

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” – ЕАД

Д-Р САШО ГЕОРГИЕВ БОНЕВ

**ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА
ИНОПЕРАБИЛНИТЕ КАРЦИНОМИ НА
ПАНКРЕАСА**

ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ ДОКТОР ”

Научен Ръководител

Проф. Д-р Виолета Димитрова, дмн

София, 2012

С Ъ К Р А Щ Е Н И Я

ГЕА – гастроентеростомия

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ДХПЕ – дуоденохемипанкреатектомия

ДПЕ – дистална панкреатектомия

ЕЕА – ентероентеростомия

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография

ЕУЗД – ендоскопска ултразвукова диагностика (ехография)

КОЧПХ – Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия,

УМБАЛ „Александровска” - София

КТ – компютърна томография

ЛХПЕ – лява хемипанкреатектомия

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРХПГ – магнитно-резонансна холангиопанкреатография

НПС – негативна предиктивна стойност

НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства

ПЕТ – позитронно-емисионна томография

ППС – позитивна предиктивна стойност

ПТХГ – перкутанна трансхепатална холангиография

РЧТА – радиочестотна термоаблация

САН – средно артериално налягане

СТПЕ – субтотална панкреатектомия

ТПЕ – тотална панкреатектомия

УЗД – ултразвукова диагностика (ехография)

ХДА – холедоходуоденостомия

ВМІ – body mass index (индекс на телесна маса)

Ps – пулс

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение	5
II. Литературен обзор	7
Епидемиология и демография на рака на панкреаса.....	7
Рискови фактори за развитие на рак на панкреаса.....	8
Локализация и хистология на рака на панкреаса.....	9
Клинична картина на рака на панкреаса.....	10
Диагностика на рака на панкреаса.....	10
Стадиране на рака на панкреаса и фактори, влияещи върху възможността за резекция.....	13
Хирургично лечение на рак на панкреаса и следоперативни резултати.....	17
Заклучения от направения обзор.....	49
III. Цел и задачи	51
IV. Материал и методи	53
Материал.....	53
Използвани методи.....	57
1. Предоперативна диагностика и стадиране.....	57
2. Оперативни методи.....	57
3. Хистологични изследвания.....	60
4. Микробиологични изследвания.....	60
5. Статистически методи.....	60
6. Оценка на качеството на живот.....	61
V. Собствени резултати	65
➤ Демографска характеристика на пациентите.....	65
➤ Анамнестични, образно- и лабораторно-диагностични данни.....	70
➤ Предоперативна подготовка.....	80

➤ Клинико-морфологични данни.....	81
• Локализация на тумора в панкреатичната жлеза.....	81
• Стадий на заболяването.....	83
• Хистоморфологична характеристика и степен на диференциация на тумора.....	85
➤ Оперативни намеси и ранен следоперативен период.....	87
➤ Следоперативни резултати.....	95
➤ Болничен престой.....	103
➤ Преживяемост.....	104
VI. Обсъждане.....	125
VII. Изводи.....	141
VIII. Приноси.....	143
IX. Библиография.....	144

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Туморите на екзокринния панкреас са с изключително лоша прогноза, тъй като 5-годишната преживяемост след диагностицирането им е под 5%.^{368,546} Единствено хирургичното лечение има адекватен лечебен потенциал, но 5-годишната преживяемост след радикално лечение все още е незадоволителна – около 29%-33% за водещите клиници.^{503,546} Трудности създава предимно фактът, че само 5-25% от случаите са подходящи за радикална хирургия.^{18,19,72,546} Петдесет процента от пациентите с аденокарцином на панкреаса имат далечни метастази в момента на диагностициране и само при 10% от тях туморът е ограничен в жлезата. При останалите 40% се намира локално авансирал процес с масивно засягане на съдовете.^{72,546} Васкуларната реконструкция при тези пациенти е възможна при приемлив постоперативен леталитет и морбидитет (постоперативни усложнения), без обаче да може да бъде постигнато сигнификантно увеличение на преживяемостта.^{10,13,15,52,65,71,76,88,422,546,650,669} Всъщност именно при тези пациенти е много вероятно извършването на недостатъчна, R1 или R2, хирургична намеса, въпреки сериозното развитие и агресивното разширяване на хирургичните техники, което обяснява и резултатите, касаещи преживяемостта.^{546,652} Съответно прогнозата за пациентите с нерезектабилни тумори е лоша. Средната обща преживяемост е 10-12 месеца, а за тези с локално авансирал процес с или без налични далечни метастази е 3-6 месеца.⁵⁴⁶ Химиотерапията с или без лъчелечение на настоящия етап предлага само минимално подобрене на симптоматиката и качеството на живот без съществено увеличение на преживяемостта.^{18,19,546,591} Тези данни са една от основните причини за разработка на настоящия труд – да се определи мястото на палиативното лечение и да се прецизират използваните методи, с което се цели не само облекчаване на симптоматиката, но и подобряване качеството на живот при максимално увеличаване на преживяемостта.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ДЕМОГРАФИЯ НА РАКА НА ПАНКРЕАСА. Туморите на екзокринния панкреас са едни от най-агресивните злокачествени новообразувания при човека.^{3,368,546} Първото описание на рак на панкреаса дава Morgani (1761г.)²⁰ като това заболяване става все по-често срещано през последните десетилетия както в световен мащаб, така и за България.^{13,18,19,26,29,36,56} За 2008г. Американската онкологична асоциация съобщава за 37 700 нови случая и 34 300 починали от рак на панкреаса в САЩ, с което се подрежда на 4^{то} място сред онкологичните причини за смърт.^{330,368} Повече от 80% от туморите на екзокринния панкреас са диагностицирани при пациенти над 60 години и при повече от 50% от тях има далечни метастази при поставяне на диагнозата.^{289, 623, 628} Мъжете са по-често засегнати от жените (RR = 1,3) като заболяването е с по-ниска честота сред афроамериканците (RR = 1,5).^{623,628} През 2008г. в Европейския съюз са регистрирани 68 490 нови случая на рак на панкреаса и 70 236 болни, починали от същата причина. Фактичестката честота на новооткритите случаи се движи между 3,3/100 000 (Кипър) до 13,6/100 000 (Унгария).²⁴⁴ В световен мащаб ракът на панкреаса е по-чест в развитите страни, докато в различни региони на Африка и Азия честотата на новозаболените е под 4/100 000. Например в Централна Азия честотата е 1,1/ 100 000.²⁵⁴

В България за 2006г. (според Националния раков регистър) са установени 1072 новозаболенели от рак на панкреаса, от които 627 мъже и 445 жени. Това определя средна честота 13,9/100 000 в съотношение мъже:жени 1,4:1.⁸ Най-засегната е възрастта между 55 и 79 години с връх между 65 и 74 години.^{8,20} Тези резултати показват увеличение с 1,5 пъти в сравнение с предишната декада (за 1996г. 714 новозаболенели и средна честота 8,6/100 000).²⁰ Тенденция за увеличаване на новооткритите случаи

от рак на панкреаса се наблюдава и от данните за 2007г. – 1101 новозаболели (609 мъже и 492 жени), като починалите от същата причина са били 996 (577 мъже и 419 жени).²⁴ През 2008г. са установени 1167 нови случая от рак на панкреаса (656 мъже и 511 жени). На рака на панкреаса у нас се падат 3,6% от всички тумори при мъжете и 3,1% при жените, като с 5,6% за мъжете и 6% за жените той се подрежда на 5^{-то} място като причина за смърт. Прави впечатление, че от новорегистрираните случаи на панкреасен рак за 2008г. 65% (759 болни) са в IV стадий, а едва 1,2 % са в I стадий, което пряко корелира с лошата прогноза на заболяването.⁹

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА РАК НА ПАНКРЕАСА. Поради значимостта на заболяването продължават проучванията, търсещи причините и рисковите фактори за развитието му.⁶²⁸ Мета-анализ (комбинира резултатите от няколко проучвания, използващи сходни хипотези) от 82 изследвания, проведени на 4 континента показва, че пушачите имат 75% по-висок риск за развитие на рак на панкреаса в сравнение с непушачите. Осемдесет процента от болните с тумори на панкреаса имат диабет или нарушен глюкозен толеранс и развитието им предхожда диагнозата на неопластичния процес с около 2 години.^{142,361,450,628} Мета-анализ от 11 кохортни (групови) проучвания относно връзката между диабета и появата на рак на панкреатичната жлеза показва 2,1 коефициент на релативен риск.^{245,628} Нутритивният статус, начинът на живот и диетата също оказват влияние. Скорошно контролирано проучване върху 841 пациенти и 754 здрави контроли показва, че индивидите с ВМІ около 25-29,9 имат относителен риск 1,67 (95% доверителен интервал: 1,20-2,34) в сравнение с пациенти с обеситас (ВМІ \geq 30), при които същият показател е 2,58 (95% доверителен интервал: 1,70-3,90), независимо от диабетния фактор.^{426,628} Употребата на алкохол и панкреатитът са други фактори, за значението за

канцерогенезата на които в литературата има противоречия.^{97,255,286,371,380,442,580,628,641} Голямо контролирано проучване показва, че хроничният панкреатит с давност повече от 7 години е асоцииран с по-висок риск от рак на панкреаса (RR = 2,04; 95% доверителен интервал: 1,53-2,72).^{250,628} Генетичната предизпозиция се смята за отговорна за 7-10% от случаите на неоплазма на панкреаса.^{101,102,449,472,545,628,721}

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ХИСТОЛОГИЯ НА РАКА НА ПАНКРЕАСА. Редица проучвания показват, че най-честата локализация на рака на панкреаса е главата на жлезата.^{3,31,53,56} Голямо епидемиологично проучване в САЩ сред 100 313 болни показва, че анатомично в 78% от случаите неоплазмата е локализирана в главата на панкреаса, а останалите 22% са почти по равно разпределени между тялото и опашката на жлезата.^{619,628} Осемдесет и пет до деветдесет процента от туморите на екзокринния панкреас произхождат от епитела на каналчетата.^{57,628,632} При по-голямата част от тези неоплазми са установени мутации в KRAS2 или p16/CDKN2A гените, а промени в TP 53 гена са намерени в повече от 75% от случаите.^{439,628} В около 55% се откриват нарушения в MADH4/DPC4 гените, което е свързано с по-лоша прогноза.^{351,439,628} Останалите 10-15% от туморите на екзокринния панкреас хистологично отговарят на солиден псевдопапиларен,^{60,405,628,689} интрадуктален папиларен муцинозен,^{356,604,612,628,685} панкреатичен интраепителен тумор,^{348,628,762} панкреатобластом,^{61,390,628} недиференциран, аденосквамозен,^{149,628} медуларен,^{628,761} ацинарноклетъчен^{170,668} и муцинозен кистаденокарцином.^{111,394,753}

КЛИНИЧНА КАРТИНА НА РАКА НА ПАНКРЕАСА. Клиничната картина на рака на панкреаса е твърде разнообразна. Манифестира се предимно с иктер (в 56-80% от случаите), болки в корема (78-82%), болки в гърба (48%), диабет (97%), гадене (50-86%), загуба на тегло (66-84%), пруритус (32%) и др.^{303,417,570,628} Холестазиите са свързани предимно с туморите, разположени в главата на панкреаса, а болките - с инфилтрация на P1.coeliacus.⁵⁷⁰ Развитието на описаните симптоми е свързано с авансиране на процеса.^{417,570,628} Ранните симптоми са неспецифични и разпознаването им зависи до голяма степен и от индивидуалните особености на пациента^{256,313,628} – загуба на тегло, бързо насищане, долнодиспептични промени.^{412,628} Развитието на диабет в 60⁵⁴⁰-81%⁶¹³ предхожда откриването на неоплазма на панкреаса с около 2 години. В две европейски проучвания при пациенти с рак на панкреаса загубата на тегло се представя в 66%-84% от болните. Лабораторни данни за иктер (билирубин > 3 mg/dL) има при 56%-61%, новопоявил се диабет - при 97%, палпиращ се жлъчен мехур в 12%-94% от случаите, лесна уморяемост - при 86%. Коремни болки се наблюдават при 78%, болки в кръста в 48%, гадене при 50%, ахолични изпражнения при 54%, потъмняване на урината в 58%, пожълтяване на кожата при 56% и сърбеж при 32%.^{256,417}

ДИАГНОСТИКА НА РАКА НА ПАНКРЕАСА. Диагностично ракът на панкреаса може да бъде открит с различни образни методи.^{41,123,628,684} Конвенционалната УЗД,^{31,41} използвана за скрининг,²⁸⁰ има сензитивност 48²⁹¹-89%¹³⁵, специфичност 40⁵⁸²-91%⁵⁰⁸ и точност 46²⁹¹-64%⁵²⁶, но лезии под 1 см могат да бъдат установени с нея само в около 50% от случаите.^{135,381,625} Doppler УЗД се използва за оценка на възможното ангажиране на порталната вена и горната мезентериална артерия (сензитивност 50⁸⁷-94%¹⁷¹, специфичност 80-100%⁸⁷, точност 81-95%²⁸⁰).

Прилагането на интравенозното контрастиране в последните години е показано за подобряване изобразяването на васкуларизацията на панкреатичната лезия.^{165,225,660}

ЕУЗД осигурява добро изобразяване на панкреаса поради липса на интерференция от чревните газове, обичайна за конвенционалната УЗД.⁵⁹⁴ Методът има по-висока сензитивност спрямо КТ в откриването на малки лезии (98% срещу 86%)²¹⁷, както и в туморното стадиране (67% срещу 41%). Има сходна сензитивност за преценка на лимфонодалния статус (44% срещу 47%) и потенциалната резектабилност на тумора (68% срещу 64%).^{84,151,226,247,396} Сензитивността и специфичността на спиралната КТ е 77% и 100%, респективно за лезии по-малки от 2 см.^{33,51,148,281} Няколко проучвания показват, че МРТ има предимства пред КТ при откриването и стадирането на рак на панкреаса (100% срещу 94%).^{357,362,581,609,610} МРХПГ има предимства пред КТ в различаване на злокачествени от доброкачествени лезии (ROC = 0,96 срещу 0,81, $P < 0,05$), има по-добра сензитивност (92% срещу 76%), специфичност (85% срещу 69%), точност (90% срещу 75%).^{79,319,529} ПЕТ, отчитайки метаболитната активност⁶²⁸, може да открие формации с диаметър над 7 мм и да диагностицира метастатични лезии в 40% от случаите.^{331,456} Изследване, проведено в Япония, установява по-висока сензитивност на ПЕТ спрямо КТ (92% срещу 88%) и, че ПЕТ е по-добър метод в откриването на костни метастази (100% срещу 12%).⁷³⁶ Въпреки това, КТ има предимство пред ПЕТ в оценката на съдовата инвазия (100% срещу 22%), ангажирането на парааорталните лимфни възли (78% срещу 57%), идентифицирането на перитонеална дисеминация (57% срещу 42%) и чернодробни метастази (73% срещу 52%).^{628,736} ЕРХПГ е друг метод за образна диагностика на рака на панкреаса.²⁴² Чрез него може да се установи дилатация или обструкция на панкреасния канал, както и да се извърши дуктален лаваж и четкова биопсия при изследването. Техниката е особено полезна при

иктерични пациенти, при които е показано предоперативното ендоскопско стентирание.^{233,330}

Диагностичната лапароскопия за рак на панкреаса за първи път е въведена през 1980г. от Cuschieri²⁰⁴ и Warshaw.^{741,744} Представява проста, миниинвазивна техника за установяване на окултни далечни метастази, неоткриващи се при образните изследвания, с което се предотвратяват нетерапевтичните лапаротомии.^{161,190,204,628} Лапароскопската експлорация позволява директна визуализация на коремните органи и идентифициране на чернодробни и перитонеални метастази, неустановени при останалите изследвания.^{40,161,628} Според няколко проучвания 20-48% от пациентите с рак на панкреаса, обсъждани като случаи с резектабилен нео процес по данните от КТ, са се оказали неоперабилни радикално интраоперативно.^{240,484,510} Лапароскопската УЗД е допълнителен метод за откриване на интрахепатални метастази, увеличени и суспектни за метастатични лимфни възли и за оценка на съдовото ангажиране от тумора.^{23,40,628,701} Няколко изследвания показват, че лапароскопската УЗД повишава точността на прогнозираната резектабилност до 98%.^{23,174,416,548,759}

Различните туморни маркери също имат своето място в диагностиката и проследяването на рака на панкреаса (Табл. №1).⁶²⁸ СЕА19-9 има сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна (прогностична) стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС), съответно в 70-90%, 43-91%, 72% и 81%.^{297,506,593,667} По-лоша преживяемост е наблюдавана при пациенти с предоперативни стойности на маркера над 370 U/mL. В тези случаи средната преживяемост е 4,4 месеца срещу 9,5 месеца, ако СА19-9 < 370 U/mL, $P < 0,01$.^{448,628} В друго проучване СА 19-9 > 200 U/mL е свързан с преживяемост 8 месеца, сравнено с 22 месеца при пациенти с по-ниски стойности ($P < 0,001$).⁶⁶³ Проспективно изследване, проследяващо пациенти, подложени на радикална резекция, показва, че

постоперативните стойности на СА 19-9 < 37 U/mL се асоциира с по-голяма средна преживяемост и свободен от заболяването период, сравнено с контролна група.^{293,592,700} Според скорошно проучване отделно СЕА (>5 ng/mL) има сензитивност 45% и специфичност 75% в сравнение с СА 19-9, който показва 80% сензитивност, но ниска специфичност (43%) ($P = 0,005$). Комбинирането на двата маркера СЕА (> 5 ng/mL) и СА 19-9 (>37 U/mL) понижава сензитивността до 37%, но увеличава специфичността до 84%.^{131,523} Диагностичната стойност на изследването на СА 242 за първи път е описана от Lindholm през 1985г. Диагностичната сензитивност и специфичност са съответно 60% ($P = 0,073$) и 76% ($P = 0,197$) в сравнение с СЕА.^{438,511} В проучване, сравняващо СА 242 и СА19-9, СА 242 е представен като независим прогностичен фактор при пациенти с резектабилен рак на панкреаса, като серумните нива на СА 242 < 25 U/mL са свързани със сигнификантно по-добра преживяемост ($P < 0,05$).^{447,588} По-рядко използвани са СА 494²⁷⁰, СЕАСАМ1⁶⁴³, РТНrP¹³⁷, TuM2-РК⁴¹⁴, САМ 17.1²⁸² и серумен бета HCG.⁴⁴¹

Табл. №1 Характеристика на туморните маркери, използвани при пациенти с рак на панкреаса⁶²⁸

Табл. №1

Туморен маркер	Автор	Година	Сензитивност (%)	Специфичност (%)	ППС (%)	НПС (%)	Точност (%)
СА19-9	Boeck <i>et al</i>	2006	70-90	43-91	72	81	67
	Ni <i>et al</i>	2005					
	Steinberg <i>et al</i>	1990					
	Safi <i>et al</i>	1997					
	Mu <i>et al</i>	2003					
СЕА in pancreatic juice	Ozkan <i>et al</i>	2003	NA	NA	77	95	85
	Futakawa <i>et al</i>	2000					
	Ni <i>et al</i>	2005					
СЕА in serum	Boeck <i>et al</i>	2006	45	75	NA	NA	NA
СА19-9 + СЕА	Ni <i>et al</i>	2005	37	84	91	90	89
	Ozkan <i>et al</i>	2003					
	Ma <i>et al</i>	2009					
СА 242	Nilsson <i>et al</i>	1992	60	76	63	61	71
	Röthlin <i>et al</i>	1993					
	Carpelan-Holmström	2002					
	Pålsson <i>et al</i>	1993					
СЕА + СА 242	Ni <i>et al</i>	2005	34	92	67	90	87
	Ozkan <i>et al</i>	2003					
	Hall <i>et al</i>	1994					
СА19-9 + СА 242	Ni <i>et al</i>	2005	59	77	65.3	87.8	65.1
	Röthlin <i>et al</i>	1993					
	Jiang <i>et al</i>	2004					
СА19-9 + СА 242 + СЕА	Ni <i>et al</i>	2005	29	96	NA	NA	NA

СТАДИРАНЕ НА РАКА НА ПАНКРЕАСА И ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ВЪЗМОЖНОСТТА ЗА РЕЗЕКЦИЯ. Възможността да се приложи радикално лечение зависи преди всичко от няколко фактора.^{2,17,43,44} Един от тях е стадият на развитие на болестта, който всъщност се определя от големината, прорастването на тумора в околните тъкани и метастазирането.^{29,43} Най-добри следоперативни резултати имат оперираните пациенти с карциноми в I стадий.^{43,575} Използват се множество класификации за определяне стадия на страданието - TNM, VICC, Класификация на Японското панкреатично общество и пр., но най-често TNM класификацията.^{43,68,118,628} Последната класифицира пациентите с рак на панкреаса в 3 клинично важни категории: (1) болни с Tis-T2, при които туморът е ограничен в жлезата; (2) болни с локално инвазивно заболяване; и (3) пациенти с нерезектабилен туморен процес.^{68,628} Според последната ревизия на класификацията нодалният статус се оценява като N0 при липса на метастази в регионалните лимфни възли и N1 при наличие на метастази в същите (Табл. №2).⁶⁸

Табл. №2 AJCC 7- мо издание, TNM класификация на рака на панкреаса

Табл. №2

AJCC 7-мо издание TNM класификация за рак на панкреаса		
TX	Първичният тумор не може да бъде оценен	
T0	Не се открива първичен тумор на панкреаса	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
T1	Тумор в границите на панкреаса с p-ри под и равни на 2 см	
T2	Тумор в границите на панкреаса с p-ри над 2 см	
T3	Тумор, излизащ извън границите на панкреаса, но без ангажиране на tr.coeliacus и a.mes.sup.	
T4	Тумор, излизащ извън границите на панкреаса, но с ангажиране на tr.coeliacus и a.mes.sup.	
NX	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени	
N0	Липса на метастази в регионалните лимфни възли	
N1	Наличие на метастази в регионалните лимфни възли	
MX	Далечни метастази не могат да бъдат оценени	
M0	Липса на далечни метастази	
M1	Наличие на далечни метастази	
Stage		
Stage 0	Tis N0 M0	Локализиран в панкреаса
Stage I A	T1 N0 M0	Локализиран в панкреаса
Stage I B	T2 N0 M0	Локализиран в панкреаса
Stage II A	T3 N0 M0	Локално инвазивен, резектабилен
Stage II B	T1, 2, or 3 N1 M0	Локално инвазивен, резектабилен
Stage III	T4 Any N M0	Локално авансирал, нерезектабилен
Stage IV	Any T Any N M1	Далечно метастазирал

Други фактори са размерът на тумора и дълбочината на прорастването, които имат огромно значение за абластичността на резекционните граници,^{43,495} като при малки тумори могат да се оперират и пациенти с повишен оперативен риск.^{43,134} Важно значение има наличието на лимфни метастази, както и масивността на засягане на лимфните възли.^{43,77,323,134} Негативният нодален статус гарантира възможно най-добрите следоперативни резултати, най-ниските проценти следоперативни усложнения и най-голямата следоперативна преживяемост.^{17,43,77,323} Според съвременните подходи в хирургичното лечение на рака на панкреаса инфилтрацията на портomezентериалната вена не се смята за абсолютна контраиндикация за извършване на ДХПЕ поради възможността за извършване на съдови резекции при близък морбидитет и морталитет до класическата ДХПЕ.^{13,15,17,45,65,384} В стремеж за повишаване на резектабилността и подобряване прогнозата на заболяването са описани т.нар. *borderline* (гранични) тумори по отношение на резектабилността, при които туморът е стенодопирен по-малко от 180° от циркумференцията на *A. mesenterica superior* или е стенодопирен до *A. hepatica* или я инфилтрира на малко протежение, или оклузира портomezентериалната вена.^{65,384} Няма единна стратегия в подхода към гранично резектабилните тумори. При по-обширно обхващане на артерията и прорастване към *Tr. coeliacus* туморът е нерезектабилен, тъй като дори при възможност за извършване на съдова резекция, в тези случаи неопластичният процес обхваща и невралния плексус, което прави невъзможно постигането на чисти резекционни линии.¹³

От особено значение е и клетъчната диференциация на туморите. Най-добри следоперативни резултати имат пациентите с високодиференцираните карциноми. В някои случаи хистологичната диагноза е много трудна и изисква определен опит. Сложна е и при наличие на доброкачествени аденоми в панкреато-дуоденалния ъгъл,

носещи различен потенциал на злокачественост и приети за облигатни преканцерози.⁴³ Налага се изводът, че най-важни за следоперативната преживяемост са чистотата на резекционните линии, изборът на оперативната намеса и наличието на квалифициран екип, който да извърши оперативната интервенция.^{29,43} Концентрирането на пациенти с тази патология във високоспециализираните центрове е довело до снижаване на ранната постоперативна смъртност под 5%.^{302,336,360,428,584,645,662} От друга страна, преценката на резектабилността на процеса също има съществено значение и е пряко свързана с опита на хирургичния екип.^{17,127} В това отношение са показателни редица проучвания, в които се представят пациенти, преценени като нерезектабилни и които няколко месеца по-късно са оперирани радикално от опитни хирурзи. Такова е и изследването на Harisson, който съобщава за 14 радикално реоперирани болни от 19, приети за инооперабилни. Възрастта и общото състояние на пациента са също фактори, с които трябва да бъде съобразена преценката за извършване на резекция. BaumeI споделя своя опит през 1994г., според който при пациенти над 70 години следоперативната смъртност е значително по-висока (38% срещу 6%).¹⁷ Въпреки подобряването на оперативната техника и възможностите за интензивно лечение подобни резултати имат и други автори през последните години, например Brozzetti, 2006г. (10,5% срещу 3,7% морталитет).¹⁵⁰ При строго селектирани болни над 70 години – без придружаваща патология и в добро общо състояние, радикална оперативна намеса може да се извърши при близки морталитет и морбидитет до тези при по-млади болни.¹⁷

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАК НА ПАНКРЕАСА И СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ. Въпреки агресивното развитие и късната симптоматика на рака на панкреаса, през последните 3 десетилетия се забелязва значителен прогрес при радикалните хирургични намеси, както в технически аспект, така и относно показателите леталитет, морбидитет и преживяемост. Тъй като голям процент от пациентите при диагностицирането си са с авансирало заболяване, развитие търпят и методите на палиативно лечение, целящо не само облекчаване на симптоматиката, но и подобряване качеството на живот и преживяемостта.^{5,35,58,59,128,129,213,252,262,340,488,489} Затова от особено значение е изборът на bypass операции или комбинация от тях, възможност за ендоскопско стентирание или перкутанен дренаж.^{5,35,54,58} Друга интригуваща алтернатива за палиативно лечение на пациенти с нерезектабилни, локално авансирани карциноми на панкреаса е радиочестотната термоаблация (РЧТА). Тя вече успешно се прилага при тумори на черния дроб (Jensen и сътр., 2005г.), белия дроб, бъбреците, надбъбреците, простатата и интрахепаталния холангиокарцином. (Singletary и сътр., 2003г.; Wood и сътр., 2003г.; Boss и сътр., 2005г.; Chiou и сътр., 2005г.; Simon и сътр., 2005г.; Shariat и сътр., 2005г.).⁵⁴⁶ Все още не са много случаите при панкреасен карцином с използване на РЧТА, които са публикувани, а само няколко автори докладват дългосрочни резултати. Ето защо това е ново направление, предлагащо атрактивни възможности в лечението на туморите на панкреаса и което тепърва подлежи на развитие и разкриване на целия му потенциал.^{207,208,209,546,649,690,730}

Хирургичното лечение на туморите на екзокринния панкреас има своето хронологично развитие както по отношение на радикалните, така и за палиативните методи на хирургично лечение. През различните периоди се променят оперативните техники, които винаги се разглеждат в контекста на резултатите - следоперативни усложнения и преживяемост.

Първите опити за резекцията на панкреаса датират от 1683г., когато Johann Conrad Brunner резецира панкреас на кучета без анестезия.^{152,346} На 4.07.1882г. Trendelenburg^{346,767} осъществява първата резекция по повод солиден тумор на панкреаса, заедно със спленектомия, но следоперативният живот на пациента е твърде кратък. През 1890г. Briggs описва резекция на голям тумор на тялото на панкреаса.^{145,346}

Повратната точка в развитието на радикалната хирургия на панкреаса е 1898г. Тогава Halsted прави първата трансдуоденална локална ексцизия на тумор на Papilla Vateri.^{316,346} Същата година в Италия Codivilla първи резецира en bloc главата на панкреаса и дуоденума. Няма данни как е бил диагностициран пациентът, но се знае, че е бил иктеричен и е имал карцином на панкреаса. Операцията включва резекция на пилора, дуоденума, главата на панкреаса, с лигатура на холедоха и затваряне на глухо на дисталния дуоденум. Възстановяването на пасажа е осъществено чрез холецистојеюностомия и ГЕА по Ру. Няма данни как е третиран панкреасният чукан. Пациентът починал 24 часа след операцията.³⁴⁶

През 1907г. Desjardins разработва възможностите за радикална операция на задстомашната жлеза на труп. Той резецира главата на панкреаса, като едновременно с това прави холецистојеюностомия, а опашката имплантира в горната част на тънкото черво.^{216,346} През 1908г. Sauve^{346,605} повтаря на труп операцията на Desjardins като след извършената ДХПЕ и холецистојеюностомия извежда края на останената опашка на панкреаса екстраперитонеално, подобно на предложената десетки години по-късно екстраперитонизация по Krabell.

През 1909г. Kausch^{346,386} извършва двуетапна ДХПЕ, при която на първи етап извършва холецистогастростомия и латеро-латерална ЕЕА, а на втори етап, след отстраняване на главата на панкреаса, пилорът се съединява с тънкото черво (по типа Билрот II), комбинирано със затваряне на дисталния холедох и имплантация на останалата част от задстомашната

жлеза в лумена на остатъка от дуоденума. Пациентът преживявал 9 месеца. Причината за смъртта е била остър холангит.³⁴⁶ Аутопсията не показва рецидив на основния процес. През 1912г. Kausch публикува опита си върху 3 такива операции.^{346,386}

Coffey (1909г.) публикува серия от експерименти върху кучета, при които е извършена панкреатоеюностомия. Той обобщава, че терминалатералните анастомози между панкреаса и тънкото черво са непрактични и застъпва идеята за анастомоза под формата на „У”.^{189,346} През 1917г. Patrie също прави експерименти на кучета с цел подобряване резултата от анастомозата с панкреатичния чукан, но въпреки че опитите се оказват неуспешни, допринасят за бъдещите достижения в областта на панкреатичната хирургия.^{346,534}

През 1914г. Hirschel извършва ДХПЕ на един етап по повод карцином на папилата. Той поставя гумен катетър като мост между резецирания холедох и дванайсетопръстника. Пациентът преживява около година.^{334,346} Tenani осъществява през 1922г. двуетапна ДХПЕ като анастомозира панкреаса с остатъка от дуоденума.^{346,696}

През 1935г. Whipple прилага двуетапна ДХПЕ, подобна на тази, извършена от Kausch, но зашива D.pancreaticus на глухо и поставя дрен към гърба. Извършва още 7 такива операции с преживяемост 8-25 месеца и постоперативна смъртност 38%. Опитът си Whipple описва в непубликуваните си мемоари (Memoirs of Allen O. Whipple – 1881-1963г.).³⁴⁶ През 1941г. Whipple извършва първата си едноетапна ДХПЕ с имплантация на D.pancreaticus в йеюнума.⁷⁵⁵ До 1945г. Whipple извършва 19 такива операции с 31% смъртност.^{346,756,757}

Междувременно Brunshwig през 1937г. осъществява успешна двуетапна ДХПЕ по повод карцином на главата на панкреаса, като имплантира D.pancreaticus в дебело черво.^{154,346}

Н.Н.Самарин предлага през 1949г. нов вариант за обработване на чукана на панкреаса. Той използва пръст от гумена ръкавица, който поставя върху остатъка на панкреаса и извежда другия край на ръкавицата извън коремната кухина. По този начин се образува външна панкреатична фистула, която в последствие се имплантира в тънко черво.⁴

През XX век се появяват множество модификации на операцията на Whipple, една от най-популярните от които е пилоросъхраняваща ДХПЕ. За първи път е извършена в Англия от Watson^{346,748} през 1940г., но е представена и утвърдена като метод през 1978г. от Traverso и Longmire.^{346,706}

На този етап, въпреки развиващите се нови и по-агресивни хирургични техники, поради високата оперативна смъртност и морбидност много хирурзи смятат дуоденопанкреатичните резекции за безперспективни в лечението на рака на задстомашната жлеза. През 1970г. Crile публикува статия, в която представя своя опит и мнение, че ДХПЕ не би могла да бъде метод на радикално лечение.^{197,346} Няколко години по-късно Shapiro публикува серия от 24 пациенти, претърпели дуоденопанкреатична резекция, които сравнява с друга група от 24 пациенти, на които била направена жлъчна обходна анастомоза.^{346,626} Средната преживяемост и в двете групи е сходна. В същия доклад, публикуван през 1975г., Shapiro прави обзор на литературата и открива 496 случая с аденокарцином на задстомашната жлеза, на които е приложена ДХПЕ между 1962г. и 1974г. Резултатите са незадоволителни – смъртност–21%, средна преживяемост 13,9 месеца и само 4% 5-годишна преживяемост.⁶²⁶ Затова тези автори препоръчват палиативните операции.^{197,626}

Основен проблем в оперативната техника за този период се оказва инсуфициенцията на панкреатичната анастомоза.³⁴⁶ Съществуват проучвания, показващи, че мекият панкреасен остатък, при които

Вирсунговият канал е с нормален диаметър и тънка стена, увеличава риска от следоперативна панкреатична секреция.^{11,16,73,317,779} Смята се, че причина за тези явления е изливането на голямо количество протеолитични ензими в оперативното поле при осъществяване на анастомозата, което пречи на адекватната адхезия на повърхностите.^{11,16} Съответно наличието на фиброза и количеството остатъчен паренхим са други фактори, свързани с риск за развитие на панкреатична инсуфициенция.^{11,14,16,29,30} Възможности са търсени чрез осъществяване на панкреатичната анастомоза чрез свързване на панкреатичния чукан или селективно на панкреасния канал към йеюnum или стомах. През 1943г. Cattell за първи път описва техника на панкреато-йеюностомия, която извършва при дилатиран канал.^{175,346} При недилатиран - авторът лигира канала и покрива чукана с йеюnum, в резултат на което при прорязването на конеца регенеративните процеси в областта на анастомозата вече са завършили (това е т.нар. „некротичен шев“).^{27,342} Появяват се редица модификации за термино-латерална анастомоза (по Soupault – пришиване на панкреаса вътрелуменно в червото, по Potts – протезиране с гумена тръбичка, по Шалимов – след направата на стомията обвива панкреасния чукан с приводящата бримка, по Галеев и по Кошиашвили). Описват се и редица техники на термино-терминална панкреатична анастомоза. Такива са методите на Wilky, на Child (4-етажна, без инвагинация), на Цагарейшвили и Кошиашвили.⁴ Различните техники са свързани с прилагане на редица прийоми за повишаване здравината на анастомозата – шев на един, два, три или четири етажа, десерозация на част от стената на йеюnumа (дукт-мукоза техника)^{18,19}, която може да се комбинира с многоетажно изпълнение на анастомозата (техника на Cattell-Warren – 3-етажна термино-латерална анастомоза с десерозация на йеюnumа), парашутна техника, прилагане на матрачни шевове по Kakita (с представени данни за инсуфициенция в 22%), по Blumgart (метод на трансфиксия с честота на инсуфициенция

4%).^{4,27,28,378,399} Búchler предлага поставяне на радиални шевове на панкреасния канал, тъй като именно той е с най-голяма здравина сред панкреатичната тъкан.^{27,28,157} Strasberg публикува честота на инсуфициенция на панкреатичната анастомоза под 0,6%, прилагайки метод, съобразен с панкреасното кръвообращение в случаите на канал с много малък диаметър.^{27,28,672} През 1997г. Howard публикува доклад, в който представя 56 резекции с панкреатојеюностомии, извършени чрез модификация на метода на Cattell. При нито една не е наблюдавана инсуфициенция на анастомозата.^{346,347} Инвагинирането на панкреатичната срезна повърхност в тънко черво или стомах е друга възможност за укрепване на панкреатичната анастомоза, осъществена на един или два етажа.^{27,28} Inkwell описва „телескопична техника”, инвертираща јеюнума.^{27,28,558}

Идеята за използване на стомаха за осъществяване на анастомоза с панкреаса се появява по-късно спрямо възстановяването чрез тънко черво и е свързана с инактивирането на панкреатичната секреция от киселия стомашен сок.^{11,16,27,28} За първи път панкреатогастростомията е описана 1934г. в експериментален модел върху кучета от Tripodi и Sherwin.^{11,16,710} В клиничната практика е въведен от Waugh и Cladet през 1946г.^{11,16,27,28,749} И тук са прилагани различни техники с цел повишане здравината на анастомозата, които могат да се обединят до: имплантация на панкреасния остатък в стомаха с или без допълнително укрепване, имплантиране само на панкреатичния канал в стомашния лумен или извършване на анастомозата между стомашната лигавица и панкреатичния канал (за първи път въведена от Wells⁷⁵¹ през 1952г.).^{11,16,478,680,694} Проведени са редица рандомизирани (със случайно разпределение на болните) и нерандомизирани проучвания, сравняващи анастомозите на панкреаса с јеюнума и стомаха, от които става ясно, че не може да се установи еднозначно кой тип панкреатична реконструкция дава по-добри

резултати.^{3,11,16,27,28,107,229,231,480,694,779} Miyagawa в ретроспективно проучване препоръчва панкреатогастростомията, установявайки 5% инсуфициенция при възстановяването със стомаха срещу 19% при използване на йеюнума.⁴⁸⁰ Уео провежда първото проспективно рандомизирано изследване и не установява статистически значима разлика в появата на постоперативни усложнения и морталитет при сравнение на двата типа анастомози.⁷⁷⁹ Подобни заключения правят Bassi и Duffas през 2005г., които провеждат независимо един от друг рандомизирани проучвания. И двамата автори не намират статистически значима връзка между развитието на постоперативна панкреатична фистула и типа на извършената панкреатична анастомоза, но Bassi отчита намалена честота на гастропареза и билиарна фистула след панкреатогастростомията.^{27,107,231}

За оптимизиране извършването на панкреатичната анастомоза през последните години много автори използват оптична апаратура. Редица проучвания представят данни за намаляване на постоперативния морбидитет при използването ѝ.^{27,28}

На стремежа за укрепване на панкреатичната анастомоза се основават техниките с използване на оментум, Lig. teres hepatis, биологични лепила или синтетични платна с доказана панкреатична инсуфициенция в около 5% от случаите.^{27,28,86,353,543} Perno (2001г.) съобщава за 0% панкреатична инсуфициенция при прилагане Vicryl Mesh.⁵⁴³ За прилагането на биологично лепило Bioglue са проведени редица изследвания, които не установяват значима разлика в постоперативните резултати в зависимост от мястото на приложението му – интрадуктално или около анастомозата.^{27,28,431,674} При рандомизирани проучвания, като това на William през 2008г., не се установява предимство при използването му.⁷⁶³

За намаляване на панкреатичната секреция и съответно превенция относно развитието на панкреатична фистула може да се прилага

профилактично Octreotide или Somatostatin.^{27,28,49,99,155,198,335,429,445,482,537}

Анализирането на редица рандомизирани проучвания като тези на B chler (1992г.)¹⁵⁵, Pederzoli (1994г.)⁵³⁷, Montorsi (1995г.)⁴⁸², Lowy (1997г.)⁴⁴⁵, Barnett (2004г.)⁹⁹ показват, че при наличие на разширен канал и данни за обструктивен панкреатит прилагането на Octreotide няма съществено влияние, тъй като при тези болни се появяват фистули в нисък процент от случаите. При болни с „мек“ панкреас обаче, според проучванията на Li-Ling и др., прилагането на Соматостатин има протективен ефект.⁴²⁹

