

Результаты стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы

В.И. Егоров, В.А. Вишневский, И.А. Козлов,
А.Г. Кригер, Т.В. Шевченко, О.В. Мелехина
ФГУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" (директор — академик РАМН В.Д. Федоров), Москва

Представлены результаты проспективного контролируемого нерандомизированного исследования стандартной и расширенной ПДР при резектабельном раке поджелудочной железы у 53 пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы. Стандартные вмешательства выполнены у 27 пациентов, расширенные — у 26. Расширение объема операции планировали на основании результатов УЗИ с ЦДК, эндо-УЗИ, КТ. В 5 наблюдениях объем вмешательства расширен также за счет удаления большей части или всего тела поджелудочной железы, а в 9 наблюдениях — за счет резекции магистральных сосудов. Потеря крови составила в среднем 760 ± 160 и 830 ± 105 мл, продолжительность операции — 313 ± 45 и 440 ± 30 мин ($p < 0,05$), продолжительность пребывания в стационаре после операции — 22,1 и 21,3 дня, летальность — 7,4 и 7,7% соответственно. Недостаточность панкреатодигестивного анастомоза отмечена у 22% пациентов после стандартных операций и у 4% — после расширенных ($p < 0,05$), недостаточность билиодигестивного анастомоза — у 4% больных в обеих группах ($p < 0,05$). Общая частота осложнений составила соответственно 62,9 и 42,3%. Диарея продолжительностью до 3 мес (7 пациентов) и лимфорей до 30 дней (7 пациентов) отмечены только после расширенных операций ($p < 0,05$). Продолжительность расширенных вмешательств была достоверно больше (на 90 мин). Увеличение объема ПДР при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы "на грани резектабельности" не приводит к увеличению летальности, частоты периоперационных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре после операции. Функциональный статус пациентов в сравниваемых группах при выписке не отличался, что позволяло своевременно начать адьювантную химиотерапию.

Ключевые слова: стандартная и расширенная ПДР, аденокарцинома поджелудочной железы, диарея.

Results of the Standard and the Extended Pancreatoduodenectomy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

V.I. Egorov, V.A. Vishnevski, I.A. Kozlov, A.G. Kriger, T.V. Shevchenko, O.V. Melekhina
A.A. Vishnevsky Institute of Surgery (Director — Academician of RAMSci V.D. Fedorov), Moscow

Results of the prospective controlled nonrandomized study of the standard and the extended pancreatoduodenectomy are presented in 53 resectable pancreatic head carcinoma patients. Standard procedure was carried out in 27 patients, extended in — 26. An extension of the procedure was planned on the bases of US Doppler, peroperative US and CT investigations. In 5 cases subtotal or total pancreatectomy, in 9 cases — vascular resection was performed. Mean blood-loss in the standard and extended procedures came to 760 ± 160 and 830 ± 105 ml, mean operation duration — $313 \pm$

В.И. Егоров — гл. н. с. абдоминального отдела Института хирургии им. А.В. Вишневского, В.А. Вишневский — проф., зав. отделением хирургии печени и поджелудочной железы Института хирургии им. А.В. Вишневского, И.А. Козлов — ведущий н. с. I абдоминального отделения института хирургии им. А.В. Вишневского, А.Г. Кригер — проф., зав. I хирургическим отд. Института хирургии им. А.В. Вишневского, Т.В. Шевченко — ст. н. с. отделения хирургии печени и поджелудочной железы Института хирургии им. А.В. Вишневского, О.В. Мелехина — аспирант отделения хирургии печени и поджелудочной железы Института хирургии им. А.В. Вишневского.

Переписка: Егоров Вячеслав Иванович — 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
Тел.: (495) 237-92-26, e-mail: Egorov@ixv.comcor.ru

45 and 440 ± 30 minutes ($p < 0.05$), mean postoperative hospital stay – 22.1 and 21.3 days and mortality rate 7.4% and 7.7% correspondingly. Pancreatodigestive anastomosis leakage was signed out in 22% of standard and in 4% – of extended procedures ($p < 0.05$), biliary anastomoses leakage – 4% in both groups of patients. The mean morbidity rate came to 62.9 and 42.3%. Diarrhea up to 3 months (7 patients) and lymphorrhea (7 patients) was noted only after extended operations ($p < 0.05$). Duration of extended procedures was significantly longer (on 90 minutes). An extension of pancreatoduodenectomy in pancreatic head ductal carcinoma on the wedge of resectability does not lead to increased morbidity, mortality and postoperative hospital stay. A functional state in comparable groups of the patients at the moment of discharge does not differ and allow to subject them to adjuvant chemotherapy.

Keywords: standart and extended pancreatoduodenectomy, pancreatic adenocarcinoma, diarrhea.

● Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) составляет 3% от всех ежегодно выявляемых злокачественных опухолей и является причиной 5% смертельных случаев от новообразований, а также одной из самых частых причин летальности от онкологических заболеваний. При этом смертность, составляющая в России порядка 13 тыс. наблюдений, а в мире – 230 тыс. в год, практически равна заболеваемости, которая имеет тенденцию к увеличению как в России, так и за рубежом [1–5]. Плохой прогноз при протоковой аденокарциноме ПЖ обусловлен поздней диагностикой, ранней (доклинической) диссеминацией и (или) местным распространением, резистентностью к большинству химиопрепаратов и лучевой терапии. Несмотря на то что только хирургия не устраняет проблему РПЖ, она остается тем видом лечения, который дает шансы на значимое увеличение продолжительности жизни. Радикальная резекция является основным компонентом комплексного лечения 10–20% больных, у которых при обращении в стационар нет отдаленных метастазов и вовлечения крупных артерий [6, 7]. О значении комбинированного лечения свидетельствует тот факт, что медиана жизни больных РПЖ, получавших адьювантную терапию после радикальной операции, достигает 17–25 мес по сравнению с 13,5 мес – медианой жизни пациентов, не получавших ее [2, 8–13].

По данным различных авторов, продолжительность жизни после резекции ПЖ при протоковой аденокарциноме в значительной мере зависит от возможности радикальной резекции R0/R1, размера опухоли, плоидности ее ДНК, поражения регионарных лимфоузлов, серьезных послеоперационных осложнений, объема интраоперационной гемотрансфузии, степени дифференцировки опухоли и уровня СА 19–9 [4, 13–17].

Радикальная операция без элементов опухоли в краях резекции иногда может быть достижима только при расширении стандартного объема ПДР. Результаты патологических исследований, свидетельствующие о ранней опухолевой инфильтрации забрюшинной клетчатки и метастазах в лимфоузлы у четырех пятых больных резектабельным РПЖ, стали серьезным аргу-

ментом для обоснования расширения объема операции при РПЖ [18, 19]. Однако изучение продолжительности жизни после расширенной ПДР не выявило существенных преимуществ этой операции по сравнению со стандартной [12, 20–25]. Несмотря на то что мощность проведенных исследований не была признана достаточной, а определение стадии РПЖ в сравниваемых группах не было сопоставимым [25–27], в настоящее время считают, что радикальная и расширенная радикальная ПДР оправданы для достижения уровня резекции R0/R1 в особых технических условиях, в том числе при повторных операциях, а также в рамках клинических исследований [4, 25, 27].

● Материал и методы

С февраля 2004 г. по декабрь 2007 г. в отделе абдоминальной хирургии института выполнено 120 ПДР. По поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ оперировано 53 пациента. Расширенная ПДР выполнена у 26 пациентов (группа А), среди которых было 17 мужчин и 9 женщин; возраст больных варьировал от 45 до 71 года (средний возраст – 57,9 года). Стандартная ПДР (группа Б) была выполнена у 27 пациентов. Среди них было 16 мужчин и 11 женщин, возраст которых варьировал от 41 до 73 лет (средний возраст – 58,7 года). Непосредственно перед операцией всем больным назначали блокаторы H₂-рецепторов гистамина и антибактериальные препараты. Октреотид или другие аналоги соматостатина в дозе 0,3 мкг/сутки вводили интраоперационно после пересечения ПЖ и в последующие 4–5 дней после операции. Всем пациентам с желтухой при уровне билирубина более 150 мкмоль/л первым этапом выполняли декомпрессию желчных протоков (ретроградное или антеградное дренирование или стентирование, холецистостомию под контролем УЗИ).

