

Очаговые образования поджелудочной железы

В.Г. Неустроев

Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, г. Иркутск, Россия

ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ В СТРУКТУРЕ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСОБЕННОСТИ ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МОРФОЛОГИИ

В настоящее время заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) в Европе составляет 4–8 случаев, а распространенность – 25 случаев на 100 тыс. населения в год. За последние 30 лет в мире отмечен двукратный рост количества больных острым и ХП, а первичная инвалидизация достигает 15 % [5].

Хронический панкреатит – это прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся появлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием недостаточности экзо- и эндокринной функции железы. Клинические формы ХП подразделяются на обструктивный, кальцифицирующий, паренхиматозный. В его патоморфологической основе лежит сочетание деструкции ацинарного аппарата с прогрессирующим воспалительным процессом, приводящим к атрофии, фиброзу (циррозу) и нарушениям в протоковой системе ПЖ, преимущественно за счет развития микро и макролитиаза [22]. Согласно Марсельско-Римской классификации ХП [182], выделяют следующие формы:

- хронический кальцифицирующий панкреатит;
- хронический обструктивный панкреатит;
- хронический фиброзно-индуративный панкреатит;
- хронические кисты и псевдокисты ПЖ.

Наиболее важные медицинские проблемы, связанные с ХП составляют боль в животе, стеаторрея и сахарный диабет. Среди больных ХП в 30 % случаев развиваются ранние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из гастродуоденальной зоны, тромбоз в системе портальной вены, стеноз холедоха или ДПК и др.), летальность составляет 5,1 % [24]. По мере дальнейшего развития ХП, особенно при неэффективном лечении, прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, развивается абдоминальный ишемический

синдром. Двадцатилетний анамнез повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз [15]. В результате, в течение 10 лет умирают 30 %, в течение 20 лет – более 50% больных ХП [24, 130].

Несмотря на прогресс в развитии онкологии, хирургии и медицины в целом, рак ПЖ остается одним из самых тяжелых заболеваний с неблагоприятным прогнозом. Мировая онкологическая статистика за 2002 год свидетельствует о том, что рак ПЖ по заболеваемости занимает 13-е место для обоих полов, а по смертности – 8-е. В абсолютных цифрах диагностировано 232 306 вновь заболевших, умерло – 227 023. Соотношение смертности к заболеваемости близко к единице – 0,98. Такое соотношение не описывается ни для какой иной опухоли. Практически заболеваемость и смертность одинаковы. [2]. По данным Е.М. Аксель (2001) показатели смертности при раке ПЖ даже выше показателей заболеваемости, что говорит о неполном учете впервые диагностированных заболеваний [1].

Частота заболевания прогрессивно растет в последние годы, так по данным М.В. Данилова [6] частота рака ПЖ за последние 20–30 лет увеличилась в различных странах в 2–4 раза. Особенно высокий рост заболеваемости происходит в экономически развитых и экологически неблагополучных странах. Заболеваемость раком ПЖ составляет 2,2 на 100 тыс. населения в Индии, Кувейте, Сингапуре; 4,0–6,0 в Японии и странах южной Европы; 11,0 – в США и Канаде, 9,0–12,5 – в странах Западной Европы; 8,6 – в России [19]. По данным Давыдова (2004) в России заболеваемость раком ПЖ составила 9,1 на 100 000 населения: среди мужчин – 10,1, среди женщин – 8,2. В 2000 году раком ПЖ в России заболело 13 146 человек, что составило 2,9 % от всех впервые выявленных онкозаболеваний, и это число увеличилось по сравнению с 1990 годом на 2 тыс. [28]. Средний возраст заболевших мужчин 63–64 года, женщин 68–69 лет [1]. В Иркутской области показатели заболеваемости раком ПЖ немного выше общероссийских, и составляли в 2005 году 10,4 на 100 000 населения для мужчин и 8,5 для женщин [17].

Среди всех случаев выявленного рака ПЖ только 10–15 % до операции представляются клинически резектабельными, а реально резектабельность оказывается возможной не более чем у половины из этого числа [9, 12, 215].

Низкая резектабельность опухолей ПЖ связана в первую очередь с поздней диагностикой. Особенности анатомо-топографического положения ПЖ, локализации, размеров очагового образования в ней, воздействия опухоли на соседние органы, протоковые и сосудистые структуры обуславливают разнообразную клиническую симптоматику, что маскирует клиническую картину, делает её неспецифичной [3].

В большинстве случаев рак ПЖ локализуется в её головке (63,8 %), реже поражается тело (23,1 %) и ещё реже – хвост (7,2 %), в остальных 5,9 % встречаются сочетанные поражения, иногда распространяющиеся на всю железу [5].

Строение протоковой аденокарциномы встречается в 80–90 % всех экзокринных опухолей ПЖ, хотя протоковые клетки составляют только 10–30 % нормальной панкреатической паренхимы [50, 191].

Гистологически, протоковая аденокарцинома ПЖ состоит из производящих муцин желез, походящих на панкреатические протоки, внедренных в плотную соединительную ткань. Наиболее частой гистологической разновидностью аденокарциномы является светлоклеточная аденокарцинома с фиброзной стромой, иногда с выраженным слизееобразованием. Далее по частоте следует скirroзная аденокарцинома и недифференцированная аденокарцинома. Кроме указанных разновидностей встречается анапластический, плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, гигантоклеточный рак, которые могут быть самостоятельными формами, но чаще являются компонентами других форм рака. Реже выявляют карциносаркому и другие разновидности рака [5].

Вторичные опухоли составляют примерно 4 % новообразований ПЖ, одна треть из них до операции расценивается как первичная опухоль. Чаще это почечный или желудочный рак, большинство авторов высказываются в пользу резекции ПЖ при таком виде опухоли [139, 174, 186].

По степени морфологической дифференцировки выделяют высокодифференцированную, умереннодифференцированную, низкодифференцированную аденокарциномы. Для панкреатической аденокарциномы степень дифференцировки является существенным и независимым фактором прогноза [108]. Высокодифференцированные аденокарциномы образованы железисты-

ми структурами крупных и средних размеров. Умереннодифференцированные аденокарциномы образованы из протокоподобных и тубулярных структур средних размеров причудливой формы, заключенных в фиброзную строму, и практически полностью замещающих паренхиму органа. В этих опухолях более выражен клеточный полиморфизм и больше фигур митоза. Низкодифференцированные аденокарциномы состоят из плотно расположенных мелких, неправильно сформированных желез, отдаленно напоминающих обычные протоки, в слабо развитой строме. Опухолевые клетки с выраженным атипизмом, большое количество фигур митоза [109].

Рак ПЖ часто развивается мультицентрически, когда опухолевым полем является весь орган. В различных его участках отмечаются различные фазы роста. Это явление наблюдается у 30–38 % больных [183, 206], т.е. приблизительно у каждого третьего пациента. Этим обстоятельством В.А. Кубышкин и соавторы объясняют случаи развития рецидивов заболевания [12].

Аденокарцинома ПЖ очень быстро инфильтрирует окружающие ткани и рано метастазирует. Отдаленные метастазы обнаруживаются во время операции у 43,4 % больных, стадированных по данным предоперационного обследования как M0 [150].

В 80-е годы японские ученые провели тщательные патологоанатомические исследования среди пожилых умерших и ранее не оперированных больных раком ПЖ, которые продемонстрировали раннюю инвазию рака ПЖ в окружающую поджелудочную железу соединительную ткань, периневральную инвазию, микрометастазы в лимфоузлы (как непосредственно прилежащие к поджелудочной железе, так и в парааортальные), микрометастазы в стенки верхней брыжеечной вены (ВБВ), воротной вены (ВВ), селезеночной вены (СВ) [138]. По данным J. Rosai периневральная инвазия встречается в 90 % случаев при протоковой аденокарциноме ПЖ [179].

Клинически, даже ранние раки ПЖ являются биологически поздними. Выявляемая опухоль поджелудочной железы самых малых размеров содержит 109 опухолевых клеток. Клон раковых клеток уже прошел не менее 30 удвоений. Несовместимость с жизнью отмечается после 40 удвоений. Таким образом, опухоль уже просуществовала три четверти «отмеренной ей жизни» к моменту первичной диагностики. Ранний клинический панкреатический рак также является генетически поздним. В большинстве опухолей аккумулируется большое число молекулярных изменений [216].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основными синдромами, наблюдаемыми при различных поражениях поджелудочной железы, включая опухоли, по данным М.В. Данилова и В.Д. Федорова [6], являются:

- 1) болевой;
- 2) клинические проявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, включая такие, как снижение массы тела, нарушение стула — поносы, реже запоры, признаки стеато- и креатореи;
- 3) клинические проявления внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы: скрытый или явный сахарный диабет различной степени тяжести, реже — гипогликемический синдром, в отдельных случаях — признаки нарушения секреции других гормонов поджелудочной железы;
- 4) синдром билиарной гипертензии (холестаза) с его клиническими проявлениями (печеночная колика, зуд, желтуха, ахолия, синдром Курвуазье), а также с характерной лабораторной картиной;
- 5) нарушение проходимости двенадцатиперстной кишки;
- 6) сегментарная портальная гипертензия;
- 7) симптомы поражения центральной нервной системы.

Kalsen и соавторы следующим образом связали симптоматику рака ПЖ с курабельностью:

- а) потенциально резектабельны 5 % больных. В 90 % случаев у них рак головки, желтуха у этих пациентов в 70–90 %, боли в 25 %, желтуха без боли у 50 %. Такие больные выживают в среднем 70 недель;
- б) нерезектабельные пациенты из-за местного распространения рака ПЖ регистрируются в 46 % случаев. У 80 % из них опухоль локализуется в головке. Желтуха у этих пациентов отмечается в 60–75 % случаев, боли — в 50–80 %, желтуха без боли наблюдается у 15 %. Медиана выживаемости — 30 недель;
- в) 49 % пациентов имеют отдаленные метастазы. Рак головки и опухоли тела и хвоста у этих больных встречаются одинаково часто (по 50 %). Почти у всех пациентов мучительные боли (85 %), желтуха у 15–30 %, в 5 % без болей. Такие больные живут в среднем 10 недель [117].

Учитывая то обстоятельство, что клинические признаки рака ПЖ наиболее ярко проявляются в запущенных стадиях, огромное значение имеют дополнительные методы исследования, ведь опухоли в ранней, операбельной стадии могут обнаруживаться как «случайная находка» при

обследовании по поводу других заболеваний, под маской которых он протекает в начальной стадии (хронический гастрит, холецистит, панкреатит) [11].

Основными задачами обследования больных с очаговыми образованиями ПЖ при подозрении на рак ПЖ по мнению В.А. Кубышкина [12] являются:

- с высокой степенью вероятности установить диагноз;
- определить или предположить стадию опухоли в соответствии с классификацией TNM;
- на основании этого решить вопрос о резектабельности опухоли и возможности выполнения радикальной или паллиативной операции;
- больным, у которых опухоль признана нерезектабельной, морфологически подтвердить диагноз.