Осигуряването на дренаж на панкреатичния канал или облитерацията му е един от дискутабилните въпроси относно реконструктивния етап от ДХПЕ. Като предимства на лигирането на панкреасния канал или облитерирането му с фибриново лепило или синтетични полимери се изтъква по-краткото време на операцията, липсата на инактивация на панкреасните ензими, съхранена ендокринна функция на жлезата.^{27,703} Civello (2010г.) съобщава за извършване на 44 ДХПЕ с оклузия на панкреатичния канал с цианоакрилатно лепило с 0% наблюдавана ранна постоперативна смъртност и установена панкреатична фистула при 6,8% (3 случая).¹⁸⁷ В повечето проучвания с прилагане на лигиране или облитериране на панкреасния канал процентът на инсуфициенция остава висок, което е причина за липсата на популярност на метода.^{14,18,19,27,28,36,55} От друга страна, протезирането на анастомозата може да се извърши с вътрешен стент или външен дренаж.^{7,18,19,27,28,34,43,467,655,728,766} Външният дренаж за първи път е приложен от Varco през 1945г.⁷²⁸ През последните години няколко автори (Seung Eun Lee, 2009г.; Masaji Tani, 2010г.) съобщават за намаляване честотата на панкреатичната инсуфициенция чрез прилагане на външен затворен аспирационен дренаж с отстраняване на дрена до 5-ти следоперативен ден.^{27,28,467,620} По отношение на вътрешния постоянен стент редица проучвания не намират статистически значими ползи от прилагането му.⁶⁵⁵

В КОЧПХ към Александровска болница – София за определен период от време в миналото вирсунгойеюностомията се е извършвала протезирано и на един етаж, като протезният дрен е бил перфориран към лумена на червото и изваждан дистално през червото и коремната стена. Жлъчната анастомоза също е била протезирана, термино-латерална, едноетажна, като дренът е с перфорационни отвърстия към лумена на червото и е бил изведен през стената му и коремната стена. В зависимост от ширината на каналите, които протезират, наличието на възпалителни изменения и опасността от стриктури и състоянието на пациентите, дренажите са се изваждали след 1, 3 или 6 месеца, най-често 3 месеца, като преди това позициите им и евентуално наличните усложнения са се контролирали чрез трансдренажни рентгенографии, УЗД на ч.дроб, панкреаса и пр.⁴³ През последните години в същата клиника се прилага нова, собствена модификация на протезиране на билио-дигестивните и панкреатичните анастомози като дренажите са „плаващи” и временни, тип *perdue*, прикрепяни с атравматичен, резорбируем конец на силиконов дрен, протектиращ лумена на анастомозата, който сам отпада след резорбиране на конците след 30-я ден. Не са наблюдавани инсуфициенции при използването на модификацията в проучвана серия.³⁴ Относно декомпресията на билиарния и чревния тракт, в изследване на Ishizaki отбременяването на йеюна намалява риска от развитие на инсуфициенция на панкреатичната анастомоза.^{27,28,364}

Важен момент в превенцията на анастомотичните инсуфициенции е подреждането на анастомозите в реконструктивния етап на ДХПЕ.^{3,7,27,28,32} Съществуват множество модификации за реконструкция на ГИТ. Някои от тях се осъществяват на базата на модификация на Billroth I (Flautner, Imanaga, etc.) т.е. тъй като дуоденумът се отстранява при ДХПЕ, то началният йеюнум се анастомозира със стомаха вместо дуоденума по описаните оперативни техники, както при ВІ.^{263,518,519} Други автори

препоръчват реконструкция по Billroth II (Child, Suzuki, etc.) техника.^{182,677} И двете техники имат своите предимства и недостатъци.^{27,28} Приема се, че ВІ е по-физиологична, но редица автори приемат, че тя индуцира повишен риск от усложнения – гастропареза и инсуфициенция на панкреасната анастомоза.^{27,518,519} ВІІ пък е по-сигурна относно постоперативните усложнения за сметка на физиологичността.^{27,691} Друга насока с цел избягване на активацията на панкреасните ензими е въведеното от Machado през 1976г. разделяне на панкреасната от билиарната и стомашната анастомоза чрез изолирана бримка по Ру.^{27,28,32,95,259,395,453}

Усъвършенстването на оперативната техника през последните години води до снижаване на смъртността под 5% и сигнификантно увеличение на 5-годишната преживяемост – между 14 и 36% в различни проучвания (Табл. №3).^{140,163,251,344,383,483,502,560,634,708,709}

Табл. №3 Преживяемост след радикална резекция по повод рак на панкреаса⁶²⁸

Табл. №3

Автор	Година	Резекции (n)	RO резекция (n)	Обща 5-год. преживяемост (%)	RO 5-год. преживяемост (%)	Средна преживяемост в мес.
Fatima <i>et al</i>	2010	617	468	17.4	20	18
Kato <i>et al</i>	2009	138	115	9.9	13.2	12.3
Raut <i>et al</i>	2007	360	300	NA	NA	24.9
Cameron <i>et al</i>	2006	1000	NA	18	23	33
Shimada <i>et al</i>	2006	88	66	19	26	22
Howard <i>et al</i>	2006	126	158	4	67	18
Moon <i>et al</i>	2003	81	20	10.8	67.8	11.8
Trede <i>et al</i>	1990	118	NA	25	36	NA

Тези достижения пораждат спорове относно правилния избор на модификация на ДХПЕ – Whipple или Traverso-Longmire.^{203,224,436,616,704,786} Според проведено ретроспективно проучване, включващо 15 стандартни ДХПЕ и 16 Traverso-Longmire, по-често се наблюдава гастропареза при пилоро-съхраняващите операции – 6 от 16 срещу 1 от 15 пациенти (p=0,08).⁴³⁶ Seiler и сътр. провеждат рандомизирано проучване върху

пациенти с извършени 40 стандартни ДХПЕ и 37 Traverso-Longmire. Авторите установяват по-дълго оперативно време при Whipple операциите, докато няма значима разлика между операциите по следните показатели – оперативна кръвозагуба, гастропареза, кървене, фистули, постоперативни инфекции, смъртност, болничен престой. По отношение на Kaplan-Meier анализа се наблюдава средна преживяемост от 16 месеца при стандартната ДХПЕ срещу 24 месеца при Traverso-Longmire, но статистически тази разлика е несигнификантна ($p=0,29$).⁶¹⁶ Tran и сътр. представят резултатите от направеното от тях проспективно мултицентрично рандомизирано проучване, включващо 170 пациенти, при които са извършени ДХПЕ и Traverso-Longmire операции. Не са установени значими разлики по отношение оперативна кръвозагуба, гастропареза, кървене, фистули, постоперативни инфекции, смъртност. Преживяемостта е съпоставима между пациентите, подложени на двата типа операции ($p<0,9$). Средната преживяемост без рецидив на заболяването е съответно 14 месеца при Whipple и 15 месеца при Traverso-Longmire ($p=0,8$).⁷⁰⁴ Подобни резултати представя и Zerbi и сътр. от проучване върху 72 пациенти.⁷⁸⁶ До момента не съществува проучване, което да показва значима разлика в преживяемостта или появата на рецидив след Whipple или Traverso-Longmire техниките.²⁰³

Основният фактор, ограничаващ резектабилността при карцинома на главата на панкреаса, е инфилтрацията на съдовите структури.^{6,10,15,52} Заради тези случаи Fortner през 1973г. предлага 2 типа разширена ДХПЕ или панкреатектомия. При тип I намесата върху панкреаса се съчетава с резекция на сегмент от V.portae, а при тип II – освен изброеното, с резекция и реконструкция на A.hepatica и A.mesenterica sup. Този метод обаче е свързан с по-висока смъртност – 26%.²⁶⁵ Проведени са редица проучвания, сравняващи резултатите от ДХПЕ с и без резекция на съдове. Следоперативните резултати са твърде еквивалентни.^{10,15,52,274,345,422}

Fuhrman и сътр. сравнява 36 стандартни дуоденопанкреатични резекции с 23, разширени със съдова резекция. Не се наблюдават значими разлики относно – оперативна кръвозагуба, кървене, фистули, постоперативни инфекции, смъртност, болничен престой и преживяемост. Значимостта на разширените резекции всъщност се определя от това, че ако бъде постигната резекция с хистологично R0 ниво, Kaplan-Meier анализът на 2-те групи показва еквивалентни криви на преживяемост.²⁷⁴ Подобни резултати показват и проучванията на Leach и сътр. – 44 стандартни и 31 ДХПЕ със съдова резекция със съответна средна преживяемост 20 и 22 месеца ($p=0,25$)⁴²², тези на Howard и сътр.³⁴⁵ – 23 стандартни и 13 ДХПЕ със съдова резекция и средна преживяемост съответно 12 и 13 месеца. Tseng и сътр. публикува доклад, включващ 181 стандартни и 110 ДХПЕ със съдова резекция, като средната преживяемост е 26,5 и 23,4 месеца ($p=0,17$).⁷¹¹ Обобщеното мнение на авторите е, че полза от такъв тип агресивна разширена резекция имат само пациентите със съдово ангажиране, които иначе имат твърде лоша прогноза.^{52,203} Ето защо не е оправдано профилактичното им извършване.²⁰³

Стремежът към радикалност се отразява и в хирургичните техники на редица японски хирурзи, които застъпват идеята за разширена лимфаденектомия към ДХПЕ. Процедурата включва регионална лимфаденектомия и дисекция на нервните сплитове в ретроперитонеалното пространство.⁶³⁰ С прилагането на тези техники резектабилността се повишава от 20% на 60% според Nanуи и сътр.³²⁰ Проучвания на други японски автори показват постигната 5-годишна преживяемост от 28-46% при смъртност – 3-14%.⁶³⁰ Според Уео и сътр. няма значима разлика в преживяемостта между ДХПЕ (30 месеца) и такава с разширена лимфаденектомия (28 месеца) – $p=0,6$.⁷⁸⁰ Проучване на John Hopkins Hospital, включващо 146 стандартни ДХПЕ и 148 разширени, показва, че ДХПЕ с разширена лимфаденектомия е асоциирана с по-дълъг

болничен престой и повече постоперативни усложнения ($p < 0,05$). Показателите за смъртност и преживяемост са сравними.⁷⁷⁷ Тези изследвания доказват, че полза от разширената лимфаденектомия имат само пациентите с позитивни отдалечени лимфни възли (15%), негативни резекционни линии (91%) и липса на окултно (неоткрито при образните изследвания) M1 заболяване (5-10%). Комбинирането на тези фактори сочи, че разширената лимфна дисекция е оправдана при под 2% от пациентите с резектабилен карцином на панкреаса.²⁰³

Друга насока в стремежа към радикалност е ТПЕ. Първата такава е извършена от Roskey. Пациентът преживява само 15 дни.⁵⁷⁴ Затова през 1954г. Ross описва първата успешна ТПЕ и я препоръчва като метод на лечение пред Whipple операцията поради често наблюдаваната мултицентричност на карцинома на панкреаса.⁵⁸⁶ ТПЕ обаче е свързана с редица недостатъци – развитие на трудно контролируем инсулинозависим захарен диабет, увеличена честота на чернодробни и метаболитни заболявания според Dresler и сътр. Проучване, включващо 90 случая с ТПЕ в Швеция, показва 5-годишна преживяемост между 5 и 10% независимо от стадия на заболяването. До момента няма сигурни резултати за сигнификантно увеличение на преживяемостта и затова тази процедура не се прилага рутинно.⁶³⁰

СТПЕ е метод за радикално хирургично лечение на карциномите, засягащи и тялото на панкреаса.^{279,463,630} Тя е разработена, за да бъдат избегнати нежеланите метаболитни ефекти на ТПЕ. Операцията включва резекция на панкреаса, при която се съхраняват само последните пет сантиметра от опашката и чуканът се затваря на глухо. Отстраняват се регионалните лимфни възли. Реконструкцията включва хепатикойеюностомия и ГЕА.^{279,630} Смъртността и морбидността са близки до тези при класическата ДХПЕ.^{463,495,513,630} Един от най-големите недостатъци на СТПЕ според Ihse и сътр., 1993г.³⁵⁸ е увеличената честота

на панкреатични фистули (20%). Поради същата причина Gall и сътр. предлагат панкреатичният чукан да бъде анастомозиран с йеюнума или стомаха, както при операцията на Whipple.^{279,630}

При карциномите на тялото и опашката на панкреаса ЛХПЕ или субтотална резекция са операции на избор. Техниката включва отстраняване на тялото и опашката на задстомашната жлеза, заедно с перипанкреасните лимфни възли и слезката.⁶³⁰ За затваряне на панкреатичния чукан са описани няколко начина, разработени с цел да се намали възможността за развитие на панкреатична фистула. Те включват обшиване на панкреасния остатък на ръка, затварянето му със стаплер или комбинация от двата метода, използване на ултразвуков скалпел. Друга възможност е извършването на панкреатойеюностомия, приложение на платна, серомускуларни или стомашни серозни заплатки или запечатване на канала с фибриново лепило. ДПЕ е сравнително по-рядко използвана поради по-ниската честота на карциномите на тялото на панкреаса в сравнение с тези на главата на задстомашната жлеза.⁶³⁰ Друга причина за по-рядкото ѝ прилагане е късното диагностициране на този тип карциноми.^{143,628} Johnson и сътр. представят проучване, според което само 12% от пациентите с леви локализации на панкреатичен рак са с резектабилни тумори. Средната преживяемост според същото проучване е 13 месеца.³⁷³ Howard и сътр. съобщава само за двама пациенти, които са били излекувани чрез лява резекция, въпреки че не съществува друг тип терапия, която да предложи по-добри резултати.³⁴³ Според Sohn, 2000г. няма разлика в преживяемостта между резекциите, извършени за тумори на главата и на тялото и опашката на панкреаса при еднакъв стадий на заболяването. В своето ретроспективно проучване съобщава за 17% 5-годишна преживяемост след десни резекции и 15% след леви при пациенти в I стадий.^{628,659}

Друго течение в резекционна хирургия на панкреаса е извършването на лапароскопски оперативни намеси.^{486,520,628} Gagner and Pomp първи описват лапароскопска ДХПЕ през 1994г.²⁷⁸ От тогава броят на така извършените ДХПЕ не се е увеличил значително поради техническите трудности, свързани с операцията.²⁷⁷ Въпреки това са необходими повече проспективни проучвания за оценка на предимствата и недостатъците на миниинвазивната техника.⁶²⁸ Лапароскопската ДПЕ се прилага по-често.^{595,628} Повечето от проучванията, свързани с прилагане на лапароскопски леви резекции, обаче, са базирани на серии с относително малък брой пациенти.⁷⁴ Скоротно проспективно изследване, сравняващо 35 отворени с 27 лапароскопски леви резекции на панкреаса, показва, че броят на лимфните възли, отстранени при миниинвазивната операция, е значително по-малък (средно 5,2) спрямо тези при отворен достъп (средно 9,4).⁹⁰ Тези данни подлагат на съмнение онкологичната целесъобразност на използването на лапароскопски резекции при пациентите с рак на панкреаса.⁶²⁸

Усложненията след резекционна хирургия на панкреаса могат да се разделят на общи и хирургични.^{22,198,335} Честотата на следоперативния морбидитет варира като достига до 30-50%.^{12,14,104,105,106,140,197,198,335,336,502,777,781} Високата честота на ранни следоперативни усложнения се дължи на сложността и обема на оперативната намеса, както и на общото състояние на пациентите, което по правило е увредено.^{12,14,22} От общ характер са усложненията, свързани с кардиологични проблеми, мозъчно-съдови инциденти, бъбречна недостатъчност, пневмония, белодробен тромбемболизъм, чернодробни и метаболитни дисфункции.²² Общите усложнения се срещат в 4-19% според различните автори.^{22,315,335} Сред най-често срещаните хирургични усложнения след панкреатична хирургия по повод неопластичен процес са формирането на интраабдоминални абсцеси, кръвоизливите,

инсуфициенцията на анастомоза с или без формиране на фистула (билиарна, панкреатична, стомашна), забавеното стомашно изпражнение.^{22,335}

Интраабдоминалните абсцеси след панкреатични резекции се срещат в 1-12%.^{22,315,335} Обикновено се откриват като десни или леви субдиафрагмални колекции и най-често са резултат от развитие на инсуфициенция на някоя от анастомозите.^{22,115,335,778} Когато се подозира такава колекция, за доказването ѝ е необходимо извършването на УЗД или за по-прецизна оценка – КТ.^{22,335} По литературни данни се предпочита перкутанно дрениране под КТ-контрол, което е достатъчно при адекватно овладяване на подлежащата причина (фистула, инсуфициенция). При неуспех от консервативните мерки се налага извършването на релапаротомия.^{22,335}

Постоперативните кръвоизливи се срещат в 3-13% от болните.^{63,158,335,675} Кървенето в първите 24 часа след оперативната намеса е обикновено резултат от неадекватен контрол на хемостазата по време на операцията, изпуснала лигатура или кървене от анастомозата. В първите два случая често се налага релапаротомия, а третият обикновено се повлиява консервативно.^{22,335} Стрес улкусите са редки, но обикновено могат да се третират медикаментозно или съчетано-медикаментозно/ендоскопски.^{22,335,589} Друга вероятна причина за ранно кървене е наличието на подлежаща коагулопатия, която при пациенти с иктеричен синдром е честа.^{335,466,715} Късните кръвоизливи (1-3 седмици след операцията) са свързани с по-сериозна причина – инсуфициенция на анастомоза или вторично еродирание на ретроперитонеални съдове,^{22,147,335} свързано с 15-58% смъртност.^{22,335,624,715} Друга причина може да бъде наличието на псевдоаневризма. Диагнозата е свързана с извършване на КТ, селективна ангиография, ендоскопия.^{22,335} Лечението обикновено е хирургично.

Забавеното стомашно изпражнение (гастропареза) се наблюдава в 8 до 45 % от случаите.^{335,607} Единна дефиниция липсва, но се приема, че е

налице проблем, свързан със стомашната моторика в случаите, когато се налага поддържане на назогастричната аспирация след 14-ти следоперативен ден. За преодоляването му се изисква допълнително лечение с прокинетици и парентерално хранене.²² Запазването на пилора, както и подреждането на анастомозите в реконструктивната част на дуоденопанкреатичната резекция оказват влияние върху развитието на това усложнение.^{22,717} Уео показва, че честотата на забавеното стомашно изпразване може да се намали с до 37% при използването на интравенозен еритромицин, представляващ агонист на мотилин.^{17,22,335,775} Ако консервативните мерки не дадат резултат, задължително трябва да се изключи наличие на инсуфициенция на анастомоза.^{22,335}

Най-същественото усложнение след резекционна хирургия на панкреаса, както вече беше споменато, е инсуфициенцията на панкреатичната анастомоза.¹⁵⁷ Като определение е възприето отделянето на повече от 50 мл/дневно богата на амилаза течност от интраабдоминалните дренажи на и след 10-ти следоперативен ден.^{22,157} Процентът, в който се наблюдава, значително варира при различните автори, но в съвременните големи центрове е под 16%.^{22,124,125,126,157,228} В повечето случаи при липса на данни за перитонит, сепсис, хеморагия или органна недостатъчност състоянието може да се овладее чрез консервативни мерки. Те включват приложение на антибиотик, нутритивна поддръжка, осигуряване на адекватен дренаж. Честотата на инсуфициенция на билиарните и интестиналните анастомози е значително по-малка. Билиарна фистулизация се наблюдава в 1-5%, а интестинална – в 1%.²²

Други по-редки сериозни усложнения са развитието на холангит, остър панкреатит, илеус, мезентериална тромбоза или тромбоза на V.portae.^{22,134}

Постоперативните усложнения могат да бъдат оценени чрез използването на описаната от Clavien и сътр. скала (степен 0–5).⁸⁵ Степен 1

and 2 представляват усложненията, които се дефинират като всяко отклонение от нормалния постоперативен курс без да се налагат хирургични, ендоскопски или радиологични интервенции. Тази степен включва инфекциите на раната. Степен 3 усложненията включват тези, изискващи хирургични, ендоскопски или радиологични интервенции. Степен 4 морбидност представлява всяко животозастрашаващо усложнение, което изисква незабавно лечение в интензивно отделение като органна дисфункция, например. Степен 5 на усложненията се дефинира като смърт на пациента в първите 30 следоперативни дни. Поради персистирането на висок процент на морбидитет след резекционна хирургия на панкреаса в литературата са описани множество системи за оценяване и определяне на рисковете за развитие на периперативни усложнения пациенти с цел адекватно разпределение на ресурсите и превенция на усложненията.⁸⁵ Няколко са системите, които са показали предиктивна стойност относно ранните резултати. APACHE скалата, разработена през 1980г., е създадена за пациентите в реанимационните и интензивните отделения, но е трудно приложима при оперирани болни.^{205,408} Тази система, използваща в оригиналния си вариант 34 параметъра, е валидна за критично болни пациенти като тези с остър панкреатит или травма. Ползата от APACHE скалата е, че е широко разпространена и лесно сравнима за различните центрове.⁴⁰⁸ Дори след ревизията на скалата - APACHE II, изискваща оценка на 12 показателя на пациент, остава трудно приложима, особено за хирургични пациенти.⁸⁵ POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality) скалата включва 12 физиологични фактора като кръвно налягане, пулс, оперативна кръвозагуба и др. и цели да предскаже риска от постоперативни усложнения и морталитет. Въпреки, че е по-подходяща за болните, подложени на хирургични намеси, калкулирането на толкова много показатели затруднява използването ѝ, а точността на скалата не е

прецизирана.¹¹⁷ В подобрената версия на скалата, известна като p-POSSUM, индивидуалната морбидност и смъртност е по-точно предвидима.²⁰⁵ Според изследване на Pratt, 2008г. приложението на POSSUM системата при пациенти, претърпяли ДХПЕ, показва сравнително точно оценяване на риска от постоперативни усложнения, но значимо преувеличава този за ранна смъртност.⁵⁵⁴ През 2007г. Gawande и сътр. предлага 10-точкова хирургична Abgar скала (SAS), взимствана от акушерската такава, за предвиждане на периоперативната морбидност и леталитет. SAS включва три интраоперативни показателя – интраоперативен пулс, интраоперативно средно артериално налягане и кръвозагуба. Броят точки зависи от стойностите на съответните показатели и се определя за всеки един от тях като в последствие резултатите се сумират – 0 точки (кръвозагуба над 1л, САН<40, Ps>85), 1 точка (кръвозагуба 0,6-1 л, САН 40-54, Ps 76-85), 2 точки (кръвозагуба 101-600 мл, САН 55-69, Ps 66-75), 3 точки (кръвозагуба <100 мл, САН>70, Ps 56-65), 4 точки (Ps<55).²⁸⁵ Пациенти, при които се наблюдава значителна кръвозагуба, повишен пулс и ниско кръвно налягане, имат нисък SAS резултат и именно при тези пациенти има сигнификантно повишен риск от постоперативни усложнения, включително панкреатична фистула. Според проучването на Assifi, 2011г. в групата с най-критични болни (SAS между 0 и 2), 83,3% от пациентите развиват 2 или по-висока степен усложнения според скалата на Клавиен, при 66,7% се наблюдават сериозни усложнения, а при 33,3% е установена панкреатична фистула.⁸⁵ От друга страна, нито един от пациентите с SAS 9 или 10 не е развил каквито и да е компликации в периоперативния период. Честотата на поява на панкреатична фистула в проучването е 11% и повечето пациенти, при които е наблюдавана, са били с SAS 6 или по-малко. SAS е значим прогностичен фактор относно ранната постоперативна смъртност според изследването на Gawande през 2007г. и Regenbogen през 2009г.^{285,563}

Приложена за случаите с ДХПЕ, тази скала е лесна за определяне в края на операцията.⁸⁵ Ако резултатът е между 1 и 4 пациентът се нуждае от продължително мониториране в реанимационно отделение. От друга страна, пациентите с резултат 8, 9 или 10 кратко време след операцията могат да се възстановяват в хирургичното отделение, което води до по-ефективно оползотворяване на ресурсите.

Както вече беше споменато, само 5-25% от пациентите с тумори на екзокринния панкреас са подходящи за радикална хирургична намеса при диагностичното им уточняване и стадирането им.^{72,546} Именно поради тази причина палиативното лечение има за цел да подобри качеството на живот на пациентите с нерезектабилни тумори, като чрез прилагане на различни методи облекчи оплакванията им.^{5,35,58,59,128,129,213,252,262,340,488,489} Симптомите, които трябва да се повлияят са много, но най-честите от тях са три - иктер, дуоденална обструкция и болка.^{5,35,58,628}

В момента на диагностицирането им при 70-90% от пациентите с тумори на панкреаса е наличен иктер.^{301,303,417,430,570,628} Обструктивната жълтеница е асоциирана с пожълтяване на кожата, склерите, гадене, повръщане, пруритус, потъмняване на урината и изсветляване на изпражненията.^{54,58,301,303,417,430,570,628} По-тежки последствия на заболяването са чернодробната дисфункция и евентуалната вторична чернодробна недостатъчност, дължаща се на жлъчна стаза и холангит.^{48,301} Установено е, че холангитът се среща по-често при пациентите с периампуларни тумори в сравнение с тези, при които има нео процес в останалите части на панкреаса.³⁰¹ Облекчаването на обструктивната жълтеница винаги е свързано със значително подобрене в качеството на живот на пациентите и затова е от особена важност осъществяването на адекватен билиарен дренаж (Abraham и сътр., 2002г.).^{58,59} Той може да бъде постигнат хирургично – чрез bypass операция, или чрез поставянето на билиарен стент перкутанно или ендоскопски.^{54,58,504,628,747} Постигането на

краткосрочно облекчаване на билиарната обструкция е статистически сравнимо между хирургичните и нехирургичните методи на дренаж и варира между 80 и 100%.^{504,628,747} В миналото широко са се използвали полиетиленови протези, които често давали усложнения, най-чести от които са били изпадането на дренажа или оклузията им (съобщавани при 40%). Съвременните стентове са метални, саморазширяващи се и техен основен недостатък е, че веднъж поставени, трудно могат да бъдат отстранени (Davids и сътр.,1992г.; Kaassis и сътр.,2003г.)^{211,376}

За да бъдат сравнени, различните методи на билиарен дренаж са осъществени 5 проспективни рандомизирани контролирани проучвания (Andersen и сътр., 1989г.⁷⁸; Bornmann и сътр., 1986г.¹³²; Nieveen и сътр., 2003г.⁵¹⁰; Shepherd и сътр., 1988г.⁶³¹; Smith и сътр., 1994г.⁶⁵³). При първия опит Bornmann и сътр. през 1986г. не намират значими разлики между перкутанния дренаж и този, поставен хирургично, с изключение на по-честия рецидив на иктера и холангит при стентирани пациенти (38% срещу 16%).¹³² В проучването на Shepherd преобладаващо се използват ендоскопски протези 9 Fr, при които се наблюдава по-често запушване, което е свързано и с по-висок регистриран процент на рецидив на иктера и холангит.⁶³¹ Smith рандомизира 201 пациенти.⁶⁵³ Той съобщава значително по-висок процент на смъртност при bypass операциите в сравнение със ендоскопските стентове (14% срещу 3%) и на усложненията (58% срещу 29%). Рецидивът на иктера и холангитът са сигнификантно по-чести при протезите, сравнени с обходните операции (36% срещу 2%) при сравнима преживяемост между 2-те групи. По-скорошното рандомизирано проучване на Nieveen показва преживяемост от 192 дни за пациентите, подложени на хирургични палиативни намеси, и 116 дни за тези с поставен ендоскопски стент ($p=0,05$) при сравним процент на смъртност (0%) и морбидитет (8% срещу 7%).⁵¹⁰ Подобни резултати съобщават и Taylor и сътр. – не установяват разлика в морталитета между двете групи.⁶⁹³ Тези

изследвания разкриват, че хирургичното палиативно лечение на жлъчната обструкция е свързано с по-висока ранна морбидност, по-дълъг болничен престой и вероятно по-висока ранна постоперативна смъртност при значително по-добри дългосрочни резултати.^{17,78,132,510,631,653,693,725} Ендоскопското третиране е асоциирано с по-ниска начална морбидност и смъртност, но много по-чести късни билиарни усложнения и налагащи се реинтервенции поради запушване или инфекции.^{59,693} Перкутанните трансхепатални стентове са показани при пациентите, при които ендоскопското стентирание не може да се осъществи, тъй като перкутанната процедура е свързана с по-висок процент на усложнения спрямо ендоскопската палиация (61% срещу 35%).^{464,547,628} Обобщено, стентовете са показани при пациенти с авансирал туморен процес, в тежко увредено общо състояние и очаквана преживяемост под 3 месеца.^{35,54,59,653}

Използват се различни хирургични методи за осигуряване на адекватен билиарен дренаж.^{1,3,42,48,50,54,58,59} Външният билиарен дренаж се използвал повече в миналото, тъй като при него често се наблюдава загуба на апетит и електролитен дисбаланс.³⁰¹ Вътрешният жлъчен дренаж се предпочита и се осъществява чрез анастомози на жлъчния мехур (холецистогастростомия, холецистодуоденостомия, холецистойеюностомия), на екстра- или интрахепаталните жлъчни пътища (ХДА, хепатикодуоденостомия, холедохо(хепатико)йеюностомия и др.) (Watanara и Wiliamson, 1992г.).^{1,3,42,48,50,54,58,59,747} При много напреднал карцином и ниска перспектива за преживяемост е достатъчна холецистогастростомията, извършена за първи път от Gersuni през 1982г.⁴ Поради развитието билиарен гастрит техниката не се препоръчва и не се предпочита.³⁰¹ Анастомозата между жлъчния мехур и дуоденума е извършена успешно за първи път през 1889г. от Terrier, а тази с йеюнама за първи път е приложена от Монастирски през 1887г.^{4,42} До миналото десетилетие холецистойеюностомията е предпочитан метод на билиарен

дренаж поради относително лесното ѝ извършване.^{25,559} Rappaportd и Vilalba (1990г.)⁷⁴⁷ представят своето мнение, според което по-успешното облекчаване на иктеричния синдром е по-успешно при деривациите на екстрахепаталните жлъчни пътища спрямо деривациите, в които участва жлъчният мехур.^{25,46} Друго широко рандомизирано контролирано проучване, осъществено от Sarfeh (1988г.), показва, че холедохо(хепатико)йеюностомията е предпочитана поради по-нисък риск от рецидив на билиарна обструкция и холангит, въпреки че е технически по-трудна за изпълнение от холецистойеюностомията.⁶⁰⁰ За първи път хепатикойеюностомия е извършена от Monprofit през 1904г.^{4,42} През последните години Gouma съобщава за рутинно прилагане с много добри резултати на Roux-en-Y холедохойеюностомия, като при твърде авансирал процес се извършва трансекция на холедоха с последваща анастомоза.³⁰¹

За първи път ХДА е извършена от Riedel през 1888г. През 1898г. Halsted извършва термино-латерална ХДА, а през 1904г. Kehr осъществява хепатикодуоденостомия. Последват модификации на Aschoff (1923г.), на Frolken (1926г.), на Finsterer (1932г.) и т.н.^{4,42} Повечето автори не препоръчват ХДА при рак на панкреаса, тъй като билиарната обструкция често рецидивира поради напредваща инфилтрация на туморния процес към дуоденума, холедоха и D.cysticus.⁵⁸ Описан от екип на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” - София е и метод за протезиране на ХДА през D.cysticus, при който не са наблюдавани рецидиви на иктеричния синдром поради запушване на протезния дрен за проследявания период.^{5,34} Само няколко кохортни проучвания показват по-нисък процент на постоперативни усложнения и рецидив на иктера след ХДА (Di Fronzo и сътр., 1999г.).²²²

Симптомите на затруднено изпражнение на стомаха, изразяващи се в гадене, тежест и повръщане, се установяват в 11-50% от пациентите при

диагностицирането им (Di Magno и сътр., 1999г.).²²⁷ Според редица учени е нужно да бъде постигнато оптимално подобрение от палиативното лечение, поради което е важно да бъде определена генезата на всички симптоми.⁷²⁴ Една от причините би могла да бъде дисфункция в мотилитета на стомаха и дуоденума поради вторична туморна инфилтрация на Pl.coeliacus (Thor и сътр., 2002г.) или вероятно нарушено функциониране на тънкото черво поради карциноматозно засягане около мезентериалната артерия.⁶⁹⁹ Втора причина би могла да бъде механичната дуоденална обструкция, дължаща се на директна инфилтрация на тумора към дванайсетопръстника и вторичната му компресия. При диагностицирането само 5% от пациентите с тумори на панкреаса са с такива симптоми, дължащи се механична обструкция. Според Уео и сътр., 1993г. палиативна хирургична интервенция трябва да бъде предприемана само при налична механична генеза на затрудненото изпразване на стомаха, а в останалите случаи би следвало да бъдат проучени фармацевтичните опции.⁷⁸² Между 3% и 20% от пациентите с нерезектабилен рак на панкреаса развиват затруднения в пассажа с механична генеза след извършен билиарен дренаж (Espat и сътр., 1999г.; Lillemoie и сътр., 1999г.).^{243,430} В проучването на Watanara и Wiliamson през 1992г. са включени 1086 пациенти, при 17% от които е извършена допълнителна ГЕА по принуда поради развитие на затруднено изпразване на стомаха.⁷⁴⁷

Първата предна антеколична ГЕА (gastroenterostomia antecolica anterior) е извършена през 1881г. от Wolfler. По-късно за избягване появата на *circulus vitiosus* са приложени различни модификации – Kappeler (1933г.), Kocher (1902г.), Станишев (1927г.), латеро-латерална ЕЕА по Braun (1892г.), ГЕА по Roux (1897г.) и др. Друга, често прилагана, анастомоза е задната ретроколична ГЕА (gastroenterostomia posterior retrocolica), която е извършена за първи път успешно от Hacker през 1885г.

По-късно Petersen (1900г.) предлага анастомозата по Хакер да бъде извършвана на разстояние 10см от lig. Treitze с цел предотвратяване появата на *circulus vitiosus*.⁴ Извършването на анастомоза със задната стена на стомаха е показано само при болни с авансирал нео процес на панкреаса в увредено общо състояние и придружаваща патология с цел намаляване на оперативната травма и оперативното време.⁵ При пациенти, при които се очаква сравнително по-добра преживяемост, задната анастомоза не е показана поради възможност за инфилтрирането ѝ от тумора. Други варианти на ГЕА са предна ретроколична и задна антеколична анастомоза.⁴

При пациенти с нерезектабилен тумор на панкреаса, установен при лапаротомия по повод иктер, не представлява трудност извършването на ГЕА (допълнително към билиарната анастомоза или т.нар. двойна деривация).^{5,35,59} Все още съществува дебат между хирурзите относно целесъобразността от извършването на профилактична ГЕА (двойна деривация при липса на симптоми на дуоденална обструкция).^{3,58,235,430,646,647,724,743}

Две рандомизирани контролирани проучвания оценяват ролята на профилактичната ГЕА при пациенти с нерезектабилен периампуларен тумор или тумор на панкреаса, установени при експлоративна лапаротомия (Lillemoe и сътр., 1999г.; Van Heek и сътр., 2003г.).^{430,724} Lillemoe и сътр. анализират 87 пациенти, при 44 от които е извършен double bypass, а при 43 – само билиарна анастомоза.⁴³⁰ При всички е направена химична спланхнектомия. При пациентите с допълнителна стомашна анастомоза не се наблюдава увеличение на морбидността (32% срещу 33%), смъртността (0% и за двете групи), болничния престой (8,5 срещу 8 дни) и преживяемостта (8,3 месеца за двете групи). При 19% от пациентите с единична деривация е наблюдаван стоп на дуоденалния пасаж в сравнение с нито един от болните с профилактична ГЕА. Van Heek и сътр. също извършват подобно проучване върху 65 пациенти с нерезектабилни

периампуларни или панкреасни тумори.⁷²⁴ Резултатите между 2-те изследвания са сходни. При проследяването затруднено изпразване на стомаха е установено при 5,5% от пациентите с профилактична ГЕА и при 41,4 % от тези, подложени само на билиарна анастомоза. Не е намерена сигнификантна разлика между постигнатите резултати от 2-те групи относно смъртност, преживяемост и морбидност. Няколко проучвания доказват, че двойната деривация е за предпочитане поради значимо редуцирания риск от развитие на късна дуоденална обструкция и ниските нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ.^{5,430,724}

В последните години се започна прилагането на ендоскопско стентирание на дуоденума.^{338,695,726} Holt и сътр., 2004г. и Telford и сътр., 2004г. съобщават за успех при 84%.^{338,695} Други проучвания показват, че сравнено с палиативната хирургия, стентирането осигурява по-кратък болничен престой, по-ранно хранене, по-малък процент на усложнения и по-ниска цена на болничния престой.^{457,458,628} Съществува само едно рандомизирано, контролирано изследване, което съпоставя дуоденалното стентирание с лапароскопски извършена ГЕА. Според това сравнително ограничено проучване болничният престой е по-кратък и е по-бързо възстановяване след поставянето на стент.⁴⁷⁴

С цел намаляване на инвазивността някои автори предлагат осъществяването на двойната деривация да се извършва лапароскопски (Kuriansky, 2000г.;⁴¹⁵ Rhodes и сътр., 1995г.;⁵⁶⁶ Rothlin и сътр., 1999г.⁵⁸⁷). От проучванията се установяват приемливи стойности на смъртност и морбидност.^{415,566,587} Само резултатите на Kuriansky показват развитие на дуоденална обструкция след интервенцията при 17%, което в другите изследвания не е наблюдавано.⁴¹⁵ И за лапароскопската палиация все още няма проведени рандомизирани контролирани проучвания, които обективно да разкрият ползите и недостатъците ѝ.

При развитието на обструктивна панкреатопатия при пациенти с карцином на панкреаса през последните години все по-често се прилага палиативна панкреатојеюностомия.^{5,20,28,35,58} Този трети тип bypass оперативна интервенция може да бъде съчетана поотделно или заедно с билиодигестивната анастомоза и ГЕА т.е. при един пациент да се осъществи тройна деривация, въведена от Mercadier.^{20,28,475} Показание за тройна деривация е изразената болкова симптоматика, дължаща се не на карциномна инфилтрация на невралните структури, а на притискане, запушване и дилатация на панкреатичния канал от рак на главата на панкреаса, често съчетан и с възпалителни промени в жлезата.^{28,35,58} Първата вирсунгойеюностомия⁶¹⁴ е извършена през 1954г. от Duval. Той описва техниката на каудална панкреатикойеюноанастомоза, при която крайт на запушения панкреатичен канал се анастомозира по типа Roux-en-Y с јеюнума. Две години по-късно Puestow and Gillesby осъществяват амбициозна операция, при която се мобилизира тялото и опашката на панкреаса с резециране на последната. Панкреатичният канал се отваря надлъжно по цялото протежение с цел унищожаване на всички стеснения Жлезата се инвагинира надлъжно към тънкото черво, като анастомозата се извършва с тънкочревна бримка по типа Roux-en-Y сегмент. През 1960г. Partington and Rochelle описват латеро-латерална панкреатична анастомоза, представляваща модификация на тази на Puestow and Gillesby.⁶¹⁴ През последните години анастомозата по Partington and Rochelle се прилага рутинно при обструктивна панкреатопатия и като част от тройната деривация при палиативното лечение на рака на панкреаса.

Болката е третият най-често срещан симптом при пациентите с карцином на панкреаса,⁵⁸ при 40-80% от които тя е изявена при диагностицирането им.^{303,417,430,570,628} При прогресирането на процеса 90% от болните започват да имат силна болкова симптоматика. Болката при авансирал рак на панкреаса е обикновено локализирана в епигастриума,

ирадиира към гърба и е резултат от туморна инфилтрация на мезентериалния и целиачния нервен плексус.^{417,570,628} Според guideline-те на СЗО първоначално лечението на болката трябва да започне фармакологично (НСПВС и опиоиди).⁵⁰¹ Поради честите странични ефекти и недостатъчно добрия контрол на болката (Caraceni и Partenou, 1996г.)¹⁶⁷ се пристъпва към блокадата на P1.coeliacus, описана за първи път от Karris през 1914г.³⁷⁹ При тази процедура се прекъсва инервацията на панкреаса.^{167,379} При 40% от пациентите са наблюдавани странични ефекти като диария и ортостатична хипотония (Eisenberg и сътр., 1995г.).²³⁶ По настоящем тази намеса се извършва перкутанно, ендоскопски и по хирургичен път.^{138,167,212,485,590}

Блокадата на P1.coeliacus при лапаротомия се прилага от много години. Lillemoе и сътр. през 1993г. провеждат двойно сляпо рандомизирано контролирано проучване, което сравнява инжектирането на 50% алкохолен срещу плацебо разтвор в P1.coeliacus по време на отворена операция.⁴³² Опитът включва 139 пациенти с нерезектабилен тумор на панкреаса. Нивата на болка са измерени чрез визуална аналогова скала. Между 2-те групи не са намерени разлики по отношение смъртност, усложнения от интервенцията и болничен престой. Сравнени с плацебо групата, при пациентите с „алкохолна инжекция”, преживели 2, 4 и 6 месеца, се отчита сигнификантно намаляване на болките, като в тази група 54% от болните до смъртта си не са съобщили за болки. Отчита се обаче и фактът, че резултатът не е перманентен – при 10% от пациентите с алкохолна блокада и при 12% от тези с плацебо инжекция се е наложила допълнителна перкутанна блокада на плексуса. Интервалът от време между операцията и допълнителната намеса обаче са различни в значителна степен – $11,8 \pm 3,2$ за тези с алкохолна блокада срещу $4 \pm 1,1$ месеца за плацебо групата. Преживяемостта е подобрена при пациентите, които са съобщили за значителна предоперативна болка и са били

подложени на спланхницектомия с алкохол ($p < 0,001$). Авторите предполагат, че персистиращите болки вторично увреждат общото състояние и затова предотвратяването им води до увеличение на преживяемостта. Тези резултати потвърждават твърденията от други доклади, че наличието на болки е асоциирано с по-лоша прогноза (Kelsen и сътр., 1997г.).³⁸⁸ Такова проучване е проведено и от Van Geenen и сътр. през 2002г. върху 74 пациенти с нерезектабилен тумор на панкреаса, които били подложени на палиативни bypass операции.⁷²³ Установена е значима разлика в преживяемостта между пациентите, съобщили за болки предоперативно (4,9 месеца), и тези, при които заболяването протича безболково (9,5 месеца) – $p = 0,01$.