При близком расположении опухоли к привратнику, прорастании двенадцатиперстной кишки (ДПК) в этой зоне, поражении верхнего полюса головки железы или сопутствующей язвенной болезни ДПК выполняли гемигастрэктомии. В остальных наблюдениях резекцию выполняли с сохранением привратника. Во всех

наблюдениях анастомоз формировали на одной петле и не стентировали. Общий печеночный проток анастомозировали с тощей кишкой конец в бок. При узком (менее 4 мм) тонкостенном общем печеночном протоке применяли дренирование по Фелькеру. Операцию завершали гастроеюностомией или дуоденоеюностомией впередиободно конец в бок. Устанавливали 2 дренажа — к панкреато- и билиодигестивному анастомозу. При вмешательствах с сохранением привратника формировали микрогастро- или микроеюностому для проведения в послеоперационном периоде раннего энтерального питания.

Объем выполненных операций соответствовал приведенному в работе S. Pedrazzoli [20]. Стандартная ПДР включала пересечение ПЖ в области перешейка в 1 см от опухоли, холецистэктомия и пересечение общего печеночного протока, гемигастрэктомия или резекция двух третей желудка при ГПДР или пересечение ДПК на 1,5–2 см ниже привратника при ПДР с сохранением привратника. Дистальная граница резекции — первая петля тощей кишки. В удаляемый комплекс включали лимфоузлы правой стороны печечно-двенадцатиперстной связки: верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и лимфоузлы вокруг пузырного протока (12b1, 12b2, 12c), задние панкреатодуоденальные (13a, 13b), лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии (ВБА) от ее начала у аорты до уровня нижней панкреатодуоденальной артерии (14a, 14b), передние панкреатодуоденальные узлы (17a и 17b), лимфоузлы (8a) передневерхней области общей печеночной артерии (рис. 1). ПДР с сохранением привратника выполнена у 15 (55,5%) пациентов. У одного пациента произведена краевая резекция воротной вены. При стандартных операциях на реконструктивном этапе использовали несколько видов панкреатодигестивного анастомоза (ПДА).

При расширенной ПДР объем стандартной операции дополняли пересечением ПЖ слева от верхней брыжеечной вены, полным иссечением фасции Героты позади головки и более широкой регионарной лимфаденэктомией с полным скелетированием общей и собственной печеночной артерии, ВБА, а также чревного ствола и дополнительной лимфаденэктомией из аортокавального промежутка. Вместе с окружающими тканями удаляли лимфоузлы общей и собственной печеночной артерии (8a, 8p), чревного ствола (9), ПДС (12a1, a2, 12b1, b2, 12c, 12p1, p2, 12h), вокруг верхней брыжеечной артерии (14a–d), переднебоковой поверхности аорты и нижней полой вены (16a2, 16b1) вместе с фасцией Героты (рис. 2, 3). В 4 наблюдениях выполнена расширенная радикальная ПДР за счет дополнения перечисленного объема удалением парааорталь-

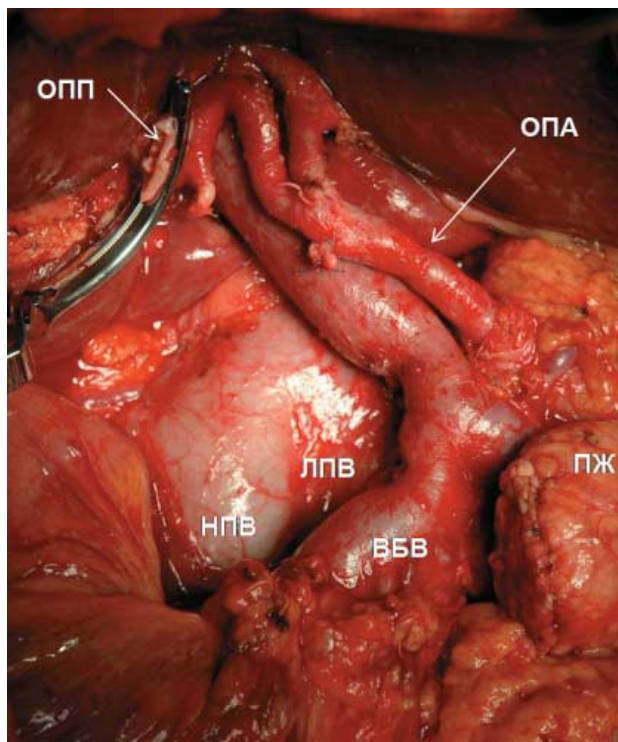


Рис. 1. Стандартная панкреатодуоденальная резекция. Вид операционного поля перед реконструктивным этапом. Культя поджелудочной железы оттеснена тупфером. ВБВ — верхняя брыжеечная вена, ЛПВ — левая почечная вена, ПЖ — культя поджелудочной железы. “Бульдог” лежит на общем печеночном протоке (ОПП).

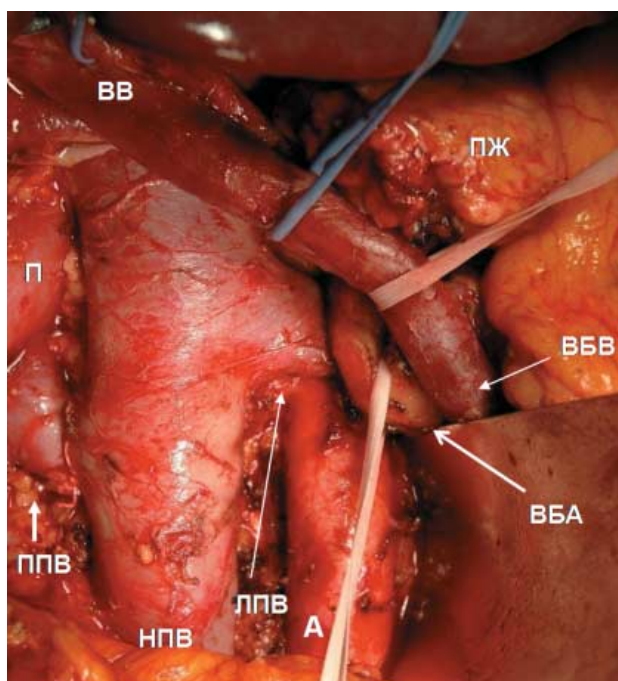


Рис. 2. Радикальная панкреатодуоденальная резекция. Вид операционного поля перед реконструктивным этапом. Два турникета расположены выше и ниже конfluence ВВ и ВБВ. Тесьмой оттянута вниз (стрелка) скелетированная верхняя брыжеечная артерия. ПЖ — культя поджелудочной железы; ВВ — воротная вена; ВБВ — верхняя брыжеечная вена; НПВ — нижняя полая вена; ЛПВ — левая почечная вена; ППВ — правая почечная вена; А — аорта; П — правая почка.

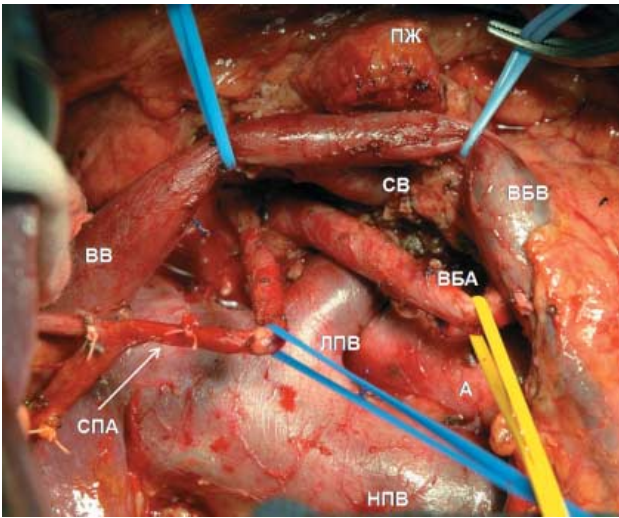


Рис. 3. Радикальная расширенная панкреатодуоденальная резекция. Вид операционного поля перед реконструктивным этапом. Два турникета расположены выше и ниже конfluence ВВ и ВБА. Оттянута вниз скелетированная верхняя брыжеечная артерия (ВБА). Имеется артериальная абберация: общая печеночная артерия (скелетирована и оттянута турникетом в месте перехода в собственную печеночную артерию (СПА)) лежит позади ВВ и отходит отдельным стволом от аорты рядом с началом ВБА. ПЖ – культя поджелудочной железы; НПВ – нижняя полая вена; ЛПВ – левая почечная вена; СВ – селезеночная вена.