Для диагностики очаговых образований ПЖ применяются ультразвуковые, рентгенологические и эндоскопические методы исследования.

Широкодоступным и достаточно информативным способом диагностики очаговых образований ПЖ является ультразвуковое исследование, хотя у лиц с избыточной массой тела или метеоризмом визуализация ПЖ оказывается сложной [14].

К ультразвуковым признакам опухоли головки ПЖ Л.К. Соколов с соавторами [10] относят следующие

Постоянно встречающиеся признаки:

1. Локальное увеличение размеров головки ПЖ.
2. Неровность контуров головки ПЖ.
3. Изменение эхоструктуры головки ПЖ.

Непостоянно встречающиеся признаки:

1. Билиарная гипертензия.
2. Расширение главного панкреатического протока (ГПП).
3. Сдавление нижней полой вены (НПВ), СВ, ВВВ, ВВ, верхней брыжеечной артерии (ВБА).
4. Смещение ВВВ и ВБА.
5. Дуоденостаз.
6. Метастазы в печень.

Основной проблемой остается дифференцирование воспалительных и злокачественных изменений паренхимы ПЖ, тем более, что они могут сочетаться [147]. В случае обострения панкреатита в паренхиме железы может обнаруживаться гипоехогенное очаговое образование, которое может сопровождаться расширением желчевыводящих протоков и холестазом, а в более редких случаях и панкреатической гипертензией [113]. При обострении головчатого панкреатита в 57,1 % случаев панкреатическая головка увеличена и

гипоэхогенна, с возможными кальцинатами, эхо-структура обычно нечеткая, и с эхогенными фокусами и с гипо-анэхогенными участками. ГПП нерегулярно расширен в 54,3 % наблюдений, имеет четковидный или зигзагообразный (молниеподобный), вид [110, 192].

В 1999 году опубликованы результаты проспективного исследования из Швеции В.-М. Karlson et al. [38], в котором оценивались результаты диагностики опухолевых заболеваний панкреатобилиарной зоны у 916 пациентов. Чувствительность транскутанного УЗИ составила 88,6 %, специфичность 98,8 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 93,2 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 98,0 %, причем, существенные различия в чувствительности ($P < 0,05$) и точности ($P < 0,01$) диагноза наблюдались между тремя опытными исследователями.

Хотя с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования можно обнаружить в отдельных случаях небольшие опухоли (менее 2 см) ПЖ, это удается лишь у худых больных и при качественной аппаратуре. Считается, что место метода – начальное обследование больных с обструктивной желтухой [101].

К настоящему времени КТ является одним из наиболее доступных точных методов визуализации ПЖ и ретроперитонеальных структур [132].

Информативность КТ в диагностике заболеваний ПЖ оценивается в пределах 74–91 % [4, 42]. Операционные характеристики метода КТ-диагностики периапулярных образований, по данным М. Shoup et al. оказались следующими: чувствительность – 82 %, специфичность – 66 %, ПЦПР – 97 %, ПЦОР – 25 % [76].

Ценность метода заключается в том, что в результате КТ беспрепятственно можно оценить состояние паренхимы и протоков в ПЖ. Распространенность патологического процесса на парапанкреальную клетчатку и сосуды парапанкреальной зоны, по мнению авторов, наиболее четко распознается с помощью динамической КТ после болюсного введения контрастного вещества [137, 203, 213]. Диагноз рака ПЖ при помощи КТ основывается на обнаружении увеличения размеров ПЖ, неровности контура за счет гиповаскулярного образования. Однако опухолевая ткань несущественно отличается по рентгенплотности от окружающей паренхимы, поэтому обнаружение очаговых изменений менее 2 см методом КТ остается проблематичным [40, 145]. Идентификация неоперабельных поражений при раке ПЖ остается более легкой задачей, чем обнаружение резектабельных ситуаций [72, 102, 107]. По данным КТ резектабельность у пациентов с периапулярным раком, находится в пределах 30–72 %. КТ и КТ-ангиография верифицируют нерезектабельные ста-

дии периапулярных раковых образований в 95 из 100 случаев [66, 102, 156].

Наиболее точно идентифицировать природу очаговых образований ПЖ с помощью инструментальных методов возможно лишь при исследовании материала из очага [27, 148]. Опасность развития осложнений транскутанной пункции ПЖ, диссеминации опухолевыми клетками по ходу биопсийного канала и низкая прогностическая ценность отрицательного результата рассматривается большинством авторов как сдерживающий фактор для использования транскутанной биопсии в потенциально резектабельных случаях [44, 54].

Предпринимаются попытки поиска корреляции между степенью дифференцировки аденокарциномы ПЖ и её КТ-характеристиками неинвазивным способом с помощью спиральной КТ [70]. Авторы оценивают денситометрические показатели опухоли и сообщают, что изоденсивные образования характерны для высокодифференцированной аденокарциномы ПЖ, снижение денситометрических показателей характерно для умеренно и низкодифференцированной аденокарциномы. Этот факт авторы объясняют увеличением плотности сосудов в опухоли при снижении ее степени дифференцировки.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости в настоящее время обеспечивает по существу ту же самую информацию, что и КТ [159]. Ограничениями МРТ в получении качественного изображения являются артефакты от дыхательных движений, артериальной пульсации, перистальтики кишки, и отсутствия идеального контрастного материала для полости кишки, хотя в ряде случаев, с помощью МРТ получена более высокая контрастность опухолевой ткани, чем при КТ [112].

При лапароскопии можно обнаружить перитонеальные и печеночные метастазы, увеличенные лимфоузлы в области ворот печени, взять биопсию из подозрительных участков и перитонеальную жидкость (при асците или полученную путем лаважа брюшной полости) для цитологического исследования [67, 74, 214]. Кроме того, возможно проведение прямого осмотра ПЖ после рассечения желудочно-ободочной связки [67, 116]. В 1998 Merchant и Conlon сообщили об исследовании, включившем 442 больных с новообразованиями ПЖ и периапулярной зоны, в алгоритм обследования которых входила лапароскопия. Точность её в оценке резектабельности опухолей составила 94 %, ПЦПР – 100 %, ПЦОР – 91 % [136].

Лапароскопическое ультразвуковое исследование с использованием специального УЗИ-датчика позволяет осмотреть печень (обнаруживая мелкие интрапаренхиматозные метастазы), её ворота, ВВ и ВБА. Лапароскопическая диагностика с использованием ультра-

звука улучшает точность предсказания резектабельности до 98 % [56, 122, 124, 125]

В последние годы появляются единичные сообщения даже о проведении лапароскопической панкреатодуоденальной резекции и лапароскопической дистальной резекции ПЖ [123].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) часто используется как метод диагностики рака ПЖ в сомнительных случаях, позволяя обнаружить обструкцию или стеноз ГПП, прерывистое его контрастирование, сужение или дилатацию терминального отдела, anomальное строение ветвей ГПП в виде «дерева с облетевшей листвой» [6, 10, 71, 79]. В 122 случаях гистологически подтвержденного рака ПЖ Moon et al. (1986) в 98 % успешно канюлировали панкреатический или желчный проток. В 90 % случаев получена информативная панкреатограмма и в 96 % отмечены различные её изменения: обструкция (65 %), стеноз (29 %), диффузная неровность протока в 4 % или локальная эктазия (4 %). Нормальной панкреатограмма представлялась только в 4 % случаев [37]. Однако, большинство хирургов считает, что ЭРХПГ для диагностики рака ПЖ имеет свои показания:

1. Для дооперационного разрешения желтухи и (или) холангита [13]

2. В случае подозрения на рак, который не удается определить другими способами [160]. Проведение щеточной браш-биопсии из желчевыводящих протоков при раке головки ПЖ позволяет получить цитологический материал опухоли в 46 % (в случае прорастания опухолью холедоха) [53]. Взятие браш-биопсии из панкреатического протока повысило бы число положительных заключений, но проведение цитологической щетки невозможно более, чем у 25 % больных из-за деформации и стеноза протока [165]. Сочетание ЭРХПГ с цитологическим исследованием панкреатического секрета позволяет диагностировать рак ПЖ в 92 % [162]. В исследовании O. Ishikawa [30], включающем 81 пациента, у 4 больных, не имевших изменений в панкреатограмме, рак ПЖ был установлен по цитологическому исследованию аспирата панкреатического сока. Применение комбинации из 3 методов получения клеточного материала, включающих цитологическое исследование аспирата панкреатического сока, браш-биопсию, и щипчиковую биопсию из холедоха и ГПП повышает диагностическую точность морфологического метода с 39 %, когда используется один из перечисленных способов получения материала, до 77 % [208]. Исследование панкреатического секрета на присутствие генных мутаций, характерных для рака ПЖ (p53 гена, K-ras мутации) позволяет повысить уверенность в диагнозе [78, 120, 199].

Дифференциальная диагностика рака ПЖ и ХП быва-

ет очень непростой, поскольку изменения панкреатограммы, характерные для рака ПЖ, могут наблюдаться при хроническом панкреатите и наоборот. В ряде исследований данные ЭРХПГ были ложноположительны для панкреатического рака у 13–16 % пациентов [78, 99, 135, 144]. M. Scaglione сообщает, что нормальная панкреатограмма не исключает полностью злокачественное поражение ПЖ [212].

Метод ЭРХПГ потенциально опасен развитием осложнений в 6–10 %, при раке ПЖ в отсутствии дренирования ГПП и холедоха наиболее характерны развитие панкреатита и холангита [65, 75].

МЕСТО ЭНДОСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике заболеваний панкреато-билиарной зоны заслуженно признана эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) [106]. Исходно метод эндосонографии создавался для диагностики опухолей поджелудочной железы и диагностики заболеваний панкреатобилиарной зоны. Первые сообщения о прототипах приборов и их применении в практике появились в начале 80-х годов [210].

Ультразвуковой датчик, смонтированный на конце эхоэндоскопа, под эндоскопическим контролем проводится в ДПК и желудок, из просвета которых, непосредственно через стенку органа проводится осмотр ПЖ, что исключает наличие артефактов и позволяет получить детализированное изображение как паренхимы, так и протоковой системы железы. Высокая частота сканирования позволяет обнаруживать очаговые изменения ПЖ размерами менее 5 мм, что недоступно другим методам медицинской визуализации [106, 190]. Другим, не менее важным преимуществом ЭУС, является получение динамического изображения [106].

Наибольшее распространение в мире, в том числе и в нашей стране, получили радиальносканирующие эхоэндоскопы, хотя в последние годы больший приоритет получают конвексные ЭУС-аппараты, позволяющие проводить интервенционные диагностические и терапевтические вмешательства [118]. Методика проведения стандартной эндосонографии панкреатобилиарной зоны, принятая в Японии, описана в 16 дополнительном номере журнала Digestive Endoscopy в 2004 году [195].