Друга алтернатива за отстраняване или максимално притъпяване на болката е хирургичната ганглиектомия, която може да бъде едностранна или двустранна.⁵ Значението на N.splanchnicus е установено експериментално от Mallet-Guy.^{3,4} Той открива, че дразненето на левия спланхникус с ел.ток при кучета и морски свинчета води първо до вазодилатация и оток на задстомашната жлеза и последващ хеморагичен панкреатит с възпалителни промени около нервите. Въз основа на получените данни Mallet-Guy приема, че прерязването на N.splanchnicus sin. спира панкреатичната болка и подобрява кръвната циркулация на жлезата. Според автора десният спланхникус влияе предимно на сфинктера на Одди. Описани са редица техники на спланхницектомия – трансабдоминална, трансторакална, торакоскопска.^{359,424} Ihse и сътр. през 1999г. извършват проспективно проучване, включващо пациенти, страдащи от хроничен панкреатит или рак на панкреаса, с приложена спланхницектомия.³⁵⁹ Една седмица след операцията е установено намаление в нивото на болката с 50%, като резултатите са останали постоянни за целия период на проследяване (4 месеца за пациентите с карцином). Leksowski (2001г.) провежда проучване върху 26 болни,

подложени на унилатерална спланхницектомия.⁴²⁴ През периода на проследяване – 6 месеца, не е установен рецидив на болковия синдром.

Интересно направление е прилаганата от някои автори дуоденопанкреатична резекция като палиативна намеса (Gouma и сътр., 1999г.;³⁰⁰ Lillemoe и сътр., 1996г.;⁴³³ Reinders и сътр., 1995г.⁵⁶⁴).¹⁷ В повечето проучвания като палиативна се оценява резекцията, извършена макроскопски радикално, но не и микроскопски (т.нар R1 резекция) или още известна като „ретроспективно палиативна ДХПЕ”, тъй като повечето от тези пациенти са били лапаротомирани с цел радикална интервенция.⁵⁶⁴ За абсолютно палиативна резекция се приема R2 извършената ДХПЕ (резекция с макроскопски резидуален тумор). И при нея голяма част от болните са лапаротомирани с цел радикалност, но поради кървене или други усложнения резекцията не е извършена в определения за радикалност обем.^{300,433} Посочените проучвания изследват ролята на палиативната ДХПЕ, сравнявайки резултатите от нерадикалните резекции с тези от bypass операциите при пациенти с локално инвазивни тумори без наличие на метастази. Анализът показва, че ДХПЕ може да бъде извършена при сходни смъртност (3% срещу 0%), морбидитет (44% срещу 33%) и болничен престой (25 срещу 18 дни) в сравнение с обходните анастомози. Преживяемостта обаче след палиативните дуоденопанкреатични резекции е значимо по-висока.^{300,433,564} Според проучването на Reinders⁵⁶⁴ тя е 24 месеца срещу 2 месеца, по Lillemoe – 16 срещу 8 месеца, а според Gouma³⁰⁰ - 15,8 срещу 9,5 месеца ($p < 0,01$). От тези данни става ясно, че палиативната ДХПЕ е приложима при спорно резектабилни тумори, докато при пациентите с предоперативно диагностично уточнен нерезектабилен авансирал процес са по-подходящи bypass интервенциите.^{300,433,564}

Радиочестотната термоаблация (РЧТА) е друга атрактивна алтернатива за палиативно лечение на пациентите с нерезектабилни

локално авансирани карциноми на панкреаса.^{207,208,209,649,690,730} За първи път през 1999г. техническата приложимост на метода е проучена върху експериментален модел, използващ свинска панкреасна тъкан (Goldberg и сътр., 1999г.).²⁹⁵ Под ехографски контрол Goldberg ендоскопски прилага РЧТА на панкреаса на прасета с продължителност 6 мин.²⁹⁵ По-късно, пак при опити със свине, Date през 2005г. доказва, че оптималните характеристики на аблацията са температура 90°C и продължителност 5 мин.^{207,208,209} Авторът доказва, че по-високите температури са рискови за увреждане на околните тъкани. Редица проучвания (Siriwadana, 2006г.; Varshney и сътр., 2006г.) показват, че термоаблацията трябва да бъде прилагана при лапаротомия, тъй като близостта с раними тъкани като V.portae, холедоха и дуоденума създава риск при лапароскопското ѝ прилагане.^{649,730}

За първи път РЧТА е приложена върху 20 пациенти с нерезектабилен панкреасен карцином от Matsui и сътр. през 2000г.⁴⁶⁸ По-късно техниката е приложена в модифициран вариант и описана от няколко други автора. (Date и сътр., 2005г.^{207,208,209}; Siriwadana, 2006г.;⁶⁴⁹ Varshney и сътр., 2006г.;⁷³⁰ Tang и сътр., 2008г.⁶⁹⁰). Според техните публикувани резултати в над 80% от пациентите се наблюдава намаляване на туморния обем, установено чрез постоперативна КТ на първия, третия и шестия месец, понижаване стойностите на туморните маркери, облекчаване на болковия синдром.^{207,208,209,649,690,730} Date съобщава за прогресия на заболяването само при 2 болни, които преживяли съответно 9 и 11 месеца.^{207,208,209} До момента са проведени само няколко проучвания, отчитащи дългосрочни резултати от лечението с РЧТА. Spiliotis и сътр. през 2007г. прилагат върху 13 болни с нерезектабилен тумор на панкреаса двойна деривация, а при 12 – bypass операции, съчетани с РЧТА.⁶⁶⁴ Отчита се сигнификантна разлика в преживяемостта – 33 месеца за групата с РЧТА срещу 13 месеца за пациентите с конвенционално лечение (p=0,0048). Когато преживяемостта

е преизчислена за пациенти от един и същ стадий от двете групи, се доказва, че РЧТА дава най-добри резултати при пациенти с III стадий ($p=0,0032$), докато при наличие на метастази преживяемостта между двете групи е сравнима ($p=0,1$).

Относно безопасността и усложненията от прилагане на РЧТА мненията са противоречиви.^{207,208,209,238,292,664,690,730} Elias, 2004г. съобщава 100% тежки усложнения.²³⁸ Matsui описва компликации при 2-ма пациенти, единият от които развил септичен шок, а другият – хеморагия от ГИТ.⁴⁶⁸ Тези резултати са лесно обясними с използването в тези случаи на множествена аблация, при твърде висока температура и неподходящ инструментариум. По-скорошни проучвания показват, че методът, приложен правилно, е със значително по-добри резултати. Date и сътр., 2005г., Siritwadana, 2006г., Varshney и сътр., 2006г. съобщават за временен самоограничаващ се асцит, без данни за панкреатичен сок в него, преходен инсипиден диабет, панкреатични псевдокисти.^{207,208,209,649,730} Spiliotis докладва за билиарна инсуфициенция на bypass анастомозата само при 2 пациенти.⁶⁶⁴ Няма данни дали наблюдаваните усложнения са в пряка зависимост от използването на РЧТА. От последното проведено проучване от Girelli, публикувано през 2010г., РЧТА е приложена върху 50 болни с нерезектабилен тумор на панкреаса (34 пациенти с процес, локализиран в главата на панкреаса, и 16 – в тялото на панкреаса).²⁹² Ранната следоперативна смъртност е била 2% (1 болен, при който се е наблюдавала бърза прогресия на основното заболяване след проведена химиотерапия). Коремни усложнения са наблюдавани в 24%, от които всички са се повлияли консервативно. След първите 25 болни температурата е намалена от 105 на 90 градуса, което е довело до сигнификантно намаляване на постоперативния морбидитет (10 срещу 2 от 25 пациенти).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТ НАПРАВЕНИЯ ОБЗОР.

Въпреки значителния напредък и развитието на все по-агресивни оперативни техники при сигнификантно намалени постоперативни смъртност и морбидност и поради факта, че симптоматика се появява обикновено в късните стадии на заболяването, само между 5 и 25% от пациентите с рак на панкреаса подлежат на радикално хирургично лечение. Съответно прогнозата за болните с нерезектабилни тумори остава лоша. Затова постигането на оптимално палиативно лечение, целящо облекчаване на симптоматиката и подобряване качеството на живот при максимално увеличаване на преживяемостта, е от особено значение. Основните симптоми, обект на лечението са иктерът, дуоденалната обструкция и болковият синдром. Обструктивната жълтеница се преодолява чрез билиодигестивна анастомоза, която осигурява по-добри дългосрочни резултати при по-висока ранна постоперативна морбидност, в сравнение с ендоскопски поставените билиарни стентове. Последните се предпочитат при тежко увредени болни с очаквана преживяемост под 3 месеца. Често в допълнение към билиарната анастомоза се извършва профилактична ГЕА за превенция на дуоденалната обструкция т.нар. двойна деривация. При наличие на обструктивна панкреатопатия се пристъпва към тройна деривация – билиодигестивна анастомоза, ГЕА и панкреатична анастомоза. Контролът на болката при изчерпани фармакологични опции се постига чрез ганглиектомии, спланхникетомии, химични блокади на P1.coeliacus или други денервиращи операции, като последните могат да бъдат осъществени перкутанно, ендоскопски или в хода на лапаротомия. До момента ролята на палиативните R позитивни ДХПЕ е лимитирана. Нова перспективна опция е високочестотната термоаблация на панкреасните тумори. Направените до момента проучвания показват, че тя е приложим, възпроизводим и ефективен метод като част от мултимодалния подход към пациентите с нерезектабилни,

локално авансирани и неметастатични тумори на панкреаса. Пълният потенциал на тази техника предстои да бъде разкрит в бъдещи рандомизирани мултицентрични проучвания.

От всички цитирани данни е видна социалната значимост на заболяването Рак на панкреаса, който представлява 3,6% от злокачествените заболявания въобще и 11,4% от рака на органите на храносмилателната система. За България това означава около 1150 болни годишно. Безспорно ранното диагностициране гарантира възможно най-добрите следоперативни резултати. Практиката обаче показва, че под 7,5% от пациентите с рак на панкреаса могат да бъдат диагностицирани в ранен стадий (I и II стадий), подлежат на радикална хирургия и имат 1-, 5-, 10-годишна преживяемост съответно >60%, 18-20 % и 13%, или са излекувани трайно. Останалите пациенти подлежат на палиативни процедури – ендоскопски, транскутанни или оперативни, целта на които е удължаване на живота при максимално запазен комфорт. При тези болни преживяемостта обикновено се изчилява в месеци.

Безспорно далечното бъдеще ще съумее да промени заболеваемостта от Рак на панкреаса с помощта на генните реконструкции, а близкото бъдещето ще разглежда болестта Рак на панкреаса предимно в превантивно-диагностичен аспект. Но сега, на този етап от развитие на медицината, въобще и в частност на нашата страна, интерес представляват и пациентите, на които може да се удължи животът дори с малко и да се подобри качеството на това „удължено“ време, за да се запази чувството им за човешко достойнство. Предвид всичко изложено, стигаме до целта на настоящия дисертационен труд:

III. Ц Е Л И З А Д А Ч И

Целта на настоящия труд е да се проучи опитът на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” – София в лечението на рака на панкреаса, сравнявайки го с данните от световната литература. Въз основа на това да се прецизира диагностично-лечебният процес. Да се определи мястото на палиативните оперативни намеси и да се стандартизира изборът им спрямо локализацията и разпространението на туморите на панкреаса, за да се подобрят резултатите по отношение ранни следоперативни усложнения, качество на живот и преживяемост.

За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

З А Д А Ч И

1. Да се анализират възможностите за диагностика и предоперативно стадиране на пациентите с рак на панкреаса.
2. Да се определи мястото на туморните маркери в диагностиката и следоперативното проследяване на пациентите с рак на панкреаса като се акцентира върху значението им като прогностични фактори.
3. Да се определят критериите за прилагане на палиативно лечение при болни с рак на панкреаса.
4. Да се анализират показанията за извършване на различните хирургични техники за палиативно лечение на карциномите на панкреаса според локализацията и разпространението на туморите.

5. Да се анализират следоперативните усложнения и преживяемостта на пациентите с палиативни операции при карцином на панкреаса.
6. Да се анализира качеството на живот на пациентите с авансирал рак на панкреаса след приложените палиативни техники.
7. Да се оцени значението на обезболяващите хирургични процедури за качеството и продължителността на следоперативния период на оперираните.
8. Да се създаде единна стратегия в хирургичното лечение на иноперабилните радикално карциноми на панкреаса.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1999-2011г. в КОЧПХ към УМБАЛ “Александровска”, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София са оперирани 919 пациенти с рак на панкреаса. Пациентите са диагностицирани и стадираны предоперативно според приетия и стандартизиран в КОЧПХ „Диагностично-лечебен алгоритъм за злокачествените заболявания на панкреаса, дисталния холедох и папила Фатери”. Извършени са 270 радикални оперативни намеси, 591 палиативни операции, а при 58 болни е осъществена единствено експлоративна лапаротомия с биопсия. Обект на настоящото проучване са пациентите с иноперабилен радикално рак на панкреаса, представляващи 70,62 % от изследваните болни.

Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно по отношение на демографските данни, анамнезата, статуса, данните от лабораторните и образните изследвания, вкл. изследванията на туморните маркери, типа на извършената оперативна намеса, следоперативните морбидност и леталитет, хистологичната верификация, предоперативния и следоперативния болничен престой. Във връзка с предоперативното стадиране и интраоперативната находка, респективно патологоанатомичното стадиране, е приложена стандартизираната форма, предложена от AJCC, 7-мо издание – 2010г. (Фиг. №1).

Преживяемостта е проследена чрез редовни контролни прегледи и според официалните данни от Националния раков регистър и ЕСГРАО.

Фиг. №1

Фиг. №1 ФОРМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПАНКРЕАСА									
КЛИНИЧНО		ДЕФИНИЦИЯ НА КАТЕГОРИЯТА СТАДИЙ		ПАТОЛОГОАНАТОМИЧНО					
<input type="checkbox"/> у клинично		Туморен размер: _____		<input type="checkbox"/> у патологоанатомично					
<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4		Първичен тумор (T) Туморът не може да бъде оценен Без наличие на първичен тумор <i>Carcinoma in situ</i> * Тумор, ограничен в панкреаса, под 2 см Тумор, ограничен в панкреаса, над 2 см Тумор, излизащ извън рамките на панкреаса, без засягане на Tr.coeliacus и A.mesenterica sup. Тумор, излизащ извън рамките на панкреаса, със засягане на Tr.coeliacus и A.mesenterica sup. (нерезектабилен тумор)		<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4					
<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1		Регионални лимфни възли (N) Нодалният статус не може да бъде оценен Без метастази в регионалните ЛВ С метастази в регионалните ЛВ		<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1					
<input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1		Далечни метастази (M) M0 - няма далечни метастази; M1-наличие на далечни метастази		<input type="checkbox"/> M1					
АНАТОМИЧНО СТАДИРАНЕ * ПРОГНОСТИЧНИ ГРУПИ									
		Клинично			Патологоанатомично				
Група	T	N	M	Група	T	N	M		
<input type="checkbox"/>	0	Tis	N0	M0	<input type="checkbox"/>	0	Tis	N0	M0
<input type="checkbox"/>	IA	T1	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IA	T1	N0	M0
<input type="checkbox"/>	IB	T2	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IB	T2	N0	M0
<input type="checkbox"/>	IIA	T3	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IIA	T3	N0	M0
<input type="checkbox"/>	IIB	T1	N1	M0	<input type="checkbox"/>	IIB	T1	N1	M0
		T2	N1	M0			T2	N1	M0
		T3	N1	M0			T3	N1	M0
<input type="checkbox"/>	III	T4	Всяко N	M0	<input type="checkbox"/>	III	T4	Всяко N	M0
<input type="checkbox"/>	IV	Всяко T	Всяко N	M1	<input type="checkbox"/>	IV	Всяко T	Всяко N	M1
<input type="checkbox"/>	Неизвестен стадий				<input type="checkbox"/>	Неизвестен стадий			
ИМЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ/ АДРЕС					ИМЕ НА ПАЦИЕНТА/ ИНФОРМАЦИЯ				

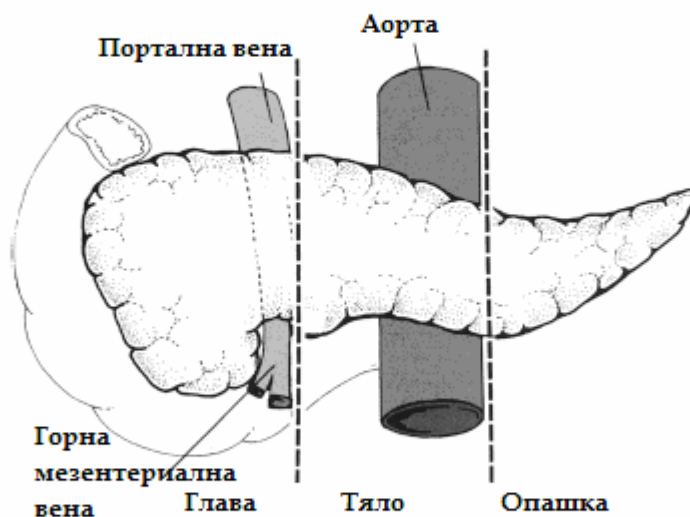
Фиг. №1

Фиг. №1 ФОРМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПАНКРЕАСА	
Прогностични фактори	pT(m)NM. - множество първични тумори
Предоперативен СА19-9 _____	у префикс - извършена неoadювантна терапия
Предоперативен (CEA) _____	
Преоперативен СА 242 _____	
Хистологичен грейдинг (G) Използвана система G <input type="checkbox"/> двустепенна система <input type="checkbox"/> G I или 1 <input type="checkbox"/> тристепенна система <input type="checkbox"/> G II или 2 <input type="checkbox"/> четиристепенна система <input type="checkbox"/> G III или 3 <input type="checkbox"/> нито една от посочените <input type="checkbox"/> G IV или 4	
Допълнителни фактори <input type="checkbox"/> Липса на лимфно-вакуларна инвазия - L0; V0 <input type="checkbox"/> Наличие на лимфо-вакуларна инвазия - L1;V1 <input type="checkbox"/> Неприложимо изследване <input type="checkbox"/> няма данни	
Резидуален тумор (R) <input type="checkbox"/> RX Наличие на резидуален тумор не може да бъде оценено <input type="checkbox"/> R0 Без наличие на резидуален тумор <input type="checkbox"/> R1 Микроскопски резидуален тумор <input type="checkbox"/> R2 Макроскопски резидуален тумор	
<input type="checkbox"/> Клиничното стадиране е използвано за планиране на лечението: _____ _____ _____	
Подпис на лекуващ лекар	Дата
ИМЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ/ АДРЕС	ИМЕ НА ПАЦИЕНТА/ ИНФОРМАЦИЯ

Фиг. №1

ФИГ. №1 ФОРМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПАНКРЕАСА

ИЛЮСТРАЦИЯ НА НАХОДКАТА:
отбележете разположението и големината
на тумора, както и установените ЛВ



ИМЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ/
АДРЕС

ИМЕ НА ПАЦИЕНТА/ИНФОРМАЦИЯ

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ:

1. Предоперативна диагностика и стадиране:

- a.** анамнеза и физикален преглед;
- b.** лабораторни изследвания, вкл. туморни маркери;
- c.** ултразвукова диагностика;
- d.** компютърна томография;
- e.** магнитно-резонансна томография;
- f.** перкутанна трансхепатална холангиография с дренаж;
- g.** ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография;
- h.** рентгенография на гръден кош;
- i.** диагностична лапароскопия.

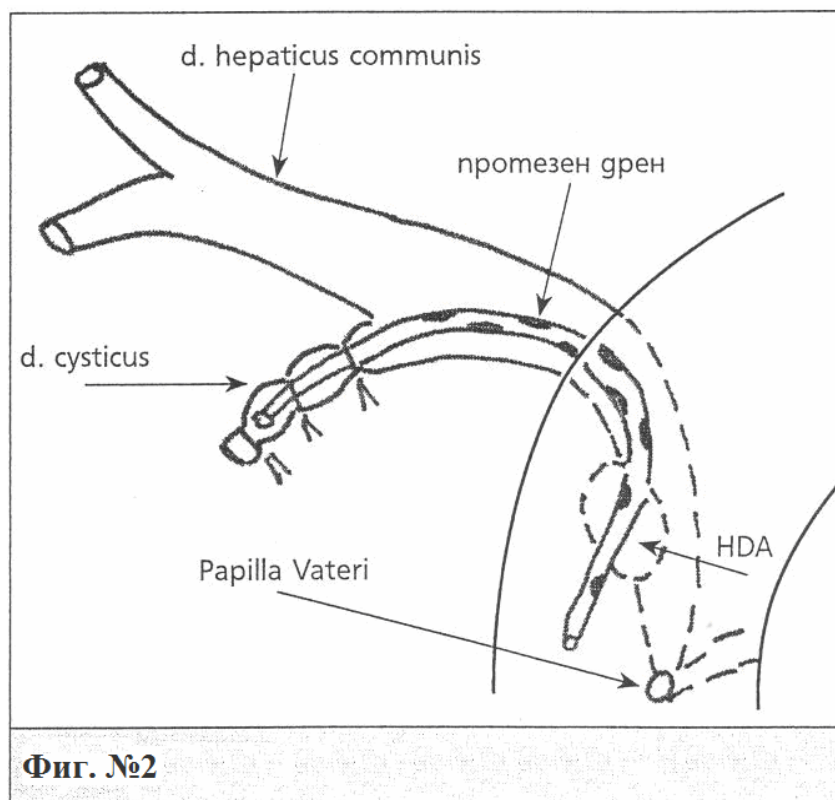
2. Оперативни методи:

- a.** билиарна деривация - хепатикојеюностомия, холецистойеюностомия, холецистогастростомия, холедоходуоденостомия (протезирана), вътрешен “погребан” трансцистичен транспапиларен дренаж, външен или външно-вътрешен билиарен дренаж.

Протезиране на ХДА прилагаме в няколко варианта. В единия случай силиконов дрен се фиксира с атравматичен конец към анастомозата, протезирайки по този начин лумена ѝ и възпрепятствайки последваща инфилтрация от туморния процес. По този начин се намалява и риска от инсуфициенция на анастомозата. Използваният дренаж е различен по калибър в зависимост от ширината на жлъчните пътища, напредналостта и локализацията на основното заболяване. Другата прилагана методика е представена на Фиг. №2. Представлява протезирана ХДА, като поставеният дрен е силиконов, преминава през D.cysticus и анастомозата и остава висящ в дуоденума. Дренът е с множество

перфорационни отвори. Херметизиран и обездвижен е с лигатура (понякога 2 лигатури), наложени върху D.cysticus, в който се намира протезният дрен. Дренажът се прерязва в лумена на канала. D.cysticus е изтеглен над прерязания дрен и е лигиран над края на дрена.

Фиг. №2 Собствена методика за протезиране на ХДА с поставен през D.cysticus силиконов дрен



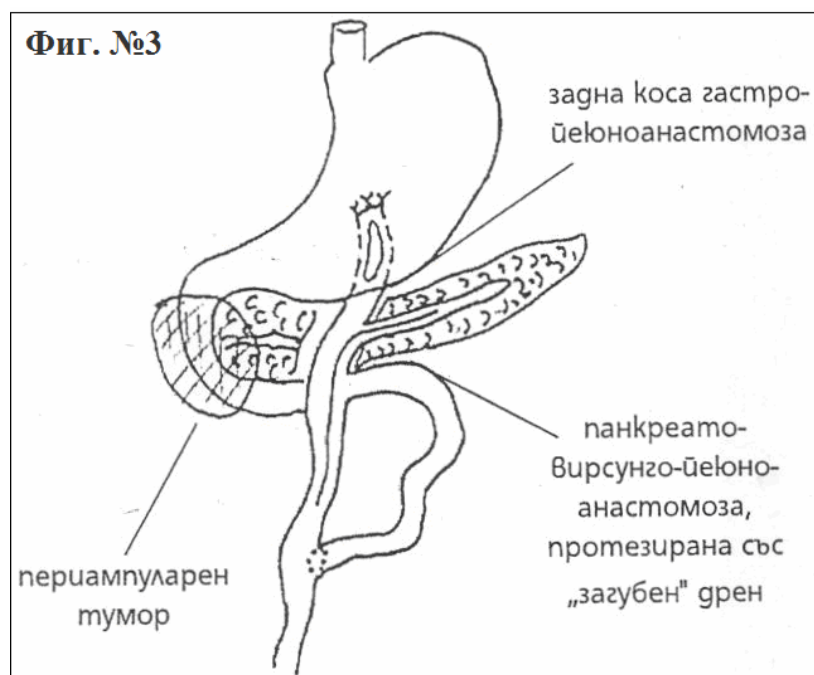
Подобна е методиката за прилагане на транспапиларен трансцистичен „погребан” дрен. Поставянето и фиксирането на дрена се извършва, както при описаната по-горе техника, с тази разлика, че не преминава през анастомоза, а транспапиларно. По този начин се осигурява протезиране на туморното стеснение на дисталния холедох и ефективното оттичане на жлъчката. В същото време модификацията води до намаляване на оперативната травма. Ето защо е подходяща при пациенти с авансирал и

метастатичен процес, в тежко общо състояние, при които очакваната преживяемост е до 6 месеца.

- b.** ГЕА – предна антеколична с подлежаща Браунова анастомоза, задна ретроколична (по Хакер), придружена или не с рестрикция на дуоденума;
- c.** рестрикция на дуоденума;
- d.** двойна деривация – билиарна анастомоза и ГЕА;
- e.** ганглиектомия;
- f.** тройна деривация – билиарна анастомоза, ГЕА и панкреатична анастомоза;

Деривацията на панкреатичния канал осъществяваме чрез протезирана със „загубен” дрен термино-латерална панкреатикојеюностомия на Ру бримка след извършване на трансекция на панкреаса, която комбинираме с ГЕА по Хакер (Фиг. №3).

Фиг. №3 Модификация на протезирана със „загубен” дрен термино-латерална панкреатикојеюностомия на Ру бримка



Друга методика, която използваме, е латеро-латерална панкреатикојеюностомия, също протезирана с дрен тип „perdue” или изведен дистално през червото или стомаха, която съчетаваме обикновено с предна ГЕА и подлежаща Браунова анастомоза.

- g.** дренаж на коремната кухина;
- h.** пункционна биопсия на панкреаса, предимно с игла на Vim-Silvermann;
- i.** биопсия на панкреаса и регионални лимфни възли;
- j.** биопсия на лезия от черен дроб, оментум, перитонеум.

3. Хистологични изследвания:

- a.** геффрир от пункционен материал от панкреаса;
- b.** геффрир и траен препарат от първичния тумор или регионални лимфни възли;
- c.** геффрир и траен препарат от лезия от черен дроб, оментум, перитонеум;
- d.** цитология на перитонеален секрет.

4. Микробиологични изследвания:

- a.** ранев секрет – при супурация на оперативната рана;
- b.** хемокултура – при следоперативен фебрилитет;
- c.** секрет от дренажите – при съмнение за интраабдоминален абсцес;
- d.** урокултура – при дизурични оплаквания;
- e.** изследване на централен венозен катетър – при следоперативен фебрилитет.

5. Статистически методи – данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 19.0.1. Установените различия се считат за достоверни при ниво на статистическа значимост $p < 0,05$.

- a.** параметрични:

- ANOVA - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- Т-тест - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;

b. непараметрични:

- метод χ^2 и точен тест на Фишер - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи;
- метод на Mann-Witney - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- метод на Kolmogorov-Smirnov и метод на Shapiro-Wilk - за сравняване на натрупаните честоти и определяне съответствието на разпределението на емпиричните честоти при количествените признаци със закона за нормалното разпределение;

c. дескриптивни методи:

- вариационен анализ - за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;
- честотен анализ;
- Крос табулация - за търсене на връзка между категорийни признаци;

d. регресионен анализ - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта и други параметри;

e. Kaplan-Meier метод за оценка на преживяемостта - за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие;

f. методи Log Rank, Breslow и Tarone-Ware - оценка на влияние на изследваните фактори върху преживяемостта.

6. Оценка качеството на живот на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса:

Фиг. №4

BULGARIAN

През последната седмица:		Въобще не	Малко	Доста	Много
17.	Имахте ли диария?	1	2	3	4
18.	Бяхте ли уморен/а?	1	2	3	4
19.	Болка пречеше ли на дейностите Ви през деня?	1	2	3	4
20.	Имали ли сте затруднения при концентриране върху неща като четене на вестник или гледане на телевизия?	1	2	3	4
21.	Чувствахте ли се напрегнат/а?	1	2	3	4
22.	Тревожихте ли се?	1	2	3	4
23.	Чувствахте ли се раздразнителен/а?	1	2	3	4
24.	Чувствахте ли се подписната?	1	2	3	4
25.	Имахте ли затруднения да помните нещата?	1	2	3	4
26.	Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на <u>семеиния Ви живот</u> ?	1	2	3	4
27.	Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на <u>обществените Ви занимания</u> ?	1	2	3	4
28.	Вашето физическо състояние или провежданото лечение причиняваше ли Ви финансови трудности?	1	2	3	4

За да отговорите на следващите въпроси, моля заградете една от цифрите между 1 и 7, която се отнася до Вас

29. Как бихте степенували Вашето здраве като цяло през изминалата седмица?

1	2	3	4	5	6	7
Много лошо					Отлично	

30. Как бихте степенували Вашето общо качество на живот през изминалата седмица?

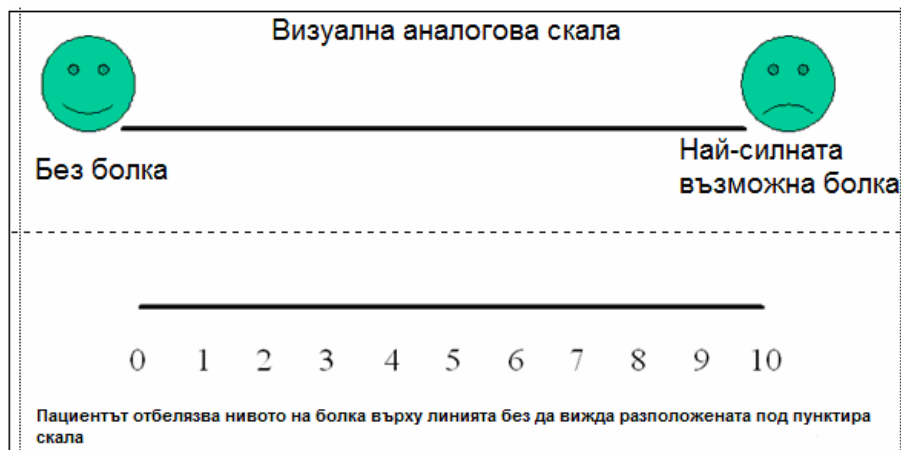
1	2	3	4	5	6	7
Много лошо					Отлично	

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Group. Всички права запазени.

в. скали за оценка на болката – при пациентите с изразен болков синдром предоперативно приложихме различни скали със стойности от 0 до 10 (визуална аналогова, цифрова и поведенческа). Типът на използваната скала е избран според особеностите на отделния пациент. Например, при необразовани болни, непознаващи числата, цифровата скала е неприложима. Поведенческата скала е подходяща при пациенти, които не могат да определят сами степента на болка. Следоперативно проследените пациенти оценяваха нивото на болка в деня на

дехоспитализацията и при всеки следващ контролен преглед (Фиг. №5).

Фиг. №5 Видове скали за оценка на болката



Фиг. №5

Започнахме проучването върху качеството на живот в началото на 2010г. и обхванахме 65 души, палиативно оперирани по повод рак на панкреаса. От тях 7 болни бяха загубени при проследяването. Първото попълване на въпросника е в деня на хоспитализацията (-1 върху времевата ос), при дехоспитализацията (0 върху времевата ос), след което при всеки следващ контролен преглед. Образуваният точков резултат от въпросника е линейно конвертиран от 0 до 100 и на тази база е направен последващият статистически анализ.

V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

➤ ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО

От оперираните 919 пациенти по повод рак на панкреаса 556 (60,5%) са мъже, а 363 (39,5%) – жени, което определя съотношение 1,53:1. Средната възраст в извадката е 60,11 години в диапазона 20-88 години. Болните с иноперабилни тумори, включени в проучването, са 649 (70,62%). От тях 389 (59,94%) са мъже, а 260 (40,06%) – жени т.е. съотношението по между им е снижено (1,50:1), без това да е статистически значима разлика. Средната възраст за пациентите с иноперабилни радикално карциноми на панкреаса е представена в таблица №4.

Табл. №4 Средна възраст на оперираните пациенти по повод нерезектабилни тумори на панкреаса

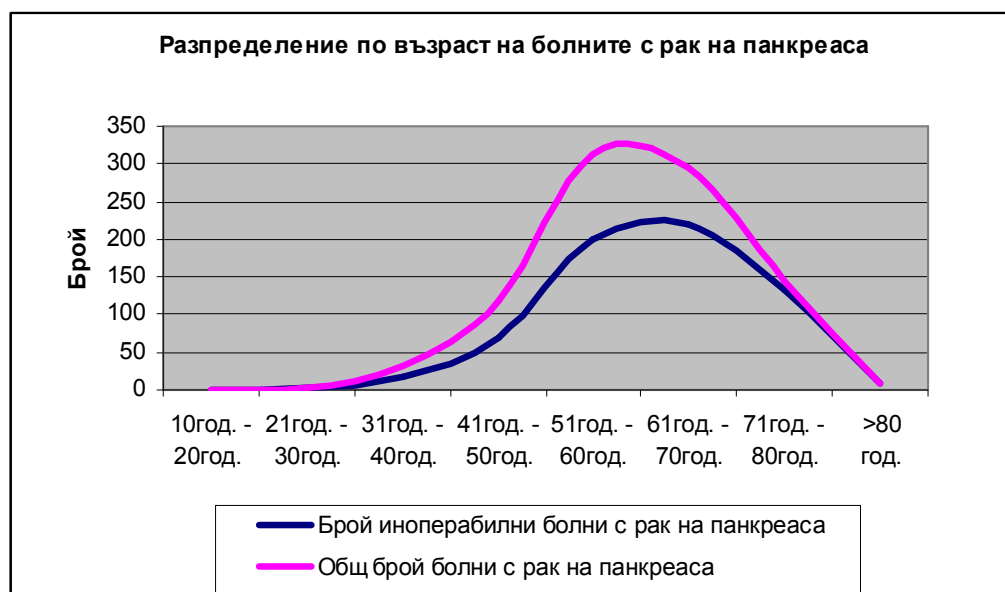
Табл. №4

Възраст \ Пол	Пол		
	Мъже	Жени	Общо
Min възраст	20	25	20
Max възраст	88	83	88
Средна възраст	61,1	62,47	61,65

Направи се разпределение по възраст на всички болни с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ за периода 1999-2011 година. Според възрастта се сравниха общата група пациенти, подложени на оперативно лечение по повод карциноми на панкреаса, и групата на болните с нерезектабилни тумори (Фиг. №6). Както се вижда от кривата, най-засегнати са пациентите на възраст 51-70 години. В общата група пикът на кривата е представен от болните на възраст 51-60 години, докато най-голям брой пациенти от групата на тези с неректабилни тумори на панкреаса са на възраст 60-71 години. С напредване на възрастта кривите на двете групи се доближават до сливане над 75-годишна възраст. Тези резултати се обясняват с факта, че в старческата възраст пациентите обикновено са в увредено общо състояние, с тежка придружаваща патология и обикновено не подлежат на радикална операция по повод основното онкологично заболяване.

Фиг. №6 Разпределение по възраст на болните, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса

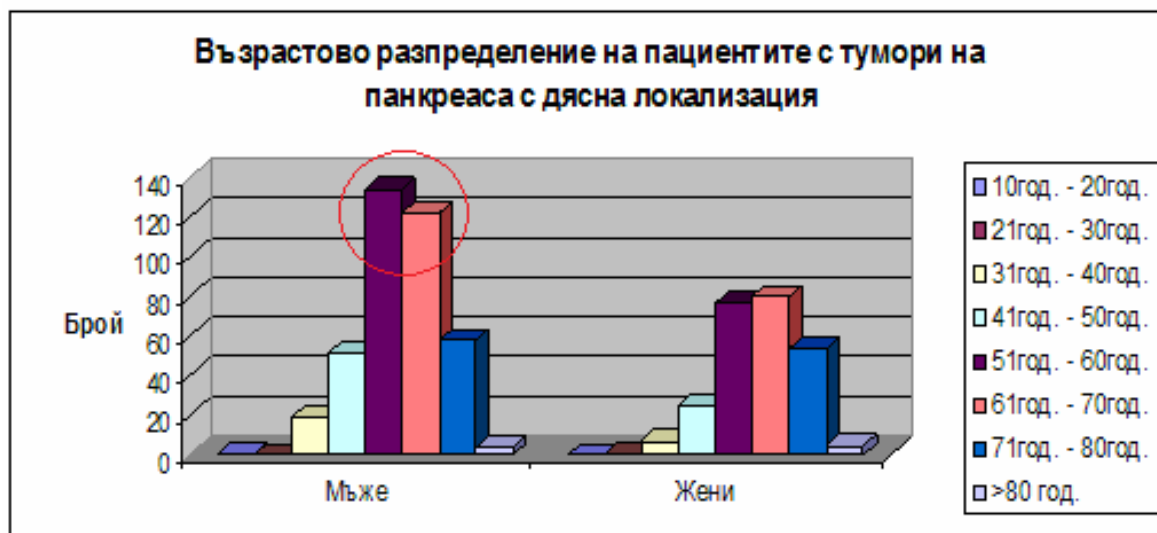
Фиг. №6



За да се установи има ли връзка между пола и възрастта и появата на рака на панкреаса, както и неговата локализация, се направи честотен анализ по посочените показатели. В групата на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса, най – засегната е възрастовата група - 51-70 години, както се вижда и от фигури № 7 и №8. На базата на данните от тях прави впечатление фактът, че **при дясна локализация на тумора при мъжете болестта се установява в значимо по-голям брой от случаите в по-ранната декада - 51-60 години. При лява локализация на процеса същата тенденция се наблюдава за жените.**

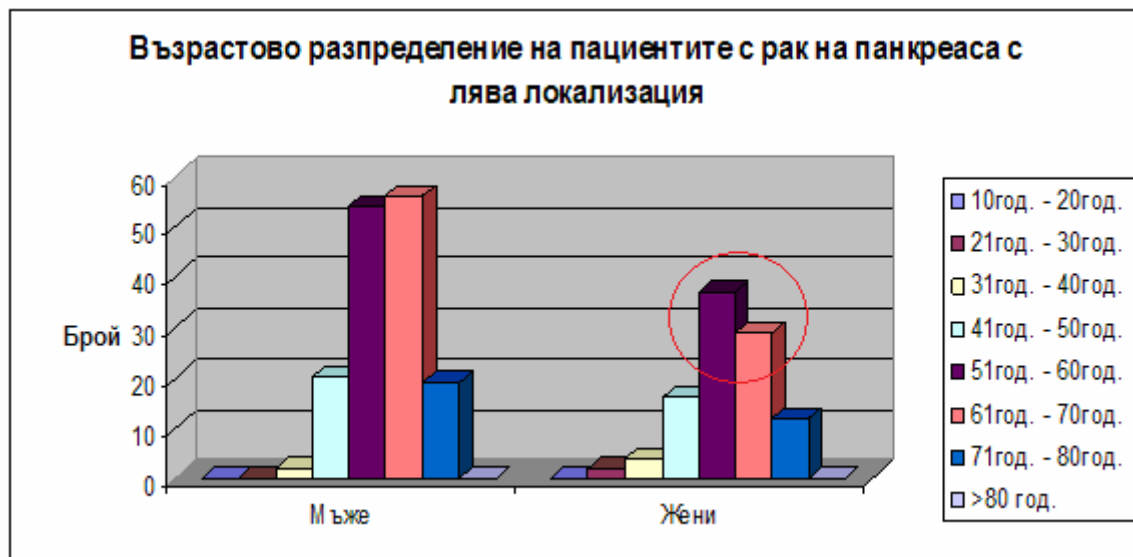
Фиг. №7 Разпределение по пол и по възраст на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса с дясна локализация (1999-2011г.)