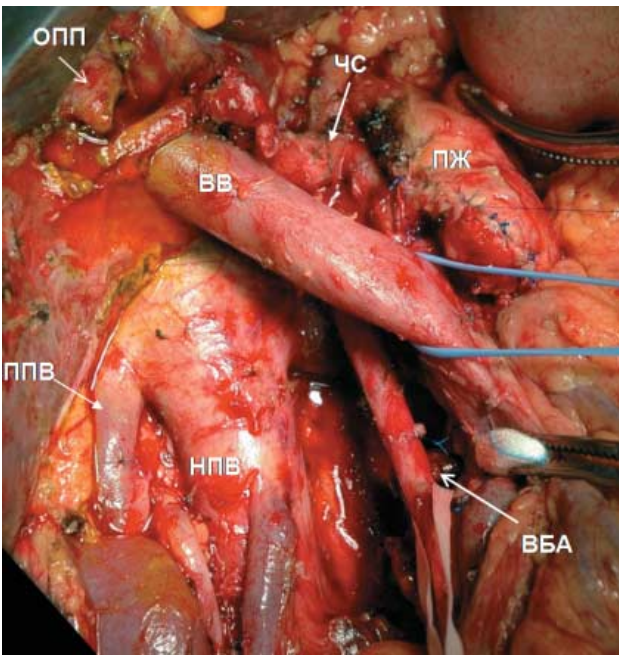


Рис. 4. Радикальная панкреатодуоденальная резекция с резекцией тела поджелудочной железы. Вид операционного поля перед реконструктивным этапом. Турникет оттягивает ВБА. Тесьма – склеротированную верхнюю брыжеечную артерию (ВБА). По верхнему краю ВВ находится скелетированная общая печеночная артерия и слева – чревный ствол (ЧС). ПЖ – культя поджелудочной железы; НПВ – нижняя полая вена; ППВ – правая почечная артерия.

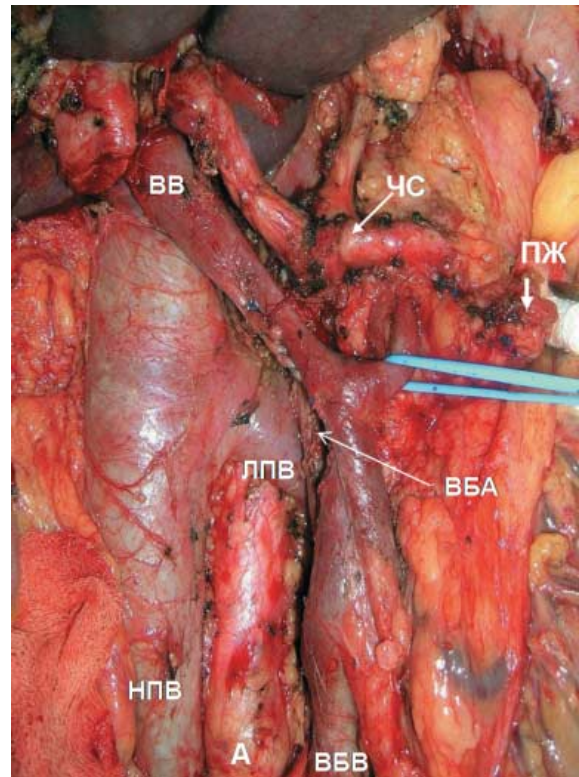


Рис. 5. Радикальная и расширенная панкреатодуоденальная резекция с резекцией тела поджелудочной железы и краевой резекцией воротной вены. Турникетом оттянута селезеночная вена. ВВ – воротная вена; ВБА – верхняя брыжеечная вена; ПЖ – культя поджелудочной железы; НПВ – нижняя полая вена; ЛПВ – левая почечная вена; ЧС – чревный ствол; А – аорта; ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

ных лимфоузлов (16a1, 16b2) до аортального отверстия диафрагмы (рис. 4, 5).

При ограниченном вовлечении сосудов в опухолевый процесс выполняли их резекцию. В группе А резекция сосудов выполнена у 8 пациентов, у одного – сегментарная резекция верхней брыжеечной артерии с аортомезентериальным протезированием, у второго – резекция общей печеночной артерии. В остальных наблюдениях произвели краевую и клиновидную резекцию воротной и верхней брыжеечной вены протяженностью до 3 см.

ПДР с сохранением привратника выполнена в 14 (53,8%) наблюдениях. На реконструктивном этапе использовали 2 вида панкреатоэнтероанастомоза: однорядный инвагинационный конец в конец и двухрядный конец в бок с прецизионным вшиванием протока.

Для оценки радикальности вмешательства использовали фактор R: R0 – отсутствие опухолевой ткани в краях резекции при макро- и микроскопическом исследовании; R1 – опухоль выявлена в краях резекции микроскопически, но не макроскопически; R2 – опухоль в краях резекции выявлена макро- и микроскопически [28].

Всем пациентам до операции определена стадия ПА–ПВ в связи с невозможностью дифференцировать неспецифическую и опухолевую аденопатию. При КТ не выявлено признаков вовлечения артерий. После стандартных вмешательств в 9 (26%) наблюдениях стадия заболевания определена как ПВ и в 17 – как ПА. После расширенных операций ПВ стадия установлена в 9 (24,7%) наблюдениях, IV стадия – в 6 (23%), риск оценивали по классификации Американского общества анестезиологов (ASA); фиксировали время операции, объем потери крови и трансфузии препаратов крови, послеоперационные осложнения, летальность и послеоперационный койко-день.

Несостоятельность билиодигестивного анастомоза регистрировали при развитии желчного перитонита или выделении желчи по дренажам после 5 суток. Несостоятельность ПДА определяли на основании критериев Международной группы по изучению недостаточности панкреатических анастомозов (International Study Group on Pancreatic Fistula – ISGPF). Несостоятельность ПДА считали доказанной, если уровень амилазы в любом объеме отделяемого по дренажам превышал нормальный уровень амилазы в плазме крови после 3-го послеоперационного дня в 3 и более раз. По тяжести недостаточность ПДА делили на 3 класса: А, В и С. Несостоятельность класса А (биохимическая несостоятельность при неосложненном клиническом течении) не учитывали из-за отсутствия влияния на продолжительность койко-дня. Послеоперационную летальность расценивали как смерть пациента после операции в текущую госпитализацию. Все пациенты получали адъювантную химиотерапию на основе гемцитабина.

● Результаты

Дооперационные лабораторные параметры, операционный риск и тип восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта не отличались в обеих группах. Не обнаружено различий в объеме потери крови, перелитой крови и плазмы, а также в количестве интраоперационных осложнений (табл. 1). Значимо отличалось количество резецированных сосудов – и время операции, которое в среднем на 90 мин было больше в группе А. При расширенной операции в среднем было удалено 28 лимфатических узлов, при стандартной – 16. Метастазы в лимфатические узлы выявлены в 60,8% наблюдений при расширенной и в 25,9% – при стандартной лимфаденэктомии, в парааортальные – у 21,7% пациентов в группе А. Резекцию R0 удалось выполнить в 83,4% наблюдениях в группе А и 78,7% – у пациентов группы Б (табл. 2). При расширенных операциях клетки опухоли при микроскопии, свидетельствующие

Таблица 1. Параметры выполненных операций в зависимости от объема вмешательства

Параметр	Группа А	Группа Б
Кол-во ПДР с сохранением привратника, %	53,8	55,5
Время операции*, мин	440 ± 30	313 ± 45
Средний объем потери крови, мл	830 ± 105	760 ± 160
Объем перелитой эритроцитарной массы, мл	450	430
Объем перелитой плазмы, мл	1100	950
Кол-во интраоперационных осложнений, абс.	1	0
Кол-во резекции сосудов*, абс. (%)	8 (34,7)	1 (3,7)

Примечание: * различия значимы.