Нормальная поджелудочная железа имеет слегка негомогенную структуру. Негомогенность эхоструктуры паренхимы обусловлена так называемым «панкреатическим рисунком», который отражает тонкое строение паренхимы ПЖ и имеет вид чередующихся темных и светлых участков. Ацинарные структуры выглядят более темными, междольковые соединительно-ткан-

ные септы – более светлые по типу «соль с перцем». Как правило, ПЖ имеет гладкие контуры. Дорсальная ее часть обычно более эхогенная, чем вентральная и это хорошо видно при проведении ЭУС примерно у 45–75 % здоровых людей, в то время как при проведении КТ или обычного трансабдоминального УЗИ только у 25 % пациентов. Передне-задний размер ПЖ широко варьирует в зависимости от места измерения и конституциональных особенностей пациента [16, 106].

На протяжении всей железы, от головки до хвоста просматривается анэхогенная протоковая структура (Доплер-негативная), которая представляет собой главный панкреатический проток. Стенка протока чаще всего едва заметна и по эхогенности подобна структурам, окружающим поджелудочную железу. Боковые бранши могут быть видны в области головки железы. Однако Catalano [166] отмечает, что боковые бранши могут появляться с возрастом за счет атрофии паренхимы ПЖ и достигать соответственно 0,7, 0,5 и 0,4 мм в головке, теле и хвосте ПЖ. Размеры ГПП постепенно уменьшаются от головки к хвосту и в норме не превышают 3, 2 и 1 мм соответственно в головке, теле и хвосте поджелудочной железы. После 60 лет этот размер может увеличиваться на 1 мм в каждом сечении за счет атрофии. Ход протока в основном ровный, может быть умеренно извитым [106].

Достаточно проста диагностика тяжелых случаев хронического панкреатита, когда появляются кальцинаты и расширение протоков. Однако, трудности возникают у пациентов с начальными или умеренно выраженными формами хронического панкреатита, или при минимальных изменениях поджелудочной железы и характерном болевом синдроме, а также у пациентов с недавно перенесенным острым панкреатитом. В этих случаях необходимо дифференцировать ХП от злокачественного поражения ПЖ [85].

При хроническом панкреатите паренхима ПЖ может иметь изменённые эхографические характеристики, включающие неоднородную дольковую архитектуру, гиперэхогенные включения и гиперэхогенную стенку вирсунгова протока [95]. Wiersema et al. сообщают, что эти характеристики являются независимыми предикторами ХП. Однако подобные изменения могут быть характерны и для рака ПЖ [167].

Те же авторы путем логистического регрессионного анализа показали, что эндосонографическими критериями ХП являются семь признаков [167]:

- 1) эхогенные фокусы в пределах железы;
- 2) ограниченные области пониженной эхогенности в пределах ПЖ;
- 3) утолщение и повышение эхогенности стенки ГПП.

4. Усиление дольчатости структуры паренхимы ПЖ.
5. Кисты.
6. Нерегулярный контур ГПП.
7. Расширение ГПП.

Небольшие панкреатические опухоли (менее 20 мм в диаметре), хорошо визуализируются на ЭУС. Обычно они являются гипоэхогенными и однородными, с округлой формой и четкими контурами, хорошо отличимыми от окружающей паренхимы. Большие новообразования обычно выглядят как гипоэхогенный, слегка неоднородный очаг неправильной формы, с неровными контурами, иногда имеющий кистозные изменения [105, 217]. По данным Фокенса и Хьюза в неопластическом очаге теряется «панкреатический рисунок» нормальной паренхимы ПЖ. Дополнительными диагностическими критериями могут служить асимметричность ПЖ, расширение панкреатического и желчевыводящего протоков выше образования [106].

Определение истинных размеров опухоли иногда бывает затруднено из-за наличия вокруг неё гипоэхогенного неоднородного изменения паренхимы и окружающих тканей, представляющих воспалительные изменения, фиброз и отек [16, 43]. Инвазия опухоли в окружающие перипанкреатические сосуды – один из наиболее важных факторов, определяющий её резектабельность. ЭУС-критерии, которые надежно предсказывают нерезектабельность опухоли у пациентов, больных раком ПЖ многие исследователи [88, 194] определяют одинаково как:

- 1) опухоль в просвете сосуда;
- 2) нерегулярный контур сосуда с отсутствием сосудисто-паренхиматозной гиперэхогенной границы;
- 3) перипанкреатические венозные коллатерали в области опухолевой массы, которая обтурирует крупные венозные структуры. Наличие гиперэхогенной границы сосудов объясняется наличием структур самой сосудистой стенки и периваскулярной жировой прослойки. Этот признак более характерен для артерий.

Brugge et al. [202] в своем исследовании использовали следующие четыре критерия, чтобы предсказать инвазию в ВВ, СВ и ВБВ: 1) Неровная венозная стенка, 2) Отсутствие гиперэхогенной границы между веней и опухолью. 3) Близость опухолевой массы к вене (в пределах 3 мм) 4). Максимальный размер опухоли более 25 мм. В этом исследовании Brugge et al. показали значительно более низкую чувствительность ЭУС в обнаружении инвазии в ВБВ: 60 % для ВВ, 67 % для СВ и 17 % для ВБВ. Подобные же данные приводит Rosch [88], указывая на то, что эндосонографическая

визуализация была возможна для ВВ и области портального слияния в 98 %, для СВ в 88 %, и лишь в 4 % для ВБВ на всем протяжении.

Yasuda et al. [198] изучали предложенный ими критерий для инвазии: грубо обранный сосуд с компрессией (called rough-edged vessel with compression), что можно перевести как «муфтообразный охват сосуда с компрессией». Чувствительность критерия для инвазии в ВВ и СВ была 93 % и 64 % соответственно.

Протяженность соприкосновения (прилегания) опухоли и сосуда также может служить критерием в определении резектабельности. Snady [84] показал, что протяженность соприкосновения опухоли и сосуда более, чем 3 см — ещё один критерий нерезектабельности. Использование ЭУС для оценки сосудистой инвазии в артерии более трудно, чем для венозных сосудов [52, 88]. Это связано с тем, что артерии имеют меньший калибр и следуют более извилистым курсом, что затрудняет их визуализацию на всем протяжении. Кроме того, при больших опухолях головки ПЖ бывает трудно обнаружить ВБА из-за отодвигания её опухолью.

Snady [84] предположил, что сдвиг в направлении сосуда и изменение его калибра может расцениваться как признак его вовлечения в опухолевый процесс. Сложность определения сосудистой инвазии на ЭУС может быть связана с явлениями панкреатита: за инвазию можно принять сдавление сосуда изменёнными воспаленными тканями, особенно если это сдавление сопровождается тромбозом вен [106, 126].

Обнаружение метастатически изменённых лимфатических узлов (ЛУ) повышает уверенность в диагнозе

опухолевого поражения ПЖ. Хотя чувствительность ЭУС в обнаружении регионарных ЛУ довольно велика, иногда очень трудно определить: является лимфаденопатия воспалительной или злокачественной. Были предложены отличительные ультразвуковые признаки, отличающие метастатически изменённые ЛУ [90, 91].

- 1) Изоэхогенность или пониженная эхогенность и гомогенная, однородная структура.
- 2) Четкие контуры.
- 3) Округлая форма.
- 4) Размер более 1 см.

По наблюдениям Catalano et al. [90], при наличии всех четырёх признаков лимфоузла был метастатическим во всех случаях, однако, и при отсутствии всех этих признаков метастазы обнаружены в 20 % наблюдений. По данным Bhutani et al. [47] при сочетании вышеописанных признаков метастатический характер поражения имеют до 80 % обнаруженных ЛУ, но существенное количество ЛУ не имеют этих признаков, и всё же являются злокачественными. Кроме того, эти критерии не стандартизированы, и описание их может варьировать даже у опытных эндосонографистов. Ложноотрицательный диагноз может быть при расположении злокачественных ЛУ вне зоны достижимости ЭУС (свыше 4–5 см от датчика) [46].

Таблица 2. Операционные характеристики обнаружения лимфатических узлов на ЭУС

	Точность (%)	Число пациентов	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
Rosch et al. [194] (1992)	40	72	–	–	82	61
Tio et al. [193] (1996)	52	69	92	26	–	–
Akahoshi et al. [77] (1998)	32	50	28	79	56	46
Ahmad et al. [92] (2000)	89	54	–	–	–	–
Rivadeneira et al. [64] (2003)	44	84	61	100	–	–
Soriano et al. [161] (2004)	62	65	36	87	67	65
Ramsay et al. [111] (2004)	22	69	43	89	–	–

Таблица 1. Операционные характеристики обнаружения инвазии рака поджелудочной железы в сосуды на ЭУС

	Точность (%)	Число пациентов	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
Gress et al. [178] (1999)	75	93	91	96	94	93
Buscail et al. [177] (1999)	32	88	67	100	100	83
Soriano et al. [161] (2004)	62	76	42	97	89	74
Ramsay et al. [111] (2004)	19	68	56	89	–	–

Нередко опухоль развивается на фоне предшествующего панкреатита или же развитие рака приводит к вторичному изменению окружающей паренхимы [80, 106, 190]. Это вызывает дополнительные трудности, искажая характерную эндосонографическую картину и изменяя клиническое течение заболевания. Для псевдотуморозного очагового панкреатита более характерен однородной очаг пониженной эхогенности округлой формы, с четкими границами [217]. По данным J.C. Ardengh et al. [87] очаговые изменения при панкреатите бывают более эхогенными, более однородными, чем при раке. Паренхима ПЖ значимо чаще имеет лобулярное или дольковое строение с повышенной эхогенности септами, с четкими контурами. Рак ПЖ визуализировался как неоднородная гипоехогенная масса с неотчетливыми контурами. При раке ПЖ, развившемся на фоне ХП значимо чаще выявляются кальцинаты.

M. Barthet и соавторы указывают, что изменение диффузного характера местоположения кальцинатов в паренхиме ПЖ при хроническом калькулезном панкреатите являются признаком, подозрительным в отношении развития рака ПЖ [86]. В этом случае опухоль может оттеснять кальцинаты к периферии очагового образования или происходит их перегруппировка со смещением к центру.

В последние годы появились сообщения о использовании УЗИ-контрастных веществ при эндосонографии [68, 69, 176]. Современные электронные радиальнонаправляющие эхоэндоскопы обладают возможностями доплеровского сканирования, с помощью которого более четко дифференцируются опухолевые ткани на фоне паренхимы ПЖ, поскольку они гиповаскулярны. Очаговые воспалительные изменения при ХП, наоборот, кровоснабжены лучше, чем окружающая паренхима, поэтому выглядят Допплер-позитивными [87].