Фиг. №7



Фиг. №8 Разпределение по пол и по възраст на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса с лява локализация (1999-2011г.)

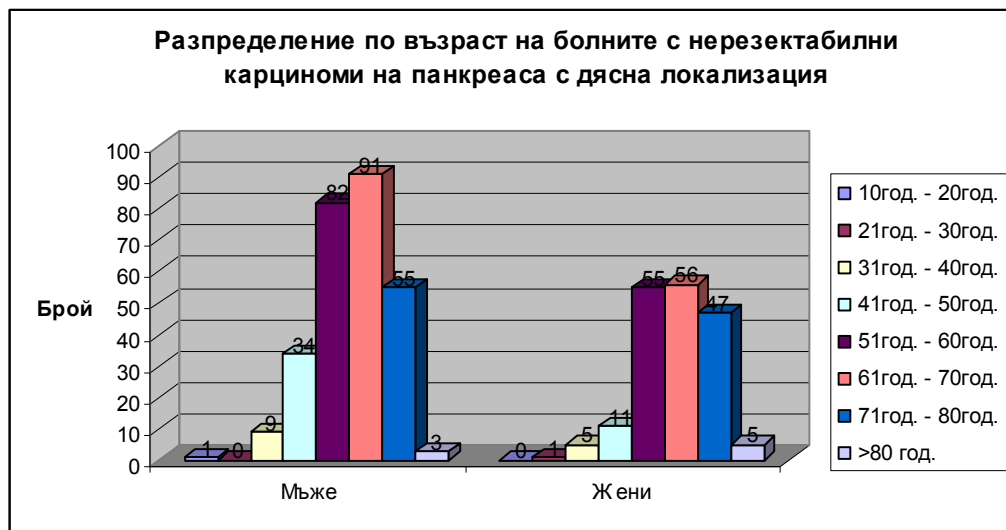
Фиг. №8



По отношение на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, включени в проучването, отново най-засегнатата възрастова група е 51-70 години с превес на групата 61-70 години независимо от локализацията (лява или дясна). Посочената зависимост е сигнификантно представена при мъжкия пол, докато при жените разликата в броя на пациентите на възраст 51-60 години и 61-70 години не е значим статистически (Фиг. №9 и №10).

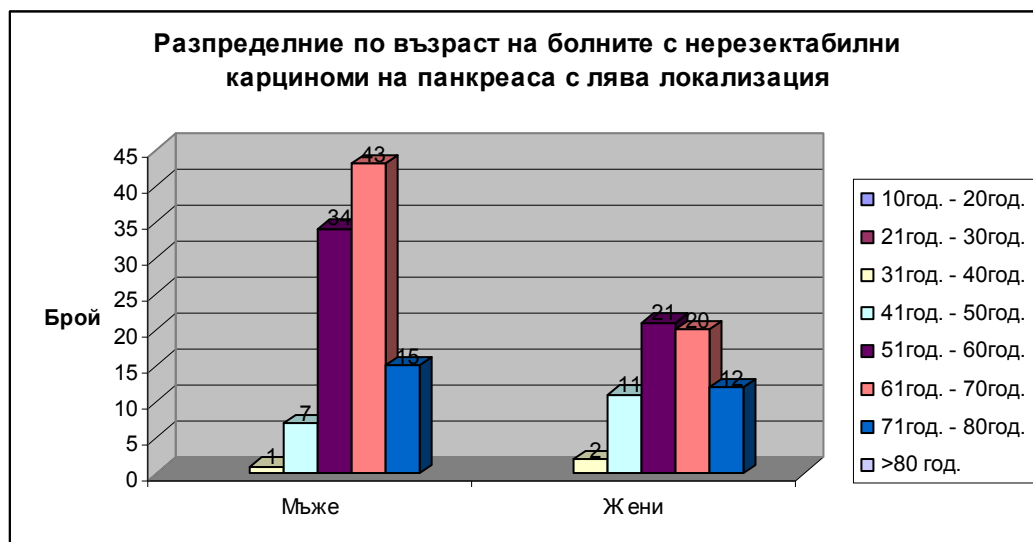
Фиг. №9 Разпределение по пол и по възраст на пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни карциноми на панкреаса с дясна локализация (1999-2011г.)

Фиг. №9



Фиг. №10 Разпределение по пол и по възраст на пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни карциноми на панкреаса с лява локализация (1999-2011г.)

Фиг. №10



➤ АНАМНЕСТИЧНИ, ОБРАЗНО- И ЛАБОРАТОРНО-
 ДИАГНОСТИЧНИ ДАННИ

Клиничната картина до голяма степен се определя от локализацията на процеса. Оформят се два типа оплаквания, характерни за туморите на панкреаса с дясна и лява локализация.

Анамнестичните симптоми и синдроми, както и тези от физикалния преглед, разпределени според локализацията на неоплазията, са представени на фиг. №11 и табл. №5.

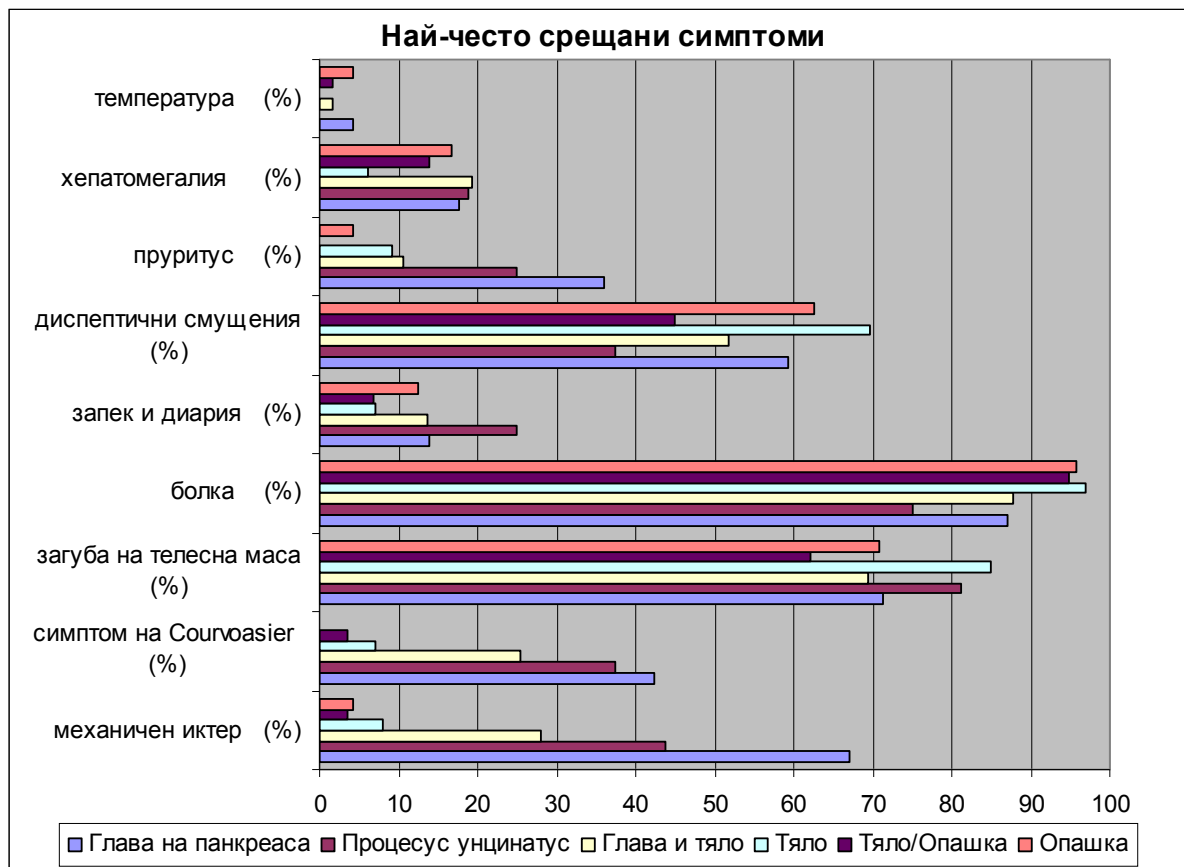
Табл. №5 Процентно разпределение на наблюдаваните оплаквания според установената локализация на рака на панкреаса при проследените в КОЧПХ пациенти

Табл. №5

Симптоми \ Локализация	Глава на панкреаса	Процесус унцинатус	Глава и тяло	Тяло	Тяло/Опашка	Опашка
механичен иктер (%)	67,11	43,75	28,07	8,08	3,45	4,17
симптом на Courvoisier (%)	42,24	37,5	25,44	7,07	3,45	0
загуба на телесна маса (%)	71,39	81,25	69,3	84,85	62,07	70,83
болка (%)	87,17	75	87,72	96,97	94,83	95,83
запек и диария (%)	13,9	25	13,56	7,07	6,9	12,5
диспептични смущения (%)	59,36	37,5	51,75	69,7	44,83	62,5
пруритус (%)	36,1	25	10,53	9,09	0	4,17
хепатомегалия (%)	17,65	18,75	19,3	6,06	13,79	16,67
температура (%)	4,28	0	1,75	0	1,72	4,17

Фиг. №11 Разпределение на наблюдаваните оплаквания според установената локализация на рака на панкреаса при проследените в КОЧПХ пациенти

Фиг. №11



Иктеричният синдром е характерен за пациентите с рак на панкреаса с дясна локализация, както е видно от фиг. №11. Диспептичните оплаквания са чести симптоми, проявяващи се с лек превес при болните с лява локализация на панкреатичния неопластичен процес (при 69,7% от случаите с карцином в тялото срещу 59,36% - в главата). По отношение на болковата симптоматика, същата е представена във висок процент, независимо от разположението на туморите. Среща се при 96,97% от болните с карциноми на тялото и 95,83% при локализация в опашката срещу 87,17% при случаите с тумори на главата на панкреатичната жлеза.

Друг неспецифичен симптом при повечето от пациентите с рак на панкреаса, независимо от локализацията, е загубата на телесна маса.

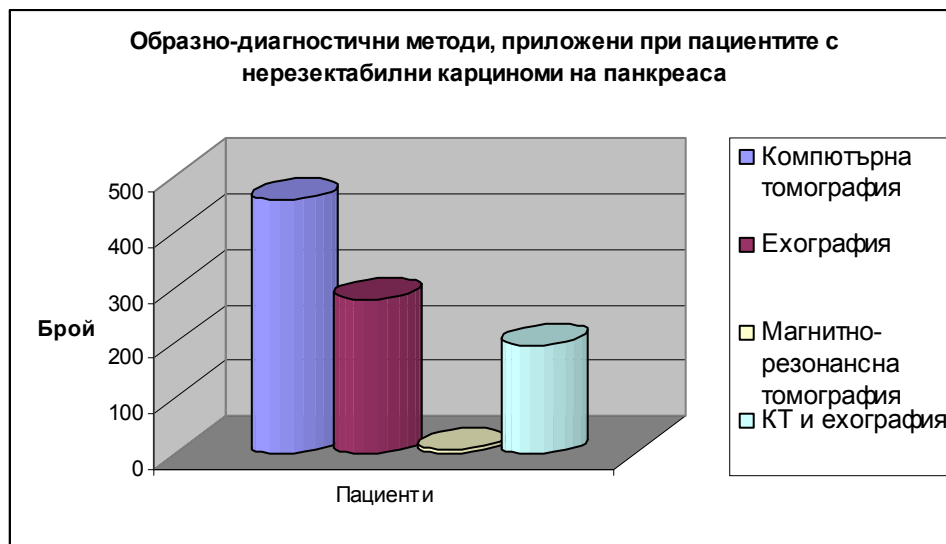
Пруритусът и симптомът на Courvoasier са други симптоми, чиято поява е свързана с дясната локализация на процеса. Това се дължи на факта, че тези симптоми патогенетично са резултат от обструкцията на жлъчни пътища. Тя най-често се наблюдава при десните карциноми на панкреаса поради анатомичните взаимоотношения на органите в тази област. В изследваната серия 36,1% от болните с карцином на главата на панкреаса и 25% от пациентите с тумор в Processus uncinatus са съобшили за сърбеж по кожата. Нито един пациент с рак на прехода тяло/опашка на жлезата не е имал подобно оплакване. Симптомът на Courvoasier е установен при 42,24% от болните с рак на главата на панкреаса и при 37,5% - с локализация в Processus uncinatus. Такъв симптом не е наблюдаван при нито един от болните с рак на опашката на панкреаса.

Диспептичните оплаквания като запек или диария (7-25%), фебрилитетът (<4,3%) и хепатомегалията (6-19%) са по-рядко срещани.

В предоперативния диагностичен комплекс от образни изследвания са включени - УЗД на коремните органи, КТ на коремни органи и по-рядко МРТ, ЕРХПГ, ЕУЗД. Разпределението на най-често използваните образно-диагностични методи, приложени при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, са представени на Фиг. №12.

Фиг. №12 Образно-диагностични методи, приложени при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса

Фиг. №12



Данните показват, че най-често използваният метод в представената серия е КТ с интравенозно контрастиране, тъй като освен за диагностика (установяване на наличен тумор на панкреаса), е подходяща и за предоперативно стадиране. Методът дава информация за взаимоотношенията на формацията към съдовите структури, наличието на далечни метастази, лимфаденопатията и наличието или отсъствието на асцит.

Като пример представяме няколко случая, диагностицирани и оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни карциноми на панкреаса. На Фиг. №13 е представена КТ снимка на Н.Я.Н. с ИЗ 20331/2008г., жена на 71-годишна възраст. Образът представя тумор на главата на панкреаса, ангажиращ мезентериалните съдове. На Фиг. №14 е представена КТ образ от изследването на З.В.М., ИЗ 28236/1439 от 2009г., жена на 77 години. От образно-диагностичните данни се установява Т4 тумор на опашката на

панкреаса. От снимката ясно се вижда инфилтрацията на лиеналните съдове, което обяснява и размера на слезката.

Фиг. №13 Н.Я.Н/ИЗ 20331/ 2008г.

КТ данни за авансирал нео процес на панкреаса

Фиг. №13



Фиг. №14 З.В.М., ИЗ 28236/1439/ 2009г. КТ,

показващ Т4 тумор на опашка на панкреаса

Фиг. №14



УЗД е другата рутинно прилагана диагностична техника. Тя е подходяща за скрининг поради липсата на лъчево натоварване и сравнително ниската ѝ цена. На Фиг. №15 като пример представяме типичен ехографски образ на тумор, който ангажира главата на панкреаса. Според ехографското изследване формацията в най-големия си размер е 38мм. Тъй като възможностите на УЗД за стадиране са ограничени е уместно след нея да се пристъпи към КТ стандартно или МРТ, ПЕТ. Конкретно в представения случай след УЗД се направи КТ за оценка възможността за резекция на процеса като се има предвид установения ехографски размер на формацията, доброто общо състояние и възрастта (55 години) на пациентката. За съжаление данните от КТ показаха наличие на формация с дм 40мм в главата на панкреаса, ангажираща Tr. Coeliacus. Поради установената находка, която се потвърди и интраоперативно, се пристъпи към палиативна оперативна намеса.

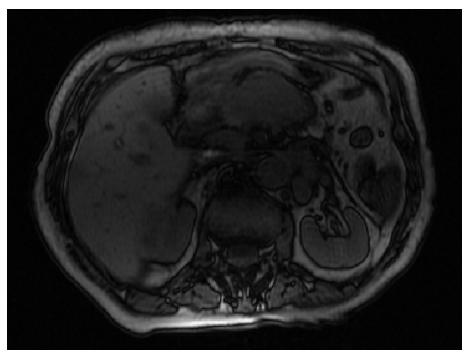
Фиг. №15 Е.М.З., 55-год. жена, ИЗ: 12941/661/2011г. – УЗД данни за туморна формация в главата на панкреаса

Фиг. №15



Противно на казаното, в проследената от нас серия УЗД е използвана при по-малък брой болни, което е лесно обяснимо с факта, че много често пациентите постъпват в КОЧПХ с вече амбулаторно проведени високоспециализирани изследвания, без преди това да е използвана УЗД. Такива са случаите на Н.Й.Н, ИЗ 29131 от 2011г. (Фиг. №16) и Ж.Т.Ж., ИЗ 13104/674 (Фиг. №17), които постъпиха в КОЧПХ по повод иктеричен синдром и вече проведени в първия случай МРТ, а във втория – КТ. Интерес представлява КТ съдова реконструкция, представена на Фиг. №17, която показва инфилтрация на горната мезентериална вена.

Фиг. №16 Н.Й.Н, ИЗ 29131/2011г. МРТ, показваща тумор на панкреаса
Фиг. №16



Фиг. №17 Ж.Т.Ж., ИЗ 13104/674, КТ, показваща инфилтрация на V.mes.sup.
Фиг. №17



За да се оцени прогностичната точност на образните изследвания в проведеното от нас проучване сравнихме големината на тумора от образната диагностика и тази, установена интраоперативно. Статистическата обработка показва, че средно интраоперативният размер на тумора е с около 8,67 мм по-голям от предоперативните данни, което е статистически значим резултат при $p=0,000$ (Табл. №6, №7, №8).

Табл. №6 Сравнение между средните размери на туморите на панкреаса, установени интраоперативно и чрез образните изследвания

Табл. №6

Статистически анализ на двойки променливи

		Средна	Ст.отклонение	Ст. грешка
Двойка 1	Големина на Ту (осреднена)	6.0142	2.80135	.14643
	КТ/УЗД големина на Ту (осреднена)	5.1467	4.33524	.22661

Табл. №7 Корелационен анализ на средните размери на туморите на панкреаса, установени интраоперативно и чрез образните изследвания

Табл. №7

Корелация между двойки

	Корелация	Sig.
Двойка 1 Големина на Ту (осреднена) КТ/УЗД големина на Ту (осреднена)	.249	.000

Табл. №8 Сравнение между средните размери на туморите на панкреаса, установени интраоперативно и чрез образните изследвания
Табл. №8

		Сравнение между двойки							
		Разлика					Т	df	Sig. (2-tailed)
		Средна	Ст. Отклонение	Ст. грешка	95% Доверителен интервал				
Лява граница	Дясна граница								
Двойка 1	Големина на Ту (осреднена) КТ/УЗД големина на Ту (осреднена)	.86751	4.53785	.23720	.40107	1.33396	3.657	365	.000

Основен момент от образно-дигностичните резултати е не само установяването на самия тумор като факт, но и уточняване на взаимоотношенията му с подлежащите съдови структури, заобикалящите органи и регионалните лимфни възли, както и състоянието на панкреатичния канал. Данните спомагат за предоперативното стадиране и прецизирането на оперативната стратегия. Например, при пациент с установен нерезектабилен карцином на главата на панкреаса, силен болков синдром и образно-диагностични данни за силно дилатиран панкреатичен канал, приемаме, че симптоматиката най-вероятно се дължи и на развитата обструктивна панкреатопатия. Считаме, че в този случай най-ефективна палиация би се постигнала с извършването на панкреатикойеюностомия, в рамките на тройна деривация, с цел намаляване на налягането в протоковата система. Казаното може да се илюстрира с Фиг. №18. Тя показва КТ образ, от който се различава дилатацията на панкреатичния канал, резултат от наличието на тумор в главата на панкреаса.

Фиг. №18 Л.М.Ж., ИЗ 6996/504/ 2002г., КТ данни за тумор на главата на панкреаса с дилатация на панкреатичния канал

Фиг. №18



От направените лабораторни изследвания при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса са установени следните отклонения: повишен билирубин при 278 болни (42,84%), повишени трансаминази (AST, ALT) при 255 души (39,29%), повишени холестазни ензими: GGT при 333-ма (51,31%) и алкална фосфатаза при 273-ма (42,06%), нарушения в хемостазния статус - при 65 болни (14,64%). Анемичен синдром е установен при 205 пациенти (31,59 %) – лека степен (хемоглобин 100-119 g/L) – при 161 болни; средна (хемоглобин 80-99 g/L) – при 37 болни, и тежка (хемоглобин под 80 g/L) – при 7 пациенти.

Предоперативно туморните маркери СА19-9 и СЕА са изследвани съответно при 216 (33,28 %) и 210 (32,37 %) пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса. Средните стойности в извадката на СА 19-9 е 448,98 (варира от 0,5 до 2085), а на СЕА – 20,46 (варира между 0,2 до 90,2). СА 19-9 е завишен при 165 пациенти от изследваните 216 души **т.е. сензитивността на метода е 76,38%**. Резултатите по отношение на СА19-9 са анализирани за всички пациенти с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ, независимо от резектабилността. Той е завишен при 42,86 % от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, при 65,77% от

болните във II - III стадий и при 73,89% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 19-9 е сигнификантно по-висок в стадий II - III ($p=0,008$) и в IV стадий ($p=0,001$).**

При 194 болни са изследвани и двата маркера. От тях при 63 (32,47%) пациенти и двата маркера са завишени, при 80 (41,24%) – само СА 19-9 е над нормата, а при 17 (8,76 %) – само СЕА.

През 2010г. се започна изследването на туморен маркер СА 242. Проследен е при 84 болни с туморозни образувания (доброкачествени и злокачествени) на хепатобилиарната и панкреасната система. От тях 63 пациенти са с карцином на панкреаса. От тях маркерът е завишен при 43 души т.е. **сензитивността на метода по наши данни е 68,25%**. При останалите 21 болни с разнообразна патология – хроничен панкреатит, псевдокисти на панкреаса, рак на жлъчния мехур и др., само при 2 случая са установени гранични резултати по отношение на СА 242, а в останалите 19 – маркерът е отрицателен (**специфичност 90,48 %**).

СА 242 е завишен при 48,73 % от изследваните болни с карциноми на панкреаса в I стадий, при 62,85% от болните във II - III стадий и при 80,26 % от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 242 е сигнификантно по-висок в стадий II - III ($p=0,04$) и в IV стадий ($p=0,003$).** При изследване на болните по отношение на стойностите на СА 242 според стадия и грейдинга се установява, **че пациентите в авансирал стадий с умеренодиференциран аденокарцином имат по-високи стойности спрямо тези с недиференциран тумор ($p=0,0038$).**

Сравнението между специфичността и сензитивността на СА 19-9 и СА 242 по наши данни е представена на таблица №9.

Табл.№9 Сравнение на СА 242 и СА 19-9 според установените от нас резултати по отношение сензитивност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на маркерите

Табл.№9

Изследван показател	СА 242*	СА 19-9*
Сензитивност**	68,25%	76,38%
Специфичност**	90,48%	81%
Позитивна предиктивна стойност**	95,55%	89,5%

* При стойности на СА 242 >20 U/ml, СА 19-9>37 U/ml

** сензитивност = $VP/(VP+FO)$; специфичност = $BO/(BO+FP)$; позитивна предиктивна стойност = $VP/(VP+FP)$; VP – вярно положителен; BO – вярно отрицателен; FO – фалшиво отрицателен; FP- фалшиво положителен

Както се вижда от таблицата, двата маркера имат сходна сензитивност, но СА 242 показва по-голяма специфичност от досега най-използвания СА 19-9. Прогностичната стойност на СА 242 по отношение на преживяемостта не може да бъде оценена в настоящото проучване поради ограничения период на събиране на данните.

➤ ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА

След диагностициране пациентите се подготвят за оперативно лечение. Извършват се ЕКГ и консултация с кардиолог, рентгенография на бял дроб и сърце, контрол и коригиране при необходимост на хематологичните показатели. Поради големия процент на отклонения в лабораторните показатели при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, предоперативно са извършени инфузии на електролити и глюкозни разтвори при 79,45%, хемотрансфузии – при 24 пациенти (3,7%), апликация на витамин К – при 157 болни (24,19%), антибиотична

профилактика – при 67,34 %. Приложение на хепатопротектори е осъществено при 51,31 % болни (Табл. №10).

Табл. №10 Видове предоперативна подготовка, приложена при пациентите с нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №10

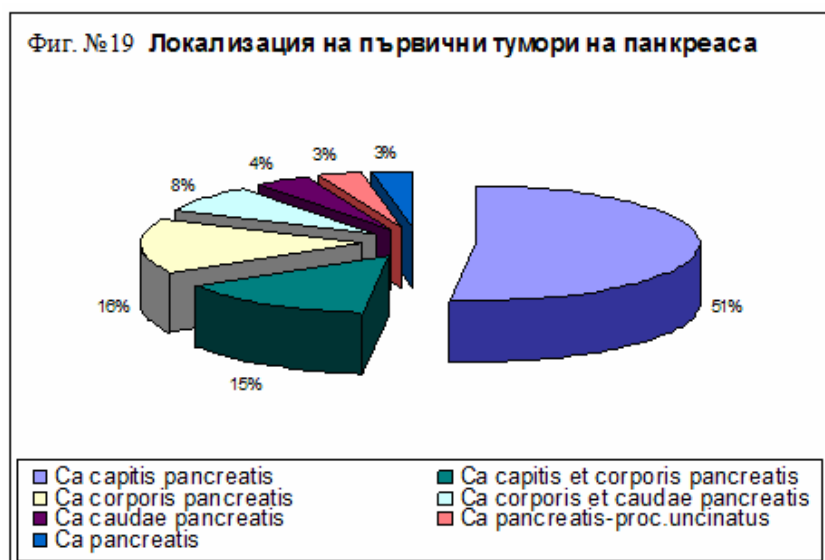
Предоперативна подготовка	% пациенти, при които е приложена
Инфузии на водно-солеви и въглехидратни разтвори	79,45%
Хемотрансфузии	3,7%
Апликация на вит. К	24,19%
Антибиотична профилактика	67,34%
Хепатопротектори	51,31%

➤ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ

• ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ТУМОРА В ПАНКРЕАТИЧНАТА ЖЛЕЗА

Локализацията на нео процеса на панкреаса при всички (919) пациенти, оперирани в КОЧПХ, е представена на Фиг. №19.

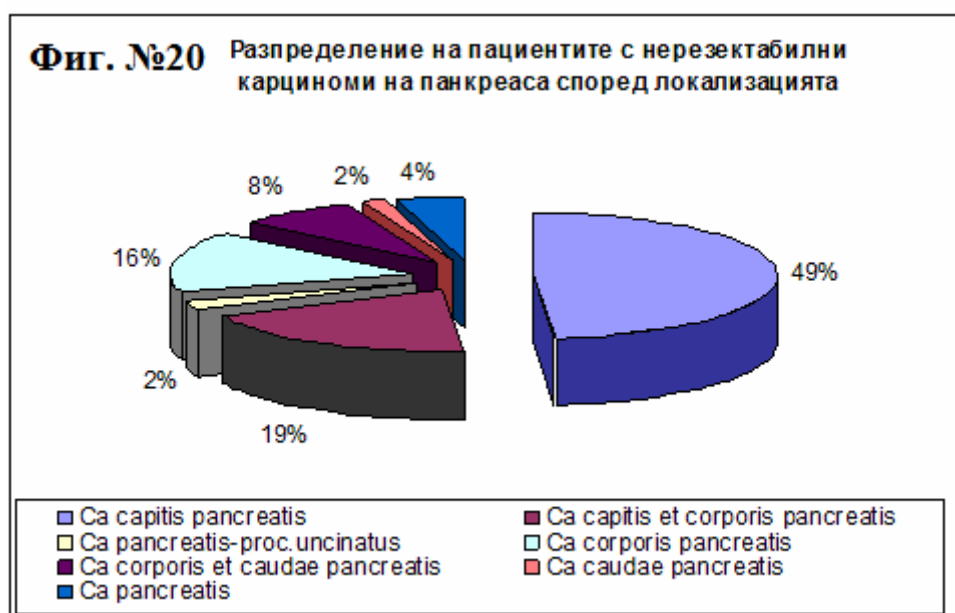
Фиг. №19



От представените данни става ясно, че по-често срещаната локализация е дясната – при 69 % от болните.

За да се сравнят общата група пациенти с рак на панкреаса с тези с нерезектабилни карциноми на жлезата се направи разпределение и на последните според локализацията на туморите (Фиг. №20).

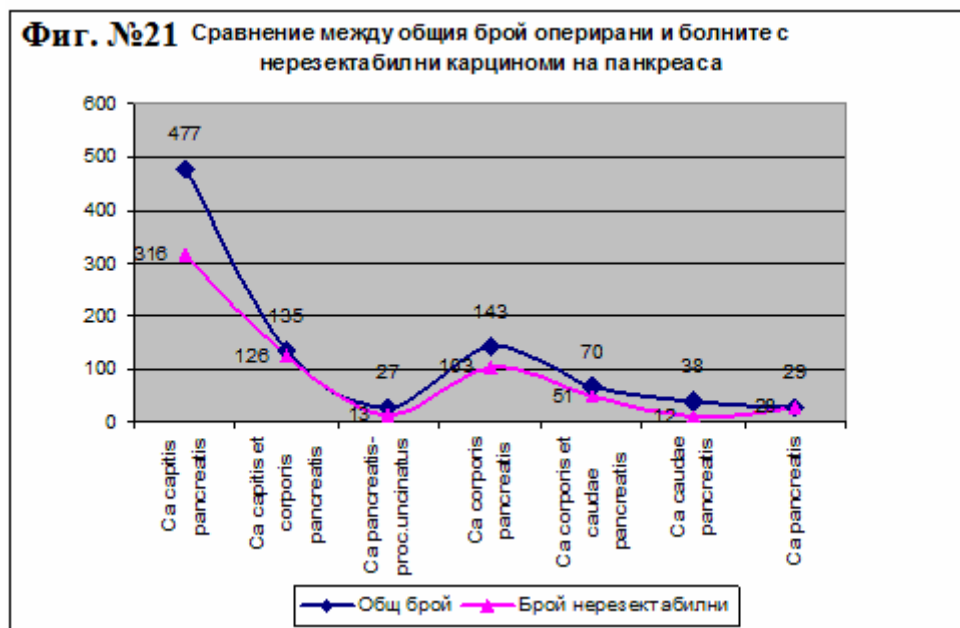
Фиг. №20



Както се вижда и от фиг. №20, дясната локализация е по-честа и в извадката от пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса – при 70% от тях. Резултатът е почти идентичен с общата група т.е. установената разлика между двете групи по отношение разпределение на тумора според локализацията не е статистически значима.

При засягане на тялото на панкреаса процентът на нерезектабилните случаи се увеличава (Фиг. №21).

Фиг. №21



Например, от случаите с карцином на главата на панкреаса 66,25% са нерезектабилни, а при обхващане и на тялото (пациенти с карцином с локализация глава/тяло) същият процент е 93,33 %. От случаите с рак на тялото на панкреаса 72,03 % са нерезектабилни, а от тези с процес, обхващащ освен тялото и опашката – 72,86 %. Представените данни показват, че **туморите с обхващане на тялото на панкреаса често не подлежат на радикална операция, което вероятно е резултат рядкото им дигностициране в ранен стадий.**

- СТАДИЙ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Според TNM – класификацията (AJCC, 7-мо издание, 2010г.) са стадирани 90,14 % от пациентите с иноперабилни радикално карциноми на панкреаса, оперирани в КОЧПХ за периода 1999-2011г. Тъй като настоящето изследване е насочено към нерезектабилните случаи, то Т-критерият е определян единствено клинично (предоперативно и интраоперативно). Позитивният N-критерий в 46,53 % от случаите е установен патологоанатомично, а при останалите пациенти, стадирани

като N1, стадият е определен клинично на базата на образните изследвания и интраоперативно според макроскопския вид на регионалните лимфни възли. Далечни метастази са установени при 334 (51,46 %) пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса. От тях в 89,52 % позитивният M-критерий е определен патологоанатомично, а само при 10,48 % не е взета биопсия поради тежко общо състояние, високостепенен иктер или риск от кървене. Разпределението на пациентите според стадия е представено в таблица №11.

Табл. №11 Разпределение на проследените болни с нерезектабилни карциноми на панкреаса според стадия на заболяването

Табл. №11

Стадий	Брой	%
IIb	30	4,623
III	221	34,052
IV	334	51,464
няма данни	64	9,861
Общо	649	100

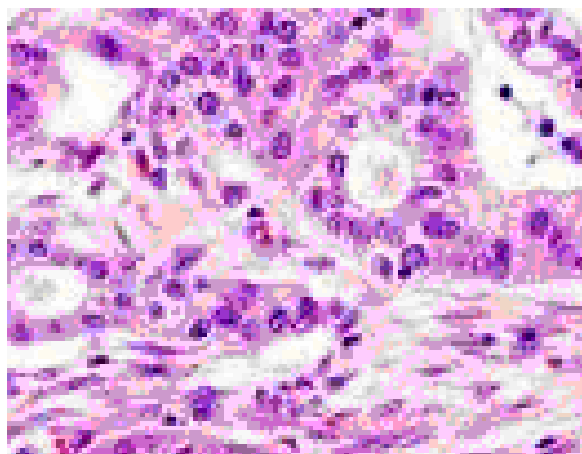
Въпреки агресивния подход, възприет в КОЧПХ с цел повишаване на резектабилността, 30 пациенти във IIb стадий (T3N1M0) са преценени като нерезектабилни. Причина за това е установяването на инфилтрация на голямо протежение на V.portae или V.mesenterica sup., често комбинирана с тромбоза, но без засягане на Tr.coeliacus и A.mesenterica sup. Други фактори, които не биха позволили в IIb стадий извършването на радикална оперативна намеса, комбинирана със съдова резекция, са тежкото общо състояние или напредналата възраст (над 70 години) на пациентите.

- ХИСТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ НА ТУМОРА

От оперираните 649 пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса в 76 (11,71%) от случаите не е взета биопсия поради тежко общо състояние, високостепенен иктер или риск от кървене. Останалите 573 са хистологично верифицирани. При 153 от тях е взет материал за хистологично изследване предимно чрез иглата на Vim-Silvermann. Сравнително рядко използваме Fine needle биопсия, тъй като взетият по този начин материал е в минимално количество и това затруднява хистологичното доказване на заболяването. При малък брой пациенти е възможно извършването на ексцизионна биопсия на тумора. Хистологичната картина на такъв случай е представена на Фиг.№22.

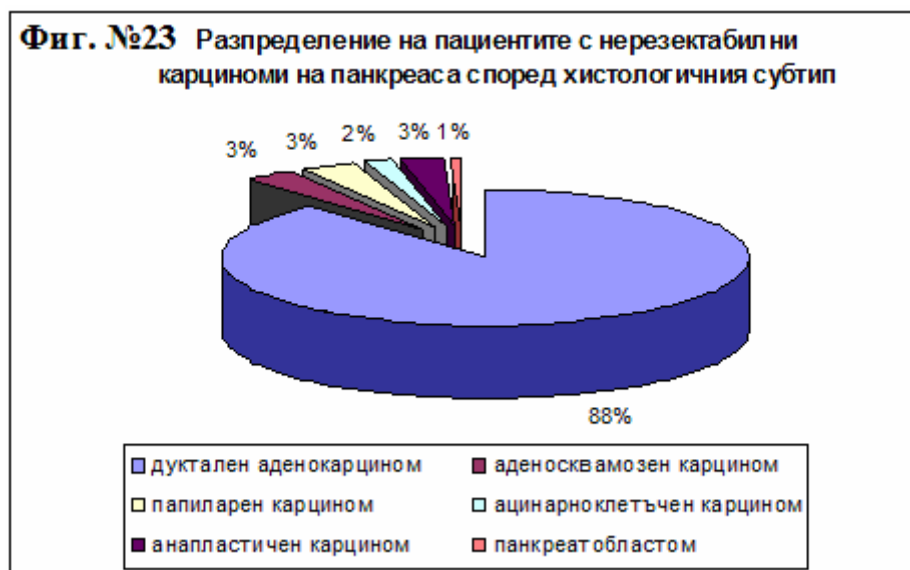
Фиг. №22 Н.Ф.Г., ИЗ 14673/1029/2002г., Хистологичната картина съответства на дуктален аденокарцином на панкреаса.

Фиг. №22



Разпределението на пациентите с нерезектабилни тумори на панкреаса според установените хистологични субтипове е представено на Фиг. №23.

Фиг. №23



Използвана е тристепенната скала за грейдинг (G) – G1 (високодиференциран), G2 (умеренодиференциран) и G3(нискодиференциран). Разпределението в изследвания материал е представен на фигура №24.

Фиг. №24



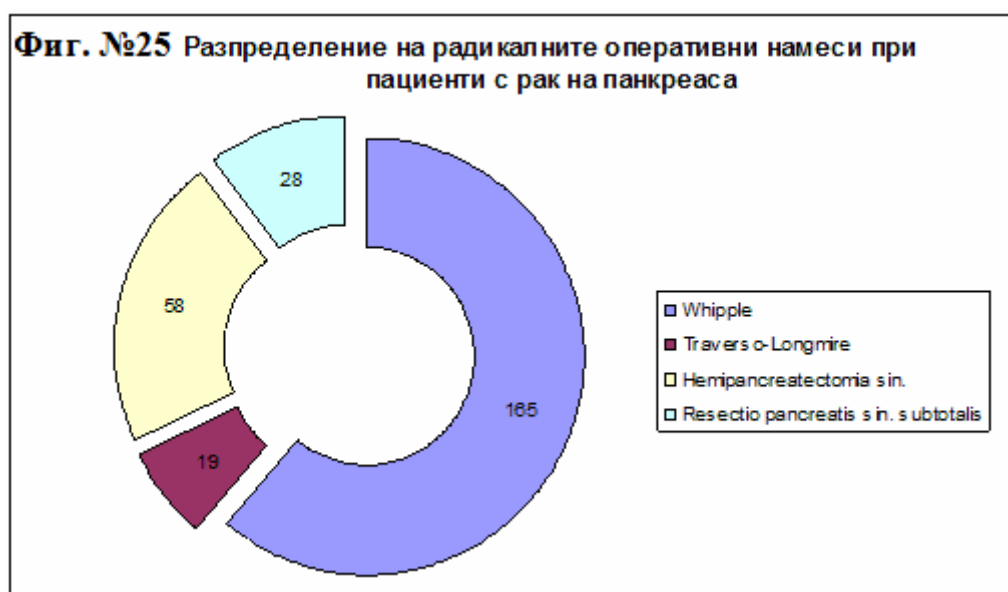
Както се вижда от фигурата, най-често срещани в проследената серия пациенти са умеренодиференцираните карциноми. От друга страна,

само 5% от болните са с високодиференцирани форми на рак на панкреаса, което е свързано и с лошата прогноза на заболяването.

➤ ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ И РАНЕН СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД

За периода 1999-2011г. в КОЧПХ са оперирани 919 пациенти с рак на панкреаса. Радикално оперирани са 270 болни. Както вече беше споменато, при най-голям брой от пациентите карциномите са локализирани в главата на панкреаса, което обяснява и факта, че най-голям дял от извършените радикални операции заемат дуоденопанкреатичните резекции – при 184 души. В КОЧПХ се предпочита техниката на Whipple пред тази на Traverso-Longmire, което е видно и от Фиг. №25. Извършени са 165 ДХПЕ по Whipple срещу едва 19 ДХПЕ по Traverso-Longmire. Леви резекции са приложени при 86 болни, съответно 58 леви хемипанкреатектомии и 28 леви субтотални резекции.

Фиг. №25



Останалите 649 пациенти, обект на настоящето проучване, са подложени на различни по обем палиативни намеси (591 случая) и експлоративна лапаротомия с биопсия (58 болни). Изборът на оперативна техника при тези пациенти зависи от интраоперативната находка и проявените оплаквания, които трябва да бъдат купирани чрез палиативните процедури. На Фиг. №26 е показан случай, при който дуоденумът е силно дилатиран поради притискане от голяма туморна формация на панкреаса, ангажираща цялата жлеза. Същият пациент е хоспитализан по повод иктеричен синдром и поради наличната дуоденална обструкция в този случай е приложена двойна деривация.