о резекции R1, всегда обнаруживали в тканях, прилежащих к верхней брыжеечной артерии или чревному стволу, что исключало дальнейшее расширение объема резекции. При стандартной операции микроскопические признаки опухоли были находками планового гистологического исследования.

Высокодифференцированная аденокарцинома диагностирована у 3,85% больных группы А и у 7,4% – группы Б, умеренно дифференцированная – у 60,8% больных группы А и у 70,3% – группы Б, низко- и недифференцированная форма рака выявлена у 34,7% пациентов группы А и у 22,2% – группы Б.

Несостоятельность билиодигестивного анастомоза зарегистрирована в 1 (3,85%) наблюдении в группе А (смерть на фоне других осложнений, описанных ниже) и в 2 (7,4%) наблюдениях в группе Б (различия недостоверны). Гастростаз отмечен у 2 (7,7%) пациентов группы А: в 1 наблюдении после ГПДР и в другом – после ПДР с сохранением привратника, а также у 10 (37%) пациентов группы Б: у 6 больных после ПДР с сохранением привратника, в том числе у 3 на фоне несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза и в 4 наблюдениях после ГПДР при отсутствии несостоятельности ПДА. Таким образом, после операций с сохранением привратника гастростаз в 42,8% наблюдений развился на фоне несостоятельности ПДА. При отсутствии несостоятельности ПДА соотношение гастростаза после ГПДР и ПДР с сохранением привратника составило 16 : 19,2% (различие незначимо).

Специфическими осложнениями расширенной операции были диарея и лимфоррея. После стандартных операций диарею не наблюдали, и только однажды отмечена лимфоррея в течение 2 нед. Диарея после расширенных операций от-

мечена у 7 (27%) больных, более 5–6 раз/сутки и продолжительностью более 3 нед – у 3 (11,5%). В группе А у 7 (27%) больных отмечена лимфорей продолжительностью до 2 нед, максимальная продолжительность – 4,5 нед.

В группе А 5 пациентам потребовалась релапаротомия: 2 – по поводу внутрибрюшного кровотечения, 1 – по поводу кишечной непроходимости (11,5%). Дважды лапаротомия оказывалась диагностической (7,7%). В группе Б релапаротомия выполнена у 2 (7,4%) больных в связи с желчеистечением из ложа желчного пузыря, желчного перитонита и в связи с несостоятельностью панкреатоэнтероанастомоза. В дальнейшем у одного больного развилось аррозивное кровотечение из верхней брыжеечной вены, потребовавшее повторной релапаротомии. В обоих наблюдениях наступила смерть на фоне полиорганной недостаточности (табл. 3, 4).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции в группах достоверно не отличалась и составила 21,3 дня в группе А и 22,1 дня в группе Б. При неосложненном послеоперационном течении средний послеоперационный койко-день в группе А составил 17,8, а в группе Б – 15,2. При осложненном течении средний послеоперационный койко-день составил 27 в группе Б и 22,7 дня – в группе А. Наибольшая продолжительность пребывания в стационаре после операции отмечена при несостоятельности ПДА и составила 33,4 дня. Осложнения развились у 33 (62%) больных, и их число не отличалось в обеих группах (см. табл. 4). Нередко у одного больного было несколько осложнений. Несостоятельность ПДА была наиболее частой причиной хирургических послеоперационных осложнений в группе Б, где она составила 25,9% (класс В, С). В то же время в группе А несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза выявлена только в 1 наблюдении (класс В). При несостоятельности ПДА проводили консервативное лечение с длительным сохранением парапанкреатического дренажа, установленного интраоперационно, с введением аналогов соматостатина и октреотида и дренированием парапанкреатических скоплений жидкости под контролем УЗИ. Только в одном наблюдении при несостоятельности ПДА и сопутствующем аррозивном кровотечении была выполнена релапаротомия с разобщением панкреатоэнтероанастомоза и наружным дренированием панкреатического протока.

Умерло по 2 больных в группах А (7,7%) Б (7,4%). Общий уровень послеоперационной летальности составил 7,6%. В группе А в одном наблюдении отмечено рецидивирующее кровотечение из общей печеночной артерии на 8, 13 и 19 сутки после первичной операции, вероятно, в результате пролежня от страховочного дренажа.

Таблица 2. Результаты патогистологического исследования и факторы, влияющие на выживаемость

Фактор	Группа А	Группа Б
Низкая степень дифференцировки опухоли, абс. (%)	9 (34,7)	6 (22,2)
Средний размер опухоли, см	4,5 (3–6,5)	4,2 (1,5–6)
Среднее кол-во удаленных лимфоузлов*, абс.	28 (24–38)	16 (12–20)
Метастазы в лимфоузлы, абс. (%)	15 (57,7)	9 (25,9)
Метастазы в парааортальные лимфоузлы	6 (23)	Не удаляли
Резекция R1, абс. (%)	5 (19)	5 (16,6)
Перинеуральная инвазия, абс. (%)	4 (15,4)	Не выявлена

Примечание: * различия значимы.

Таблица 3. Показатели послеоперационного периода

Показатель	Группа А	Группа Б
Кол-во летальных исходов, абс. (%)	2 (7,7)	2 (7,4)
Частота осложнений, %	61,5	66,6
Частота хирургических осложнений, %	42,3	62,9
Средний срок пребывания в стационаре, койко-день	21,3	22,1
Релапаротомия, абс. (%)	3 (11,5) + 2 (7,7)	2 (7,4)

Трижды выполняли релапаротомию: первую – с ушиванием дефекта артерии, в дальнейшем – левожелудочно собственно печеночное аутовенозное протезирование с разобщением панкреатоэнтероанастомоза и наружным дренированием культи ПЖ, аутовенозное репротезирование общей печеночной артерии на фоне рецидива кровотечения. В связи с высоким риском рецидива аррозивного кровотечения выполнены рентгеноэндovasкулярная окклюзия левой желудочной артерии и эмболизация культи общей печеночной артерии. Смерть наступила на 27 сутки после первой операции в результате полиорганной недостаточности на фоне постгеморрагической анемии. В другом наблюдении интраоперационно после иссечения 3 см вовлеченной в опухоль селезеночной вены, прилежащей к устью, развилась острая портальная гипертензия, массивное диффузное кровотечение из всей поверхности слизистой желудка, что потребовало выполнения гастр- и спленэктомии. Общая интраоперационная кровопотеря составила 5 л на фоне реинфузии крови. Смерть наступила на 29 сутки после операции в результате полиорганной недостаточности на фоне острых эрозий тонкой кишки, повторных кишечных кровоте-

ний, несостоятельности гепатикоэнтероанастомоза и двухсторонней пневмонии.

В группе Б причиной смерти пациентов была полиорганная недостаточность на фоне панкреонекроза и несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза.