Существующие ныне эхоэндоскопы с конвексными или секторально-сканирующими датчиками позволяют получить цитологический материал непосредственно из очагового образования ПЖ для патоморфологического исследования методом тонкоигольной пункции под ЭУС-контролем (EUS-guided fine needle aspiration (FNA)) [46, 106, 190]. Метод EUS-FNA предполагает проведение аспирационной иглы через стенку желудка или ДПК к очаговому образованию для пункции и последующей аспирации клеток непосредственно из очага поражения под контролем эхоэндоскопа. Специфичность EUS-FNA приближается к 100 %, но чувствительность составляет около 85 % за счет низкой прогностической значимости отрицательного результата, т.е. отрицательный результат не полностью исключает диагноз рака ПЖ. Показано, что максимальная диагностическая точность этого метода достигается в присутствии цитолога, интерпретирующего ре-

зультаты исследования в момент его проведения. Кроме того, EUS-FNA позволяет получить цитологический материал асцитической жидкости, лимфатических узлов и метастатических поражений печени, трудно доступных для пункции под контролем УЗИ и КТ. Поскольку EUS-FNA потенциально грозит осложнениями от 0,5 до 2,5 % (кровотечение, перфорация органа, инфекционные осложнения, панкреатит), эта методика должна проводиться специально подготовленным врачом [39, 89, 106].

Одно из главных преимуществ EUS-FNA при раке ПЖ – значительно меньший риск метастазирования опухоли по ходу иглы. Micames et al. (2003) сообщили лишь о 2,2 % случаев канцероматоза брюшины, развившегося после EUS-FNA, против 16,3 % случаев перитонеального метастазирования после пункции опухоли ПЖ под КТ-контролем [129]. Кроме того, с помощью EUS-FNA возможна более точная пункция для гораздо меньших размеров поражения, чем для пункций под контролем УЗИ и КТ, а ДПК и клетчатка её, через которую чаще всего проводятся EUS-FNA, и в которых возможно развитие имплантационного метастазов, удаляются при радикальных вмешательствах. Поэтому для получения клеточного материала в случае большой неоперабельной опухоли ПЖ может использоваться любая методика, а небольшие, потенциально операбельные интрапанкреатические массы, которые часто имеют широкий дифференциальный диагноз, должны быть оценены с помощью EUS-FNA [50, 62].

Большие перспективы при неоперабельном раке ПЖ открываются перед использованием EUS-FNA в паллиативных целях. Панкреатический рак имеет склонность к перинеуральному росту, что приводит к выраженному болевому синдрому [149]. Кроме того, увеличение внутрипротокового давления, образование язв, растяжение капсулы ПЖ, метастазирование в лимфоузлы чревного ствола – область чревного сплетения значительно увеличивает боль [55]. В литературе в настоящее время изложено большое количество исследований, освещающих методику и результаты блокады и нейролизиса чревного сплетения под контролем ЭУС [48, 127]. Gunaratnam et al. сообщают результаты проспективного исследования 58 пациентов с неоперабельным раком ПЖ [34]. Нейролизис посредством ЭУС обеспечил избавление от боли 78 % пациентов до 24 недель, независимо от дозы анальгетиков и проведения адыювантной терапии.

Есть сообщения о проведении локальной противоопухолевой терапии при раке ПЖ посредством пункционного ЭУС методом введения в опухолевый очаг аллогенной смешанной культуры цитотоксических Т-лимфоцитов (цитоимпланта) [98, 121, 151] и генной терапии с помощью модифицированных вирусов

(ONYX-015, TNFerade) [31, 181, 201]. Разрабатываются методы локальной (EUS-FNA-ассистированной) абляционной радиочастотной и фотодинамической терапии [93, 94, 155, 187].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ И ВЫБОРА ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Длительность бессимптомного периода течения рака ПЖ, сложность интрузивного обнаружения на ранней стадии, тенденция к мультицентрическому опухолевому росту в пределах органа, склонность к раннему отдаленному метастазированию вследствие высокой степени агрессивности опухоли (гематогенное, лимфогенное, перинеуральное метастазирование), а также гиповаскулярность аденокарциномы ПЖ, на фоне которой выявляется повышенная резистентность к химиотерапии – все эти факторы обуславливают чрезвычайную сложность лечения аденокарциномы ПЖ. В результате вышеизложенных особенностей на сегодняшний день аденокарцинома ПЖ представляется фатальным, неизлечимым заболеванием: более 95 % больных раком ПЖ от него же и умирают [180]. В сущности, приходится считать, что от прогрессирования умирают почти все больные этой формой рака, за исключением тех, кто, не доживая до него, гибнет вследствие иных причин. С учетом биологических особенностей протоковой аденокарциномы ПЖ, G. Barugola, M. Falconi et al. [197] предлагают с самого начала рассматривать рак ПЖ как системную болезнь. Единственную надежду на увеличение выживаемости при этом заболевании несет радикальная (в случае операбельной опухоли) или паллиативная хирургия в совокупности с различными видами неоадъювантной и (или) адъювантной лучевой и химиотерапией. В исследовании J. Krysa et al., включающем 140 пациентов [143], медиана выживаемости для паллиативных шунтирующих операций была 5 месяцев (0,1–20 месяцев), 3 (0,1–30 месяцев) месяца при консервативной терапии и 5 месяцев (1–30 месяцев) для пациентов, проходящих паллиативную химиотерапию. Ранняя послеоперационная летальность после операции Whipple была 4 % со срединной выживаемостью 13 месяцев (5–66 месяцев); при этом, если отсутствовала опухолевая ткань по краю резекции и не было метастазов в лимфоузлы, медиана выживаемости составила 31 месяц.

Хирургическое лечение больных экзокринным раком головки ПЖ основано на применении следующих хирургических операций: стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция [12, 20]. При

локализации рака в теле или хвосте ПЖ применяется корпорокаудальная или субтотальная резекция ПЖ [12]. В случае неоперабельной ситуации (при широком местном распространении опухоли с инвазией в магистральные сосуды, при отдаленных метастазах, общем тяжелом состоянии пациента), сопровождающейся механической желтухой применяют паллиативные вмешательства, направленные на ликвидацию билиарной гипертензии, холангита и детоксикацию [7]. В настоящее время арсенал оперативных методов коррекции механической желтухи достаточно велик и включает в себя: эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с эндоскопической папиллосфинктеротомией, стентированием холедоха и назобилиарным дренированием; чрескожную чреспеченочную холангиографию с чрескожным чреспеченочным дренированием желчных протоков; различные варианты эндопротезирования желчных протоков; холецистостомию под контролем УЗИ, КТ или лапароскопа; интраоперационные методы декомпрессии желчных протоков при проведении паллиативных и радикальных операций. В случае механической желтухи при операбельном раке ПЖ продолжается дискуссия о необходимости дренирования желчных путей. Имеется мнение об отсутствии влияния дооперационного дренирования желчных путей на течение послеоперационного периода и отдаленные результаты [82, 157, 158]. В противоположность этому, ряд авторов [45, 82, 141] на большом количестве материала (каждый коллектив имеет от 140 до 560 панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу рака различной локализации с механической желтухой) убедительно доказывают, что дооперационное дренирование желчных протоков значительно повышает риск послеоперационных гнойно-септических осложнений. На другие послеоперационные осложнения, такие как послеоперационные кровотечения и несостоятельность анастомозов, процедура не оказывает ни положительного, ни отрицательного влияния. Интересно отметить, практически все авторы показывают, что аппаратные предоперационные манипуляции, такие как ЭРХПГ, чрескожная чреспеченочная холангиография, в отличие от дренажей, не влияют на количество послеоперационных осложнений.

Среди наиболее обсуждаемых вопросов радикального лечения панкреатического рака в настоящее время можно отчетливо выделить два направления – выбор объема диссекции окружающих тканей и поиск эффективных комбинированных методов лечения.

В литературе встречаются очень хорошие показатели выживаемости после стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции. Н. Опоуата et al. приводит следующие цифры 5-летней выживаемости: 16,6 % – среди всех больных после стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции и 41 % при размере опухоли до 2 см [207]. По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

РАМН [20] после такой операции 1-летняя выживаемость составила $42 \pm 7\%$, 2-летняя – $23 \pm 7\%$, 3-летней выживаемости нет, максимальная продолжительность жизни – 31 мес, медиана – 7 мес. Прогностически значимыми факторами оказались:

- 1) степень дифференцировки опухоли;
- 2) инвазия передней капсулы ПЖ;
- 3) ретроперитонеальная внеорганный инвазия;
- 4) инвазия ВВБ и ВВ.

Резекция инфильтрированной ВВБ и ВВ не увеличивала продолжительность жизни по сравнению с больными, у которых резекция инфильтрированных сосудов при выполнении стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции не производилась. Объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии не влияли на показатели отдаленной выживаемости. Не выявлено достоверного различия в показателях выживаемости между группами больных с подтвержденными метастазами в регионарных ЛУ и без выявленных метастазов.

Радикальная гастропанкреатодуоденальная резекция была предложена J.G. Fortner в 1973 с целью повышения резектабельности и выживаемости для пациентов с раком ПЖ [100]. В 1996 году J.G. Fortner опубликовал отдаленные результаты 56 радикальных гастропанкреатодуоденальных резекций при раке ПЖ. Самым сильным фактором прогноза был первичный размер опухоли. Средний размер опухоли был 3,9 (1–7) см. 85 % пациентов имели перипанкреальную инвазию опухоли и 58 % метастазы в региональные ЛУ. Пятилетняя выживаемость составила 33 % для пациентов с опухолью 2,5 см или меньше в диаметре ($n = 12$) и 12 % для пациентов с опухолями большего размера ($n = 39$). Ни один пациент с опухолью больше 5 см не пережил 5 лет. Послеоперационная летальность была 5,3 %. Наиболее частыми осложнениями были инфекция, желудочно-кишечное кровотечение и гастростаз [209]. Проспективное, рандомизированное исследование результатов радикальной панкреатодуоденэктомии с и без расширенной забрюшинной лимодиссекции выполнено в больнице Дж. Хопкинса (Балтимор, США) в 1996 году. В 2002 году был подведен итог: значимых различий трех и пятилетней выживаемости при сравниваемых операциях нет [146]. Авторы предложили отказаться от попыток улучшения выживаемости при периапулярных опухолях за счет расширения объема хирургического вмешательства. Исследование B. Schniewind et al. показало отсутствие разницы отдаленного выживания после стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции против пилоросохраняющей гастропанкреатодуоденальной резекции и расширенной лимфаденэктомии против региональной лим-

фаденэктомии. Полная 5-летняя выживаемость составила 18 % для всех пациентов и 21 % для пациентов с подтвержденным отсутствием опухолевой ткани по краю резекции. Качество жизни страдало в течение 3–6 месяцев после операции и затем восстанавливалось к дооперационному уровню. Однако пациенты, которым была проведена расширенная лимфаденэктомия, в большей степени страдали от некорректируемой диареи и болевого синдрома, связанных со скелетированием ветвей ВБА. [168].

