo C., Bassi C. et al. Clinico-epidemiological characteristics of mucin-producing neoplasms of the pancreas: analysis of 557 consecutive cases. *HPB*, V.10, suppl.1, 2008 Abstracts of the 8th World Congress of the IHPBA, 27th Feb – 2nd March 2008, Mumbai, India FP 39/07, p.79
84. Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, Shiratori Y, Omata M (2002) Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 97:2263–2270
85. Tamm E, Charnsangavej C (2001) Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J* 7:298–311
86. Tamm EP, Loyer EM, Faria S, Raut CP, Evans DB, Wolff RA, Crane CH, Dubrow RA, Charnsangavej C Staging of pancreatic cancer with multidetector CT in the setting of preoperative chemoradiation therapy. *Abdom Imaging*. 2006 Sep-Oct;31(5):568–74.
87. Tanaka M., Chari S., Adsay V., Fernandez-del Castillo C., Falconi M., Shimizu M., Yamaguchi K., Yamao K., Matsuno S. International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas *Pancreatol* 2006;6:17–32
88. Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, Koshikawa T, Ueyama Y, Kasugai K, Hase S, Kakumu S (2005) Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 61:76–79
89. Tempero MA, Behrman S, Ben-Josef E, Benson AB III, Cameron JL, Casper ES, Hoffman JP, Karl RC, Kim P, Koh WJ, Kuvshinov BW II, Melvin WS, Muscarella P III, Sasson AR, Shibata S, Shrieve DC, Talamonti MS, Tyler DS, Vickers SM, Warren RS, Willett C, Wolff RA (2005) Pancreatic adenocarcinoma: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 3:598–626
90. Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, et al (2004) Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure – a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240:738–745
91. Tseng JF, Lee JE, Pisters PWT, Gomez HF, Sun CC, Evans DB (2007) The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery* 141(5):694–701
92. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg*. 2004 Dec;8(8):935–49; discussion 949–50.
93. Varadhachary GR, Tamm EP, Crane C, et al (2005) Borderline resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol* 8:377–384
94. Vedantham S, Lu DS, Reber HA, Kadell B (1998) Small peripancreatic veins: improved assessment in pancreatic cancer patients using thin-section pancreatic phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 170:377–383
95. Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE, Nelson RC (2000) MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spinechotechnique. *Radiographics* 20:939–957; quiz 1107–1108,1112
96. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C (1992) Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326:455–465
97. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, Goldberg S, Biggs P, Clark JW, Lauwers G, Ryan DP, Zhu AX, Warshaw AL (2005) Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 241:295–299
98. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S (2004) Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 141:753–763
99. Wolff RA, Abbruzzese JL, Evans DB (2003) Neoplasms of the exocrine pancreas. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al (eds) *Holland-Frei Cancer Medicine*, vol 2, 6th edn. BC Decker, Ontario, Canada, pp 1585–1614
100. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH (2002) Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236:355–368
101. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA (1997) Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 226:248–257
102. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA (1998) Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 227:821–831
103. Yen T, Abdalla E, Pisters PWT, Evans DB (2005) Pancreaticoduodenectomy. In: von Hoff DD, Evans DB, Hruban RH, (eds) *Pancreatic Cancer*. Jones and Bartlett, Sudbury, MA, pp 265–285