● Обсуждение

ПДР является основным методом лечения при раке головки ПЖ. Только те пациенты, у которых удается выполнить радикальную резекцию и которые получили адъювантное противоопухолевое лечение, могут рассчитывать на более или менее значительную продолжительность жизни. С улучшением непосредственных результатов стандартной ПДР все больше внимания уделяют объему резекции железы и парапанкреатических тканей с целью достижения уровня резекции R0. Общая выживаемость пациентов с резектабельным раком головки ПЖ в различных странах в среднем не превышает 5%, хотя некоторые авторы докладывали о пятилетней продолжительности жизни порядка 20% с медианой около 20 мес [11, 29–34]. В попытке улучшить прогноз были предложены более агрессивные подходы, такие как тотальная панкреатэктомия, регионарная панкреатэктомия и расширенная лимфаденэктомия [35–41]. В связи с ранней опухолевой инфильтрацией забрюшинной клетчатки и перинеуральных пространств, а также с поражением лимфоузлов у 80% больных резектабельным РПЖ [18, 19] предполагали, что полное удаление тканей вокруг чревного ствола, брыжеечной артерии, аорты и нижней полой вены от диафрагмы до нижней брыжеечной артерии позволит увеличить вероятность резекции R0 и уменьшить частоту местного рецидива [34]. Идея радикальной резекции ПЖ, так называемой регионарной панкреатэктомии, была впервые описана J. Fortner в 1973 г. Она заключалась в тотальной панкреатодуоденэктомии с субтотальной резекцией желудка и резекцией панкреатического сегмента воротной вены. Вмешательство могло включать чревной ствол, верхнюю брыжеечную и среднюю толстокишечную артерии с последующей сосудистой реконструкцией [34–36]. В настоящее время термин “радикальная”, или “расширенная”, операция включает широкую *en bloc* ПДР с иссечением прилежащих мягких тканей и забрюшинных лимфоузлов, объем которой описан в разделе “Материал и методы”.

J. Fortner и соавт. сообщили об операционной летальности 5,3% (3,8% для субтотальной регионарной панкреатэктомии) и пятилетней выживаемости, достигающей 33% после регионарной панкреатэктомии при размерах опухоли менее 2,5 см [35]. Несмотря на это, оказалось, что ни тотальная, ни регионарная панкреатэкто-

мия значимо не увеличили продолжительность жизни больных РПЖ по сравнению со стандартной ПДР при высоком уровне осложнений и летальности [34–36, 42]. В начале 80-х годов японскими хирургами была обоснована и реализована идея расширенной лимфаденэктомии и иссечения клетчатки при резектабельном раке головки ПЖ [37–40]. Хотя расширенная ПДР не предотвращает диссеминацию опухоли, предполагали, что она позволит уменьшить риск местного рецидива и увеличить общую выживаемость. Ishikawa и соавт. сообщили о трех- и пятилетней выживаемости 38 и 27% соответственно после расширенной ПДР по сравнению с 13 и 9% после стандартной операции [37]. Nagakawa и соавт. опубликовали похожие результаты с пятилетней выживаемостью 4,8% после стандартной ПДР и 29,7% после расширенной [40]. В работах Ishikawa и Manabe сообщено о пятилетней выживаемости, достигающей 35% [37, 38]. Satake и соавт. (1992) представили результаты ретроспективного анализа 185 расширенных и стандартных ПДР, выполненных в 59 клиниках Японии при раке ПЖ меньше 2 см. Пятилетняя выживаемость составила 27% в обеих группах [39]. Этим сообщениям был присвоен низкий уровень доказательности (по Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence), что связано с ретроспективным характером исследований и отсутствием рандомизации [26, 37–39]. Тот же уровень доказательности присвоен ретроспективному нерандомизированному исследованию R.J. Geer и M.F. Brennan, согласно которому медиана выживаемости составила 22 мес после расширенной и 18 мес после стандартной ПДР [41], и контролируемому нерандомизированному исследованию D. Henne-Bruns и соавт., в котором медиана выживаемости достигла 12 мес в каждой группе при уровне смертности 6,5% больных, у которых произведены расширенные операции [21]. Тем не менее эти результаты заинтересовали многих исследователей в связи с беспрецедентно высоким уровнем пятилетней выживаемости, достигнутым в Японии у пациентов с раком ПЖ.

О первом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) сообщили S. Pedrazzoli и соавт. [20]. С 1991 г. по 1994 г. У 40 пациентов выполнена стандартная и у 41 — расширенная ПДР при резектабельном раке головки ПЖ. У большинства пациентов выполнены операции с сохранением привратника. В среднем количество лимфоузлов, удаленных при стандартной ПДР, составило $13,3 \pm 8,3$, при расширенной — $19,8 \pm 15,1$ ($p < 0,03$). Продолжительность расширенной ПДР была на 30 мин больше. Адъювантную химиотерапию не применяли. Не отмечено различий в послеоперационной смертности и количестве осложнений. Оценку качества жиз-

ни пациентов не проводили. Несмотря на удаление тканей вокруг верхней брыжеечной артерии, тяжелую диарею наблюдали редко. Статистически значимых различий в частоте осложнений, смертности и четырехлетней фактической продолжительности жизни между 2 группами не отмечено. Кривые выживаемости также не отличались. Ретроспективный анализ, не планированный в этом исследовании, свидетельствовал о существенном увеличении продолжительности жизни пациентов с метастазами в лимфоузлы при расширенной ПДР ($p < 0,05$).

С.Д. Уео и соавт. в 1999 г. опубликовали первое из 4 сообщений с описанием результатов одноцентрового РКИ, в которое было включено 299 больных раком головки ПЖ и периапулярной аденокарциномой [43]. Стандартная ПДР выполнена у 81 пациента с раком головки ПЖ, расширенная – у 82. Операции с сохранением привратника производили только в группе стандартных вмешательств. При расширенной ПДР осуществляли дистальную резекцию желудка, лимфаденэктомию от ворот правой почки до левого края аорты в горизонтальном направлении и от ворот печени до нижней брыжеечной артерии в вертикальном направлении (N2). Циркулярную резекцию печеночной, верхней брыжеечной артерии и чревного ствола не выполняли, хотя чревные лимфоузлы выборочно отправляли на исследование. Количество удаленных лимфоузлов при стандартной ПДР составило в среднем $17,0 \pm 0,6$, при расширенной – $28,5 \pm 0,6$ ($p = 0,001$). Адьювантную химио- и радиотерапию применяли в обеих группах. Метастазы в лимфоузлы второго уровня (N2) были выявлены у 15% пациентов, подвергнутых расширенной операции. Послеоперационная смертность не отличалась в обеих группах, частота гастростазы составила соответственно 16 и 6%, частота несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза – 13 и 6%. Раневой инфекции наблюдалось больше в группе расширенных операций, больше были и продолжительность операций, и послеоперационный койко-день. Оценка качества жизни 105 пациентов, проведенная в среднем через 2,2 года после операции, не выявила различий между группами. Анализ продолжительности жизни пациентов с раком головки ПЖ продемонстрировал тенденцию к увеличению показателя после расширенных операций: годичная и пятилетняя выживаемость после стандартных операций составила 75 и 13%, а после расширенных – 73 и 29% ($p = 0,13$). Авторами отмечена высокая доля резекций R1 при стандартных операциях (21%) по сравнению с расширенными (5%; $p = 0,002$), что могло влиять на продолжительность жизни.

У. Nимуга и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты многоцентрового РКИ. Стандартная

ПДР выполнена у 51 пациента, расширенная – у 50. Расширенную лимфаденэктомию производили *en bloc* по методу Ishikawa [37] – она соответствовала способу Pedrazzoli. Количество лимфоузлов, удаленных при стандартной ПДР, составило 13, при расширенной – 40. Послеоперационная смертность была одинаковой в обеих группах. Адьювантную химиотерапию не проводили. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря были значительно больше при расширенной лимфаденэктомии. Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость пациентов с метастазами и без метастазов в лимфоузлы не отличалась при сравнении между группами. Диарею после расширенных операций наблюдали в 25, 9 и 4% через 3, 6, и 12 мес соответственно. Качество жизни в контрольной и исследуемой группах не отличалось. Также не наблюдалось различий в потере массы тела, дозе принимаемых ферментных препаратов и сроках восстановления перистальтики [23].