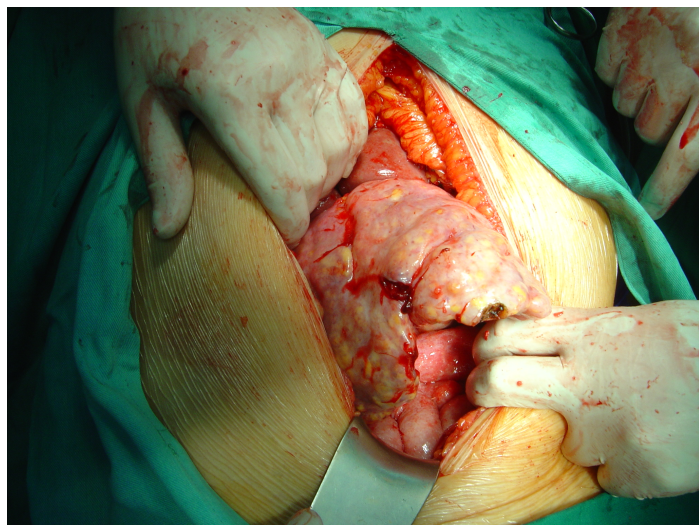
Фиг. №26 Н.Й.Н., 69 г., ИЗ 29131/2011г.; интраоперативна находка – туморна формация, ангажираща целия панкреас, компримираща дуоденума, който е дилатиран във всичките си участъци.
Фиг. №26



На Фиг. № 27 е представен случай с множество чернодробни метастази от карцином на главата на панкреаса. Както се вижда и от снимката, биопсия бе взета чрез ексцизия на една от лезиите в черния дроб и поради налични диспептични оплаквания и иктер се извърши двойна деривация.

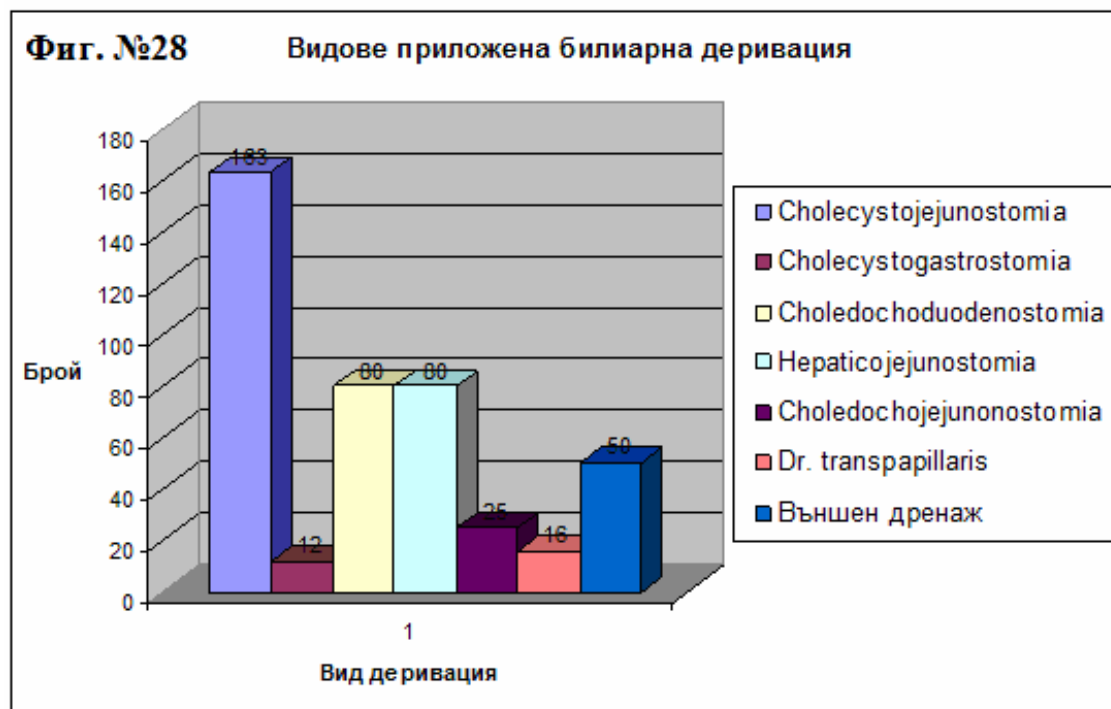
Фиг. №27 З.Д.Ц., 65-год. жена, ИЗ 26981/2011г. – Т4 карцином на главата на панкреаса с множество мета в черния дроб, показани на снимката

Фиг. №27



Билиарна деривация е приложена при 426 болни (72,08%). На Фиг. №28 е представено разпределението на различните хирургични техники, използвани в КОЧПХ за жлъчен дренаж.

Фиг. №28



Динамиката в разпределението на описаните техники по години е показано на следващата графика (фиг. №29).

Фиг. №29 Разпределение по години на типовете билиарна деривация, извършвани в КОЧПХ

Фиг. №29



Увеличаващото се предпочитане на ХДА е резултат от протезирането ѝ със силиконов дрен, фиксиран към анастомозата. Както се вижда от кривата, нараства приложението на хепатико/холедохойеюностомия, за сметка намаляване на използването на най-честата до 2004г. техника на холецистойеюностомия.

В КОЧПХ са постъпили 17 пациенти с нерезектабилен рак на панкреаса поради рецидив на иктер, при които предходно е била извършена холецистойеюностомия, ХДА или е поставен ендоскопски или перкутанно стент в D.choledochus. Всички те са оперирани в други клиници. Предходната намеса е била средно 7 месеца преди хоспитализацията в КОЧПХ. При тези пациенти за решаване на жлъчния отток е осъществена хепатико/холедохойеюностомия. За избягване на подобни повторни оперативни намеси, при очаквана преживяемост над 6

месеца (добро общо състояние, липса на далечни метастази) ние предпочитаме извършването на „по-висока” билиарна анастомоза.

През последните години започнахме да прилагаме нова модификация на екип от КОЧПХ с поставяне на „погребан” в Ductus cysticus транспапиларен дренаж. Целта е намаляване на оперативната травма при силно увредени пациенти с авансирани и обикновено вече метастазирани карциноми на панкреаса. При проследените 16 болни с извършената модификация до края на живота на пациентите не сме наблюдавали рецидив на иктера.

Броят на пациентите с поставен оперативно външен или външно-вътрешен дренаж по години е относително постоянен поради факта, че прилагаме техниката обикновено по витални индикации, при пациенти с високостепенен иктер, в изключително тежко общо състояние, които са имали противопоказания за ендоскопско стентирание или ПТХГ с дренаж. Предпочитана техника е тази на трансхепатален дренаж по типа Sauro1 – при 23 пациенти (46% от болните с поставен външен дренаж) като стремежът е дренажът да премине транспапиларно, с което се осъществява външно-вътрешен дренаж. Външно-вътрешният дренаж позволява по-стриктно наблюдение на състоянието на билиарния тракт, както и манипулации върху дренажната система – промивки, локална антибиотична терапия, рентгенов контрол. При прорастване на тумора и запушване на дрена, той би могъл да бъде изваден и през вече оформения канал да се постави само външен дренаж. При 5 пациенти външен дренаж е поставен поради извършена вече предходна билиарна деривация, рецидив на иктера и изчерпани оперативни възможности за изцяло вътрешен дренаж на жлъчния сок.

Пациентите, които са хоспитализирани в КОЧПХ поради иктеричен синдром и е диагностициран рак на панкреаса, но са абсолютно иноперабилни поради силно увредено общо състояние, се насочват за

поставяне на транскутанен билиарен дренаж. При значимо подобряване на състоянието пациентите могат да бъдат оперирани с цел подобряване на преживяемостта и качеството им на живот.

При 488 (82,57%) пациенти е извършена ГЕА за решаване на гастроинтестиналния пасаж. Предпочитана техника е извършването на предна ГЕА с подлежаща Браунова анастомоза. Такава е извършена при 429 пациенти (87,91% от посочените 488 болни). При силно увредени болни с очаквана ниска преживяемост и авансирал нео процес на панкреаса се предпочита задна ретроколична анастомоза по Хакер за решаване на пасажа при намаляване на оперативната травма. Извършена е при 59 случая.

Интерес представляват пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса с дясна локализация и изборът при тях на единична (билиарна) деривация или комбинация с ГЕА. В настоящото проучване палиативна намеса е извършена при 437 пациенти с дясна локализация на тумора. При 351 (80,32 % от тях) е направена ГЕА. От тях в 301 случая анастомозата е извършена в рамките на двойна или тройна деривация. ГЕА без жлъчна деривация е извършена при 50 болни с дясна локализация на карциноми на панкреаса, от които при 38 пациенти е извършена вече билиарна деривация т.е. те са развили по-късно дуоденална обструкция. Обикновено това става средно 2-3 месеца след предходната интервенция. Останалите 12 болни са били в увредено общо състояние, със смущения в гастроинтестиналния пасаж, но без стоп в оттичането на жлъчката, поради което не е предприета и билиарна деривация.

Панкреатична анастомоза е предприета в случаите с обструктивна панкреатопатия. Извършена е при 10 пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса. В 9 случая е осъществена панкреатикойеюностомия и само при 1 пациент е приложена панкреатогастростомия. От тях при 6 болни е извършена тройна

деривация, а при останалите 4 пациенти е направена панкреатична анастомоза и ГЕА поради наличие на предходна билиарна деривация. Тройната деривация се предпочита в случаите, когато туморите на панкреаса са с ограничени размери, но с прорастване към съдовете – клонове на V.portae или A.mesenterica superior, и не са показани за резекция, но се предполага по-голяма продължителност на следоперативния период.

От дълги години в КОЧПХ се правят денервиращи операции за купирание на болката. Най-често се извършват едностранни или двустранни ганглиектомии. Към този тип намеса е пристъпвано във всички случаи, когато е било възможно достигането и идентифицирането на съответните структури. За проследения период са извършени ганглиектомии при 74 пациенти (12,52 %), от които 51 са случаи с дясна локализация на тумора. Само при 23 болни с нерезектабилен карцином в тялото и опашката на панкреаса техниката е била възможна. Осъществени са 58 десни, 4 леви и 12 билатерални ганглиектомии, които са приложени самостоятелно или комбинирано (Табл. №12).

Табл. №12 Разпределение на палиативните намеси според извършването на ганглиектомии

Табл. №12

	Брой	%
Ганглиектомия, жлъчна анастомоза, ГЕА	46	62,16
Ганглиектомия, ГЕА	14	18,92
Ганглиектомия, холецистектомия, ГЕА	3	4,05
Ганглиектомия	11	14,86
Общо	74	100

При 5 от описаните по-горе случаи е извършена само ганглиектомия с ГЕА поради наличие на предходна жлъчна анастомоза.

Както се вижда от таблица №12, в КОЧПХ се предпочита комбинирането на двойна деривация с ганглиектомия, с което се постига купиране на трите основни симптоми, свързани с наличието на карцином на панкреаса. По отношение на болните с нерезектабилен тумор на панкреаса с дясна локализация, при които е извършена ганглиектомия (51 на брой), само при 9 от тях не е направена двойна деривация и ганглиектомия (при 5 души от тях има предходна жлъчна анастомоза).

Разпределение според извършването на единична (билиарна), двойна или тройна деривация е направено само по отношение на пациентите с нерезектабилен карцином на панкреаса с дясна локализация, тъй като при тези с тумор, разположен в тялото или опашката на панкреаса, подобно разделяне не би било екзактно, тъй като обикновено при тях липсва иктеричен синдром и жлъчна анастомоза не се налага (Фиг. №30).

Фиг. №30



Както се вижда от фиг. №30, предпочитаната в КОЧПХ палиативна намеса е извършването на двойна деривация. Когато е възможно, тя се комбинира с ганглиектомия. Само билиарна деривация е

извършвана при увредени, иктерични болни, обикновено с авансирал и метастазирал нео процес, или при такива с предходно извършена по някакъв повод ГЕА.

➤ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ

В ранния следоперативен период се развиха усложнения при 111 (17,10 %) от пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса. Според характера им ги разделяме на две групи – нехирургични и хирургични (таблица № 13 и 14). Броят на типовете усложнения е по-голям от броя на пациентите, развили такива, поради факта, че в някои случаи са наблюдавани повече от едно усложнение.

Табл. №13 Наблюдавани хирургични усложнения при пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №13

Хирургични усложнения	Брой
Супурация	13
Дехисценция	3
Кървене от ГИТ	21
Кървене (от оперативна рана, интраабдоминално)	4
Билиом/Субфреничен абсцес	2
Персистиращ иктер/Чернодробна недостатъчност	14
Теч на жлъчка от контактните дренажи	4
Чревна фистула	1
Инсуфициенция на чревни анастомози	1
Гастропареза	3
Панкреатит	1
Общо	64

Както се вижда от Табл. №13, най-честите хирургични усложнения са супурацията на оперативната рана, кървенето от ГИТ и протрахирианият иктер следоперативно. При по-голяма част от пациентите усложненията са овладяни консервативно.

Табл. №14 Наблюдавани нехирургични усложнения при пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №14

Нехирургични усложнения	Брой
Белодробна тромбемболия	11
Пневмония	9
Ателектази	2
Белодробен застой	2
Плеврален излив	2
Остър инфаркт на миокарда	6
Сърдечно-съдова недостатъчност, ритъмни нарушения	9
Хипертонични кризи	3
Тромбофлебит	2
Инсулт	2
Парези/Неврит	3
Психоза	8
Полиорганна недостатъчност/ Карциномна интоксикация	10
Общо	69

В резултат на появилите се усложнения се наложиха 16 релапаротомии (2,46%), разделени по причини в Табл. 15.

Табл. 15 Причини за извършване на релапаротомии при оперираните В КОЧПХ пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса

Табл. 15

Причина за реоперация	Брой
Кръвоизлив	4
Субдиафрагмален абсцес	2
Билиарен застои	6
Дехисценция	3
Фистула	1
Общо	16

Наблюдаваната ранна следоперативна смъртност е 7%, като тя е свързана предимно с нехирургични усложнения. Разпределението на починалите болни според причината за смъртта е представена на таблица №16.

Табл. №16 Разпределение по причини на починалите в ранния следоперативен период пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №16

Причина за смъртта	Брой	%
Белодробна тромбемболия	11	23,91
Остър коронарен синдром	9	19,57
Чернодробна недостатъчност	10	21,74
Карциномна интоксикация/ Полиорганна недостатъчност	10	21,74
Дихателна недостатъчност (bronхопневмонии, изливи, ателектази)	6	13,04
Общо	46	100

За да се установят факторите, влияещи на резултатите в ранния следоперативен период, се анализираха редица показатели. Целта е и въз основа на получените резултати да се прецизира терапевтичният подход,

което да доведе до намаляване на следоперативните усложнения и смъртност (Табл. №17).

Табл. №17 Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на определени фактори върху появата на следоперативни усложнения

Табл. №17

Independent Samples Test										
		Levene's тест за равенство между променливи		T-test за равенство между Средни						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Средна Разлика	Ст. Грешка Разлика	95% Доверителен интервал за разлика	
									Лява граница	Дясна граница
Големина на Ту (осреднена)	Равенство се приема	.224	.636	.733	600	.464	.22731	.31012	-.38174	.83636
	Равенство се отхвърля			.726	167.944	.469	.22731	.31318	-.39097	.84559
КТ/УЗД големина наТу (осреднена)	Равенство се приема	17.005	.000	-2.347	388	.019	-1.33963	.57085	-2.46198	-.21728
	Равенство се отхвърля			-1.334	67.455	.187	-1.33963	1.00422	-3.34382	.66456
<u>D-BIL</u>	Равенство се приема	4.651	.032	-3.446	500	.001	-36.48170	10.58751	-57.28319	-15.68021
	Равенство се отхвърля			-2.926	138.156	.004	-36.48170	12.47014	-61.13871	-11.82469
<u>T-BIL</u>	Равенство се приема	5.935	.015	-2.735	681	.006	-36.07930	13.19004	-61.97733	-10.18127
	Равенство се отхвърля			-2.509	201.219	.013	-36.07930	14.38230	-64.43865	-7.71995
AST	Равенство се приема	1.345	.246	.635	695	.526	12.58759	19.83431	-26.35477	51.52994
	Равенство се отхвърля			1.086	681.144	.278	12.58759	11.58704	-10.16302	35.33819
ALT	Равенство се приема	4.388	.037	.969	695	.333	11.24299	11.59704	-11.52644	34.01242

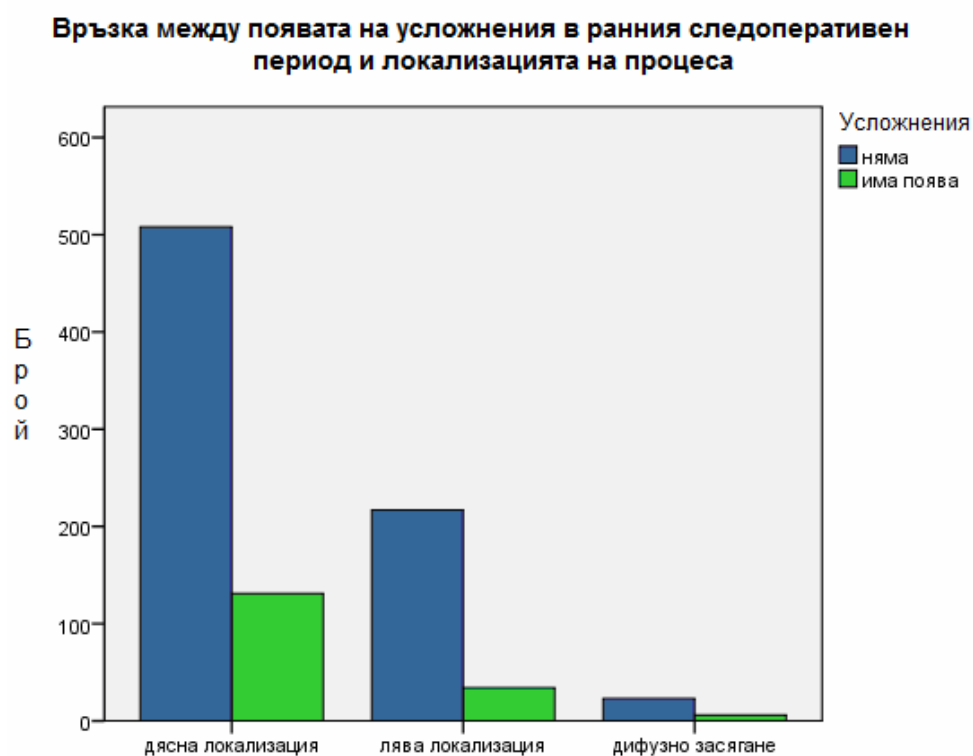
	Равенство се отхвърля			1.189	308.716	.235	11.24299	9.45272	-7.35693	29.84291
GGT	Равенство се приема	.001	.978	-.539	585	.590	-26.42005	49.05318	-122.76184	69.92174
	Равенство се отхвърля			-.589	201.335	.556	-26.42005	44.84918	-114.85441	62.01432
ALP	Равенство се приема	6.591	.011	-2.552	444	.011	-163.55394	64.08515	-289.50184	-37.60604
	Равенство се отхвърля			-2.050	109.613	.043	-163.55394	79.76352	-321.63272	-5.47516
HGB	Равенство се приема	2.806	.094	1.429	710	.153	2.61472	1.82960	-.97735	6.20678
	Равенство се отхвърля			1.291	202.839	.198	2.61472	2.02494	-1.37791	6.60735
CEA	Равенство се приема	.007	.932	.088	215	.930	.46378	5.26499	-9.91383	10.84140
	Равенство се отхвърля			.100	45.459	.921	.46378	4.64656	-8.89227	9.81984
Оперативно време	Равенство се приема	5.555	.019	-1.793	632	.073	-14.23002	7.93560	-29.81336	1.35332
	Равенство се отхвърля			-1.635	171.571	.104	-14.23002	8.70166	-31.40612	2.94608

Както се вижда от таблица №17, статистически значими рискови фактори за развитие на следоперативни усложнения (в това число и ранен следоперативен леталитет) са по-високите нива на тотален билирубин ($p=0,013$), директен билирубин ($p=0,04$) и Алкална фосфатаза ($p=0,043$). Друг значим фактор за развитие на следоперативни усложнения е извършването на хемотрансфузии периоперативно ($p=0,01$). Оперативното време, размерът на тумора, стойностите на туморните маркери, АСАТ, АЛАТ, ГГТ и хемоглобин не са сигнификантни по отношение ранните следоперативни резултати. Според пола и възрастта резултатите от анализа са сходни ($p > 0,05$). Направи се анализ по отношение локализацията на тумора и стадия на процеса в цялата извадка (всички 919 болни с рак на

панкреаса, оперирани в КОЧПХ). По първия показател не се установи статистическа значимост, въпреки че е налице по-висок процент на усложнения при пациентите с дясна локализация на тумора ($p = 0,054$). Представените данни са илюстрирани на фиг. №31. От фиг. №32 се вижда, че следоперативните усложнения са по-чести при напредналите стадии на заболяването ($p = 0,005$).

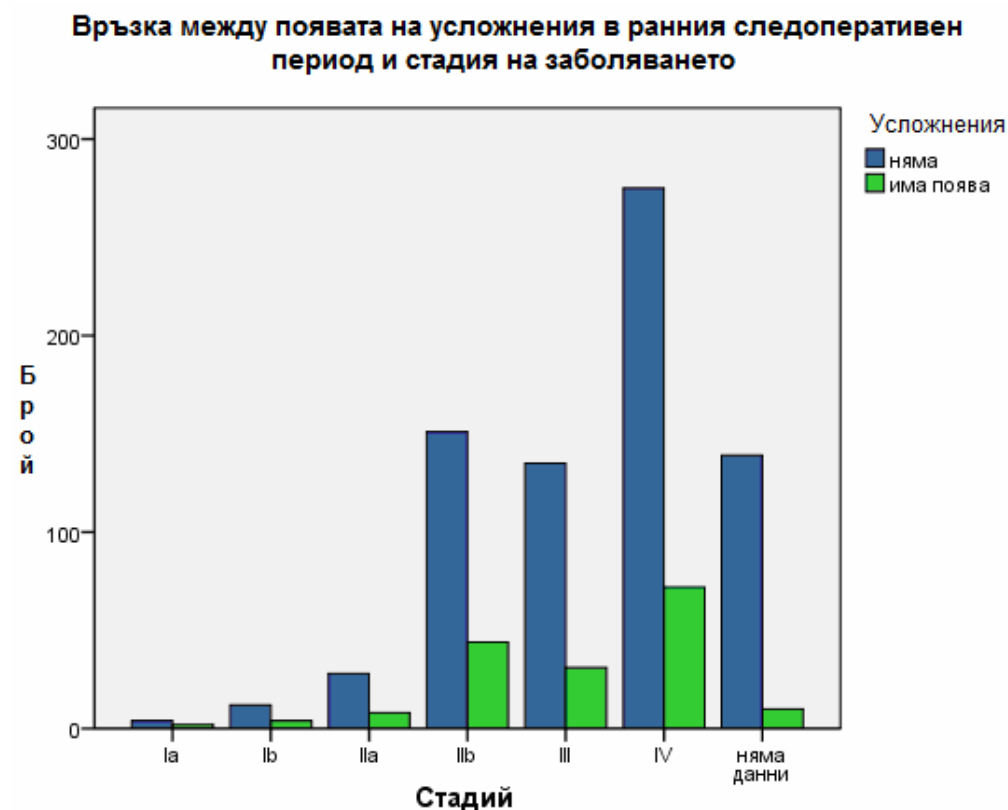
Фиг. №31 Връзка между появата на усложнения в ранния следоперативен период и локализацията на туморите на панкреаса

Фиг. №31



Фиг. №32 Връзка между появата на усложнения в ранния следоперативен период и стадия на рака на панкреаса

Фиг. №32



Във връзка с избора на най-подходяща палиативна намеса са сравнени видовете използвани методи за билиарна деривация, както и прилаганите единична (билиарна) или двойна деривация с или без ганглиектомия по отношение на появата на следоперативни усложнения и ранен леталитет. От направения анализ не се установи сигнификантна разлика по отношение на използваната жлъчна деривация ($p=0,139$). Интерес представляват резултатите от сравняването на типовете деривация (единична, двойна или тройна) (Табл. №18 и Фиг. №33).

Табл. №18 Резултати от приложените Крос табулация и Chi-Square тест за сравнение между типа на осъществената палиативна намеса и появата на усложнения в ранния следоперативен период

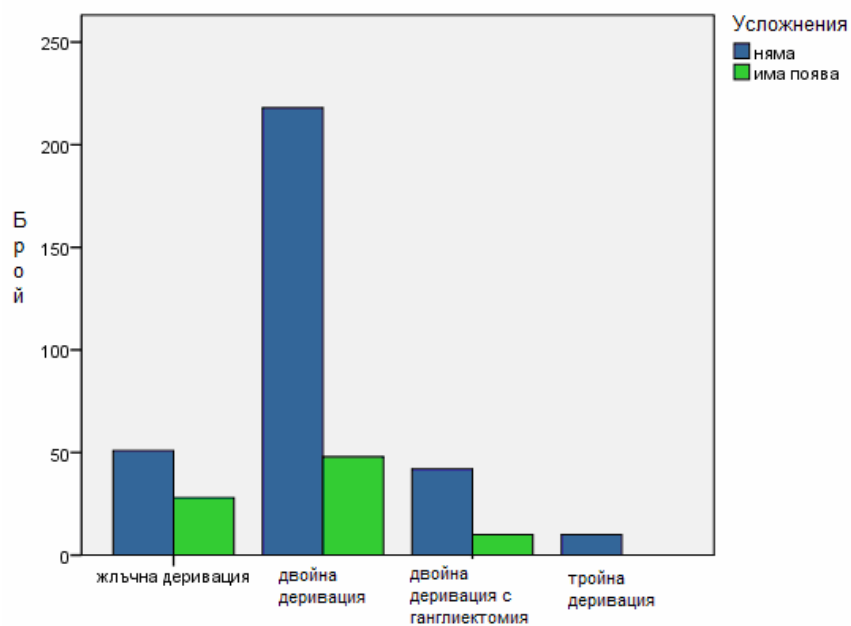
Табл. №18

		Усложнения		
		няма	има поява	Общо
Палиативни намеси	жлъчна деривация	64,6%	35,4%	100,0%
	двойна деривация	82,0%	18,0%	100,0%
	двойна деривация+ганглиектомия	80,8%	19,2%	100,0%
	тройна деривация	100,0%		100,0%
	Общо	78,9%	21,1%	100,0%

Chi-Square Тест			
	Стойност	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14,022	3	<u>0,003</u>
Likelihood Ratio	14,980	3	<u>0,002</u>
Linear-by-Linear Association	9,561	1	<u>0,002</u>

Фиг. №33 Сравнение на типовете палиативни намеси по отношение поява на ранни следоперативни усложнения

Фиг. №33



От таблицата №18 се вижда, че при единичната деривация процентът на случаите с проявени усложнения е по-голям и тази разлика е статистически значима ($p=0,003$). Този резултат е лесно обясним, поради факта, че в КОЧПХ се прилага единствено жлъчен дренаж (външен или вътрешен) само при болни с вискостепенен иктер, в силно увредено общо състояние и тежка придружаваща паталогия. В останалите случаи стандартно извършваме двойна деривация с или без ганглиектомия, следствие от което е ниският процент на следоперативни усложнения. Броят на пациентите с тройна деривация е твърде малък, поради което статистическата обработка не би могла да е точна. Анализът по отношение на ранната следоперативна смъртност показва сходни резултати ($p=0,005$).

Представените данни показват, че **стандартното извършване на двойна деривация е метод на избор, тъй като не води до повишаване на ранните следоперативни морталитет и морбидитет.**

➤ БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ

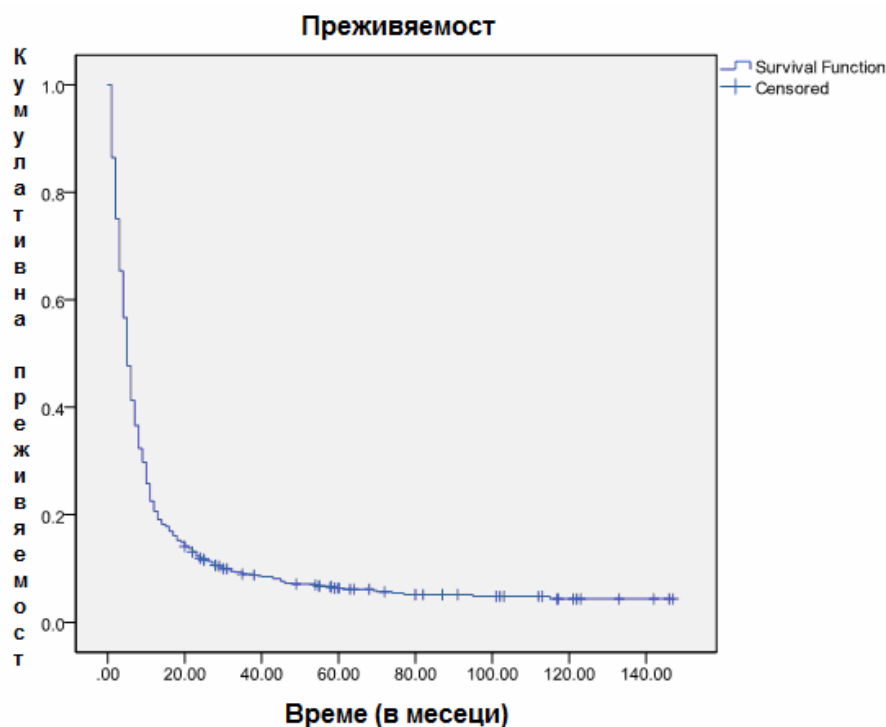
Средният болничен престой на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса е 15,06 дни в интервала между 4 и 32 дни, като средният предоперативен престой е 4,08 дни, а следоперативният – 11,49 дни. **При сравняване на болничния следоперативен престой на пациентите, подложени на единична (билиарна) и двойна деривация, не се установява сигнификантна разлика ($p = 0,087$).**

➤ ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Проследяването на преживяемостта на пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод рак на панкреаса, е до петата година след операцията. На Фиг. №34 е представена общата преживяемост на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ. Изчислена и представена по метода на Каплан-Майер, 5-годишната кумулативна преживяемост за всички 919 болни е 7%.

Фиг. №34 Обща преживяемост на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карцином на панкреаса

Фиг. №34

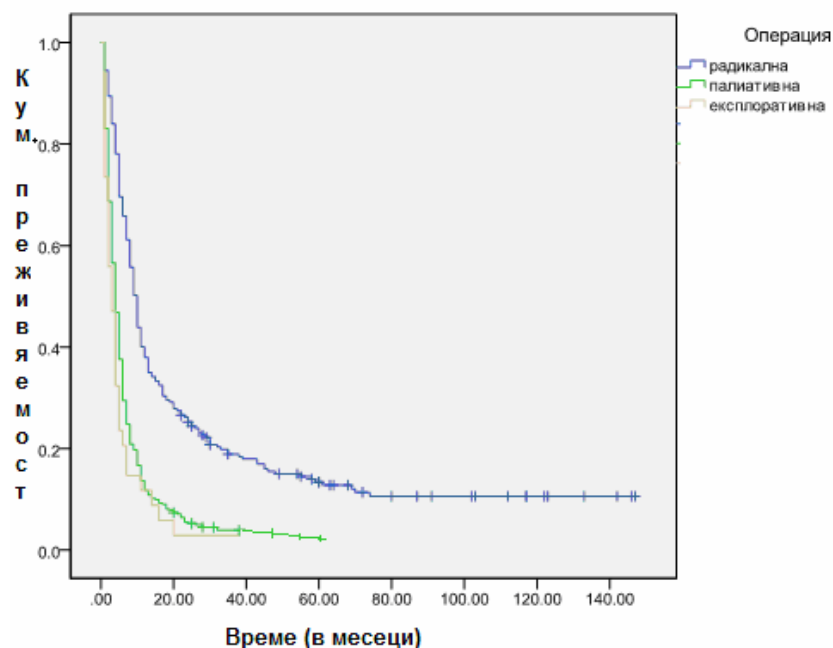


Преживяемостта на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, подложени на палиативни и експлоративни лапаротомии, сравнена с тази на болните с радикална оперативна намеса, е сигнификантно по-ниска. Зависимостта е представена на Фиг. №35.

Фиг. №35 Кумулативна преживяемост на пациентите с радикална и палиативна намеса

Фиг. №35

Наблюдавана преживяемост според типа на оперативната намеса



Преживяемостта на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса по обясними причини е по-подходящо да се представя в месеци. Средната преживяемост на болните, подложени на палиативни намеси, е 8,864 месеца при 95% доверителен интервал 7,086 – 10,641 месеца. Наблюдавани са единични случаи с преживяемост над 24 месеца. Болните с експлоративна лапаротомия са преживели средно 6,029 месеца. Разликата в преживяемостта по отношение на приложените оперативни намеси (радикална, палиативна, експлоративна) е статистически значима. Тези резултати са илюстрирани на Табл. №19.

Веднага правят впечатление разликите в средната и медианната преживяемост на пациентите, оперирани радикално, и на тези с нерезектабилни тумори. Болните, при които е осъществена радикална резекция на процеса, имат средна преживяемост приблизително 28 месеца при 95% доверителен интервал 22,212 – 33,776 месеца. За да се оцени статистически влиянието на типа на приложената хирургична намеса

върху преживяемостта се използваха методите на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. И трите теста показаха, че видът на приложеното лечение представлява значим предиктор на преживяемостта ($p=0,000$).

Табл. №19 Средна и медианна преживяемост на пациентите, оперирани по повод рак на панкреаса в зависимост от приложената намеса

Табл. №19

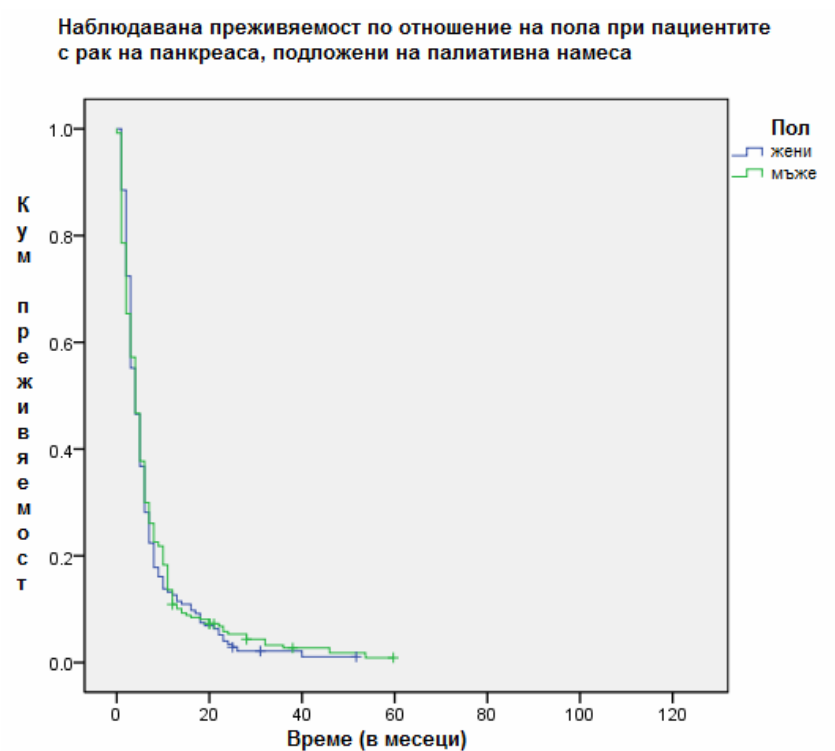
Средна и медианна преживяемост								
Операция	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Радикална	27.994	2.950	22.212	33.776	10.000	.546	8.930	11.070
Палиативна	8.864	.907	7.086	10.641	4.000	.253	3.505	4.495
Експлоративна	6.029	1.757	2.586	9.472	3.000	.728	1.574	4.426
Общо	15.464	1.244	13.026	17.902	5.000	.245	4.520	5.480

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	93.499	2	.000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	97.111	2	.000
Tarone-Ware	101.104	2	.000

По отношение на пол и възраст (Фиг. №36) не се наблюдава сигнификантна разлика в преживяемостта (съответно $p=0,901$ и $0,323$) като същата зависимост се наблюдава и при нерезектабилните случаи (Log Rank $=0,741$).

Фиг. №36 Кумулативна преживяемост по отношение на пола при болните с рак на панкреаса, подложени на палиативни намеси
Фиг. №36



Стадият на нео процеса е значим прогностичен фактор ($p = 0,000$) за преживяемостта. Тази зависимост е представена на фиг. №37 и Табл. №20. На фигура №37 е представена зависимостта на кумулативната преживяемост от стадия. Резултатите са получени въз основа на анализа на всички 919 пациенти, оперирани в КОЧПХ. От кривите ясно се вижда, че с напредване на процеса прогнозата се влошава.

Фиг. №37 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в зависимост от стадия на заболяването
Фиг. №37

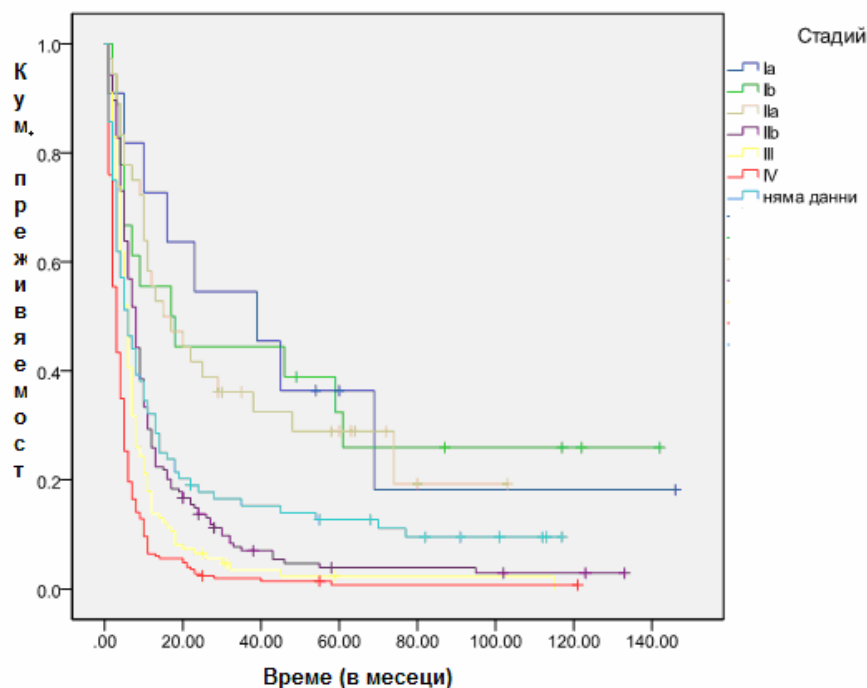


Таблица №20, която е представена като криви на преживяемост на Фиг. № 38, 39 и 40, показва зависимостта между стадия и извършената намеса – радикална или палиативна.