Ряд исследований показывает, что важным критерием прогноза выживаемости является наличие или отсутствие метастатически измененных лимфоузлов [49, 96, 163, 185, 188]. При метастазах в ЛУ 5-летняя выживаемость составляла 8 % после резекции по сравнению с 40 % у тех, кто не имел отдаленных метастазов. Однако, число ЛУ, собранных в течение панкреатической резекции не имеет никакого влияния на выживаемость [211].

Более длительную выживаемость после резецирующих операций определяет более высокая степень дифференцировки аденокарциномы ПЖ [97, 128, 171, 196].

Размеры опухоли и прорастание ею серозной оболочки также являются прогностическими факторами для послеоперационного рецидивирования. [41] Размер опухоли больше чем 15–20 мм может определять низкую выживаемость и раннюю смертность [128, 170]. Однако и небольшие опухоли (меньше чем 20 мм в диаметре), могут давать перитонеальные и внутрипеченочные метастазы [140].

В исследовании T.A. Sohn et al., включающем 616 резекций ПЖ при раке ПЖ [174], отражены факторы, влияющие на выживаемость. Из 616 пациентов 526 (85 %) выполнена стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция, 52 (9 %) выполнена дистальная резекция и 38 (6 %) – тотальная панкреатэктомия при значительном распространении опухоли. Полная операционная и послеоперационная смертность составила 2,3 %, хотя послеоперационные осложнения возникли у 30 % оперированных. Продолжительность госпитализации после операции составила 11 дней. Однолетняя выживаемость составила 63 %, пятилетняя – 17 %, со средним выживанием 17 месяцев. Определенные многофакторным анализом показатели, определяющие более длительную выживаемость, были: отсутствие опухолевой ткани по краю резекции ($P=0,0004$), диаметр опухоли меньше чем 3 см ($P=0,004$), кровопотеря меньше чем 750 мл ($P=0,02$), высокая или умеренная дифференцировка опухоли ($P=0,005$), и послеоперационная химиорadiотерапия ($P<0,0001$). Таким образом, законченность резекции и характеристики опухоли, включающие размер опухоли и степень дифференцировки – важные независи-

мые предикторы выживания. Адьювантная химио-радиотерапия оказалась самым сильным показателем, увеличивающим выживаемость вне зависимости от местоположения опухоли и наличия или отсутствия метастатически изменённых лимфоузлов.

Несмотря на отдельные сообщения о неэффективности химиолучевой терапии при раке ПЖ [119], большинство онкологов сходятся во мнении о полезности и необходимости адьювантной и неадьювантной химио-, лучевой и комбинированной терапии в лечении рака ПЖ [29, 35, 36, 103, 152, 154]. Однако, вопросов о месте этих методов в лечении рака ПЖ гораздо больше, чем ответов. Это связано с относительно низкой чувствительностью протоковой аденокарциномы к радиотерапии и химиотерапии.

При использовании только лучевых методов воздействия требуются очень высокие дозы (70 Gy и выше), при которых повреждаются и окружающие органы (кишечник, костный мозг, печень, почки) [59, 81]. Интраоперационная лучевая терапия (IORT) с быстрыми электронами представляет возможность подвести сравнительно высокие дозы облучения 25–40 Gy непосредственно к опухоли или к ложу опухоли, при защите смежных органов от облучения, что помогает контролировать локальную опухолевую прогрессию и уменьшает боль. Однако, изолированное применение радиотерапии не увеличивает выживаемость больных, которые погибают от развития метастазов [114, 189].

В качестве средства системной химиотерапии длительное время применялась схема введения 5-фторурацила, как изолированно, так и в комбинации с лучевой терапией. [59, 164, 205]. Более агрессивные комбинированные схемы терапии типа FAM (5-FU, adriamycin/doxorubicin, mitomycin C), SMF (streptozotocin, mitomycin C, 5-FU), или Mallinson режим (5-FU, cyclophosphamide, methotrexat, и vincristin) с увеличенной токсичностью, не приводили к увеличению выживаемости [33, 61]. Даже более новые препараты типа paclitaxel, docetaxel, irinotecan, topotecan или oxaliplatin, не были эффективными в лечении рака ПЖ [60].

Едва ли не единственным препаратом, эффективность которого доказана в лечении рака ПЖ, в настоящее время признан гемцитабин [58]. Препреклинические данные свидетельствуют, что гемцитабин действует как эффективное лучевое средство сенсибилизирования, что позволило включить его в схемы радиохимиотерапии [169, 200]. Добавление второго цитотоксического средства или других лекарств к гемцитабину не улучшало эффективность лечения по сравнению с лечением одним гемцитабином [29, 32, 63, 103, 115, 153, 154]. Метаанализ показал, что добавление 5-фторурацила, цисплатины к гемцитабину может улучшать 1-летнюю выживаемость на 4 % [73]. С другой стороны, показано,

что режим PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, и gemcitabine) был и клинически и статистически более эффективным чем единственное средство gemcitabine [104]. Превосходство режима PEFG определялось большей частотой ответа (38,5 % против 8,5 %), длительностью стабилизации опухоли (5,4 против 3,3 месяцев), клиническим эффектом (65 % против 25 %) и увеличением 1-летнего выживания (38,5 % против 21,3 %). Для уменьшения общей токсичности химиопрепаратов предложено проводить суперселективную внутриартериальную инфузию опухоли или опухолевого ложа [23, 172]. Интересной модификацией внутриартериальной инфузии является масляная химиоэмболизация, обнадёживающих результатах которой сообщил А.В. Павловский в 2004 году [18].

До настоящего времени идет поиск наиболее эффективных препаратов при раке ПЖ, дозировок и схем их введения, сочетания с лучевой терапией. Не решено до конца, кому (в какой стадии, при каком гистотипе) и когда (до операции, во время операции, после операции) необходимо назначать такую терапию. Очень важным является вопрос – как определить наиболее чувствительных к лечению пациентов [57, 173].

Таким образом, диагностика очаговых поражений ПЖ и лечение рака ПЖ до сегодняшнего дня остается не решенной до конца проблемой, что связано с топографическими, генетическими, патоморфологическими, клиническими особенностями опухоли. «Золотым стандартом» диагностики очаговых поражений поджелудочной железы является комплекс диагностических методов, главным из которых на сегодняшний день является эндосонография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 141–145.
2. Базин И.С. Современные подходы к терапии рака поджелудочной железы / И.С. Базин, А.М. Гарин // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 6. – С. 488–494.
3. Блохин Н.Н. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков / Н.Н. Блохин, А.Б. Итин, А.А. Клименков. – М., 1982. – 352 с.
4. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний ПЖ / П.В. Власов, П.М. Котляров // Вестн. рентгенол. – 1995. – № 5. – С. 513.
5. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христин. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
6. Данилов М.В. Хирургия поджелудочной железы / М.В. Данилов, В.Д. Федоров. – М.: Медицина, 1995. – 512 с.
7. Земляной В.П. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза / В.П. Земляной, С.Л. Непомнящая, А.К. Рыбкин // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 85–93.
8. Ильичева Е.А. Морфофункциональное обоснование хирургической тактики при новообразованиях поджелудочной железы

- и хроническом панкреатите: дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Ильичева. – Иркутск, 2004. – 344 с.
9. Калинин А.В. Рак поджелудочной железы / А.В. Калинин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1999. – № 1. – С. 78–83.
 10. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / Л.К. Соколов, О.Н. Минушкин, В.М. Саврасов, С.К. Терновой. – М., 1987. – 276 с.
 11. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б.И. Долгушин [и др.] // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 77–84.
 12. Кубышкин В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 386 с.
 13. Маады А.С. Обоснование применения эндоскопических способов дренирования желчных путей при злокачественных новообразованиях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Маады. – М., 2002. – 24 с.
 14. Малярчук В.И. Билиопанкреатодуоденальный рак: монография / В.И. Малярчук, А.Е. Климов, Ю.Ф. Пауткин. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – 444 с.
 15. Медикаментозные и эндоскопические методы лечения хронического панкреатита / J.M. Lohr // Креон: Сателлит. симпозиум. «Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Оптимальный путь коррекции». – М., 1998. – С. 3–6.
 16. Орлов С.Ю. Эндоскопическая ультрасонография при заболеваниях поджелудочной железы: пособие для врачей / С.Ю. Орлов, Е.Д. Федоров. – М.: РГМУ, 2000. – С. 48.
 17. Основные показатели работы лечебно-профилактических учреждений Иркутской области за 2005 год. – Иркутск, 2006. – С. 95.
 18. Павловский А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке / А.В. Павловский // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 108.
 19. Патютко Ю.И. Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1997. – № 5. – С. 67–72.
 20. Патютко Ю.И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 94–107.
 21. Роль и перспективы тотальной панкреатэктомии в лечении рака поджелудочной железы / В.А. Тарасов, Е.С. Побегалов, В.В. Ставровицкий, М.Б. Блюм // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 124–132.
 22. Стандарты диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения: приказ М-ва здравоохранения РФ № 125 от 17 апр. 1998 г.
 23. Таразов П.Г. Регионарная химиотерапия при раке поджелудочной железы / П.Г. Таразов // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 139–144.
 24. Хазанов А.И. Причины смерти и смертность при заболеваниях органов пищеварения в Российской Федерации и европейских странах / А.И. Хазанов, Е.А. Джанашия, Н.Н. Некрасова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1996. – № 1. – С. 14–19.
 25. Хронический панкреатит, его течение и исходы / А.И. Хазанов, А.П. Васильев, В.Н. Спасивцев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1999. – № 4. – С. 24–30.
 26. Шелагуров А.А. Болезни поджелудочной железы / А.А. Шелагуров. – М.: Медицина, 1970. – С. 546.
 27. Шехтер Ю.И. Результаты диагностических и лечебных пункций ряда внутренних органов под контролем КТ / Ю.И. Шехтер, А.Л. Юдин // Вестн. рентгенол. – 1990. – № 5/6. – С. 20–24.
 28. Энциклопедия клинической онкологии: основные средства и методы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Под ред. М.И. Давыдова. – М., 2004. – 1456 с.
 29. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer / S.R. Bramhall, J. Schulz, J. Nemunaitis [et al.] // Br. J. Cancer. – 2002. – N 87. – P. 161–167.
 30. A new method of intraoperative cytodiagnosis for more precisely locating the occult neoplasms of the pancreas / O. Ishikawa, S. Imaoka, H. Ohigashi [et al.] // Surgery. – 1992. – N 111. – P. 294–300.
 31. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma / J.R. Hecht, R. Bedford, J.L. Abbruzzese [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 555–561.
 32. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer / H. Oettle, D. Richards, R.K. Ramanathan [et al.] // Ann Oncol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1639–1645.
 33. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin / S. Cullinan, C.G. Moertel, H.S. Wieand [et al.] // Cancer. – 1990. – N 65. – P. 2207–2212.
 34. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain / N.T. Gunaratnam, A.V. Sarma, I.D. Norton, M.J. Wiersema // Gastrointest Endosc. – 2001. – N 54. – P. 316–324.
 35. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer / P. Neuhaus, H. Oettle, S. Post [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – N 23, 16S. – P. 4013.
 36. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer / J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – N 350. – P. 1200–1210.
 37. A study of 122 cases of pancreatic cancer diagnosed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) / Y.M. Moon, W.A. Kim, S.T. Shin [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 1986. – N 1. – P. 131–139.
 38. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis / B.M. Karlson, A. Ekbom, P.G. Lindgren // Radiology. – 1999. – N 213. – P. 107–111.
 39. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: Frequency and clinical significance / Aboud Affi, Enrique Vazquez-Sequeiros, Ian D. Norton [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2001. – Vol. 53, N 2. – P. 57–68.
 40. Adenocarcinoma of the pancreatic duct: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T / A.D. Vellet, W. Romano, D.B. Bach [et al.] // Radiology. – 1992. – N 183. – P. 87–95.
 41. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging / M. Kayahara, T. Nagakawa, K. Ueno [et al.] // Cancer. – 1993. – N 72. – P. 2118–2123.
 42. Anderson M. CT of pancreatitis / M. Anderson, J. Mc Gahan // The Radiologist. – 1994. – Vol. 1. – P. 275–283.