М. Farnell и соавт. в 2005 г. сообщили результаты РКИ 40 пациентов, перенесших стандартную, и 39 – расширенную ПДР в клинике Мейо. Операции с сохранением привратника не выполняли. Объем расширенной лимфаденэктомии соответствовал описанной Pedrazzoli. Поражение метастазами лимфатических узлов 2 группы (N2) было выявлено у 29% больных при расширенной ПДР. При стандартной операции было удалено в среднем 15 лимфоузлов, при расширенной – 36 ($p = 0,001$). Адьювантную химио- и радиотерапию применяли у пациентов обеих групп. Среднее время расширенной операции было больше (7,6 и 6,2 ч; $p < 0,01$), равно как и частота гемотрансфузии (44 и 22%; $p < 0,05$). Смертность и количество осложнений были сопоставимы. Достоверных различий в длительности пребывания в стационаре не выявлено (11 и 10,5 дня). При сравнении отдаленных результатов расширенной и стандартной ПДР не выявлено значимых различий одно- (71 и 82%), трех- (25 и 41%) и пятилетней (16,5 и 16,4%) выживаемости с медианой 19 и 26 мес соответственно [25].

Одной из проблем сравнения результатов исследований является различное понимание хирургами объема лимфаденэктомии. Например, в работе D. Henne-Bruns стандартная лимфаденэктомия включала полное скелетирование ПДС, проксимального отдела чревного ствола и правой поверхности ВБА, а в работе С.Д. Уео [43] это входило в расширенный объем.

Исследование S. Pedrazzoli критиковали за низкую общую двухлетнюю выживаемость (22%), небольшую разницу удаленных лимфоузлов (13,3 и 19,8), высокую частоту резекции R1 (25%), а также за ретроспективность выводов об эффективности расширенных операций при поражении лимфоузлов.

В работе С.Д. Уео только у 15% радикально оперированных больных отмечено поражение лимфоузлов, и показатели выживаемости могли мало отличаться именно в связи с этим. По мнению критиков, чтобы мощность исследования была удовлетворительной, необходимо увеличение числа пациентов в исследовании до 1000 [26]. В полной мере это можно отнести к исследованиям М. Farnell и У. Nimura.

Кроме того, при выполнении стандартного объема лимфаденэктомии невозможно точно определить стадию заболевания. Соответственно, группы расширенных и стандартных операций не могут быть сравнимы по стадии заболевания, в частности, потому, что при РПЖ нередко обнаруживают метастазы в юкстарегинарный коллектор при отсутствии их в регионарном. В исследованиях R. Doi и соавт. было показано, что 84% пациентов с метастазами в парааортальные лимфатические узлы не пережили 1 года по сравнению с 46% больных без метастазов в парааортальные лимфоузлы [44]. При стандартной операции эти лимфоузлы не удаляют, что влияет на точность определения стадии и прогноз.

Для усиления доказательности был проведен метаанализ выживаемости 323 больных, участвующих в РКИ Pedrazzoli, Уео и Farnell. Уровень смертности и осложнений в группах был сравнимым, отмечена тенденция к увеличению продолжительности гастростаза после расширенных операций. Количество лимфоузлов, удаленных при стандартной операции, было значимо меньше. Средневзвешенный относительный риск для показателей общей пятилетней выживаемости составил 0,93 (доверительный 95% интервал — 0,77–1,13), что свидетельствует об отсутствии различий между группами расширенных и стандартных операций по этому параметру ($p = 0,48$) [45].

Тем не менее в настоящее время отсутствуют исследования стандартной и расширенной ПДР, которые полностью удовлетворяли бы требованиям доказательной медицины. Как видно, результаты РКИ не всегда сопоставимы, а мощность исследований не всегда достаточна.

Т.В. Pawlik и соавт. предложили математический способ определения категории больных раком ПЖ, которым показана ПДР с расширенной лимфаденэктомией. Расчет основан на предположении, что расширенная лимфаденэктомия позволяет увеличить продолжительность жизни при отсутствии отдаленных метастазов (M0), при поражении лимфоузлов N2 и при условии резекции R0. По отношению к этим 3 категориям (M0 — 5%, N2 — 10%, R0 — 80%) авторами установлено, что расширенная лимфаденэктомия при ПДР будет рациональной только в 1 наблюдении из 250 [46]. Анализируя выводы, представленные авторами, необходимо осознавать, что

они базируются на недостаточных данных и сами представляют собой гипотезу.

Одним из видов расширения объема операции для достижения ее радикальности является сегментарная резекция воротной или верхней брыжеечной вены. По данным разных авторов, выживаемость при этом варьирует от 0% через 3 года до 17% через 5 лет [11, 47–51]. Большинство изученных групп были малы ($n = 18–79$) и негетерогенны по отношению к результатам гистологического исследования. Несмотря на это, ретро- [47–51] и проспективный [11] анализ результатов расширенной ПДР, дополненной резекцией воротной вены, показал, что резекция вены, включающая радикальную операцию, не является фактором, влияющим на выживаемость, и повышает шанс достижения R0 без увеличения количества осложнений и летальности [27, 51]. Эти данные способствовали изменению принципов определения стадии рака ПЖ. Согласно последней классификации, изолированное вовлечение воротной вены, верхней брыжеечной вены и их устья в опухоль не считается признаком местной распространенности процесса [28]. Поэтому резекцию вены можно и необходимо выполнять, если протяженность ее инвазии не превышает 2–3 см при резектабельности опухоли (при отсутствии инвазии ВБА и чревного ствола).

В отличие от вовлечения вены в опухоль инвазия проксимальных отделов верхней брыжеечной артерии или чревного ствола является противопоказанием к ПДР вследствие высокой летальности и количества осложнений, связанных с резекцией артерий и их реконструкцией, а также с отсутствием улучшения показателей выживаемости после такого рода вмешательств [11, 49–59].

Основным фактором, влияющим на продолжительность жизни пациентов после ПДР, является полное удаление опухолевой ткани. При отсутствии метастазов и размерах опухоли менее 2 см выживаемость значительно возрастает при резекции R0 [15, 16]. Другим немаловажным фактором, влияющим на выживаемость, является отсутствие значимых или “больших” послеоперационных осложнений, которые могут привести к задержке или отмене адъювантной терапии [14, 17]. При больших размерах опухоли, распространении ее на тело ПЖ, прорастании крупных вен, их слияния и забрюшинной клетчатки при интактной верхней брыжеечной артерии и чревном стволе возникает конфликт между 2 указанными факторами прогноза. Стремление к радикальности может привести к увеличению количества осложнений, летальности и задержке адъювантной терапии, что, в свою очередь, может отрицательно сказаться на выживаемости.

Наша работа была посвящена сравнению непосредственных результатов стандартной и расширенной ПДР при раке головки ПЖ для оценки степени влияния расширенного объема вмешательства на течение послеоперационного периода.

Представленное исследование выполнено в группа больных, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям и стадии заболевания, установленной до операции. Следует подчеркнуть, что расширение объема операции планировали на основании результатов комплексного обследования (КТ, эндо-УЗИ, УЗИ с ЦДК) и предпринимали в связи с местным распространением опухоли. При этом в 5 наблюдениях объем вмешательства расширен не только за счет удаления перипанкреатических тканей и лимфаденэктомии, но и за счет удаления большей части или всего тела ПЖ, а в 9 наблюдениях — за счет резекции магистральных сосудов.

В группе А отмечено 2 летальных исхода. Один из них наступил на фоне острой портальной гипертензии, развившейся в результате блокады путей оттока крови и последующего профузного желудочного кровотечения — ситуации, специфической для расширенных операций. Подобные осложнения возникают при одновременной перевязке селезеночной, левой желудочной и нижней брыжеечной вен или при впадении последней в верхнюю брыжеечную вену [3, 11], однако описанные авторами желудочные кровотечения не были столь массивными и их останавливали консервативно. В нашем наблюдении кровотечение удалось остановить только гастрэктомией после неэффективной консервативной терапии, последовательно выполненной спленэктомии и субтотальной резекции желудка. Безусловно, объем операции, скорость и объем кровопотери (несмотря на использование аппарата возврата крови) сказались на течении послеоперационного периода, осложнившегося полиорганной недостаточностью. Полагаем, что в таких ситуациях возможно формирование соустья между селезеночной и верхней брыжеечной или воротной веной или между нижней брыжеечной и селезеночной веной.