Табл. №20

Табл. № 20 Средна и медианна преживяемост в зависимост от стадия и типа на извършената намеса

Стадий	Операция	Средна				Медианна			
		Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал	
				Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Ia	Радикална	51.727	16.541	19.306	84.148	39.000	15.964	7.711	70.289
Ib	Радикална	51.259	13.597	24.609	77.910	17.000	9.546	.000	35.710
IIa	Радикална	39.499	7.157	25.472	53.526	17.000	7.465	2.370	31.630
IIb	Радикална	17.089	2.760	11.681	22.498	9.000	.678	7.671	10.329
	Палиативна	11.972	2.281	7.501	16.442	6.000	.599	4.826	7.174
III	Радикална	9.956	1.688	6.647	13.265	6.000	.419	5.179	6.821
	Палиативна	7.427	1.616	6.260	12.593	6.000	.419	5.180	6.820
IV	Радикална	9.970	2.394	5.277	14.662	6.000	.946	4.145	7.855
	Палиативна	5.426	.912	3.639	7.212	3.000	.208	2.592	3.408
	Експлоративна	3.810	.970	1.908	5.711	2.000	.378	1.259	2.741

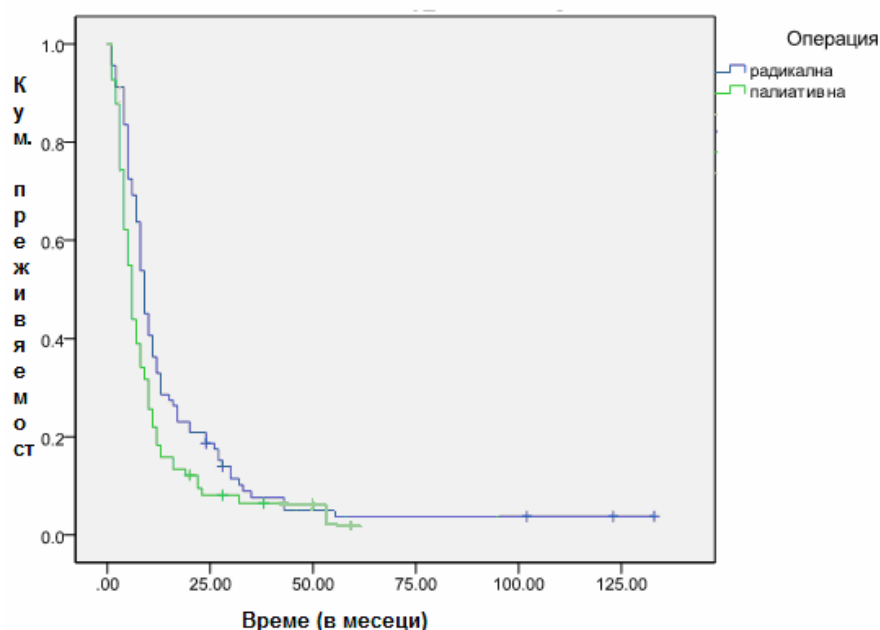
Данните, представени в Таблица №20, показват, че с напредване на стадия, намалява преживяемостта, независимо от вида на извършената оперативна намеса. Интерес обаче представляват резултатите по отношение на т.е. borderline тумори (стадий IIb) и авансиралите такива (стадии III и IV). И в трите групи се установява по-висока средна преживяемост при пациентите, подложени на резекция. Дори при наличие на далечни метастази, както се вижда от таблицата, при извършена резекция, преживяемостта се увеличава приблизително двойно (9,97 месеца срещу 5,426 месеца).

За пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, обект на проучването, средната преживяемост според стадия е както следва: 7,43 месеца при извършена палиативна намеса в III стадий, 5,43 месеца при извършена палиативна и 3,81 месеца при експлоративна лапаротомия в IV стадий. Графично зависимостта между преживяемостта и типа на оперативното лечение според стадия е представена на Фиг. №38, 39 и 40.

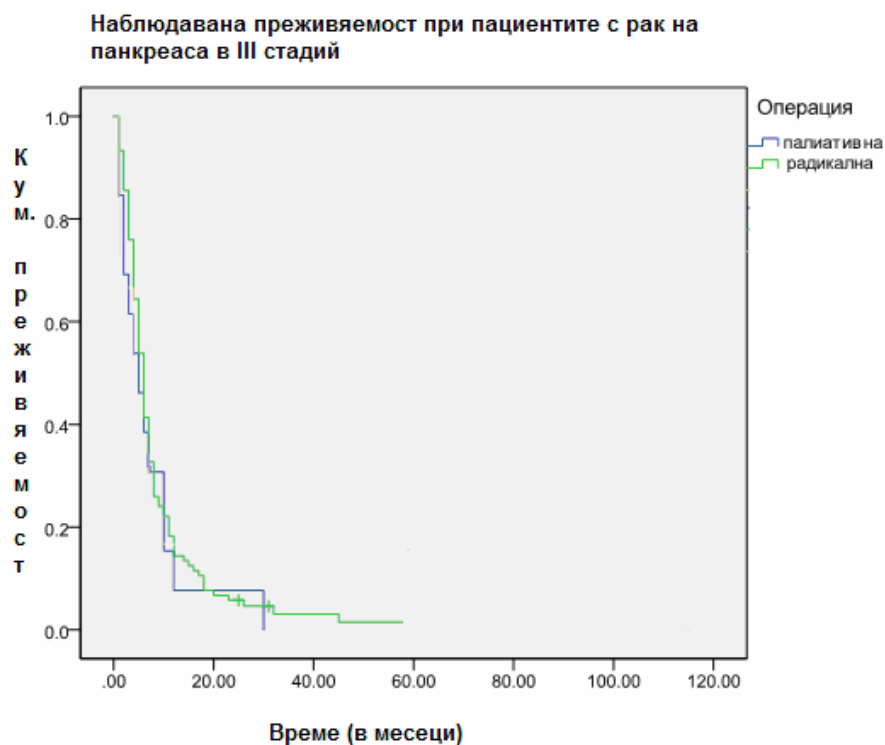
Фиг. №38 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в IIb стадий според типа на извършената намеса

Фиг. №38

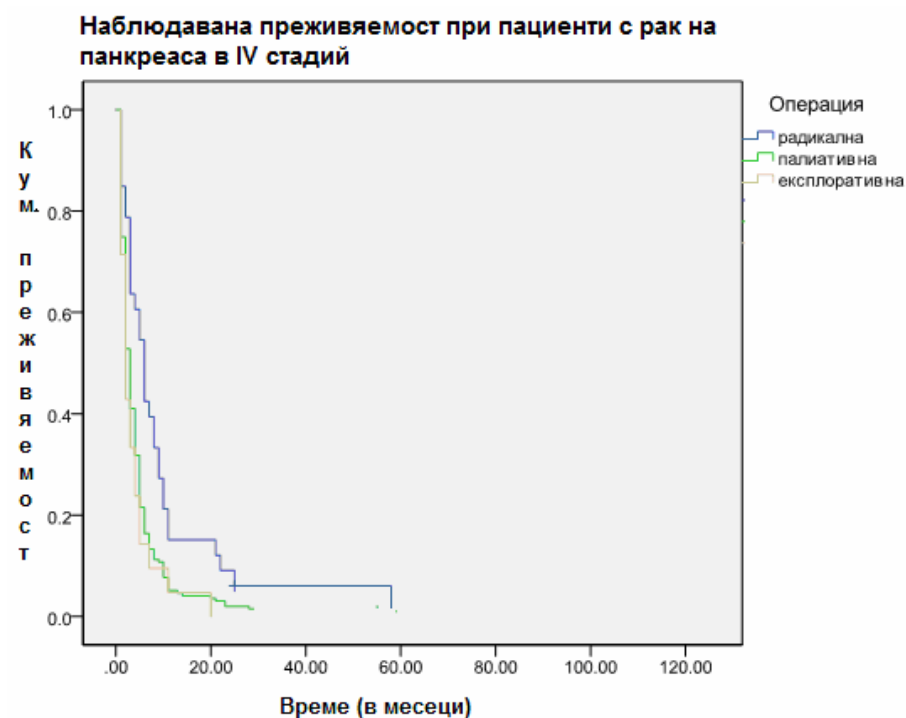
Наблюдавана преживяемост при пациентите с рак на панкреаса в IIb стадий



Фиг. №39 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в III стадий според типа на извършената намеса
Фиг. №39



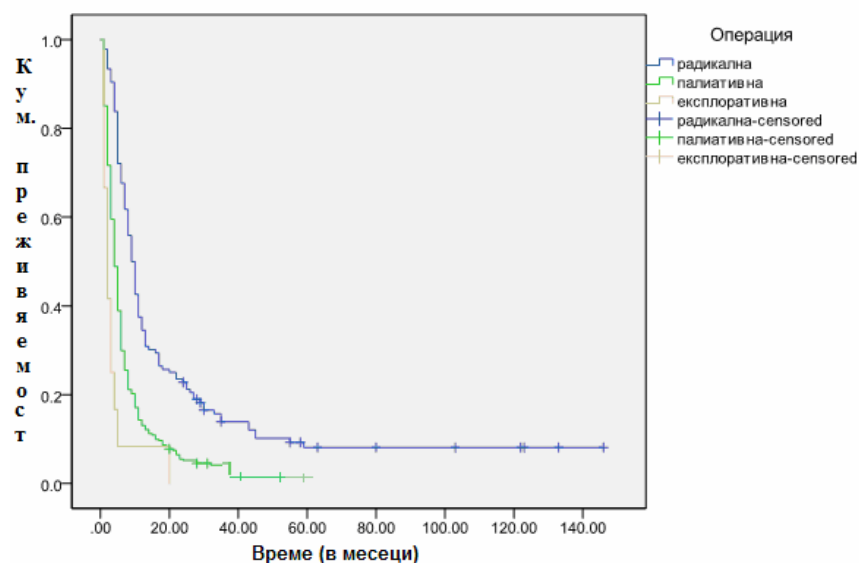
Фиг. №40 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в IV стадий според типа на извършената намеса
Фиг. №40



По отношение на локализацията на тумора средната преживяемост на пациентите с дясна локализация, подложени на палиативни намеси, е 9,126 месеца. При експлоративна лапаротомия тя е 3,75 месеца. При карцином с лява локализация и извършена палиативна операция средната преживяемост е по-ниска – 8,545 месеца. (Фиг. №41, 42)

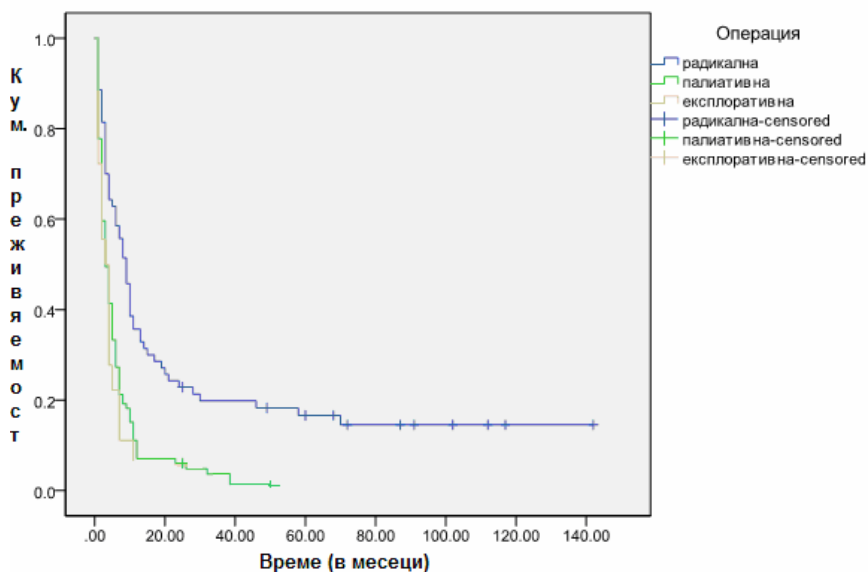
Фиг. №41 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса с дясна локализация според типа на извършената намеса

Фиг. №41



Фиг. №42 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса с лява локализация според типа на извършената намеса

Фиг. №42

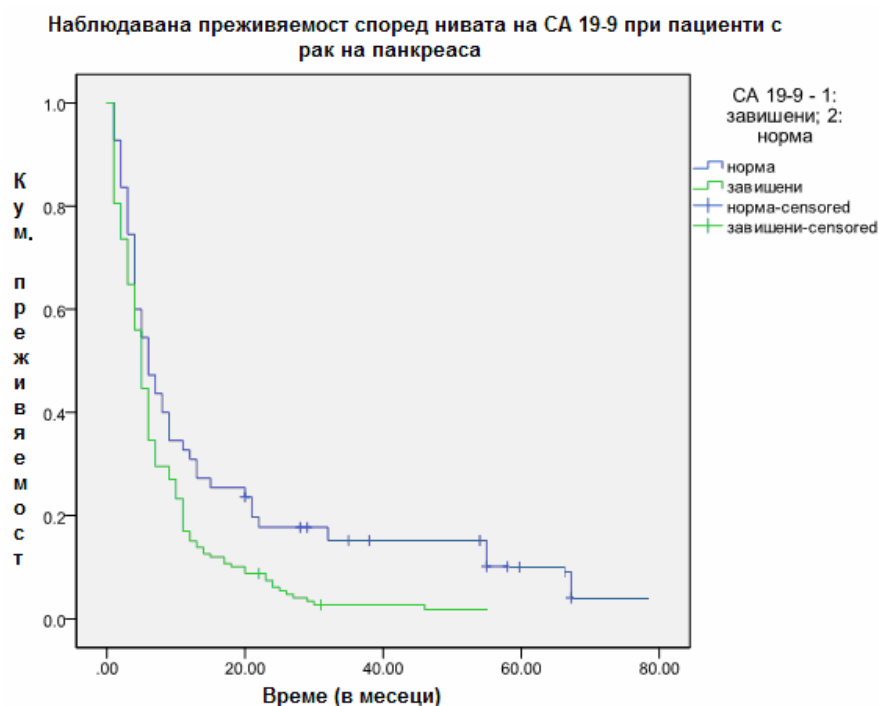


За да се установят прогностичните фактори на преживяемост се направи анализ на редица показатели както в общата извадка на оперираните пациенти с рак на панкреаса, така и само сред тези с нерезектабилни тумори.

Туморните маркери СА 19-9 и СЕА са статистически значими предиктори както за общата извадка, така и за пациентите, подложени на палиативни намеси. В общата група средната преживяемост на пациентите с нормални стойности на СА 19-9 е 15,114 месеца, докато тази на болните със завишени нива е 8,431 месеца. Приложените тестове Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware за оценка влиянието на факторите върху продължителността на живот са сигнификантни - съответно 0,006, 0,038 и 0,019. При пациентите, подложени на палиативни операции, се наблюдава подобна зависимост. Преживяемостта на болните със завишен СА 19-9 е по-ниска. Графично зависимостите са представени на фиг. №43 и №44.

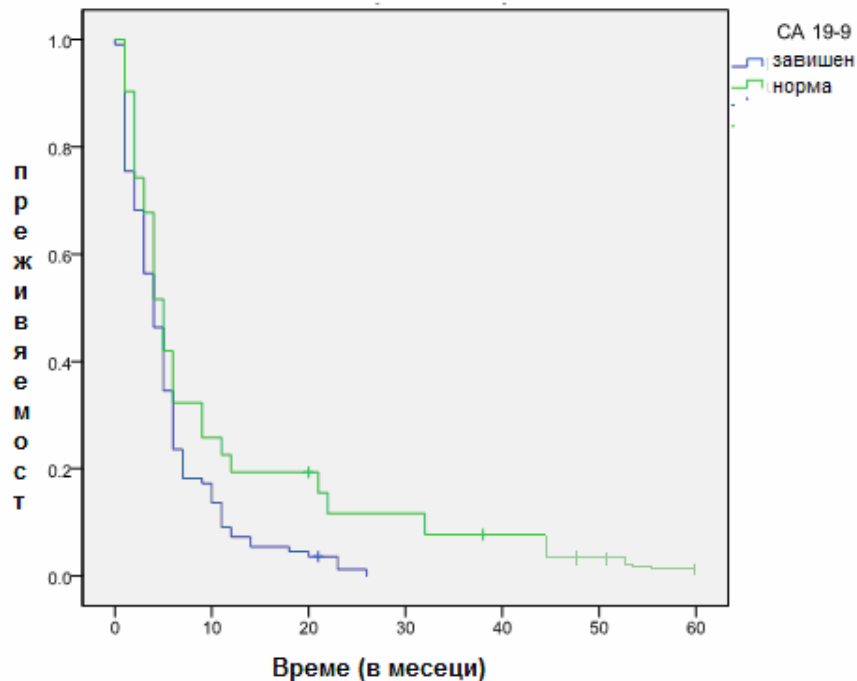
Фиг. №43 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса според стойностите на СА 19-9

Фиг. №43



Фиг. №44 Кумулативна преживяемост според стойностите на СА 19-9 при пациентите с рак на панкреаса, оперирани палиативно
Фиг. №44

Наблюдавана преживяемост според стойностите на СА 19-9 при пациенти с рак на панкреаса, подложени на палиативни намеси



Направи се анализ на продължителността на живот на оперираните пациенти с рак на панкреаса и според стойностите на СЕА предоперативно. Получените резултати са представени в таблица №21, №22 и Фиг. №45, №46. Установиха се значителни разлики в преживяемостта в зависимост от това, дали туморният маркер СЕА е в норма или е завишен предоперативно. По обективни причини най-значима разлика има в продължителността на живот на пациентите, които са радикално оперирани. Наблюдаваната средна преживяемост на болните с нормални стойности на СЕА е 17, 326 месеца, докато тази на пациентите със завишен маркер е едва 7,526 месеца. Сходна зависимост се открива и за палиативно оперираните болни. В групата на пациентите със завишен СЕА средната преживяемост е 4,755 месеца при 95% доверителен интервал 3,338 – 6,172 месеца. За тези с нормални стойности на СЕА средната продължителност на живот следоперативно е 7,625 месеца при 95%

доверителен интервал 5,398 – 9,852 месеца. Наблюдаваните разлики в преживяемостта на пациентите, при които е извършена единствено експлоративна лапаротомия, са съответно 1,667 месеца за тези с високи стойности на СЕА и 6,75 месеца при нормални такива. За да се установи дали получените резултати са статистически значими се приложиха тестовете на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. Сигнификантно влияние на стойностите на туморния маркер СЕА се установи в групата на радикално и палиативно оперираните (Табл. №22).

Табл. №21 Средна и медианна преживяемост на оперираните пациенти с рак на панкреаса според предоперативните стойности на СЕА

Табл. №21

		Средна и медианна преживяемост									
Операция	СЕА	Средна				Медианна					
		Изчислена	Ст. Грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал			
				Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница		
Радикална	Висок	7.526	1.488	4.611	10.442	7.000	1.435	4.188	9.812		
	Норма	17.326	2.391	12.639	22.012	12.000	1.437	9.183	14.817		
	Общо	14.367	1.808	10.823	17.911	9.000	1.452	6.155	11.845		
Палиативна	Висок	4.755	.723	3.338	6.172	3.000	.495	2.030	3.970		
	Норма	7.625	1.136	5.398	9.852	4.000	.494	3.032	4.968		
	Общо	6.562	.770	5.053	8.071	4.000	.467	3.085	4.915		
Експлоративна	Висок	1.667	.667	.360	2.973	1.000	.	.	.		
	Норма	6.750	4.460	.000	15.493	2.000	1.500	.000	4.940		
	Общо	4.571	2.608	.000	9.684	2.000	1.309	.000	4.566		
Общо	Общо	8.911	.805	7.333	10.490	5.000	.389	4.238	5.762		

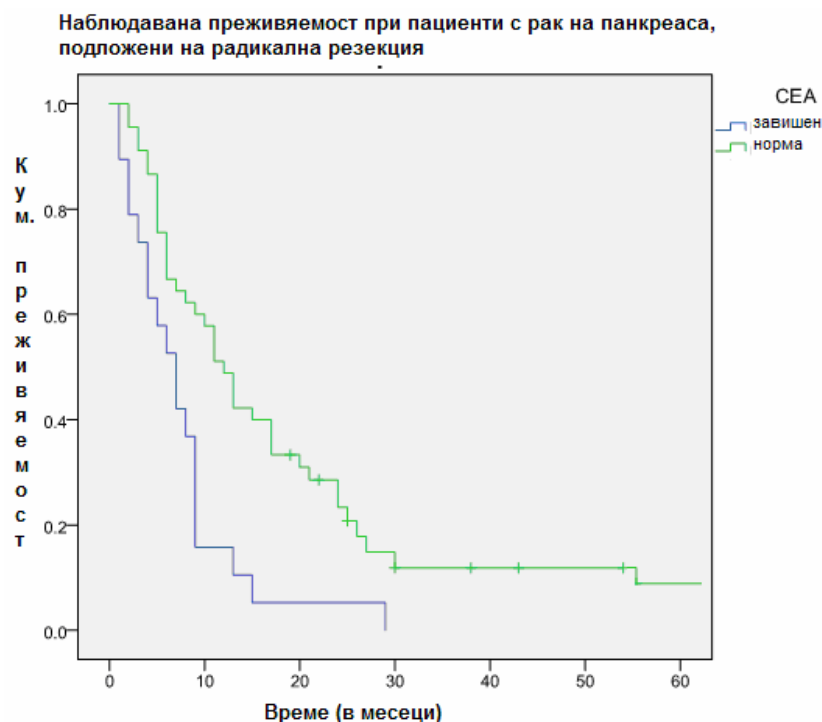
Табл. №22 Резултати от приложените статистически методи за оценка на влиянието на СЕА върху преживяемостта

Табл. №22

Статистическа значимост на СЕА за преживяемостта				
Операция		Chi-Square	df	Sig.
Радикална	Log Rank (Mantel-Cox)	9.439	1	.002
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	8.562	1	.003
	Tarone-Ware	9.204	1	.002
Палиативна	Log Rank (Mantel-Cox)	3.988	1	.046
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	3.711	1	.054
	Tarone-Ware	3.772	1	.052
Експлоративна	Log Rank (Mantel-Cox)	1.422	1	.233
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1.241	1	.265
	Tarone-Ware	1.336	1	.248

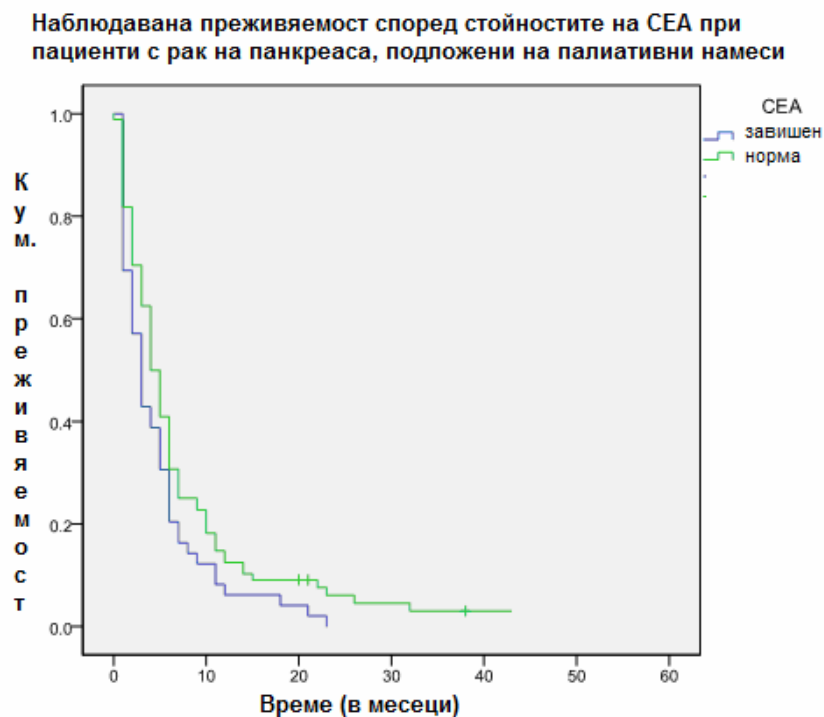
Фиг. №45 Кумулативна преживяемост при радикално оперираните пациенти с рак на панкреаса според предоперативните стойности на СЕА

Фиг. №45



Фиг. №46 Кумулативна преживяемост при палиативно оперираните пациенти с рак на панкреаса според предоперативните стойности на СЕА

Фиг. №46



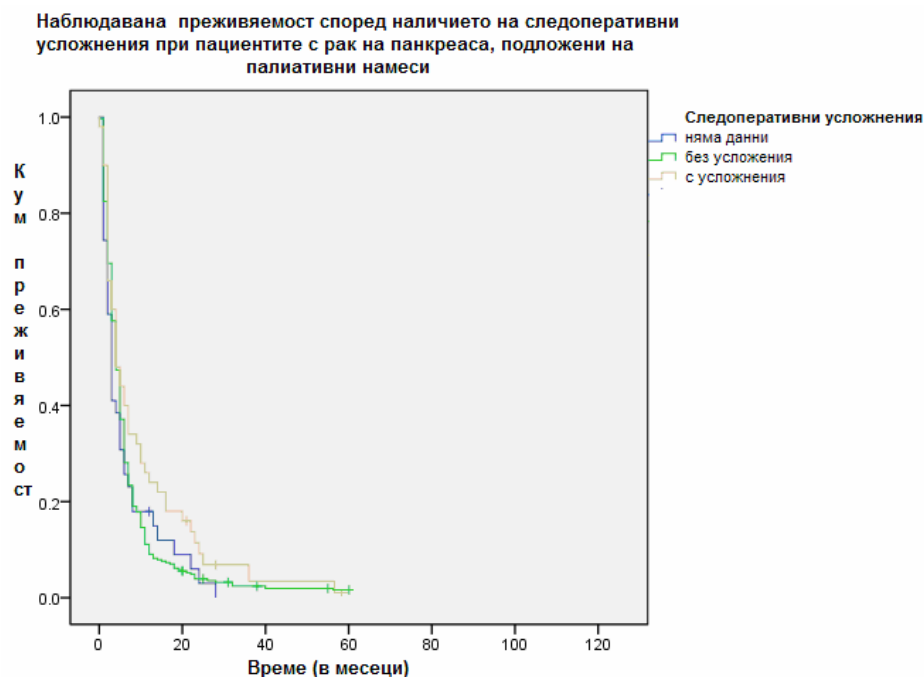
По-силното влияние върху преживяемостта на СЕА се потвърди и чрез прилагане на Cox регресия. При болните, при които е осъществена единствено експлоративна лапаротомия и биопсия, не се наблюдава статистически значима зависимост между стойността на туморните маркери и преживяемостта.

Друг фактор, който се анализира за влияние върху следоперативната продължителност на живот, е наличието на усложнения в ранния следоперативен период (Фиг. №47). Не се установи статистическа значимост на този показател, независимо от типа на приложеното оперативно лечение при болните с рак на панкреаса. Тестовите на Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware за

пациентите, подложени на палиативна намеса, имат стойности съответно 0,107, 0,214 и 0,169.

Фиг. №37 Кумулативна преживяемост според наличието на следоперативни усложнения на пациентите с рак на панкреаса, подложени на палиативни намеси

Фиг. №37



За да се прецизира изборът на най-подходяща оперативна стратегия при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, сравнихме различните приложени деривации по отношение на преживяемостта. От анализа се установява, че болните, при които е извършена двойна деривация имат по-голяма средна преживяемост от тези, подложени само на билиарна деривация (9,846 месеца срещу 8,033 месеца). Резултатът обаче няма статистическа значимост (Табл. № 23, №24 и Фиг. №48).

Табл. №23 Средна и медианна преживяемост според типа на приложената деривация при пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №23

Средна и медианна преживяемост

	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст. Грешка	95% Доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Палиативна намеса								
Билиарна деривация	8.033	1.113	5.852	10.213	5.000	.594	3.835	6.165
Двойна деривация	9.846	.764	8.349	11.343	6.000	.562	4.899	7.101
Двойна деривация с ганглиектомия	9.008	1.415	6.235	11.782	5.000	.790	3.452	6.548
Тройна деривация	5.000	1.125	2.794	7.206	5.000	.609	3.807	6.193
Общо	9.410	.598	8.239	10.582	5.000	.427	4.163	5.837

Табл. №24 Влияние на типа на приложената деривация върху преживяемостта на пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса

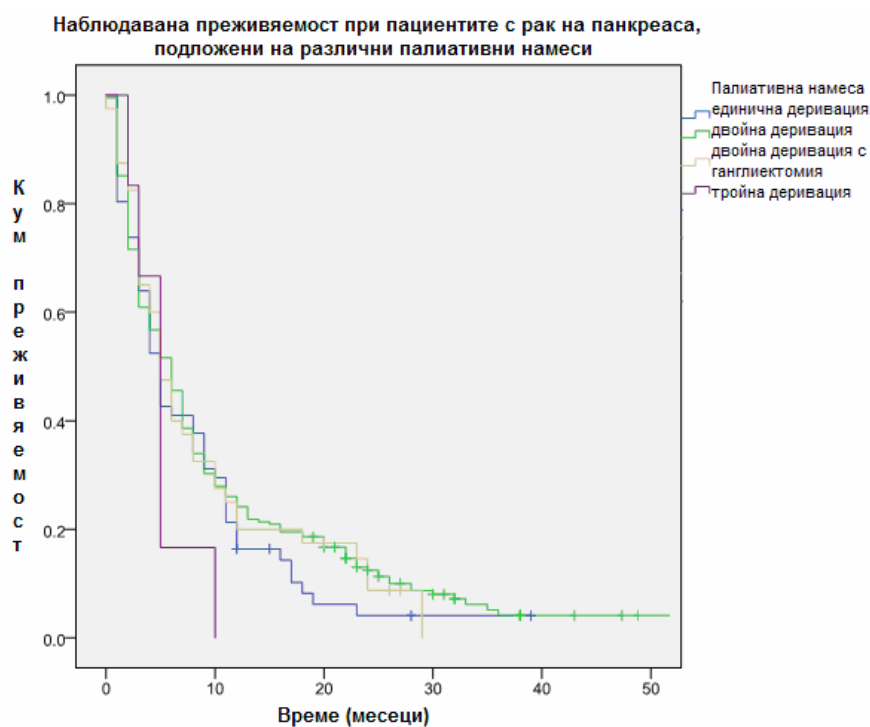
Табл. №24

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.220	3	.528
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.649	3	.885
Tarone-Ware	1.227	3	.746

Фиг. №48 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса, подложени на различни палиативни намеси

Фиг. №48



Един от симптомите, който силно влияе на качеството на живот, е болката. Именно поради тази причина анализирахме фактора за прогностичност по отношение на преживяемостта. Във всички групи оперирани пациенти (радикално, палиативно, експлоративна лапаротомия с биопсия) средната преживяемост е по-ниска при тези с изразен болков синдром предоперативно. Статистическа значимост на фактора се установява в групата на палиативно оперираните. Тази зависимост показва нуждата от прилагане на вид денервация, което води както до подобряване качеството на живот, така и на преживяемостта (Табл. №25 и фиг. №49).

Табл. №25 Средна и медианна преживяемост според наличието на болков синдром предоперативно при пациентите, оперирани по повод рак на панкреаса

Табл. №25

Средна и медианна преживяемост

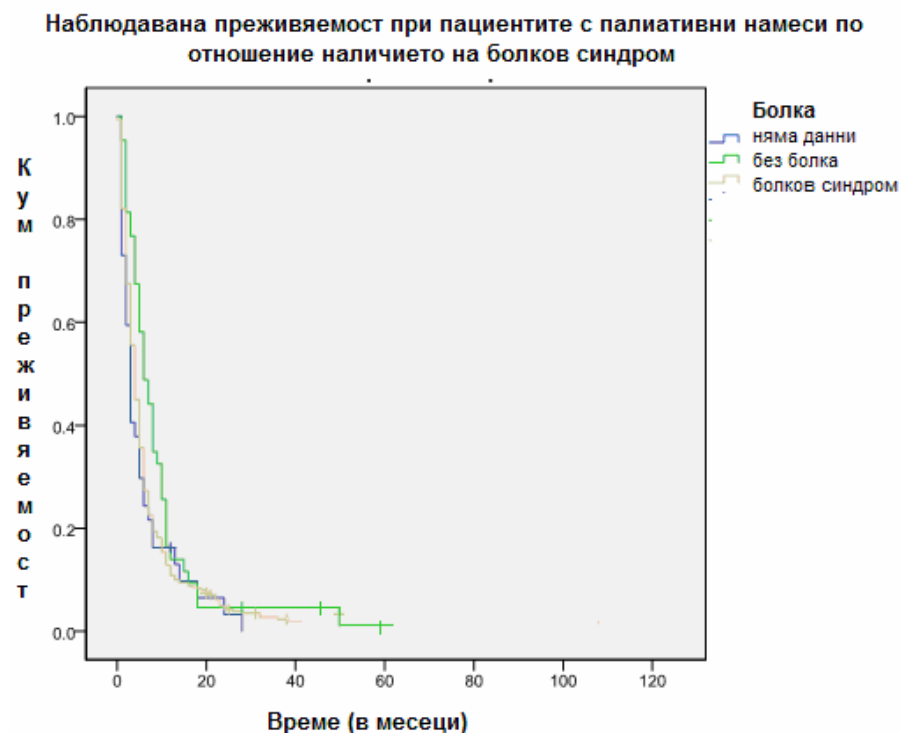
Операция	Болка	Средна				Медианна			
		Изчислене на	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчислене на	Ст. грешка	95% Доверителен интервал	
				Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Радикална операция	Няма данни	21.276	5.595	10.310	32.243	10.000	1.158	7.730	12.270
	Без болка	22.726	4.462	13.981	31.471	12.000	1.721	8.626	15.374
	Болков с-м	22.442	3.031	16.502	28.382	9.000	.670	7.687	10.313
	Общо	22.720	2.525	17.772	27.669	9.000	.554	7.913	10.087
Палиативна намеса	Няма данни	5.714	1.138	3.483	7.944	3.000	.427	2.164	3.836
	Без болка	8.558	1.266	6.076	11.040	6.000	1.093	3.858	8.142
	Болков с-м	8.185	.966	6.291	10.079	4.000	.266	3.478	4.522
	Общо	8.071	.831	6.442	9.700	4.000	.253	3.505	4.495
Експлоративна лапаротомия	Няма данни	7.667	2.431	2.901	12.432	5.000	1.225	2.600	7.400
	Без болка	11.000	9.000	.000	28.640	2.000	.	.	.
	Болков с-м	5.269	2.158	1.040	9.498	2.000	.637	.751	3.249
	Общо	6.029	1.757	2.586	9.472	3.000	.728	1.574	4.426
Общо	Общо	13.046	1.050	10.988	15.103	5.000	.246	4.518	5.482

Общо сравнение

Операция		Chi-Square	df	Sig.
Радикална операция	Log Rank (Mantel-Cox)	1.056	2	.590
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1.723	2	.422
	Tarone-Ware	1.653	2	.438
Палиативна намеса	Log Rank (Mantel-Cox)	4.233	2	.120
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	9.845	2	.007
	Tarone-Ware	7.816	2	.020
Експлоративна лапаротомия	Log Rank (Mantel-Cox)	2.641	2	.267
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	3.377	2	.185
	Tarone-Ware	3.513	2	.173

Фиг. №49 Кумулативна преживяемост според наличието на болков синдром предоперативно при пациентите, подложени на палиативни намеси

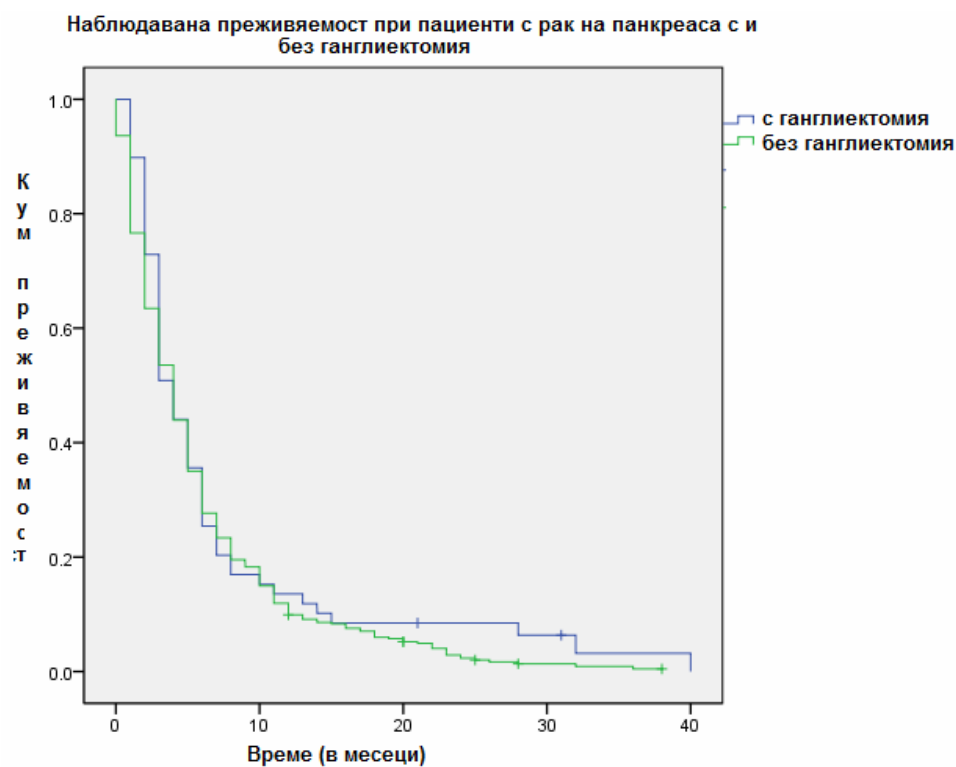
Фиг. №49



Затова сравнихме и пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, при които е извършена палиативна намеса с и без ганглиектомия, по отношение на преживяемостта (Фиг. №50). Анализът показва по-висока средна преживяемост в групата на болните, подложени на ганглиектомия (6,983 месеца срещу 5,789 месеца). Въпреки това резултатът не е статистически значим (Log Rank = 0,283, Breslow = 0,377 и Tarone-Ware = 0,423). Това е лесно обяснимо с факта, че в представената серия пациентите, при които е осъществена ганглиектомия, са приблизително 6 пъти по-малко от тези без такава. Посочените данни потвърждават нуждата от прилагане на денервация при пациентите с нерезектабилни тумори на панкреаса.

Фиг. №50 Кумулативна преживяемост при пациенти с рак на панкреаса в зависимост от извършването на ганглиектомия

Фиг. №50



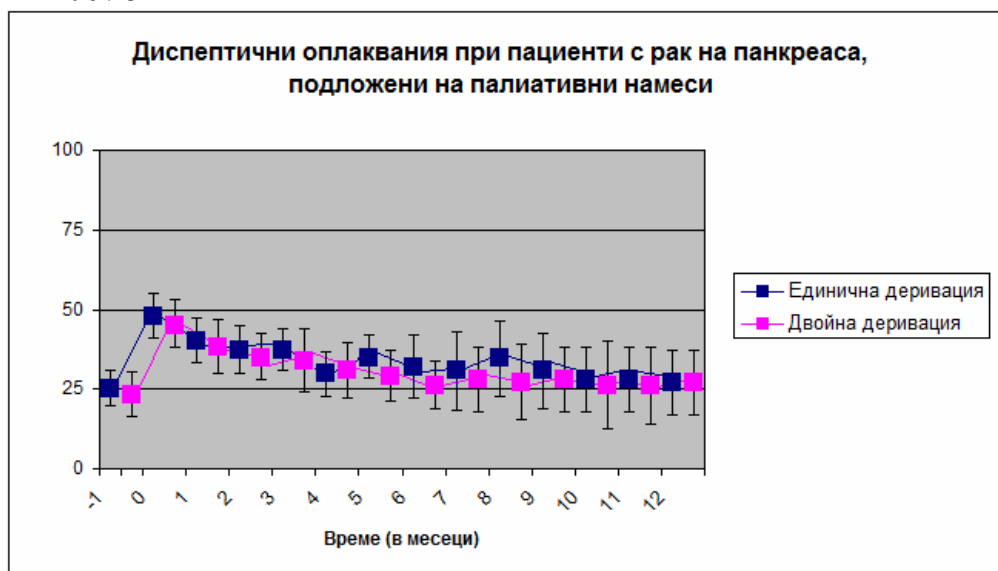
Тъй като обект на настоящия труд са пациентите с нерезектабилен неоперабелен процес на панкреаса, съществен момент при избора на лечение е подобряване качеството на живот и, разбира се, доколкото е възможно – повишаване на преживяемостта. За оценка на качеството на живот използвахме валидиран и надежден въпросник, разработен за онкологично болни, както и различни видове скали за оценка на болката. Първо сравнихме пациентите, подложени на единична и двойна деривация. Не се установи сигнификантна разлика между двете групи. И в двете групи след операцията за кратък период от време се наблюдава временно влошаване по отношение на общия статус и емоционалното състояние и увеличаване на диспептичните оплаквания и болката. Тези резултати са свързани с оперативната травма и индивидуалните особености при възстановяването в

ранния следоперативен период. След дехоспитализацията и в двете групи нивата на посочените оплаквания се стабилизират.

При пациентите с двойна деривация диспептичните оплаквания през целия период на проследяване са по-слабо изразени спрямо пациентите, подложени на единична (билиарна) деривация. Въпреки това резултатът няма статистическа значимост (Фиг. №51). Това вероятно се дължи на факта, че времето за проследяване е твърде кратко и броят на проследени пациенти е ограничен. Част от тях са изгубени в хода на изследването, тъй като не са се явили на определените контролни прегледи. От друга страна, развиващите се по-късно смущения в гастроинтестиналния пасаж при болните с единична деривация се компенсират до определена степен от оплакванията поради скорошната интервенция, развитието на карциномна интоксикация с напредване на заболяването и др.