43. Arcidiacono P.G. Endoscopic ultrasonography: impact in diagnosis, staging and management of pancreatic tumors. An overview / P.G. Arcidiacono, S. Carrara // *J. Pancreas (Online)*. – 2004. – N 5, 4. – P. 247–252.
44. Aspects of percutaneous fineneedle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic carcinoma / S. Linder, M. Blasjo, P. Sundelin [et al.] // *Am J. Surg.* – 1997. – N 3, Vol. 174. – P. 30–36.
45. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy / S.P. Povoski, M.S. Karpeh, K.C. Conlon [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230, N 2. – P. 131–142.
46. Bhutani Manoop, S. Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. Indications, limitations, and the future / S. Bhutani Manoop // *Gastroenterology clinics*. – 1999. – Vol. 28, N 3. – P. 113–125
47. Bhutani M.S. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration for diagnosis of malignant lymph nodes invasion / M.S. Bhutani, R.H. Hawes, B.J. Hoffman // *Gastrointest Endosc.* – 1997. – N 45. – P. 474–479.
48. Bhutani, M.S. Interventional Endoscopic Ultrasonography / M.S. Bhutani // *Endoscopy*. – 2000. – N 32. – P. 62–71.
49. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy / J.E. Jr Gervasoni, C. Taneja, M.A. Chung, B. Cady // *Surg. Clin. North Am.* – 2000. – N 80. – P. 1631–1673.
50. Bolender, R.P. Stereological analysis of guinea pig pancreas. I. Analytical model and quantitative description of non-stimulated pancreatic exocrine cells / R.P. Bolender // *J. Cell. Biol.* – 1974. – N 61. – P. 269–287.
51. Brugge W.R. Pancreatic fine needle aspiration: To do or not to do? / R.W. Brugge // *J. Pancreas (Online)*. – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 282–288.
52. Brugge W.R. Pancreatic cancer staging. Endoscopic sonography criteria for vascular invasion / W.R. Brugge // *Gastrointest. Clin. N. Am.* – 1995. – Vol. 5, N 4. – P. 741–753.
53. Brush cytology for pancreatic carcinoma: an analysis of factors influencing results / D.E. McGuire, R.P. Venu, R.D. Brown [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1996. – N 44. – P. 300–304.
54. Camp E.R. Whipple resections for periampullary and pancreatic lesions / E.R. Camp, S.B. Vogel [et al.] // *Am. Surg.* – 2004. – Vol. 70, N 1. – P. 610.
55. Caraceni A Pain management in patients with pancreatic carcinoma / A. Caraceni, R.K. Portenoy // *Cancer*. – 1996. – N 78, Suppl. 3. – P. 639–653.
56. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography / T.G. John, J.D. Greig, D.C. Carter, O.J. Garden // *Ann. Surg.* – 1995. – N 221. – P. 156–164.
57. Chemoradiation for ductal pancreatic carcinoma: principles of combining chemotherapy with radiation, definition of target volume and radiation dose / R. Wilkowski, M. Thoma, H. Weingandt [et al.] // *J. Pancreas (Online)*. – 2005. – Vol. 6, N 2. – P. 216–230.
58. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma / K. Palmer, M. Kerr, G. Knowles [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – N 81. – P. 882–885.
59. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer / C.G. Moertel, D.S. Jr Childs, R.J. Reitemeier [et al.] // *Lancet*. – 1969. – Vol. 2. – P. 865–867.
60. Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma / A.G. Kamthan, J.C. Morris, J. Dalton [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2920–2927.
61. Combined modality therapy increasing local control of pancreatic cancer / H.W. Bruckner, S. Kalnicki, J. Dalton [et al.] // *Cancer Invest.* – 1993. – N 11. – P. 241–246.
62. Comparison of EUS?TNB and EUS?FNA in EUS?Guided Puncture of Pancreatic Tumors / T. Itoi, F. Itokawa, A. Sofuni [et al.] // *Endoscopy*. – 2005. – Vol. 37. – P. 362–366.
63. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. / M.J. Moore, J. Hamm, J. Dancey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3296–3302.
64. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies / D.E. Rivadeneira, M. Pochapin, S.R. Grobmyer [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 890–897.
65. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Analysis of 300 consecutive cases / D.S. Zimmon, D.B. Falkenstein, C. Riccobono, B. Aaron // *Gastroenterology*. – 1975. – N 69. – P. 303–309.
66. Computed tomography and laparoscopy in the assessment of the patient with pancreatic cancer / S.A. Andren, C.G. Lindberg, C. Lundstedt [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1998. – Vol. 186. – P. 35–40.
67. Conlon K.C. The value of laparoscopic staging in upper gastrointestinal malignancy / K.C. Conlon, E.A. Minnard // *Oncologist*. – 1997. – Vol. 2. – P. 10–17.
68. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer / M. Hocke, E. Schulze, P. Gottschalk [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 246–250.
69. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas / M. D'Onofrio, E. Martone, R. Malago [et al.] // *J. Pancreas (Online)*. – 2007. – Vol. 8. – P. 71–76.
70. Correlation of CT enhancement, tumor angiogenesis and pathologic grading of pancreatic carcinoma / Z.Q. Wang, J.S. Li, G.M. Lu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, N 9. – P. 2100–2104.
71. Cotton P.B. Cannulation of the papilla of Vater by endoscopy and retrograde cholangiopancreatography (ERCP) / P.B. Cotton // *Gut*. – 1972. – Vol. 13. – P. 1014–1025.
72. CT of the pancreas with a fat-density oral contrast regimen / V. Raptopoulos, A. Davidoff, A. Karellas [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1988. – Vol. 150. – P. 1303–1306.
73. Cumulative meta-analysis of randomized trials comparing gemcitabine-based chemotherapy versus gemcitabine alone in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer (PC) / E. Banu, S. Oudard, A. Banu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – N 23. – P. 4101.
74. Cuschieri A Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patient? / A. Cuschieri // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 14. – P. 41–44.
75. Davis J.L. Septic complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J.L. Davis, F.D. Milligan, J.L. Cameron // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1975. – Vol. 140. – P. 365–367.
76. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periampullary tumors / M. Shoup, P. Hodul, G.V. Aranha [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2000. – Vol. 179, N 6. – P. 453–456.
77. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound / K. Akahoshi, Y. Chijiwa, I. Nakano [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 1998. – N 71. – P. 492–496.
78. Diagnosis of pancreatic cancer by detecting telomerase activity in pancreatic juice: comparison with K-ras mutations / H. Uehara, A. Nakaizumi, M. Tatsuta [et al.] // *Vestn. Khir. Im. Grek.* – 1999. – Vol. 158, N 3. – P. 21–25.

79. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in carcinoma of the pancreas / N.H. Gilinsky, P.C. Bornman, A.H. Girdwood, I.N. Marks // *Br. J. Surg.* – 1986. – N 73. – P. 539–543.
80. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer / T.M. Van Gulik, T.M. Moojen, R. van Geenen [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 1999. – N 70, Vol. 2. – P. 217–222.
81. Dobelbower R.R. Jr. The radiotherapy of pancreatic cancer / Dobelbower R.R. Jr. // *Semin. Oncol.* – 1979. – Vol. 6. – P. 378–389.
82. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients / P.W. Pisters, W.A. Hudec, K.R. Hess [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 234, N 1. – P. 47–55.
83. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy / M.E. Martignoni, M. Wagner, L. Krdhenbshl [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 181, N 1. – P. 52–59.
84. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors / H. Snady, H. Bruckner, J. Siegel [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1994. – Vol. 40. – P. 326–333.
85. Endoscopic ultrasonography (EUS) and Fine-Needle Aspiration (FNA) Cytology for diagnosis of chronic pancreatitis / S. Holerbach, A. Klamann, T. Topalidis, W.H. Schmiegel // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33, N 10. – P. 824–831.
86. Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis / M. Barthet, I. Portal, J. Boujaoude [et al.] // *Endoscopy.* – 1996. – Vol. 28. – P. 487–491.
87. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer / J.C. Ardengh, C.V. Lopes, A.D. Campos [et al.] // *J. Pancreas (Online).* – 2007. – Vol. 8, N 4. – P. 413–421.
88. Endoscopic ultrasound criteria of vascular invasion in the staging of pancreatic head cancer: a blind re-evaluation of videotapes / T. Rosch, H.J. Dittler, K. Strobel [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – Vol. 52. – P. 469–477.
89. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications / M.A. Eloubeidi, V.K. Chen, I.A. Eltoun [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2663–2668.
90. Endosonographic features predictive of lymph nodes metastasis / M.F. Catalano, M.V. Sivak, T. Rice [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1994. – Vol. 40. – P. 442–446.
91. Enlarged lymph nodes: Malignant or not? / H. Grimm, K. Hamper, K.F. Binmoeller, N. Soehendra // *Endoscopy.* – 1992. – Vol. 24, Suppl 1. – P. 320.
92. EUS in preoperative staging of pancreatic cancer / N.A. Ahmad, J.D. Lewis, G.G. Ginsberg [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – N 52. – P. 463–468.
93. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study / H.H. Chan, N.S. Nishioka, M. Mino [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 95–99.
94. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model / S.N. Goldberg, S. Mallery, G.S. Gazelle, W.R. Brugge // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 50. – P. 392–401.
95. Evaluation of pancreatic disease by endoscopic ultrasonography / S.M. Tenner, P.A. Banks, M.J. Wiersema, J. van Dam // *American Journal of Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 1. – P. 92.
96. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas / G. Benassai, M. Mastroiili, G. Quarto [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 73. – P. 212–218.
97. Factors predicting recurrence after resection of pancreatic ductal carcinoma / K. Shibata, T. Matsumoto, K. Yada [et al.] // *Pancreas.* – 2005. – Vol. 31. – P. 69–73.
98. Fazel A. Interventional endoscopic ultrasound in pancreatic disease / A. Fazel, P. Draganov // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2004. – Vol. 6. – P. 104–110.
99. Fogel E.L. How to improve the accuracy of diagnosis of malignant biliary strictures / E.L. Fogel, S. Sherman // *Endoscopy.* – 1999. – Vol. 31. – P. 758–760.
100. Fortner J.G. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach / J.G. Fortner // *Surgery.* – 1973. – N 73. – P. 307–320.
101. Frank B.B. Clinical evaluation of Jaundice: a guideline of the patient care committee of the American Gastroenterological Association / B.B. Frank // *Jama.* – 1989. – N 262. – P. 3031–3034.
102. Freeny P.C. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography / P.C. Freeny, L.W. Traverso, J.A. Ryan // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165. – P. 600–606.
103. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial / C. Louvet, R. Labianca, P. Hammel [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3509–3516.
104. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial / M. Reni, S. Cordio, C. Milandri [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 369–376.
105. Habr F. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer / F. Habr, P. Akerman // *Frontiers in Bioscience.* – 2000. – Vol. 1, N 5. – P. 493–498.
106. Hawes R.H. Endosonography / R.H. Hawes, P. Fockens // Elsevier Inc. – 2006. – 329 p.
107. Helical computed tomography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreatic head carcinoma: usefulness for selecting surgical procedures and predicting the outcome / H. Furukawa, T. Kosuge, K. Mukai [et al.] // *Arch. Surg.* – 1998. – N 1, Vol. 133. – P. 61–65.
108. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis / G. Kluppel, G. Lingenthal, M. von Bylow, H.F. Kern // *Histopathology.* – 1985. – Vol. 9. – P. 841–856.
109. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas / G. Kluppel, E. Solcia, D.S. Longnecker [et al.] // Organization WH. Ed. International Histological Classification of Tumours; 2nd ed. – Berlin: Springer-Verlag, 1996.
110. Huntington D.K. Biliary tract dilatation in chronic pancreatitis: CT and sonographic findings / D.K. Huntington, M.C. Hill, W. Steinberg // *Radiology.* – 1989. – Vol. 172. – P. 47–50.
111. Identification and staging of pancreatic tumor using computed tomography, endoscopic ultrasound and magnafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging / D. Ramsay, M. Marschall, S. Song [et al.] // *Australas radiol.* – 2004. – Vol. 48. – P. 154–161.
112. Imaging of pancreatic neoplasms: comparison of MR and CT / E. Steiner, D.D. Stark, P.F. Hahn [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1989. – N 152. – P. 487–491.
113. Inflammatory mass in the head of the pancreas / H.G. Beger, W. Schlosser, B. Poch, F. Gansauge // *The Pancreas*; Eds. H.G. Beger, A.L. Warshaw, M.W. Bichler et al. – Oxford: Blackwell Science, 1998. – P. 757–760.
114. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer / A. Zerbi, V. Fossati, D. Parolini [et al.] // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 2930–2935.

115. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate / C.M. Rocha Lima, M.R. Green, R. Rotche [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3776–3783.
116. Ishida H. Peritoneoscopy and pancreas biopsy in the diagnosis of pancreatic diseases / H. Ishida // *Gastrointest Endosc.* – 1983. – Vol. 29. – P. 211–218.
117. Kalsen M.H. Pancreatic cancer-assessment of prognosis by clinical presentation / M.H. Kalsen, J.M. MacIntyre, J. Barkin // *Castr.* – 1983. – N 84. – P. 1202.
118. Kida M. Endoscopic ultrasonography in Japan: present status and standardization / M. Kida // *Digestive Endoscopy.* – 2002. – 14 Suppl. – P. 22–29.
119. Klinkenbijn J.H. Adjuvant radiotherapy and 5fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group / J.H. Klinkenbijn, J. Jeekel, T. Sahmoud // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230, N 6. – P. 776–782.
120. K-ras mutations in duodenal aspirate without secretin stimulation for screening of pancreatic and biliary tract carcinoma / H. Watanabe, A. Ha, Y.X. Hu [et al.] // *Eur. Radiol.* – 1999. – Vol. 9, N 8. – P. 1513–1522.
121. Krinsky M.L. EUS-guided investigational therapy for pancreatic cancer / M.L. Krinsky, K.F. Binmoeller // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – Vol. 52, 6 Suppl. – P. 35–38.
122. Kwon A.H. Preoperative laparoscopic examination using surgical manipulation and ultrasonography for pancreatic lesions / A.H. Kwon, H. Inui, Y. Kamiyama // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 34. – P. 464–468.
123. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of common bile duct: a case report and literature review / M.H. Zheng, B. Feng, A.G. Lu [et al.] // *Med. Scien. Monit.* – 2006. – Vol. 12, N 6. – P. 57–60.
124. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography for staging pancreatic cancer: critical appraisal / A. Pietrabissa, D. Caramella, G. Di Candio [et al.] // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23. – P. 998–1002.
125. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer / P.W. Pisters, J.E. Lee, J.N. Vauthey [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88. – P. 325–337.
126. Levy M.J. Chronic pancreatitis: Focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis / M.J. Levy, M.J. Wiersema, S.T. Chari // *Endoscopy.* – 2006. – Vol. 38, S 1. – P. 30–35.
127. Levy M.J. EUS-guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block / M.J. Levy, M.J. Wiersema // *Gastrointest Endosc.* – 2003. – Vol. 57. – P. 923–930.
128. Lim J.E. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients / J.E. Lim, M.W. Chien, C.C. Earle // *Ann. Surg.* – 2003. – N 237. – P. 74–85.
129. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA / C. Micames, P.S. Jowell, R. White [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2003. – Vol. 58. – P. 690–695.
130. Malcynski J.T. Severe Pancreatitis: Determinants of mortality in a tertiary referral center / J.T. Malcynski, I.C. Iwanow, K.W. Burchard // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131, N 3. – P. 242–246.
131. Manabe T. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas / T. Manabe, G. Ohshio, N. Baba [et al.] // *Cancer.* – 1989. – N 64. – P. 1132–1137.
132. «Massforming» pancreatitis masquerades as pancreatic carcinoma / K. Yamaguchi, K. Chijiwa, S. Saiki [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 1996. – Vol. 20, N 1. – P. 27–35.
133. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography / M. D'Onofrio, G. Zamboni, A. Tognolini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 4181–4184.
134. McFadden D.W. Cancer of the pancreas: radical resections supporting view / D.W. McFadden, H.A. Reber // *Adv. Surg.* – 1994. – N 27. – P. 257–272.
135. Menges M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions / M. Menges, M.M. Lerch, M. Zeitz // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – N 52. – P. 74–77.
136. Merchant N.B. Laparoscopic evaluation in pancreatic cancer / N.B. Merchant, K.C. Conlon // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 15. – P. 155–165.
137. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma / N.J. McNulty, I.R. Francis, J.F. Platt [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 220. – P. 971–1002.
138. Nagai H. Lymphatic and Local Spread of T1 and T2 Pancreatic cancer. A study of autopsy material / H. Nagai, A. Kuroda, Y. Morioka // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204. – P. 65–71.
139. Norton K.S. Body and distal pancreatectomy for metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature / K.S. Norton, G.B. Zibari // *J. La State Med Soc.* – 2004. – N 1. – P. 40–41.
140. Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies / C. Mao, D.R. Domenico, K. Kim [et al.] // *Arch. Surg.* – 1995. – N 130. – P. 125–134.
141. Outcome following pancreaticoduodenectomy in patients undergoing preoperative biliary drainage / S. Srivastava, S.S. Sikora, A. Kumar [et al.] // *Dig. Surg.* – 2001. – Vol. 18, N 5. – P. 381–387.
142. Pancreatectomies: Laparoscopic Approach / M. Del Chiaro, C. Croce, C. Moretto [et al.] // *J. Pancreas (Online).* – 2006. – Vol. 7, 5 Suppl. – P. 518–577.
143. Pancreatic cancer - is an aggressive approach justified? / J. Krysa, M. Miller, N. Kukreja, A. Steger // *Annals of The Royal College of Surgeons of England.* – 2005. – Vol. 87, N 3. – P. 163–166.
144. Pancreatic carcinoma. Diagnostic and prognostic implications of a normal pancreatogram / P.M. Hewitt, S.J. Beningfield, P.C. Bornman [et al.] // *Surg. Endosc.* – 1998. – Vol. 12. – P. 867–869.
145. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus Dynamic MR imaging / T. Ishikawa, H. Haradome, J. Hachiya [et al.] // *Radiology.* – 1997. – N 202. – P. 655–662.
146. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality / C.J. Yeo, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – N 236. – P. 355–366.
147. Pancreatitis and the risk of cancer / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – N 328. – P. 1433–1437.
148. Percutaneous biopsy of periarterial soft tissue cuffs in the diagnosis of pancreatic carcinoma / M.J. O'Connell, E.K. Paulson, T.A. Jaffe [et al.] // *Abdom. Imaging.* – 2004. – Vol. 29, N 1. – P. 1159.
149. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract / T. Nagakawa, K. Mori, T. Nakano [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1993. – N 80. – P. 619–621.
150. Perioperative staging and the Munster TNM classification in ampullary and pancreatic cancer / M. Clemens, J. Meyer, U. Sulkowski [et al.] // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1985. – Vol. 365, N 3. – P. 169–178.

151. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma / K.J. Chang, P.T. Nguyen, J.A. Thompson [et al.] // *Cancer*. – 2000. – N 88. – P. 1325–1335.
152. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer / C.J. McGinn, M.M. Zalupski, I. Shureiqi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 4202–4208.
153. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201) / E. Poplin, D.E. Levy, J. Berlin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, 18 S. – P. 4004.
154. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer / E. Van Cutsem, H. van de Velde, P. Karasek [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1430–1438.
155. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas / S.G. Bown, A.Z. Rogowska, D.E. Whitelaw [et al.] // *Gut*. – 2002. – N 50. – P. 549–557.
156. Prediction of resectability of pancreatic malignancy by computed tomography / M.J. McCarthy, J. Evans, G. Sagar [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 320–325.
157. Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients / T.M. Karsten, J.H. Allema, M. Reinders [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1996. – Vol. 162, N 11. – P. 881–888.
158. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice / E.C. Lai, F.P. Mok, S.T. Fan S.T. [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81, N 8. – P. 1195–1198.
159. Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach / D.L. Clarke, S.R. Thomson, T.E. Madiba, C. Sanyika // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – N 196. – P. 119–129.
160. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer / A.L. Warshaw, Z.Y. Gu, J. Wittenberg, A.C. Waltman // *Arch. Surg.* – 1990. – N 125. – P. 230–233.
161. Preoperative staging and tumor resectability of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography / F. Soriano, A. Castells, C. Ayuso [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – N 99. – P. 492–501.
162. Primordiagnostik und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms Wertigkeit und Aussagekraft von ERCP, Sonographic, Computertomographic und Angiographic / R. Klapdor, B. Grabbe, J. Hagemann [et al.] // *Munch. Med. Wschr.* – 1980. – Vol. 122, N 10. – P. 343–344.
163. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma / P. Magistrelli, A. Antinori, A. Crucitti [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2000. – N 74. – P. 36–40.
164. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma / Gastrointestinal Tumor Study Group // *Engl. J. Med.* – 1985. – N 312. – P. 1465–1472.
165. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography / B. Glasbrenner, M. Ardan, W. Boeck [et al.] // *Endoscopy*. – 1999. – N 31. – P. 712–717.
166. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in diagnostic of chronic pancreatitis / M.F. Catalano, S. Lahoti, J.E. Geenen [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1998. – N 48. – P. 11–17.
167. Prospective evaluation of EUS compared to ERCP and secretin stimulated pure pancreatic juice in the diagnosis of early chronic pancreatitis / M. Wiersema, R. Hawes, G. Lehman [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1992. – N 38. – P. 265.
168. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head / B. Schniewind, B. Bestmann, D. Henne-Bruns [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2006. – P. 16.
169. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine / T.S. Lawrence, E.Y. Chang, T.M. Hahn [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – N 34. – P. 867–872.
170. Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma / K. Shimada, Y. Sakamoto, T. Sano [et al.] // *Pancreas*. – 2006. – N 33. – P. 233–239.
171. Recurrent disease after microscopically radical (R0) resection of periampullary adenocarcinoma in patients without adjuvant therapy / S.M. De Castro, K.F. Kuhlmann, N.T. van Heek [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2004. – Vol. 8. – P. 775–784.
172. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer – is it relevant? / M. Lorenz, S. Heinrich, E. Staib-Sebler [et al.] // *Europ. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36. – P. 957–965.
173. Reni M. New T therapies for pancreatic cancer: Current standard / M. Reni, S. Cereda // *J. Pancreas (Online)*. – 2007. – Vol. 8, 1 Suppl. – P. 98–101.
174. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators / T.A. Sohn, C.J. Yeo, J.L. Cameron [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2000. – Vol. 4. – P. 567–579.
175. Resection of a solitary pancreatic metastasis from renal cell carcinoma with a gallbladder carcinoma: report of a case / H. Andoh, T. Kurokawa, O. Yasui, S. Shibata // *Surg. Today*. – 2004. – Vol. 34, N 3. – P. 272–275.
176. Rickes S. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors / S. Rickes, K. Monkemuller, P. Malfetherneier // *J. Pancreas (Online)*. – 2006. – Vol. 7. – P. 584–592.
177. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis / L. Buscail, P. Pages, P. Berthelemy [et al.] // *Gastrointest endosc.* – 1999. – N 50. – P. 34–40.
178. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience / F.G. Gress, R.H. Hawes, T.J. Savides [et al.] // *Gastrointest endosc.* – 1999. – N 50. – P. 786–791.
179. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology / J. Rosai. – St. Louis – Toronto, Washington D.C., 1989. – Vol. 1. – P. 19–22. – Vol. 2. – P. 9231–9978.
180. Ryan D.P. Management of locally advanced adenocarcinoma of the pancreas / D.P. Ryan, C.G. Willett // *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.* – 2002. – Vol. 16, N 1. – P. 95–103.
181. Safety and efficacy of TNFerade(TM) in unresectable, locally advanced pancreatic cancer (LAPC): Results of the first three cohorts of a dose-escalating study / N. Senzer, T. Chung, J.R. Hecht [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – N 22, 14S. – P. 3038.
182. Sarles H. Classification and definition of pancreatitis / H. Sarles // *Gastroenterol. Clin. Biol. – Marseilles – Rome*, 1988. – Vol. 13, N 11. – P. 857–859.
183. Sarr M.G. Total pancreatectomy. An objective analysis of its use in pancreatic cancer / M.G. Sarr, K.E. Behrns, J.A. van Heerden // *Hepatogastroenterology*. – 1993. – Vol. 40, N 5. – P. 418–421.
184. Schmulewitz N. EUS-guided celiac plexus neurolysis-technique and indication / N. Schmulewitz, R. Hawes // *Endoscopy*. – 2003. – N 35. – P. 49–53.

185. Schwarz R.E. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database / R.E. Schwarz, D.D. Smith // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1189–1200.
186. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature / N.V. Adsay, A. Andea, O. Basturk [et al.] // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 444, N 6. – P. 527–535.
187. Selective necrosis in hamster pancreatic tumours using photodynamic therapy with phthalocyanine photosensitization / P.T. Chatlani, P.J. Nuutinen, N. Toda [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1992. – N 79. – P. 786–790.
188. Significance of lymph node metastases in the surgical management of pancreatic head carcinoma / G. Benassai, M. Mastroioli, F. Mosella, G. Mosella // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 1999. – N 18. – P. 23–28.
189. Sindelar W.F. Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas / W.F. Sindelar, T.J. Kinsella // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10, Suppl 4. – P. 226–230.
190. Small pancreatic lesions: Is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? / H. Maguchi, K. Takahashi, M. Osanai, A. Katanuma // *Endoscopy.* – 2006. – N 38, S 1. – P. 53–56.
191. Solcia E. Tumors of the pancreas / E. Solcia, C. Capella, G. Kluppel // *AFIP Atlas of Tumor Pathology*; 3rd ed. – Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997. – P. 64.
192. Sonography of chronic pancreatitis / L. Bolondi, S. Li Bassi, S. Gaiani, L. Barbara // *Radiol. Clin. North Am.* – 1989. – N 27. – P. 815–833.
193. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery / T.L. Tio, L.H. Sie, G. Kallimanis [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 1996. – Vol. 44, N 6. – P. 276–287.
194. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography / T. Rosch, C. Braig, T. Gain [et al.] // *Gastroenterology.* – 1992. – N 102. – P. 188–199.
195. Standart imaging techniques in the pancreatobiliary region using radial scanning endoscopic ultrasonography / I. Kazuo, K. Misuhiro, F. Naotaka [et al.] // *Digestive Endoscopy.* – 2004. – 16 Suppl. – P. 118–133.
196. Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection / B. Kremer, I. Vogel, J. Luttges [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10, Suppl 4. – P. 252–256.
197. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer / G. Barugola, M. Falconi, R. Bettini [et al.] // *J. Pancreas (Online).* – 2007. – Vol. 8, 1 Suppl. – P. 132–140.
198. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography / K. Yasuda, H. Mukai, S. Fujimoto, M. Nakajima // *Gastrointestinal Endosc.* – 1998. – N 34. – P. 1–8.
199. The establishment of a preoperative diagnosis of pancreatic carcinoma using cell specimens from pancreatic duct brushing with special attention to p53 mutations / T. Iwao, K. Hanada, A. Tsuchida [et al.] // *Cancer.* – 1998. – N 82. – P. 1487–1494.
200. The intensification of the radiotherapeutic effect on HeLa cells by gemcitabine / S. Mose, M. Karapetian, L. Juling-Pohlitz [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 1999. – N 175. – P. 78–83.
201. The PACT trial: interim results of a randomized trial of TNFerade™ biologic plus chemoradiation (CRT) compared to CRT alone in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) / N. Senzer, A. Rosemurgy, M. Javle [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – N 24, 18S. – P. 4102.
202. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer / W.R. Brugge, M.J. Lee, P.B. Kelsey [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1996. – N 43. – P. 561–567.
203. The use of helical CT and CT angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer: correlation with findings at surgery / V. Raptopoulos, M.L. Steer, R.G. Sheiman [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol. 168. – P. 971–977.
204. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy / K.C. Conlon, E. Dougherty, D.S. Klimstra [et al.] // *Ann. Surg.* – 1996. – N 223. – P. 134–140.
205. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group / C.G. Moertel, S. Frytak, R.G. Hahn [et al.] // *Cancer.* – 1981. – N 48. – P. 1705–1710.
206. Total versus partial pancreatectomy in the surgical treatment of carcinoma of the pancreatic head / A.M. Taschieri, M. Elli, M. Cristaldi [et al.] // *Chir. Ital.* – 1994. – Vol. 46, N 2. – P. 44–50.
207. Treatment and present status of Pancreatic cancer / H. Onoyama, T. Kamigaki, M. Yamamoto, Y. Saitoh // *Gan. To Kagaku. Ryoho.* – 1992. – Vol. 19, N 14. – P. 2304–2310.
208. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction / J. Jaiwala, E.L. Fogel, S. Sherman [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – N 51. – P. 383–390.
209. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy / J.G. Fortner, D.S. Klimstra, R.T. Senie [et al.] // *Ann. Surg.* – 1996. – N 223. – P. 147–153.
210. Ultrasonic endoscope / E.P. DiMaggio, J.L. Buxton, P.T. Regan [et al.] // *Lancet.* – 1980. – N 22. – P. 629–631.
211. Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma / A.C. Berger, I.M. Meszoel, E.A. Ross [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 644–649.
212. Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma: the problems and the possibilities / M. Scaglione, A. Pinto, S. Romano [et al.] // *J. Pancreas (Online).* – 2005. – Vol. 13, N 6. – P. 1–5.
213. Vascular encasement by pancreatic cancer: correlation of CT findings with surgical and pathologic results / Y. Nakayama, Y. Yamashita, M. Kadota [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 337–342.
214. Warshaw AL. Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer / A.L. Warshaw, J.E. Tepper, W.U. Shipley // *Am. J. Surg.* – 1986. – N 151. – P. 76–80.
215. Warshaw AL. Pancreatic carcinoma / A.L. Warshaw, C.F. Castillo // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – N 326. – P. 455–465.
216. Wilentz R.E. Screening for pancreatic cancer using techniques to detect altered gene products / R.E. Wilentz, R.J.C. Siebos, R.H. Hruban // *Pancreatic Cancer* / Ed. H.A. Reber. – 1998. – P. 113–136.
217. Yasuda K. The handbook of endoscopic ultrasonography in digestive tract / K. Yasuda. – Blackwell Science Japa K.K., 2000. – 152 p.

КОНТАКТЫ

Неустроев Владимир Геннадьевич, кандидат
медицинских наук, заведующий отделом
эндоскопии Иркутского областного клинического
консультативно-диагностического центра
664047 г. Иркутск, ул. Байкальская, 109
Тел. 8 (3952) 211-235
neustroev@dc.baikal.ru