Второй летальный исход наступил вследствие кровотечения из общей печеночной артерии. По данным литературы, существуют 2 основные причины внутрибрюшных кровотечений в зависимости от сроков их развития: кровотечение, развившееся до 24 ч после вмешательства, обычно связано с погрешностями операции, а после 24 ч — с ферментативной аррозией сосуда на фоне несостоятельности ПДА или панкреонекроза. В рассматриваемом наблюдении первое кровотечение развилось на 8 сутки после операции из сосуда, непосредственно контактирующего с дренажом, оставленным в связи с лимфореией при отсутствии признаков недостаточности пан-

Таблица 4. Хирургические осложнения после расширенной и стандартной ПДР

Характер осложнения	Частота осложнений, абс. (%)	
	группа А	группа Б
Несостоятельность ПДА	1 (3,85)	6 (22,2)*
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	1 (3,85)	1 (3,7)
Внутрибрюшное кровотечение	2 (7,7)	1 (3,7)
Абсцесс брюшной полости	—	1 (3,7)
Скопление жидкости	1 (3,85)	1 (3,7%)
Спаечная кишечная непроходимость	1 (3,85)	—
Нагноение раны	—	2 (7,4)
Диарея	7 (27)*	—
Лимфорей	7 (27)*	1 (3,7)
Гастростаз	2 (7,7)	10 (37)*
Панкреонекроз (без несостоятельности ПДА)	1 (3,85)	1 (3,7)
Всего	42,3	62,9

Примечание: * различия значимы.

креатоэнтеро- и других анастомозов. Несмотря на то что, по данным литературы, нет убедительных доказательств повышенного риска повреждения стенки скелетированных крупных сосудов после расширенных операций, некоторые хирурги, отмечавшие подобные осложнения, предлагают закрывать обнаженные сосуды остающимся сальником, серповидной связкой или клеевыми композициями [11, 20–25]. В дальнейшем мы стали с особой осторожностью относиться к расположению дренажей по отношению к сосудам, стараясь избегать давления одних на другие и не медлить с удалением дренажей.

Частота послеоперационных осложнений после расширенных и стандартных операций варьирует от 32 до 60% [11, 41–42]. Для большинства РКИ показано отсутствие различий летальности и осложнений после стандартных и расширенных ПДР [20–25]. В проведенном исследовании общая частота осложнений в сравниваемых группах также не отличалась (61,5 и 66,6%), в то время как хирургические осложнения чаще развивались при стандартных вмешательствах за счет большего количества несостоятельств ПДА и гастростаза. Несостоятельность ПДА, как и в исследованиях других авторов [2, 5, 6, 12, 52], была одним из частых хирургических осложнений, но в группе А она значительно меньше, чем в группе Б: 4% (класс В) и 22% (класс В, С). Частота гастростаза в группе А составила 7,7%, что в 4 раза меньше, чем в группе Б (табл. 4). Полученные результаты отличаются от данных большинства исследований, в которых частота гастростаза была значительно больше после расширенных операций. Полагаем, что это можно

объяснить зависимостью гастростаза от несостоятельности ПДА и послеоперационного панкреатита, частота которых в группе расширенных операций была невысокой. Низкую частоту недостаточности панкреатоэнтероанастомоза после расширенной ПДР связываем с использованием прецизионной техники вшивания протока ПЖ.

Расширенная ПДР значимо отличалась от стандартной большей частотой диареи и лимфо-рей, а также продолжительностью операции. Эти показатели были прогнозируемы и связаны с большим объемом удаляемой паравазальной клетчатки с лимфатическими путями и нервными сплетениями.

Таким образом, 2 группы пациентов не отличались по демографическим показателям, дооперационным лабораторным параметрам, операционному риску, типу реконструкции желудочно-кишечного тракта, объему периперационно перелитой крови и плазмы, летальности и продолжительности пребывания в стационаре после операции. Основными осложнениями ПДР были недостаточность ПДА и гепатикоэнтероанастомоза, панкреонекроз, внутрибрюшное и желудочно-кишечное кровотечение, а также гастростаз, который развивался одинаково часто после ПДР и операции с сохранением привратника и, в основном, зависел от состоятельности ПДА.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что расширение объема ПДР за счет лимфаденэктомии, резекции тела ПЖ и магистральных сосудов не приводит к увеличению летальности, частоты периперационных осложнений и послеоперационного койко-дня. Функциональный статус пациентов при выписке не отличался в сравниваемых группах, что позволяло своевременно начать адьювантную химиотерапию.

● Заключение

Несмотря на то что одно лишь оперативное лечение не ликвидирует проблему РПЖ, его значение не только не уменьшается, но, наоборот, увеличивается. Это связано с тем, что комплексная неoadьювантная (лучевая, химио-, иммуно- и целевая) терапия, применяемая при нерезектабельных и даже диссеминированных опухолях, способна переводить их в резектабельное состояние [60–64], а современная адьювантная терапия позволяет уравнивать перспективы резекции R0 и R1 [11]. Такая ситуация делает актуальным совершенствование техники расширенных операций при опухолях “на грани резектабельности”, количество которых возрастает вследствие понижения стадии на фоне противоопухолевой терапии [25, 27]. Хирург играет главную роль, влияющую на радикальность операции, частоту осложнений и, следовательно, на выживаемость [4, 11, 14], что еще раз подчеркивает значение

скрупулезной техники резекции ПЖ любого объема. При этом возрастают требования не только к хирургу, решающему технические задачи вмешательства в условиях измененной анатомии, но и к анестезиологу и реаниматологу, которые сталкиваются с новыми сложными проблемами поддержания гомеостаза при анестезии и в послеоперационном периоде.

Результаты РКИ не выявили преимуществ расширенных операций, тем не менее их необходимость осознана хирургами. Об этом свидетельствуют предложенные модификации ПДР без удаления парааортальных лимфоузлов, но сопровождаемые скелетированием правой поверхности ВБА, чревного ствола и ПДС. При этом одни авторы называют это модификацией расширенного вмешательства [13], другие – рационализацией стандартной ПДР [14]. В последнем варианте на большом клиническом материале исследователи не выявили различий выживаемости при резекциях R1 и R0, что может свидетельствовать в пользу расширения классической операции Whipple.

Анализ полученных непосредственных результатов стандартной и расширенной ПДР при протоковой аденокарциноме ПЖ показал, что эти операции сопровождаются сопоставимой летальностью и частотой периперационных осложнений. Это позволяет продолжить изучение эффективности расширенной ПДР при раке ПЖ в условиях современной адьювантной терапии.

● Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2006. 132 с.
2. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 380 с.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов панкреатодуоденальной зоны: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2007. 447 с.
4. Löhr J.-M., Friess H., Heinemann V. Pancreatic cancer. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2005.
5. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Epidemiology of Pancreatic Cancer, in Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy. Beger H.G, Matsuno S., Cameron J.L. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. P. 489–496.
6. Eittinghausen SE., Schwartzentruber D.J., Sindelar W.F. Evolving strategies for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. A review // J. Clin. Gastroenterol. 1995. V. 21 P. 48–60.
7. Li D., Xie K., Wolff R., Abbruzzese J.L. Pancreatic cancer // Lancet. 2004. V. 363. P. 1049–1057.
8. Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A. et al. Six hundred fifty consecutive pancreatico- duodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes // Ann. Surg. 1997. V. 226. P. 248–257.
9. Yeo C.J., Sohn T.A., Cameron J.L. et al. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors // Ann. Surg. 1997. V. 227. P. 821–831.