Фиг. №51 Степен на проявеност на диспептичните оплаквания при пациентите с рак на панкреаса, подложени на единична и двойна деривация

Фиг. №51

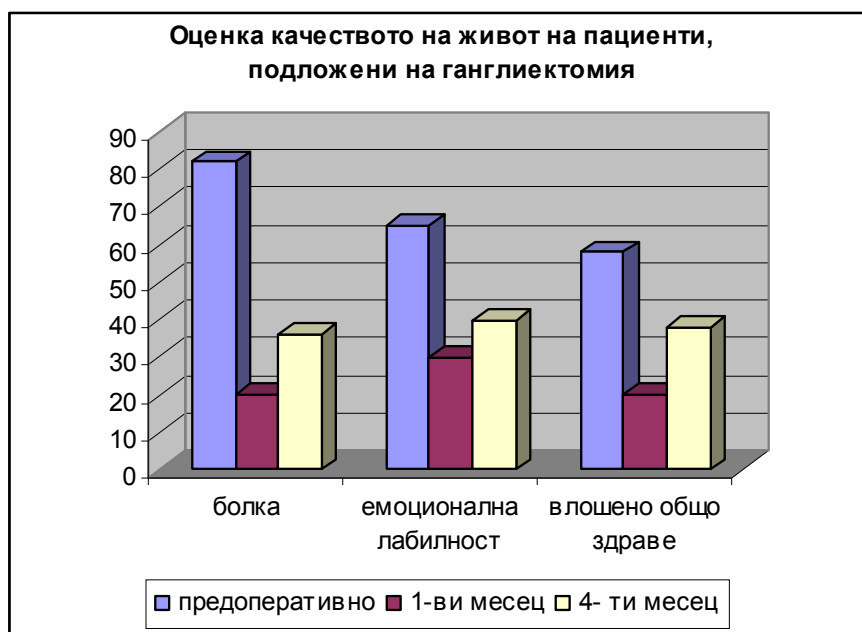


За същия период проследихме 8 пациенти със силно изразен болков синдром, на които беше извършена ганглиектомия. За да се оцени

влиянието на болката върху качеството им на живот се съпоставиха резултатите от пред- и следоперативните резултати от болковите скали и въпросниците за качество на живот, попълнени от същите пациенти. Установи се сигнификантно понижение на степента на болка, чиято крива е стабилна за период от 4 до 6 месеца. Болните, подложени на ганглиектомия, отчитат повишаване качеството на живот освен според болковите показатели, но и по отношение на общото си здравословно и емоционално състояние (Фиг. №52).

Фиг. №52 Оценка на качеството на живот на пациентите с нерезектабилни тумори на панкреаса, подложени на ганглиектомия

Фиг. №52



VI. ОБСЪЖДАНЕ

Ракът на панкреаса е една от най-агресивните неоплазми при човека.^{3,368,546} В развитите страни заболяването се нарежда на II място по честота след колоректалния карцином сред всички злокачествени новообразувания на гастроинтестиналния тракт.^{623,628} Този факт, както и подреждането му на IV-V място като онкологична причина за смърт^{330,368} определя **социалната значимост на панкреатичния карцином**. По литературни данни по-често засегнати се мъжете като в над 80% заболяването се среща над 60-годишна възраст.^{8,20,289,623,628} Зависимостта се потвърждава и от проведеното от нас проучване, обхващащо 556 (60,5%) мъже и 363 (39,5%) жени в съотношение 1,53:1, при средната възраст 60,11 години. При болните с нерезектабилни тумори, включени в проучването, се запазва тенденцията - от 649 болни 389 (59,94%) са мъже, а 260 (40,06%) – жени, т.е. съотношението между тях е снижено (1,50:1), без това да е статистически значима разлика.

Интерес представлява зависимостта, установена в материала на настоящото проучване по отношение възраст, пол и локализация на процеса. А именно, **при дясна локализация на тумора сред мъжете заболяването се среща при по-голям брой от случаите в по-ранната декада - 51-60 години, докато при лява локализация на процеса същата тенденция се наблюдава за жените**. Този резултат не се потвърждава в частност за пациентите с нерезектабилни неоплазми.

По отношение честотното разпределение на **рака на панкреаса според локализацията му по наши данни най-често срещана е дясната локализация** – в 70% от случаите, което отговаря на литературните данни. Пример за това е голямо епидемиологично проучване, проведено в САЩ, според което в 78% от случаите с панкреатичен карцином туморът е намерен в главата на жлезата.^{3,31,53,56,619,628}

В анализа на оплакванията при проследените от нас пациенти, в синхрон със световните данни, **основни синдроми са иктеричният, болковият и диспептичният.** ^{303,417,570,628} Изявата и преобладаването на някои от тях зависят от локализацията на процеса. Иктер в проследените от нас болни е наблюдаван в 67,11% от болните с рак на панкреаса, разположен в главата на жлезата. По отношение на болковата симптоматика, същата е представена във висок процент, независимо от разположението на тумора. Забелязва се все пак превес на болката при лявата локализация. Проявява се при 96,97% от болните с карцином на тялото и 95,83% при локализация в опашката срещу 87,17% при случаите с тумор на главата. Диспептичните оплаквания са също по-чести при левите неоплазми на панкреаса (при 69,7% от случаите с карцином в тялото срещу 59,36% - в главата).

Пруритусът и симптомът на Courvoasier са други симптоми, чиято поява е свързана с дясната локализация на процеса, тъй като тези симптоми патогенетично са резултат от обструкцията на жлъчни пътища. В изследваната от нас серия 36,1% от болните с карцином на главата на панкреаса и 25% от пациентите с тумор в Processus uncinatus са съобщили за сърбеж по кожата. Нито един пациент с рак на прехода тяло/опашка на жлезата не е имал подобно оплакване. Симптомът на Courvoasier е установен при 42,24% от болните с рак на главата на панкреаса и при 37,5% - с локализация в Processus uncinatus. Такъв симптом не е наблюдаван при нито един от болните с рак на опашката на панкреаса.

Друг чест неспецифичен симптом, обикновено свързан с авансирало заболяване, е загубата на телесна маса (62-81%). Оплаквания като запек или диария (7-25%), фебрилитет (<4,3%) и хепатомегалия (6-19%) са по-рядко срещани. За сравнение използвахме резултатите от няколко големи европейски проучвания, според които загуба на телесна маса се среща в 66-84% от случаите. Иктер се наблюдава при 56-61% от болните, а

напрегнат, палпиращ се жлъчен мехур е установен при 12-94%. За лесна уморяемост са съобщили 86% от пациентите. Коремните болки са симптом, който се установен при 78-82%, гадене се наблюдава при 50-86%, а пруритус – в 32% от случаите.^{256,303,313,417,570,628} Както е видно от представените данни, няма съществени различия спрямо наблюдаваните от нас показатели.

Параклиничните изследвания на този етап са многообразни и показателни в различна степен според диагностичната им стойност. Богатата картина от отклонения е представена, съобразно тяхната честота при проследените пациенти в раздела „АНАМНЕСТИЧНИ, ОБРАЗНО- И ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧНИ ДАННИ”. Трябва да се отбележи все пак, че диагностична стойност, въпреки неспецифичността ѝ, особено в случаите, при които иктерът не е изразен, имат белтъчният дисбаланс, завишението на трансаминазите, ускореното СУЕ, увеличените ГГТП и АФ, нарушения в хемостазния статус, анемичен синдром и др.

Ще се спрем по-подробно на използването на туморните маркери и тяхната диагностична, стадираща и прогностична стойност, особено при комбинирането им с резултатите от образните. Нито един от използваните в практиката туморни маркери самостоятелно не е надежден диагностичен критерий, най-вече поради често фалшиво отрицателните резултати в началните стадии на заболяването. При част от последните от нас пациенти изследвахме СА 19-9, СЕА и СА 242. Резултатите от изследванията на СА 19-9 бяха анализирани за всички пациенти с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ, независимо от резектабилността. Той беше завишен при 42,86% от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, при 65,77% от болните във II - III стадий и при 73,89% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 19-9 е сигнификантно по-висок в напредналите стадии на заболяването - за стадий II - III $p=0,008$ и в IV стадий $p=0,001$.**

СА 242 беше завишен при едва 48,73% от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, което потвърждава факта, че туморните маркери не са достатъчно надеждни като диагностичен метод в ранен стадий на заболяването. В проследената от нас серия СА 242 беше завишен при 62,85% от болните във II - III стадий и при 80,26% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 242 е сигнификантно по-висок в стадий II - III ($p=0,04$) и в IV стадий ($p=0,003$)**. Данните показват, че при установяване на силно завишени туморни маркери, в частност СА 242, обикновено се диагностицира тумор на панкреаса в напреднал стадий.

При изследване на болните по отношение на стойностите на СА 242 според стадия и грейдинга се установява, че пациентите в авансирал стадий с умеренодиференциран аденокарцином имат по-високи стойности спрямо тези с недиференциран тумор ($p=0,0038$). Представените резултати показват, че **туморните маркери могат да участват в предоперативната оценка на резектабилността на тумора, тъй като силно завишените им стойности са сигнификантно свързани с авансиралост на процеса**. По отношение на сензитивност и специфичност за СА 19-9 и СЕА 242 те са съответно 76,38% и 81% срещу 68,25% и 90,48%, които са съпоставими с данните от световната литература (Табл. №1).^{297,438,506,511,593,628,667}

Установената висока специфичност на СЕА 242 го прави полезен метод в диференциално-диагностичен план. Освен по отношение на диагностиката, анализирахме туморните маркери за прогностична стойност. **В проведеното от нас проучване завишените стойности СА 19-9 и СЕА предоперативно са свързани с по-кратка продължителност на живот. Те са статистически значими предиктори на преживяемостта както за общата извадка, така и за пациентите, подложени на палиативни намеси.** Подобни данни съобщават редица автори, подробно разгледани в литературния обзор.

Следващ етап от диагностичния процес са образните изследвания. Целите на предоперативната образна диагностика по отношение рака на панкреаса са:

1. да се установи и характеризира наличието на солидна маса в жлезата, която прилича на карцином;
2. да се демонстрира отношението на масата към близко разположените кръвоносни съдове;
3. да се установи наличието на метастази (предимно в черен дроб и перитонеум), които ограничават възможността за хирургично лечение.

Именно изпълнението и на трите точки в зависимост от използваните диагностични методи, определя възможността за предоперативна оценка на резектабилността и прецизирането на последващата терапевтична стратегия. Един от най-често използваните методи е УЗД, тъй като тя е рутинен, неинвазивен метод с добра диагностична стойност.^{31,41} Тя обаче е полезна основно като начален образен скринингов метод²⁸⁰ за детекция на туморна маса в панкреаса поради ограничените ѝ възможности за стадиране (позитивната предиктивна стойност за резектабилност е едва 55%).^{628,660}

ЕРХПГ е полезен диагностичен и потенциално терапевтичен метод, особено при болните с изразен иктеричен синдром, но тъй като възможността на метода за стадиране също е лимитирана, не се прилага стандартизирано.^{233,242,330}

Като стандартен диагностичен метод, както по литературни данни, така и в проведеното в КОЧПХ проучване, е утвърдена КТ заради високите ѝ специфичност (85%), сензитивност (91%), точност (85-95%) и позитивна (73-90%) и негативна (79-87%) предиктивна стойност по отношение на резектабилността.^{33,51,148,281,628}

МРТ, ПЕТ и ЕУЗД са използвани обикновено, когато описаните, рутинно използвани методи не предоставят недостатъчна информация

относно клиничното стадиране. Поради това МРТ, ПЕТ и ЕУЗД се прилагат, когато е невъзможно терапевтичното планиране да се базира върху рутинните методи.

При взето решение за хирургична намеса, преценката на интраоперативната находка остава решаваща за възможностите за лечение. Това становище се потвърждава и от проведения от нас анализ, според който съществува статистически значима разлика между предоперативните образно-диагностични данни за размера на туморите и тези, установени интраоперативно.

Въпреки усъвършенстването на диагностичните методи ракът на панкреаса остава с изключително лоша прогноза, тъй като при диагностицирането си само около 25% от пациентите подлежат на радикално лечение.^{18,19,72,546} Ето защо от особена важност е дефинирането на критерии за резектабилност на процеса и възможност за извършване на радикална оперативна намеса.^{13,15,17,43,45,65,384} При определяне на хирургичното поведение в предоперативната оценка най-често изхождаме от състоянието на пациентите по следните основни показатели:⁴³

1. стойности на билирубина;
2. наличие на отклонения в кръвната картина;
3. отклонения в хемостазния статус;
4. показатели, определящи бъбречната функция;
5. състояние на сърдечно-съдовата и диахателната система;
6. възможности за предоперативна подготовка и корекция на някои от показателите, както и възможностите за следоперативна реанимация;
7. възраст на пациентите;
8. наличие на придружаваща патология.

Обобщено, към радикално лечение пристъпваме при общ билирубин под 300 ммол/л, несъществени отклонения в хемостазния статус, липса на хепаторенална недостатъчност, при проведена при

необходимост предоперативна реанимационна и, ако се налага, кардиологична подготовка. Възрастовият фактор считаме за относително лимитиращ хирургичното лечение. Над 70-годишна възраст предимно се въздържаеме от пристъпване към радикална намеса.

Както споменахме по-горе, **планирането на терапевтичното поведение т.е. възможността за резектабилност на процеса се базира на данните от предоперативните образни изследвания, но окончателното решение за типа на хирургичното лечение се взема на операционната маса.** Контраиндикации за извършване на радикална оперативна намеса са: инфилтрация на трункус целиакус ($>180^{\circ}$), инфилтрация на горната мезентериална артерия ($>180^{\circ}$), тромбоза или инфилтриране на голямо протежение на вена порте, далечни метастази, ангажиране на съседни органи (изключение правят дуоденумът и дисталният холедох). Като *borderline* (граничен) тумор по отношение на резектабилността се определя нео процеса, който е стенодопирен по-малко от 180° от циркумференцията на A.mesenterica sup. или е стенодопирен до A.hepatica или я инфилтрира на малко протежение, или оклузира портomezентериалната вена.^{65,384} Съгласно литературните данни и базирайки се опита на КОЧПХ, считаме, че **агресивното поведение осигурява най-добри следоперативни резултати и значимо удължава живота на оперираните.**

За съжаление голям процент от пациентите с рак на панкреаса при диагностицирането си вече са в напреднал стадий и не подлежат на радикална операция, независимо от възприетия агресивен подход.^{18,19,72,546} Илюстрация на казаното представлява последният публикуван доклад на Националния раков регистър за 2009г., според който в България сумарно 76,2% от новозаболените от рак на панкреаса са в III и IV стадий. Именно тези данни определят значимостта на палиативното лечение на това заболяване, което е причина за провеждане и на настоящото проучване. Както вече беше многократно споменато, основните симптоми при

пациентите с рак на панкреаса, които трябва да бъдат купирани, са иктерът, болката, смущенията в гастроинтестиналния пасаж и дигестията.

По отношение на иктеричния синдром методите за билиарна деривация (ендоскопски, транскутанни, външен и вътрешен хирургичен дренаж) бяха подробно описани в раздела ” Литературен обзор ”. Обект на настоящото проучване са само хирургичните методи на лечение. Въпреки това, ще споменем, че **възприетата в КОЧПХ тактика, в синхрон с литературните данни, е пристъпване към хирургична палиация с изключение в случаите, при които съществуват противопоказания за извършване на такава, както и по отношение прилагане на обща анестезия.** Причина за това са множеството проучвания, показващи, че хирургичното палиативно лечение, в частност на жлъчната обструкция, е свързано с по-висока ранна морбидност, по-дълъг болничен престой и вероятно по-висока ранна постоперативна смъртност, но при значително по-добри дългосрочни резултати.^{17,78,132,510,631,653,693,725} **Ето защо от опита на КОЧПХ и направения обзор на литературата ние препоръчваме неоперативно стентирание при пациентите с авансирал туморен процес, в тежко увредено общо състояние и очаквана преживяемост под 3 месеца.**^{35,54,59,653}

При значимо подобрение в общото състояние на пациентите след прилагането на нехирургичните методи на билиарна деривация може да се пристъпи към оперативна намеса с цел постигане на по-добри дългосрочни резултати.

Описани са редица варианти за хирургично осъществяване на вътрешен билиарен дренаж като различните автори изтъкват предимства и предпочитания към една или друга техника.^{1,3,42,48,50,54,58,59,747} Според проведеното от нас проучване ранните следоперативни резултати при различните прилагани оперативни възможности са съпоставими, затова според нас **изборът на определена техника трябва да бъде**

индивидуализиран предвид напредналостта на процеса, общото състояние и придружаващата патология на пациента във връзка с възможността му да понесе оперативната травма, както и очакваната преживяемост на фона на горе описаните фактори.

Въпреки относително малкото проучвания в литературата, изтъкващи предимствата на ХДА и препоръчващи я като метод за билиарна деривация ²²², **предпочитането ѝ през последните години в практиката на КОЧПХ е резултат от протезирането ѝ при всички пациенти със силиконов дрен, фиксиран към анастомозата. Методиката допринася от една страна за увеличаване здравината на техниката в ранния следоперативен период и намаляване на следоперативните усложнения като теч на жлъчка. От друга страна води до намаляване рецидивите на иктер поради възможна туморна инфилтрация. В нашия опит при пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса, но без метастатично заболяване, и очаквана по-голяма преживяемост, нарастна приложението на хепатико/холедохоеюностомия, за сметка намаляване на използването на най-честата до 2004г. в КОЧПХ техника на холецистойеюностомия. Тази „по-висока” анастомоза намалява риска от рецидив на иктера, поради по-голямото ѝ отстояние от тумора и забавената по този начин възможна инфилтрация от нео процеса. Това се потвърждава от множество проучвания, описани в литературата, както и от наблюдаваните случаи, постъпили в КОЧПХ, поради рецидив на иктера, средно 7 месеца след извършена ХДА или холецистойеюностомия или поставен ендоскопски стент в други клиници. На базата на тези данни **при очаквана преживяемост над 6 месеца (добро общо състояние, липса на далечни метастази) ние предпочитаме извършването на „по-висока” билиарна анастомоза. При извършването ѝ в КОЧПХ тя винаги се протезира като при част от пациентите дренажът е трансхепатално-транскутанен по типа Saupol.****

През последните години започнахме да прилагаме нова модификация на екип от КОЧПХ с поставяне на „погребан” в **Ductus cysticus** транспапиларен дренаж, осигуряващ надеждно протезиране на дисталния холедох и отток на жлъчния сок. Методиката води до значително намаляване на оперативната травма и затова се препоръчва при силно увредени пациенти с авансирани и обикновено вече метастазирани карциноми на панкреаса. При проследените болни с извършената модификация до края на живота им не сме наблюдавали рецидив на иктера.

Външен дренаж прилагаме обикновено по витални индикации при пациенти с високостепенен иктер, в изключително тежко общо състояние, които са имали противопоказания за ендоскопско стентирание или перкутанна трансхепатална холангиография с дренаж. **Предпочитана техника е тази на трансхепатален дренаж като стремежът е да се постави транспапиларно, с което да се осъществи външно-вътрешен дренаж.**

Пациентите с иктеричен синдром, които са абсолютно иноперабилни поради силно увредено общо състояние, се насочват за поставяне на транскутанен билиарен дренаж. При значимо подобряване на състоянието пациентите могат да бъдат оперирани с цел подобряване на преживяемостта и качеството им на живот. В КОЧПХ към хирургично лечение е пристъпено при 21,68% от случаите, при които по спешност е поставен транскутанен трансхепатален жлъчен дренаж.

Симптомите на затруднено изпразване на стомаха, изразяващи се в гадене, тежест и повръщане, както беше споменато, се установяват в 11-50% от пациентите при диагностицирането им.²²⁷ Възможността за палиативна хирургична корекция на посоченото страдание е осъществяването на bypass операция т.е. гастроентеростомия. Тъй като смутеният пасаж при болните с рак на панкреаса може да има

функционален характер, според Уео и сътр. (1993г.) палиативна хирургична интервенция трябва да бъде предприемана само при налична механична генеза на затрудненото изпразване на стомаха, а в останалите случаи би следвало да бъдат проучени фармацевтичните опции.⁷⁸² Факт е обаче, че между 3 и 20% от пациентите с нерезектабилен рак на панкреаса развиват затруднено изпразване на стомаха с механична генеза след извършен билиарен дренаж.^{243,430} Именно поради тази причина интерес представляват пациентите с дясна локализация на тумора и изборът при тях на единична (билиарна) деривация или комбинация с профилактична гастроентеростомия. В литературата по въпроса няма единодушно мнение.

Както беше споменато в раздела „Литературен обзор“, до момента са проведени две рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ролята на профилактичната гастроентеростомия при пациенти с нерезектабилен периампуларен тумор или тумор на панкреаса, установени при експлоративна лапаротомия (Lillemoe и сътр., 1999г.; Van Heek и сътр., 2003г.).^{430,724} Резултатите от двете проучвания са сходни. При проследяването затруднено изпразване на стомаха е установено при 5,5% от пациентите с профилактична гастроентеростомия. Смушения в гастроинтестиналния пасаж са наблюдавани при 41,4% от болните, подложени само на билиарна анастомоза. Не е намерена сигнификантна разлика между постигнатите резултати от двете групи относно смъртност, преживяемост и морбидност. Тези резултати се потвърждават и от проведеното от нас проучване, при което при единичната деривация процентът на случаите с проявени усложнения е по-голям и тази разлика е статистически значима ($p=0,003$). Този резултат е лесно обясним, поради факта, че ние прилагаме единствено жлъчен дренаж (външен или вътрешен) само при болни с високостепенен иктер, в силно увредено общо състояние и тежка придружаваща патология. В останалите случаи

стандартно извършваме двойна деривация с или без ганглиектомия, в следствие от което е ниският процент на следоперативни усложнения.

По отношение на преживяемостта не сме наблюдавали статистически значима разлика между двете групи. По модела на Van Heek⁷²⁴, проучвайки качеството на живот на оперираните пациенти с нерезектабилен карцином на панкреаса, сравнихме посочените две групи. Не се установи сигнификантна разлика между тях, но при пациентите с двойна деривация диспептичните оплаквания са по-слабо изразени. Този резултат вероятно се дължи на факта, че времето за проследяване е твърде кратко и броят на проследените пациенти е ограничен, тъй като част от тях са загубени в хода на проучването. От друга страна, развиващите се по-късно смущения в гастроинтестиналния пасаж при болните с единична деривация се компенсират до определена степен от оплакванията поради скорошната интервенция, развитието на карциномна интоксикация с напредване на заболяването и др. На базата на тези данни **считаме, че двойната деривация е за предпочитане поради значимо редуцирания риск от развитие на късна дуоденална обструкция и ниските нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ.**^{5,430,724} По отношение типа на прилаганата гастроентеростомия **предпочитаме извършването на предна гастроентеростомия с подлежаща Браунова анастомоза.** При силно увредени болни с очаквана ниска преживяемост и авансирал неопластичен процес на панкреаса за решаване на пасажа при намаляване на оперативната травма прилагаме задна ретроколична анастомоза по Хакер, придружена или не с рестрикция на дуоденума.

Палиативната панкреатикојеюностомия, съчетана поотделно или заедно с билиодигестивната и гастроентероанастомозата (тройна деривация) препоръчваме при изразена болкова симптоматика, дължаща се на притискане, запушване и дилатация на панкреатичния канал от рак на главата на панкреаса, често съчетан и с възпалителни

промени в жлезата. Описаните промени обикновено могат да бъдат установени още предоперативно чрез образните изследвания.^{5,20,28,35,58,475}

Тройната деривация се предпочита в случаите, когато туморите на панкреаса са с ограничени размери, но с прорастване към съдовете – клонове на V.portae или A.mesenterica superior, и не са показани за резекция, но се предполага по-голяма продължителност на следоперативния период.

Както беше споменато вече многократно, третият основен симптом при пациентите с нерезектабилен нео процес на панкреаса е болката. Според guideline-те на СЗО първоначално лечението на болката трябва да започне фармакологично (НСПВС и опиоиди).⁵⁰¹ Поради честите странични ефекти и недостатъчно добрия контрол на болката се пристъпва към блокадата на Pl.coeliacus (перкутанна, ендоскопска или по хирургичен път), спланхнектомия или ганглиектомия.^{138,167,212,485,590} Проучванията по отношение на този тип палиация показват подобрена преживяемост при пациентите, които са съобщили за значителна предоперативна болка, независимо от приложения метод за купирането ѝ. Авторите предполагат, че персистиращите болки вторично увреждат общото състояние и затова предотвратяването им води до увеличение на преживяемостта.^{388,723} В унисон с литературата в проведеното от нас проучване установихме, че **във всички групи оперирани пациенти средната преживяемост е по-ниска при тези с изразен болков синдром предоперативно.** Факторът е статистически значим за групата на палиативно оперираните. В КОЧПХ е възприета и прилагана техниката на едностранна или двустранна семилунарна ганглиектомия, която особено през последните години извършваме рутинно, при всички пациенти, при които методът е технически възможен. От анализа на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, при които е извършена палиативна намеса с или без ганглиектомия, установихме по-висока средна преживяемост в групата

на болните, подложени на ганглиектомия. Резултатът обаче не е статистически значим, което е лесно обяснимо с факта, че в представената серия пациентите, при които е осъществена ганглиектомия, са приблизително 6 пъти по-малко от тези без такава.

При изследване качеството на живот в проследената от нас серия установихме, че болните, подложени на ганглиектомия, отчитат повишаване в качеството си на живот освен според болковите показатели, но и по общото си здравословно и емоционално състояние. **Представените зависимости, както и литературните данни показват нуждата от болкова палиация, която води както до подобряване качеството на живот, така и до удължаване на продължителността на живот на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса.**

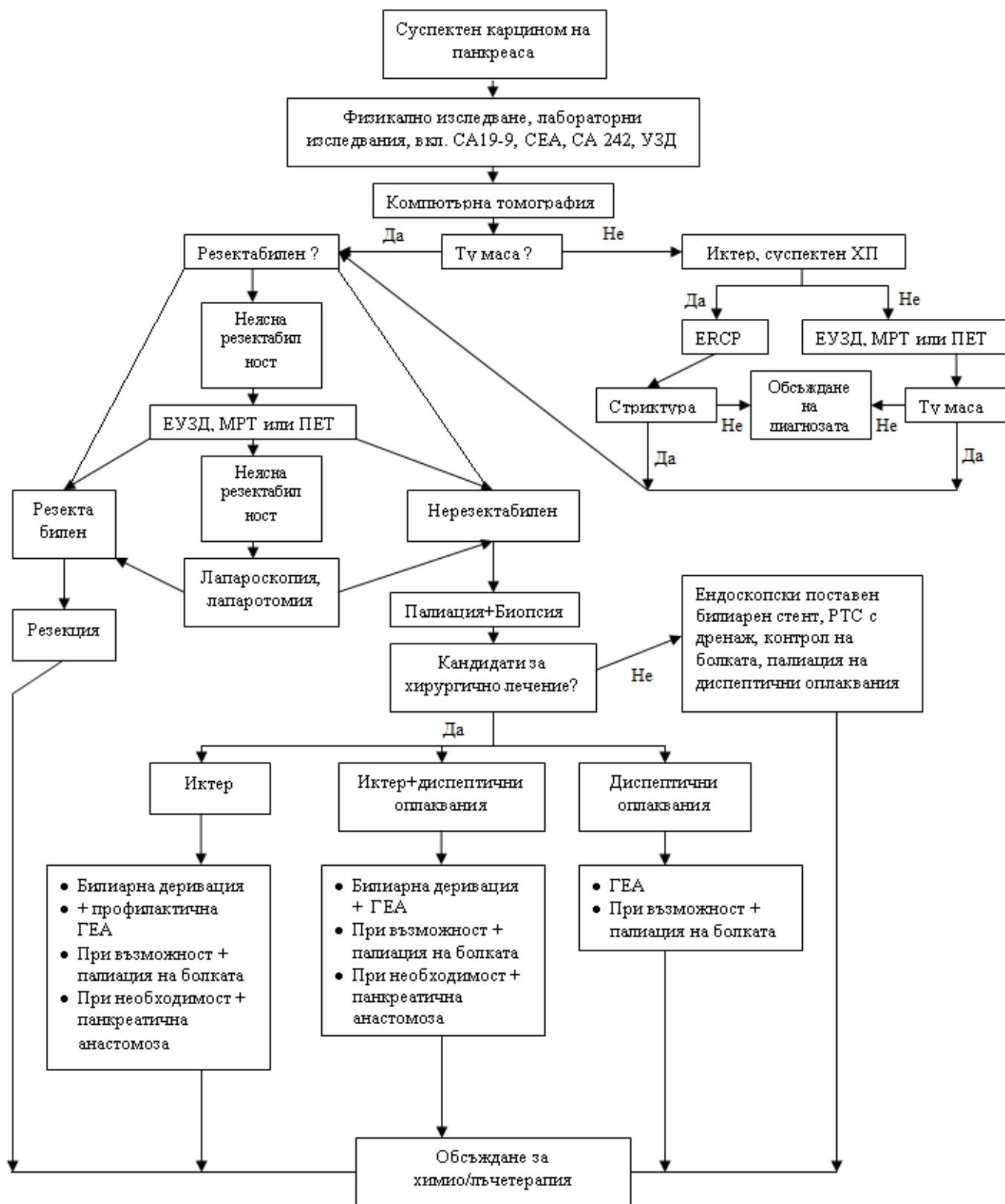
По отношение на ранния следоперативен период наблюдавахме усложнения при 17,10% от пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, което отговаря на съобщаваните в литературата резултати.^{12,14,22,104,105,106,140,197,198,335,336,502} Наблюдаваната ранна следоперативна смъртност в проследената серия е 7%, като тя е свързана предимно с нехирургични усложнения. **Като прогностични фактори, влияещи върху резултатите в ранния следоперативен период, установихме по-високите нива на тотален (p=0,013) и директен билирубин (p=0,04) и алкална фосфатаза (p=0,043), извършването на хемотрансфузии периоперативно (p=0,01) и напредналия стадий на заболяването (p = 0,005).** Оперативното време, размерът на тумора, полът, възрастта и стойностите на туморните маркери, АСАТ, АЛАТ, ГГТ и хемоглобин не са сигнификантни по отношение на ранните следоперативни резултати. По отношение на локализацията на туморите не се установи статистическа значимост, въпреки че е налице по-висок процент на усложнения при пациентите с дясна локализация на тумора (p = 0,054).

Постигнатите късни резултати (преживяемост) в проследената от нас серия пациенти потвърждават лошата прогноза на заболяването, съобщавана във всички литературни източници. В проведеното от нас проучване средната преживяемост на болните, подложени на палиативни намеси, е приблизително 9 месеца, а на тези с експлоративна лапаротомия – 6 месеца. Въпреки, че преживяемостта на радикално оперираните не е обект на настоящия труд, ще посочим нашия опит с оглед задълбоченото отразяване на проблема, тъй като постигнатите резултати са сравними с тези, съобщавани от водещите автори в световната литература, занимаващи се с този тип патология. Средната преживяемост, която е постигната при радикално оперираните, е приблизително 28 месеца при 16% 5-годишна преживяемост. Като прогностични фактори установихме стадия на заболяването, типа на извършеното оперативно лечение (радикално или палиативно), наличието на болков синдром и повишените стойности на туморните маркери СЕА и СА 19-9.

Проучването на постигнатите резултати от хирургичното лечение на пациентите с карциноми на панкреаса, сравними със световния опит, и направеният анализ ни дават основание да съставим и предложим диагностично-терапевтичен алгоритъм при този тип патология с акцент върху палиативното лечение (Фиг. №53).

Фиг. №53 Диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с рак на панкреаса

Фиг. №53



VII. ИЗВОДИ

1. Ракът на панкреаса е един от най-агресивните тумори при човека, който поради своята увеличаваща се заболяемост в развитите страни, както и изключително лоша прогноза, представлява социално значимо заболяване.

2. Добрата предоперативна диагностика и стадиране на рака на панкреаса е резултат от прилагане на мултидисциплинарен подход.

3. Туморните маркери СА 19-9, СЕА 242 и СЕА могат да участват в предоперативната оценка на резектабилността на тумора, тъй като силно завишените им стойности са сигнификантно свързани с авансиралост на процеса, а от друга страна СА 19-9 и СЕА са статистически значими предиктори на преживяемостта.

4. Планирането на терапевтичното поведение т.е. възможността за резектабилност на процеса се базира на данните от предоперативните образни изследвания, но окончателното решение за типа на хирургичното лечение се взема на операционната маса.

5. Агресивното хирургично поведение осигурява най-добри следоперативни резултати и значимо удължава живота на оперираните, но инфилтрацията на Tr.coeliacus ($>180^{\circ}$), инфилтрацията на A.mesenterica superior ($>180^{\circ}$) и тромбозата или инфилтрирането на голямо протежение на V.portae са абсолютни показания за извършване на палиативна намеса.

6. Изборът на палиативна намеса трябва да бъде индивидуализиран и зависи от проявените симптоми, напредналостта на процеса, общото състояние и придружаващата патология на пациента във връзка с възможността му да понесе оперативната травма, както и очакваната преживяемост на фона на гореописаните фактори.

7. При очаквана преживяемост над 6 месеца (добро общо състояние, липса на далечни метастази) се предпочита извършването на „по-висока”

билиарна анастомоза – холедохо/хепатикојеюностомия, протезирана с трансхепатално-транскутанен дренаж по типа Saupol.

8. Прилагането на модификацията на екип от КОЧПХ - поставяне на „погребан” в Ductus cysticus транспапиларен дренаж, осигурява надеждно протезиране на дисталния холедох и отток на жлъчния сок при значително намаляване на оперативната травма. Показан е при силно увредени пациенти с авансирани и обикновено вече метастазирани карциноми на панкреаса.

9. Двойната деривация е за предпочитане поради значимо редуцирания риск от развитие на късна дуоденална обструкция и ниските нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ. Тройната деривация е показана при пациенти, при които се очаква по-голяма следоперативна преживяемост.

10. Болковата палиация води както до подобряване качеството на живот, така и на преживяемостта, и е абсолютно показана в случаите, при които може да се осъществи.

11. Според проведеното от нас проучване значими предиктори на преживяемостта са стадият на заболяването, типът на извършеното оперативно лечение (радикално или палиативно), наличието на болков синдром и повишените стойности на туморните маркери (СЕА, СА 19-9). Прогностичните фактори, влияещи върху резултатите в ранния следоперативен период, са по-високите нива на тотален и директен билирубин и алкална фосфатаза, извършването на хемотрансфузии периперативно и напредналият стадий на заболяването.

VIII. ПРИНОСИ

1. Представена е най-голямата серия за България от оперирани пациенти по повод карцином на панкреаса.

2. Въвежда се използването на туморния маркер СА 242 в диагностиката на рака на панкреаса и представя анализ на специфичността и сензитивността му.

3. Въвежда се прилагането на стандартизиран фиш за стадиране на рака на панкреаса, предложен от AJCC.

4. Представя се нова собствена методика на „погребан” в Ductus cysticus транспапиларен дренаж, осигуряващ надеждно протезиране на дисталния холедох и отток на жлъчния сок *per vias naturalis* при значително намаляване на оперативната травма при силно увредени пациенти с авансирани карциноми на панкреаса.

5. Предлага се прилагането на двойна деривация като метод на първи избор за палиативно лечение с цел редуцирането на риска от развитие на късна дуоденална обструкция при установени ниски нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ.

6. Представя се изследване и анализ на качеството на живот на пациенти, подложени на различни палиативни оперативни намеси по повод карцином на панкреаса.

7. Посочва се необходимостта от прилагане на обезболяващи процедури (спланхниктомии, други денервации и най-често ганглиектомии), тъй като овладяването на болковия синдром води до значително подобряване на качеството на живот в следоперативния период и удължава живота на заболялите.

8. Предлага се диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с рак на панкреаса с акцентирание върху терапевтичното поведение при нерезектабилните случаи.