10. Crane C., Janjan N., Evans D. et al. Toxicity and efficacy of concurrent gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer // *Int. J. Gastrointest. Cancer*. 2001. V. 29. P. 9–18.
11. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration // *J. Gastrointest Surg*. 2004. V. 8. N 8. P. 935–949; discussion 949–950.
12. Tempero M.A., Behrman S., Ben-Josef E. et al. Pancreatic adenocarcinoma: clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2005. V. 3. P. 598–626.
13. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г. и др. Рак головки поджелудочной железы: современное лечение и дальнейшие перспективы // *Вест. хир. гастроэнтерол*. 2007. Т. 3. С. 5–16.
14. Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C. et al. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma // *Ann. Surg*. 2007. V. 246. P. 52–60.
15. Birk D., Fortnagel G., Formentini A., Beger H.G. Small carcinoma of the pancreas. Factors of prognostic relevance // *J. Hepatobil. Pancr. Surg*. 1998. V. 5. P. 450–454.
16. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Dunn J.A. et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial // *Ann. Surg*. 2001. V. 234. P. 758–768.
17. Tseng J.F., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A.L. Survival After Medical and Surgical Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma, in *Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy*. Beger H.G, Matsuno S., Cameron J.L. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. P. 695–704.
18. Cubilla A.L., Fortner J., Fitzgerald P.J. et al. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area // *Cancer*. 1978. V. 41. P. 880–887.
19. Nagai H., Kuroda A., Morioka Y. et al. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material // *Ann. Surg*. 1986. V. 204. P. 65–71.
20. 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. V. 228. P. 508–517.
21. Henne-Bruns D., Vogel I., Lutjges J. et al. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: Staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy // *World J. Surg*. 2000. V. 24. P. 595–601.
22. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D. et al. 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*. 2002. V. 236. P. 355–368.
23. Nimura Y., Nagino M., Kato H. et al. Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: A multicenter, randomized controlled trial // *HPB*. 2004. V. 6. (Suppl. 1). P. 2. Abstract.
24. Riall T.S., Cameron J.L., Lillemoe K.D. et al. SSAT Annual Meeting Pancreaticoduodenectomy With or Without Distal Gastrectomy and Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periampullary Adenocarcinoma Part 3: Update on 5-Year Survival // *J. Gastrointest. Surg*. 2005. V. 9. P. 1191–1206.
25. 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. 78 p.
26. Hartel M., Wente M.N., Sebastiano P. et al. The Role of Extended Resection in Pancreatic Adenocarcinoma: Is There Good Evidence-Based Justification? // *Pancreatol*. 2004. V. 4. P. 561–566.
27. 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. 79 p.
28. Greene F.L., Compton C.C., Fritz A.G. et al. *AJCC cancer staging atlas*. Springer Science + Business Media, Inc., 2006. New York, USA, 325 p.
29. Shoup M., Conlon K.C., Klimstra D., Brennan M.F. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? // *J. Gastrointest. Surg*. 2003. V. 7. P. 946–952.
30. Willett C.G., Lewandrowski K., Warshaw A.L. et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy // *Ann. Surg*. 1993. V. 217. P. 144–148.
31. Clark J.W., Glicksman A.S., Wanebo H.J. Systemic and adjuvant therapy for patients with pancreatic carcinoma // *Cancer*. 1996. V. 78 (Suppl. 3). P. 688–693.
32. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D. et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients // *Ann. Surg*. 1995. V. 221. P. 721–731.
33. Yeo C.J., Sohn T.A., Cameron J.L. et al. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors // *Ann. Surg*. 1998. V. 227. P. 821–831.
34. Fortner J.G. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach // *Surg*. 1973. V. 73. P. 307–320.
35. Fortner J.G., Kim D.K., Cubilla A. et al. Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection // *Ann. Surg*. 1977. V. 186. P. 42–50.
36. Fortner J.G., Klimstra D.S., Senie R.T., Maclean B.J. Tumor size is the primary prognostic factor for pancreatic cancer after regional pancreatectomy // *Ann. Surg*. 1996. V. 223. P. 147–153.
37. Ishikawa O., Ohigashi H., Sasaki Y. et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy // *Surg*. 1997. V. 121. P. 244–249.
38. Manabe T., Ohshio G., Baba N. et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas // *Cancer*. 1989. V. 64. P. 1132–1137.
39. Satake K., Nishiwaki H., Yokomatsu H. et al. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas // *Surg. Gynecol. Obstet*. 1992. V. 175. P. 259–265.
40. Nagakawa T., Nagamori M., Futakami F. et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma // *Cancer*. 1996. V. 77. P. 640–645.
41. Geer R.J., Brennan M.F. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Surg*. 1993. V. 165. P. 68–72.
42. Michalski C.W., Kleeff J., Wente M.N. et al. Systemic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Br. J. Surg*. 2007. V. 94. P. 265–273.
43. Sindelar W.F. Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas // *Arch. Surg*. 1989. V. 124. P. 127–132.

44. Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A. et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: Comparison of morbidity and mortality and short term outcome // *Ann. Surg.* 1999. V. 229. P. 613–622.
45. Doi R., Kami K., Ito D. et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer // 2007. V. 31. N 1. P. 147–154.
46. Michalski C.W., Kleeff J., Wente M.N. et al. Systemic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* 2007. V. 94. P. 265–273.
47. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Barnett C.C. et al. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer // *Arch. Surg.* 2005. V. 140 P. 584–591 / *J. Gastrointest. Surg.* 2008. V. 12. P. 651–656.
48. Manabe T., Ohshio G., Baba N. et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas // *Cancer.* 1989. V. 64. P. 1132–1137.
49. Nagakawa T., Mori K., Nakano T. et al. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract // *Br. J. Surg.* 1993. V. 80. P. 619–621.
50. Fuhrman G.M., Leach S.D., Staley C.A. et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group // *Ann. Surg.* 1996. V. 223. P. 154–162.
51. Lillemoe K.D., Cameron J.L., Yeo C.J. et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? // *Ann. Surg.* 1996. V. 223. P. 718–725.
52. Hartel M., Niedgerthmann M., Farag-Soliman M. et al. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head // *Eur. J. Surg.* 2002. V. 168. P. 707–712.
53. Harrison L.E., Klimstra D.S., Brennan M.F. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? // *Ann. Surg.* 1996. V. 224. P. 342–347.
54. Harrison L.E., Brennan M.F. Portal vein involvement in pancreatic cancer: A sign of unresectability? // *Adv. Surg.* 1997. V. 31. P. 375–394.
55. Klempnauer J., Ridder G.J., Bektas H., Pichlmayr R. Extended resections of ductal pancreatic cancer – Impact on operative risk and prognosis // *Oncol.* 1996. V. 53. P. 47–53.
56. Keck H., Knoop M., Langrehr J.M. et al. Extended partial Kausch-Whipple duodenopancreatectomy by resection of tumor infiltrated vascular segments // *Zentralbl. Chir.* 1995. V. 120. P. 809–814.
57. Roder J.D., Stein H.J., Siewert J.R. Carcinoma of the periampullary region: Who benefits from portal vein resection? // *Am. J. Surg.* 1996. V. 171. P. 170–174.
58. Takahashi S., Ogata Y., Tsuzuki T. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* 1994. V. 81. P. 1190–1193.
59. Shibata C., Kobari M., Tsuchiya T. et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas // *World. J. Surg.* 2001. V. 25. P. 1002–1005.
60. van Geenen R.C., ten Kate F.J., de Wit L.T. et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy // *Surg.* 2001. V. 129. P. 158–163.
61. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahnoud T. et al. 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.* 1999. V. 230. P. 776–782.
62. Gnant M., Kuehrer I., Telky B. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy and docetaxel and 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. V. 22 (Suppl. 14S). P. 4234.
63. Sa Cunha A., Wagner T., Rault A. et al. 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. 79 p.
64. Spitz F.R., Abbruzzese J.L., Lee J.E. et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas // *J. Clin. Oncol.* 1997. V. 15. P. 928–935.
65. Picozzi V.J., Kozarek R.A., Traverso L.W. Interferonbased adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Surg.* 2003. V. 185. P. 476–480.

Работа поддержана государственным контрактом № 02.512.12.2007 в рамках федеральной целевой программы: “Исследование и разработка приоритетных направлений развития научно-технического комплекса России на 2007–2012 гг.”.