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

- 1 Баев Ст., и сътр., Жлъчно-чернодробна хирургия, Медицина и физкултура, София, 1989 г.
- 2 Баев Ст., С. Иванов, И. Кючуков, Върху определяне стадията на карцинома на панкреаса, Хирургия, 40, 1987, 5: 82-3
- 3 Баев Ст., Тумори на панкреаса, Знание, 1998 г.
- 4 Бойчев, Димитров, Червеняков, Оперативна хирургия, том IV, 1963
- 5 Бонев С., Попадийн Н., Грозева К., Арабаджиева Е. и сътр., Променящите се перспективи в хирургичното лечение на туморите на панкреаса, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с. 50-58
- 6 Бонишон Ф., Т. Франгов и сътр., Резекция на v. porte и реконструкцията ѝ с v. jugularis interna при рак на панкреаса / Ph. Vonnichon, T. Frangov, Y. Chapuis. // *Khirurgiia*, 51, 1998, N 3, с. 52-53
- 7 Буланов Д., М. Крупев, А. Йонков, С. Бонев, Е. Арабаджиева, Л. Симонова. В. Димитрова, Анастомози с панкреас. Показания и избор на оперативна техника, Анастомози в коремната хирургия под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов, Медарт-2011, Съюз на учените в България, 2011, с.202-9
- 8 Български национален раков регистър, Заболяемост от рак в България, 2006, том XVIII, 2008
- 9 Български национален раков регистър, Заболяемост от рак в България, 2008, том XIX, 2010
- 10 Владов Н, В. Михайлов, К. Кацаров Панкреатодуоденална резекция при туморна инвазия на порто-мезентериалната вена, *Bulg. khepato-gastroenterol.*, 10, 2008, N 2, с. 42-45
- 11 Владов Н, и сътр., Съвременни аспекти при извършването на панкреатичните анастомози след дуоденопанкреатични резекции / N. Vladov, I. Takorov, K. Katzarov, V. Mutafchiyski, S. Sergeev. // *Khirurgiia*, 65, 2009, N 4-5, с. 27-31
- 12 Владов Н, И.Такоров, К.Кацаров, В. Мутафчийски, Ранни усложнения на радикалната хирургия при карцином на панкреаса, Заболявания на панкреаса. Хирургично лечение, 2004, Медарт-Суб, 334-338
- 13 Владов Н, И.Такоров, К.Кацаров, В. Мутафчийски, С.Сергеев, И.Василевски, В. Михайлов, Рак на панкреаса - мултидисциплинарен подход и възможности за хирургично лечение, *Khirurgiia*, 65, 2009, N 6, с. 8-15
- 14 Владов Н., Септични усложнения след операции на панкреаса - инсуфициенция на панкреатичната анстомоза, а бсцеси, остър панкреатит, фистули, XVI Национална конференция по хирургия - Сборник с доклади - Следоперативни усложнения в хирургията, 2008, 574-579
- 15 Владов Н. и сътр. Резекции на вена порте при карцином на главата на панкреаса, подходи и хирургична техника / N. Vladov, I. Takorov, P. Dimov, E. Odiseeva, V. Mutafchiiski, S. Sergeev, K. Katzarov, N. Petrov, M. Simonova. // *Vistseral. khirurgiia*, 2, 2006, N 1, с. 20-25
- 16 Владов Н. и сътр., Панкреатична анстомоза - сравнение на резултатите от използването на различните техники, Анастомози в коремната хирургия под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов, Медарт-2011, Съюз на учените в България, 2011, с. 210-18
- 17 Владов Н. и сътр., Съвременни аспекти в лечението на карцинома на панкреаса / N. Vladov, I. Takorov, V. Mutafchiiski. // *Bulg. khepato-gastroenterol.*, 6, 2004, N 1, с. 30-36
- 18 Гайдарски Р. и сътр., Хирургично лечение на карцинома на панкреаса (ретроспективно проучване) / R. Gaidarski, V. Dimitrova. // *Khirurgiia*, 46, 1993, N 3, с. 12-17, 6 tabl., 1 fig. Sum. Bulg., Engl. 73 ref. , ISSN 0450-2167
- 19 Гайдарски Р., В. Димитрова, К. Гайдарски, Малигнени заболявания на панкреаса и папила Фатери - хурургично лечение, Хирургия и анестезиология, 1996, Том 1, N 1, с. 3-4
- 20 Гайдарски Р., Заболявания на панкреаса, Хирургични болести под редакцията на проф. Н. Яръмов, Арсо, 2007
- 21 Гайдарски Р., Маринов В., Радойчич М., Оперативно лечение на карцинома на панкреаса, дисталния холедох и rapilla Vateri, Заболявания на панкреаса. Хирургично лечение, 2004, Медарт-Суб, с.306
- 22 Глинков, С., Усложнения при резекция на панкреасен карцином / S. Glinkov. // *Bulg. khirurg.*, 3, 2003, N 1, с.8-10,
- 23 Григоров Н. и сътр., Лапароскопската ехография в диагностиката, определяне стадия и резектабилността на панкреасния карцином / N. Grigorov, N. Krastev. // *Diagnost. i ter. ultrazv.*, 5, 1997, N 4, с. 172-177

- 24 Дамянов Д, Куртев П., Стандарт за лечение на карциномите на черния дроб, жлъчката и жлъчните пътища и панкреаса, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с.19-32
- 25 Дамянов Д. и сътр., Възможности за палиативно овладяване на обтурационния иктер при рак на жлъчната система, Медарт, Обтурационен иктер, 1999, 226-233
- 26 Дамянов Д., Първанов П., Стоянов С., Рак на панкреаса - перспективност на хирургичното лечение, Заболявания на панкреаса. Хирургично лечение, 2004, Медарт-Суб, 307-309
- 27 Дамянов Д., Сотиров Д., Азуле Д., Спиридонова Цв., Еволюция в оперативната техника при хирургичното лечение на пациенти с панкреасен карцином, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с.94-109
- 28 Дамянов Д., Сотиров Д., Иванов С., Спиридонова Цв., Големанов Б., анастомози с панкреаса - оперативни техники, Анастомози в коремната хирургия под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов, Медарт-2011, Съюз на учените в България, 2011, с.188-201
- 29 Дамянов, Д и сътр., Показания и избор на техника за резекции на панкреаса / D. Damyanov, A. Alexandrova, A. Mendizova. // *Khirurgiia*, 50, 1997, N 2, с. 19-22
- 30 Дамянов, Д и сътр., Рак на панкреаса. Опит върху хирургичното лечение / D. Damyanov, A. Alexandrova, D. Nedin, R. Lozanov. // *Khirurgiia*, 50, 1997, N 2, с. 11-14
- 31 Дереджян А., А. Мерджанов, Д. Дамянов, А. Александрова, Диагностични и хирургични аспекти на злокачествените тумори на панкреаса, Хирургия, 36, 1983, 2, 199-203
- 32 Драганов К., Маринов В., Колев Я., Петреска А. и сътр., Хирургия на панкреаса - резултати, прогностични фактори, профилактика на ранните постоперативни усложнения, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с. 78-81
- 33 Иванов А. и сътр., Компютъртомографски критерии за диференциална диагноза между обострен фокален хроничен панкреатит и карцином на главата на панкреаса / A. Ivanov, Z. Tonchev. // *Rentgenol. i radiol.*, 34, 1995, N 1, с. 15-19,
- 34 Йонков А, С.Бонев, Д.Буланов, И.Танева, И.Ивановски, В. Димитрова Подобрена техника за вътрешен билио-дигестивен дренаж при конвенционална палиативна процедура при нерезектабилни периампуларни тумори, *Khirurgiia*, 64, 2008, N 1-2, с. 20-23
- 35 Йонков А. и сътр., Съвременно лечение на иноперабилните "периампуларни" тумори. Двойна или тройна деривация / A. Ionkov, S. Bonev, D. Bulanov, E. Tosheva, G. Kolchagov, V. Dimitrova. // *Khirurgiia*, 65, 2009, N 2-3, с. 20-24
- 36 Киров Г. и сътр., Върху някои моменти от панкреатодуоденалната резекция при рак на главата на панкреаса и голямата дуоденална папила / G. Kirov, N. Tzankov, P. Kazandjiev, R. Penchev. // *Voenna meditsina*, 47, 1993, N 4, с. 3-7
- 37 Костов Д. и сътр., Дукт-мукоза панкреатикойеюностомия / D. Kostov, G. Kobakov, N. Dragnev, I. Plachkov. // *Bulg. meditsina*, 13, 2006, N 1, с. 29-33
- 38 Костов Д. и сътр., Дукт-мукоза панкреатикойеюностомия / D. Kostov, G. Kobakov, N. Dragnev. // *Khirurgiia*, 62, 2006, N 4-5, с. 23-26
- 39 Костов Д. и сътр., Мястото на билиодигестивната анастомоза в палиативното лечение на карцинома на главата на панкреаса (ретроспективен анализ на 112 болни) / D. Kostov, N. Dragnev, P. Chukchev. // *Bulg. khirurg.*, 2, 2002, N 4, с. 25-28
- 40 Кръстев Н. и сътр., Лапароскопия и лапароскопска ехография в диагностиката на панкреасните заболявания / N. Krastev, N. Grigorov. // *Khirurgiia*, 51, 1998, N 2, с. 20-24
- 41 Лалев И. и сътр., Диагностични възможности на ехографията при рак на панкреаса в зависимост от размера и локализацията на туморната формация / I. Lalev, K. Chernev, Ph. Yanev, I. Marinova. // *Diagnost. i ter. ultrazv.*, 1, 1993, N 3, с. 126-129
- 42 Маджов Р., Оперативни техники за билиодигестивни анастомози, Анастомози в коремната хирургия под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов, Медарт-2011, Съюз на учените в България, 2011, с.142-163
- 43 Маринова, Виолета Димитрова, Диагностика и оперативно лечение на заболяванията на извънчернодробните жлъчни пътища : Дисертация за прис.науч.ст."Доктор на мед.науки" - София, 2000 .
- 44 Мерджанов А., Д. Дамянов, Резекции на панкреаса при доброкачествени и злокачествени заболявания, Съвр. Медицина, 36, 1985, 1, 20-24

- 45 Момчилов М., А. Латифян, Л. Върбовска, Относителност на контраиндикациите за дуоденопанкреатична резекция с принос от 1 случай, Хирургия, 38, 1985, 1:43-4
- 46 Мошев и сътр., Рецидивиращ иктер след билиодигестивни анастомози, Медарт, Обтурационен иктер, 1999, с. 158-160
- 47 Ников, И., Необходимостта от оперативно лечение на неоплазмите на жлъчно-панкреасната система / I. Nikov. // *Bulg. meditsina*, 5, 1997, N 1-2, с. 10-11
- 48 Пенков Н., Д. Дамянов, Г. Желев, Билиодигестивни анастомози - следоперативни усложнения, Анастомози в коремната хирургия под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов, Медарт-2011, Съюз на учените в България, 2011, с.169-177
- 49 Петров Н. и сътр., Клиничен опит от приложението на соматостатин в хирургията на панкреаса / N. Petrov, N. Vladov, E. Odiseeva. // *Anesteziol. i intenz. lechenie*, 32, 2005, N 2, с. 9-17
- 50 Пожарлиев Т., Билио-дигестивни анастомози, Хирургия, 1974, 2, 181-189
- 51 Смилков Е. и сътр., Карцином на главата на панкреаса - компютъртомографска оценка на локално разпространение / E. Smilkov, B. Milev, A. Bonev. // *Rentgenol. i radiol.*, 42, 2003, N 3, с. 189-194
- 52 Сотиров Д., Д. Азуле, Д. Дамянов, Цв. Спиридонова, Резекция на вена порте при оперативното лечение на пациенти с карцином на панкреаса, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с. 40-48
- 53 Танкова Л., А. Мендизова, Рак на панкреаса, *Bulg. khepato-gastroenterol.*, 4, 2002, N 2, с. 69-71
- 54 Чернополски П., Маджов Р., Божков В., Арнаудов П. и сътр., Палиативни интервенции при пациенти с малигнен обтурационен иктер, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с.114-119
- 55 Чолаков О., Врачански Д., Беляев О., Типът на панкреатодигестивната анастомоза като фактор за усложненията в плановата хирургия на панкреаса, XVI Национална конференция по хирургия - Сборник с доклади - Следоперативни усложнения в хирургията, 2008, 580
- 56 Якимов А., И. Желева, Рак на панкреаса. Възрастово разпределение и локализация на туморния процес в жлезата, Хирургия, 43, 1990, 1, 4-8
- 57 Якимов А., И. Желева, Рак на панкреаса. Хистологични форми и местни усложнения на карцинома на панкреаса, Хирургия, 43, 1990, 1, 18-19
- 58 Яръмов, Н., Св. Тошев, Палиативна хирургия при карцином на главата на панкреаса, Хирургия, 61, 2005, N 3, с. 40-42
- 59 Abraham NS, и сътр., 2002: Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 56: 835-842.
- 60 Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, Yeo CJ, Conlon K, Brennan M, Cameron JL, Wu TT, Hruban RH. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. *Am J Pathol* 2002; 160: 1361-1369
- 61 Abraham SC, Wu TT, Klimstra DS, Finn LS, Lee JH, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH. Distinctive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-associated pancreatoblastomas : frequent alterations in the APC/beta-catenin pathway and chromosome 11p. *Am J Pathol* 2001; 159: 1619-1627
- 62 Adam A, Chetty N, Roddie M, и сътр.. Self-expandable stainless steel endoprosthesis for treatment of malignant bile duct obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156:321-325.
- 63 Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg.* 2004;187:201-8.
- 64 Adam U, Makowiec F, Riediger H, Trzeciak S, Benz S, Hopt UT. [Distal pancreatic resection--indications, techniques and complications]. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 908-912
- 65 Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans и сътр.. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1745-1750
- 66 Afsari A, Zhandoug Z, Young S, Feruson L, Silapaswan S, Mittal V. Outcome analysis of pancreaticoduodenectomy at a community hospital. *Am Surg.* 2002;68(3):281-5.
- 67 Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, Hong HS, Chung YE, Lim JS. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. *Eur Radiol* 2009; 19: 2448-2455
- 68 AJCC Cancer Staging Handbook. 7th edition. New York: Springer-Verlag, 2010

- 69 Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, Nagai E, Tsuneyoshi M. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 1998; 71: 492-496
- 70 Aldridge MC, Williamson RCN. Distal pancreatectomy with and without splenectomy. *Br J Surg*. 1991;78:976-9.
- 71 Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, Pungpapong S, Raimondo M, Woodward T, Kim G, Noh K, Wallace MB. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1168-1174
- 72 Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, van Leewen DJ, de Wit LT Verbeek PC Gouma DJ (1994) Portal vein resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 81, 1642-1646.
- 73 Al-Sharaf K, Ihse I и сътр., Characteristics of the gland remnant predict complications after subtotal pancreatectomy, *Dig Surg*, 1997, 14, 101-6
- 74 Al-Taan OS, Stephenson JA, Briggs C, Pollard C, Metcalfe MS, Dennison AR. Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 239-243
- 75 Alvarez C, McFadden DW, Reber HA. Complicated enterocutaneous fistula: failure of octreotide to improve healing. *World J Surg*. 2000;24:533-7.
- 76 Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh K, Hayano K, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Eguchi T, Takada T, Asano T. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 850-857
- 77 Andersen H.B. и сътр., Pancreatoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma, *J.Am.Coll. Surg*, 179, 1994, 5, 545-52
- 78 Andersen JR, 1989, Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice, *Gut* 30, 1132-5
- 79 Andersson M, Kostic S, Johansson M, Lundell L, Asztély M, Hellström M. MRI combined with MR cholangiopancreatography versus helical CT in the evaluation of patients with suspected periampullary tumors: a prospective comparative study. *Acta Radiol* 2005; 46: 16-27
- 80 Andrén-Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Löfgren P, Friess H. Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer. *Dig Surg* 1999; 16: 305-312
- 81 Andtbacka RH, Evans DB, Pisters PW. Surgical and endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004;59:123-136
- 82 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32: 260-267.
- 83 Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2031-2037
- 84 Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1381-1385
- 85 Assifi, M, Lindenmeyer J, Leiby B, Grunwald Z, Rosato E, Kennedy E, Yeo E, Berger A, Surgical Apgar Score Predicts Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy at a High-Volume Center, *J Gastrointest Surg*, 2011
- 86 Atsuyuki Maeda, Ometal flap in pancreaticoduodenectomy for protection of splanchnic vessels, *World J Surg*, 2005, 29, 1122-5
- 87 Baair N, Amouyal G, Faintuch JM, Houry S, Huguier M. [Comparison of color Doppler ultrasonography and endoscopic ultrasonography for preoperative evaluation of the mesenteric-portal axis in pancreatic lesions]. *Chirurgie* 1998; 123: 445-449
- 88 Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD, Jaeck D. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001; 182: 120-129
- 89 Bahra M, Neuhaus P. Pancreas: Is there still a role for total pancreatectomy? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 72-74
- 90 Baker MS, Bentrem DJ, Ujiki MB, Stocker S, Talamonti MS. A prospective single institution comparison of peri-operative outcomes for laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surgery* 2009; 146: 635-643; discussion 643-645

- 91 Bakkevoid KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—assessment of resectability and factors influencing resectability in stage I carcinomas. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:494–507.
- 92 Bakkevoid KE, Kambestad B. Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery. Risk factors influencing the short-term results. *Ann Surg.* 1993;217:356–68.
- 93 Balcom J, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic lesions in the pancreas: when to watch, when to resect. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;2:152–8.
- 94 Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg.* 2001;136:391–8.
- 95 Ballas K., Use of isolated Roux loop for pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreatoduodenectomy, *World J Gastroent*, 2010, 16, 3178-82
- 96 Balzano G, Zerbi A, Cristallo M, Di Carlo V. The unsolved problem of fistula after left pancreatectomy: the benefit of cautious drain management. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 837-842
- 97 Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 247-251
- 98 Bardeesy N, Aguirre AJ, Chu GC, и сътр.. Both p16(Ink4a) and the p19(Arf)-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5947-52.
- 99 Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, Pickleman J, Arahna GV., Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy, *Am Surg.* 2004 Mar;70(3):222-6;
- 100 Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res.* 1991;11:1831–48.
- 101 Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, Grützmann R, Gerdes B, Pilarsky C, Heise JW, Schulte KM и сътр.., Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 2004; 110: 902-906
- 102 Bartsch DK. Familial pancreatic cancer. *Br J Surg* 2003; 90:386-387
- 103 Barugola G, Partelli S, Marcucci S, Sartori N, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, Falconi M. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3316-3322
- 104 Bassi C, Falconi M, Lombardi D, и сътр.. Prophylaxis of complications after pancreatic surgery: results of a multicenter trial in Italy. *Italian Study Group Digestion* 1994;55(Suppl 1):41–47.
- 105 Bassi C, Falconi M, Salvia R, Caldiron E, Butturini G, Pederzoli P. Role of octreotide in the treatment of external pancreatic pure fistula: a single-institution prospective experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2000;385:10–13.
- 106 Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001; 18: 453-457; discussion 458
- 107 Bassi C, Reconstruction by pancreaticojejunostomy vs pancreaticogastrostomy after pancreatectomy—results of a comparative study, *Ann Surg* 2005
- 108 Basso D, Fabris C, Del Favero G, Angonese C, Meggiato T, Infantino A, Plebani M, Piccoli A, Leandro G, Burlina A. Serum carcinoembryonic antigen in the differential diagnosis of pancreatic cancer: influence of tumour spread, liver impairment, and age. *Dis Markers* 1988; 6: 203-207
- 109 Batty GD, Kivimaki M, Morrison D, и сътр.. Risk factors for pancreatic cancer mortality: extended follow-up of the original Whitehall Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:673-5.
- 110 Baum U, Lell M, Nömayr A, Wolf H, Brunner T, Greess H, Bautz W. [Multiplanar spiral CT in the diagnosis of pancreatic tumors]. *Radiologe* 1999; 39: 958-964
- 111 Becker WF, Welsh RA, Pratt HS. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1965; 161: 845-863
- 112 Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg.* 2003;27:1075–84.
- 113 Benoist S, Dugue L, Sauvanet A, Valverde A, Mauvais F, Paye F, и сътр.. Is there a role of preservation of the spleen in distal pancreatectomy? *J Am Coll Surg.* 1999;188:255–60.
- 114 Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Büchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 1999; 23: 882-887

- 115 Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W, Büchler MW. Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. *Dig Surg*. 1999;16:327–36.
- 116 Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, и сътр.. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-22.
- 117 Berrington de González A, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Roddam A, Stolzenberg-Solomon R и сътр.. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 879-885
- 118 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110: 738-744
- 119 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180
- 120 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S. : utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 2007; 110: 1227-1234
- 121 Bilimoria MM, , Evans DB, , Lee JE, , и сътр.. . Pancreatic closure after distal pancreatectomy: relationship to postoperative pancreatic fistula. Presented at the 53rd Annual Cancer Symposium of the Society of Surgical Oncology, New Orleans, LA, Mar. 16–19, 2000.
- 122 Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PW. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. *Br J Surg* 2003; 90: 190-196
- 123 Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, Stoker J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-445
- 124 Birkmeyer JD, Finlayson SRG, Toeteson ANA, и сътр.. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999;125:250–6.
- 125 Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-1137
- 126 Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003;329(22):2117–27.
- 127 Birkmeyer JD, Warshaw AL, Finlayson SR, и сътр.. Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;126:178–183.
- 128 Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol*. 1992;31:311–321.
- 129 Blazeby JM, Vickery CW. Quality of life in patients with cancers of the upper gastrointestinal tract. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001;1:269–276.
- 130 Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, Fishman EK. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197: 381-385
- 131 Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006; 70: 255-264
- 132 Bornmann PC, и сътр., 1986: Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet* 1:69-71.
- 133 Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Anastasiadis A, Schimdt D, Graf H. (2005) Magnetic resonance-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a pilot clinically study. *Invest Radiol* 40, 583-590.
- 134 Böttger T. и сътр.. Prognostisch relevante faktoren beim carcinom der papilla Vateri, Langenbecks, *Arch. Chir.*,374,1989,6,538-62
- 135 Böttger TC, Boddin J, Düber C, Heintz A, Küchle R, Junginger T. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? *Oncology* 1998; 55: 122-129
- 136 Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 452-455

- 137 Bouvet M, Nardin SR, Burton DW, Lee NC, Yang M, Wang X, Baranov E, Behling C, Moossa AR, Hoffman RM, Deftos LJ. Parathyroid hormone-related protein as a novel tumor marker in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2002; 24: 284-290
- 138 Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones L, Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut* 2002; 50: 549-557
- 139 Bradley EL., III Pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Triumph, Triumphalism or Transition. *World J Surg.* 2002;137:771-3.
- 140 Bramhall SR, Allun WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82(1): 111-5
- 141 Bramhall SR, Neoptolemos JP. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Int J Pancreatol.* 1997;21:59.
- 142 Brand RE, Greer JB, Zolotarevsky E, Brand R, Du H, Simeone D, Zisman A, Gorchow A, Lee SY, Roy HK, Anderson MA. Pancreatic cancer patients who smoke and drink are diagnosed at younger ages. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1007-1012
- 143 Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg* 1996; 223: 506-511; discussion 511-512
- 144 Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131: 247-255
- 145 Briggs CD, Mann CD, Irving GR, Neal CP, Peterson M, Cameron IC, Berry DP. Systematic review of minimally invasive pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1129-1137
- 146 Briggs, E.: Tumor of the pancreas: laparotomy, recovery. *St. LouisMed. Surg. J.* 58:154, 1890
- 147 Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. The 'sentinel bleed' *Arch Surg.* 1991;126:1037-40.
- 148 Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, Broemeling LD, Cleary KR, Charnsangavej C. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 619-623
- 149 Brown HA, Dotto J, Robert M, Salem RR. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 915-919
- 150 Brozzetti S, Mazzone G, Miccini M, Puma F, De Angelis M, Cassini D, Bettelli E, Tocchi A and Cavallaro A (2006): Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. *Arch Surg* 141: 137-142.
- 151 Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, Schapiro RH, Warshaw AL. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 561-567
- 152 Brunner, J.C.: *Experimenta Nova Circa Pancreas.* Amsterdam, Wetstenius, 1683
- 153 Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42: 92-96
- 154 Brunschwig, A.: Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma—pancreatoduodenectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 65:681, 1937
- 155 Büchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, Schafmayer A, Baca I, Lorenz D, Meister R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg.* 1992;163:125-30.
- 156 Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HU. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pyloric-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1995;169:65-70.
- 157 Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *BJS.* 2000;87:883-9.
- 158 Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1310-1314; discussion 1315
- 159 Calculli L, Casadei R, Amore B, Albini Riccioli L, Minni F, Caputo M, Marrano D, Gavelli G. The usefulness of spiral Computed Tomography and colour-Doppler ultrasonography to predict portal-mesenteric trunk involvement in pancreatic cancer. *Radiol Med* 2002; 104: 307-315

- 160 Calhoun ES, Jones JB, Ashfaq R, Adsay V, Baker SJ, Valentine V, Hempen PM, Hilgers W, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. BRAF and FBXW7 (CDC4, FBW7, AGO, SEL10) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *Am J Pathol* 2003; 163: 1255-1260
- 161 Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, Venema TL, Sweeney JF, Fisher WE. Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *JOP* 2005; 6: 552-561
- 162 Cameron JL, и сътр., 1993: One hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 217:430-435.
- 163 Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreatoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244:1.10.2015
- 164 Campman SC, Fajardo MA, Rippon MB, Kraegel SA, Ruebner BH. Adenosquamous carcinoma arising in a mucinous cystadenoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 159-162
- 165 Candiani F, Meduri F, Norberto L, Calderone M. [Contrast media in ultrasonography. Venous involvement in tumors of the head of the pancreas]. *Radiol Med* 1998; 95: 29-33
- 166 Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766-781; quiz 665
- 167 Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 639-653
- 168 Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22: 2311-2316
- 169 Carrafiello G, Lagan D, Recaldini C, Dionigi G, Boni L, Bacuzzi A, Fugazzola C (2008) Radiofrequency ablation of a pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: case report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 18, 64-66.
- 170 Caruso RA, Inferrera A, Tuccari G, Barresi G. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A histologic, immunocytochemical and ultrastructural study. *Histol Histopathol* 1994; 9: 53-58
- 171 Casadei R, Ghigi G, Gullo L, Moretti CC, Greco VM, Salizzoni E, Canini R, Marrano D. Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative staging of pancreatic cancer. *Pancreas* 1998; 16: 26-30
- 172 Casadei R., Reconstruction after pancreatoduodenectomy Isolated Roux loop pancreatic anastomosis, *Chir Italiana*, 2008, V60, 5, 641-9
- 173 Castillo CF, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg*. 1995;130:295–300.
- 174 Catheline JM, Turner R, Rizk N, Barrat C, Champault G. The use of diagnostic laparoscopy supported by laparoscopic ultrasonography in the assessment of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 1999; 13: 239-245
- 175 Cattell, R.B.: A technic for pancreatoduodenal resection. *Surg. Clin. North Am.* 28:761, 1948
- 176 Chadwick B, Willmore-Payne C, Tripp S, Layfield LJ, Hirschowitz S, Holden J. Histologic, immunohistochemical, and molecular classification of 52 IPMNs of the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17: 31-39
- 177 Chandra A, Mangam S, Marzouk D. A review of risk scoring systems utilized in patients undergoing gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1529–1538.
- 178 Chang DK, Merrett ND, Biankin AV. Improving outcomes for operable pancreatic cancer: is access to safer surgery the problem? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1036-1045
- 179 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511
- 180 Chen J, Baithun SI. Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol* 1985; 146: 17-29
- 181 Chevinsky AH. CEA in tumors of other than colorectal origin. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 162-166
- 182 Child CG, Carcinoma of duodenum: one stage radical pancreatoduodenectomy preserving the external pancreatic secretion, case report, *Ann Surg*, 1941, 118, 838-42
- 183 Chiou YY Hwang JL, Chou YH, Wang HK, Chiang JH, Chang CY (2005) Percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation of the intrahepatic cholangiocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* 21, 304-309.

- 184 Choi BI, Chung MJ, Han JK, Han MC, Yoon YB. Detection of pancreatic adenocarcinoma: relative value of arterial and late phases of spiral CT. *Abdom Imaging* 1997; 22: 199-203
- 185 Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, и сътр.. Postoperative morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *Eur J Surg.* 1996;162:477–81.
- 186 Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, DePinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2007;101:887-907.
- 187 Civello I. M., Vanella S., Crocco A., Bianco G. , A seven year experience in the treatment of perivaterian tumors with occlusion of the main pancreatic duct: technical remarks and outcome, 2010, Сборник с доклади, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, с.39
- 188 Coates JM, Beal SH, Russo JE, Vanderveen KA, Chen SL, Bold RJ, Canter RJ. Negligible effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity, and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2009; 144: 841-847
- 189 Coffey, R.C.: Pancreato-enterostomy and pancreatectomy: a preliminary report. *Ann. Surg.* 50:1238, 1909
- 190 Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull AD, Brennan MF. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996; 223: 134-140
- 191 Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996; 223: 273-279
- 192 Conlon KC, Labow D, Leung D, и сътр.. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234:487–493.
- 193 Connolly MM, Dawson PJ, Michelassi F, Moossa AR, Lowenstein F. Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1987; 206: 366-373
- 194 Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-380 7 Mulrow CD, Oxman AD. *Cochrane Collaboration Handbook.* Oxford: Update Software, 1997: 1
- 195 Cooperman MM, Schwartz ET, Fader A, и сътр.. Safety, efficacy and cost of pancreaticoduodenal resection in a specialized center based at a community hospital. *Arch Surg.* 1997;132:744–8.
- 196 Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, и сътр.. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:342-6.
- 197 Crile, G., Jr.: The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 130:1049, 1970
- 198 Crippa S, Salvia R и сътр., Anastomotic leakage in pancreatic surgery, *HPB (Oxford).* 2007; 9(1): 8–15
- 199 Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg.* 1987;206:358–65. [PMC free article]
- 200 Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 2690-2698
- 201 Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978; 41: 880-887
- 202 Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup D. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance and management. *Am J Surg.* 1994;168:295–8.
- 203 Curtis JW, Syed A, Jeffrey BM, Andrew ML. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice, *Gastroenterology* 2005; 128:1626-1641
- 204 Cuschieri A. Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patient? *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 41-44
- 205 Cuthbertson BH, Webster NR. The role of the intensive care unit in the management of the critically ill surgical patient. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 294–300.
- 206 D'Andrea AA, Costantino V, Sperti C, Pedrazzoli S. Human fibrin sealant in pancreatic surgery: is it useful in preventing fistula? A prospective randomized study. *Ital J Gastroenterol.* 1994;26:283–6.
- 207 Date RS, Biggins J, Paterson I, Denton J, McMahon R, Siriwardena A (2005) Development and validation of an experimental model for the assessment of radiofrequency ablation of pancreatic parenchyma. *Pancreas* 30, 266-271.

- 208 Date RS, McMahon R, Siriwardena A (2005) Radiofrequency ablation of the pancreas. I: Definition of optimal thermal kinetic parameters and the effect of simulated portal venous circulation in an ex-vivo porcine mode. *JOP* 6, 581-587.
- 209 Date RS, Siriwardena A (2005) Radiofrequency ablation of the pancreas. II: intraoperative ablation of non resectable pancreatic cancer. A description of technique and initial outcome. *JOP* 6, 588-592.
- 210 David A Iannitti, Use of the round ligament of the liver to decrease pancreatic fistulas: novel technique, *J Am Coll Surg*, 2006, 203, 857-64
- 211 Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340: 1488-1492
- 212 De Conno F, Saita L, Ripamonti C, Ventafridda V. Subcutaneous octreotide in the treatment of pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 34-38
- 213 de Haes J, Curran D, Young T, и сътр.. Quality of life evaluation in oncological clinical trials-the EORTC model: the EORTC Quality of Life Study Group Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Eur J Cancer*. 2000;36:821-825.
- 214 de Rooij PD, Rogatko A, Brennan MF. Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1991;78:1053-1058.
- 215 Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD, Shyr Y, Leach SD. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1784-1791
- 216 Desjardins, A.: Technique de la pancréatectomie. *J. Rev. Chir.* 35:945,1907
- 217 DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141: 753-763
- 218 Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Deziel DJ, Wilhelmi B, Staren ED, и сътр.. Surgical palliation for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Am Surg* 1996;62:582-588.
- 219 Dhebri AR, Connor S, Campbell F, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Diagnosis, treatment and outcome of pancreatoblastoma. *Pancreatology* 2004; 4: 441-451; discussion 452-453
- 220 Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional Whipple operation. *World J Surg*. 1999;23:920-5.
- 221 Di Fronzo LA, и сътр., 1999: Unresectable pancreatic carcinoma: correlating length of survival with choice of palliative bypass. *Am Surg* 241:85-91.
- 222 Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998; 206: 373-378
- 223 Diener MK, Knaebel HP, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 187-200
- 224 Dietrich CF, Braden B, Hocke M, Ott M, Ignee A. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 635-643
- 225 Dietrich CF, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 590-597.e1
- 226 DiMagno EP, и сътр., 1999: AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 117:1464-1484.
- 227 Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Jr, Lipsett PA, Stanley JC, Upchurch GR., Jr. Variation in postoperative complication rates after high-risk surgery in the United States. *Surgery*. 2003;134:534-41.
- 228 Dixon E, Fingerhut A, Bassi C, Sutherland F, McKay A. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: authors' comment (*Br J Surg* 2006; 93: 929-936). *Br J Surg* 2006; 93: 1435
- 229 Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 377-384

- 231 Duffas JP, Controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy, *Am J Surg*, 2005, 189, 720-9
- 232 Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant diseases. *Surg Endosc* 2006; 20: 1045-1050
- 233 Dumonceau JM, Vonlaufen A. Pancreatic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 2007;39: 124-30.
- 234 Edge SB, Schmiege RE Jr, Rosenlof LK, Wilhelm MC. Pancreas cancer resection outcome in American University centers in 1989-1990. *Cancer* 1993; 71: 3502-3508
- 235 Egrari S, O'Connell TX. Role of prophylactic gastroenterostomy for unresectable pancreatic carcinoma. *Am Surg*. 1995;61:862-864.
- 236 Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-295
- 237 El-Bahrawy MA, Rowan A, Horncastle D, Tomlinson I, Theis BA, Russell RC, Stamp G. E-cadherin/catenin complex status in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1-7
- 238 Elias D, Baton O, Sideris L, Lasser P, Pocard M (2004) Necrotizing pancreatitis after radiofrequency destruction of pancreatic tumors. *Eur J Surg Oncol* 30, 85-87.
- 239 Elli M, Piazza E, Franzone PC, Isabella L, Poliziani D, Taschieri AM. Considerations on early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2205-2207
- 240 Ellsmere J, Mortelet K, Sahani D, Maher M, Cantisani V, Wells W, Brooks D, Rattner D. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc* 2005; 19: 369-373
- 241 Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 622-629
- 242 Erickson RA. ERCP and pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:555-557.
- 243 Espot NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 649-655; discussion 655-657
- 244 European Cancer Observatory (ECO), <http://eu-cancer.iarc.fr/>, Cancer: Pancreas, p1-13
- 245 Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605-1609
- 246 Fahy BN, Frey CF, Ho HS, Beckett L, Bold RJ. Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. *Am J Surg*. 2002;183:237-41.
- 247 Faigel DO, Kochman ML. The role of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 626-628
- 248 Fan F, Lai EC, Xie F, Yang JM, Xu F, Kan T, Shen RX, Yang XY, Lau Wan Y, Wu MC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas--predictors of malignancy. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 635-639
- 249 Farley DR, Schwall G, Trede M. Completion pancreatectomy for complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1996;83:176-9.
- 250 Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002; 10: 153-169
- 251 Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, Zhang L, Sarr MG, Nagorney DM, Farnell MB. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg* 2010; 145: 167-172
- 252 Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(suppl 4):125-133.
- 253 Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:224-32.
- 254 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 255 Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, d'Avanzo B, Boyle P. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 1995; 11: 185-189

- 256 Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M. Symptom- to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2434-2440
- 257 Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, Levi S, López-Boado MA, Navarro S. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1607-1621; discussion 1621-1622
- 258 Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897-902.
- 259 Finovics JF и сътр., Progress in reconstruction after resection of the head of the pancreas, *Surg Ginecol Obstretr*, 1987, 164, 545-8
- 260 Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. *J Surg Res* 1996; 63: 310-313
- 261 Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas* 2008; 37: 134-138
- 262 Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, и сътр.. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1999;35:939-941.
- 263 Flautner L., Pancreaticogastrostomy: ideal complement to pancreatic head resection with preservation of pylorus in the treatment of chronic pancreatitis, *Am J Surg*, 1985, 150-8
- 264 Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, Fidler JL, Burgart LJ, Koyama T, Johnson CD, Stephens DH, Ward EM, Harmsen WS. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 229: 81-90
- 265 Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, и сътр.. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977;186:42-50.
- 266 Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 1984;99:418-424
- 267 Frazee RC, Singh H, Erickson RA. Endoscopic ultrasound for peripancreatic masses. *Am J Surg* 1997;174:596-598.
- 268 Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73: 485-492
- 269 Friess H, Beger HG, Sulkowski U, Becker H, Hofbauer B, Dennler HJ, и сътр.. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide for patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 1995;82:1270-3.
- 270 Friess H, Büchler M, Auerbach B, Weber A, Malfertheiner P, Hammer K, Madry N, Greiner S, Bosslet K, Beger HG. CA 494--a new tumor marker for the diagnosis of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1993; 53: 759-763
- 271 Friess H, Büchler M, Beglinger C, Weber A, Kunz J, Fritsch K, Dennler HJ, Beger HG. Low-dose octreotide treatment is not effective in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 1993;8:540.
- 272 Friess H, Malfertheiner P, Isenmann R, Kuhne H, Beger HG, Büchler MW. The risk of pancreaticointestinal anastomosis can be predicted preoperatively. *Pancreas*. 1996;13:202-8.
- 273 Fuhrman GM, Charmsangavej C, Abbruzzese JL, и сътр.. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994;167:104-111.
- 274 Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, и сътр.. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 1996;223:154-162.
- 275 Fukushima N, Mukai K, Kanai Y, Hasebe T, Shimada K, Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T. Intraductal papillary tumors and mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathologic study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 1010-1017
- 276 Futakawa N, Kimura W, Yamagata S, Zhao B, Ilsoo H, Inoue T, Sata N, Kawaguchi Y, Kubota Y, Muto T. Significance of K-ras mutation and CEA level in pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 63-71

- 277 Gagner M, Palermo M. Laparoscopic Whipple procedure: review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 726-730
- 278 Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-410
- 279 Gall FP, Hermanek P, Gebhardt C, и сътр.. Erweitere Resektion der Pankreas- und periampullären Karzinome Regionale, totale und partielle Duodenopankreatektomie. *Leber Magen Darm* 1981; 11:179-187.
- 280 Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, Puccetti A. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: 141-159
- 281 Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, Christensen JA, Harmsen WS, Crownhart BS, Chari ST. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 897-903
- 282 Gansauge F, Gansauge S, Parker N, Beger MI, Poch B, Link KH, Safi F, Beger HG. CAM 17.1—a new diagnostic marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1997-2002
- 283 Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283: 2552-2558
- 284 Gattani AM, Mandeli J, Bruckner HW. Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 57-62
- 285 Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar score for surgery. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 201– 208.
- 286 Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, и сътр.. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:765-76.
- 287 Gentileschi P, Kini S, Gagner M. Palliative laparoscopic hepatico- and gastrojejunostomy for advanced pancreatic cancer. *JSLs*. 2002;6:331–338.
- 288 Ghadirian P, Liu G, Gallinger S, Schmocker B, Paradis AJ, Lal G, Brunet JS, Foulkes WD, Narod SA. Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of
- 289 Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003; 27: 87-93
- 290 Gilsdorf RB, , Spanos P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1973 ; 332–7.
- 291 Giovannini M, Seitz JF. Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. *Endoscopy* 1994; 26: 579-585
- 292 Girelli R, I. Frigerio, R. Salvia, E. Barbi, P. TinazziMartini and C. Bassi, Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer, *British Journal of Surgery* 2010; 97: 220–225
- 293 Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988; 6: 462-468
- 294 Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, Yeo CJ, Jackson CE, Lynch HT, Hruban RH, Kern SE. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56: 5360-5364
- 295 Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR (1999) EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 50,392-401.
- 296 Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH Jr. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333: 970-974
- 297 Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270
- 298 Gordon TA, Bowman HM, Bass EB, и сътр.. Complex gastrointestinal surgery: impact of provider experience on clinical and economic outcomes. *J Am Coll Surg*. 1999;189:46–56.
- 299 Gordon TA, Bowman HM, Tielsch JM, и сътр.. Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg* 1998;228:71–78.
- 300 Gouma DJ, и сътр., 1999: Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer? *World J Surg* 23:954-959.

- 301 Gouma DJ, van Geenen R, van Gulik T, и сътр.. Surgical palliative treatment in bilio-pancreatic malignancy. *Ann Oncol.* 1999;10(suppl 4):269–272.
- 302 Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, и сътр.. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786–795.
- 303 Gram AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-549
- 304 Greenhalf W, Grocock C, Harcus M, Neoptolemos J. Screening of high-risk families for pancreatic cancer. *Pancreatology* 2009;9:215-22.
- 305 Greenlee RT, Murray T, Boldon S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:7–33.
- 306 Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, Dux M, Kauczor HU, Büchler MW, Kauffmann GW, Richter GM. [Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI
- 307 Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, и сътр.. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007;11:291-302.
- 308 Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 81-84
- 309 Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 316-324
- 310 Hadjicostas P, Malakounides N, Varianos C, Kitris E, Leri F, Symeonides P (2006) Radiofrequency ablation in pancreatic cancer. *HPB* 8, 61-64.
- 311 Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, Gerdes B, Kress R, Ziegler A, Raeburn JA, Campra D, Grützmann R, Rehder H, Rothmund M, Schmiegel W, Neoptolemos JP, Bartsch DK. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 214-221
- 312 Hakomori S. Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens. *Adv Cancer Res* 1989; 52: 257-331
- 313 Halder SL, McBeth J, Silman AJ, Thompson DG, Macfarlane GJ. Psychosocial risk factors for the onset of abdominal pain. Results from a large prospective population-based study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1219-1225; discussion 1225-1226
- 314 Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM, Purves DA, Cooper EH. The role of CA-242 and CEA in surveillance following curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 549-553
- 315 Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg.* 2002;19:138–46.
- 316 Halsted, W.S.: Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med. Surg. J.* 141:645, 1899
- 317 Hamanaka Y, Nishihara K, Hamsaki T и сътр., Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size and leakage, *Surgery* 1996, 119, 281-7
- 318 Hanbidge AE. Cancer of the pancreas: the best image for early detection—CT, MRI, PET or US? *Can J Gastroenterol* 2002;16: 101–105.
- 319 Hänninen EL, Ricke J, Amthauer H, Röttgen R, Böhmig M, Langrehr J, Pech M, Denecke T, Rosewicz S, Felix R. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1- weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2005; 46: 117-125
- 320 Hanyu F, Imaizumi T. Extended radical resection in pancreatic cancer – the Japanese experience. In: Dervenis C.G., ed. *Advances in pancreatic disease.* Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1996:324-331
- 321 Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, и сътр.. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009;6(4):e1000046.
- 322 Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Büchler MW, Werner J. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg* 2009; 250: 81-87
- 323 Hashini H., и сътр., Second look operation in managing carcinoma of pancreas and periampullary region, *Surg. Gynecol. Obstetr.*, 168, 1989, 3, 224-6
- 324 Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, и сътр.. Risk factors for pancreatic cancer: casecontrol study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2696-707.

- 325 Heinicke JM, Buchler MW, Laffer UT. Bilio-digestive double bypass for nonresectable pancreatic cancer. *Dig Surg*. 2002;19:165–167.
- 326 Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, Hany TF, von Schulthess GK, Clavien PA. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242: 235-243
- 327 Hernandez JM, Cowgill SM, Al-Saadi S, и сътр.. CA 19-9 velocity predicts diseasefree survival and overall survival after pancreatectomy of curative intent. *J Gastrointest Surg* 2009;13:349-53.
- 328 Heslin MJ, Harrison LE, Brooks AD, и сътр.. Is intra-abdominal drainage necessary after pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg* 1998;2:373–378.
- 329 Hess V, Glimelius B, Grawe P, и сътр.. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9: 132-8.
- 330 Hidalgo, M., Pancreatic Cancer, *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
- 331 Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, Konishi J. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) - usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* 2003; 17: 261-279
- 332 Hingorani SR, Wang L, Multani AS, и сътр.. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005; 7:469-83.
- 333 Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; 246: 46-51
- 334 Hirschel, J.: Die resektion des Duodenum mit der Papilla wegen Karzinoms. *Munvhrn. Med. Exhnschr.* 61:1728, 1914
- 335 Ho C-K, Kleeff, Friess, Buchler, Complications of pancreatic surgery, *HPB*, 2005; 7: 99–108
- 336 Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2003; 237: 509-514
- 337 Holen KD, Klimstra DS, Hummer A, Gonen M, Conlon K, Brennan M, Saltz LB. Clinical characteristics and outcomes from an institutional series of acinar cell carcinoma of the pancreas and related tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4673-4678
- 338 Holt AP, и сътр., 2004: Palliation of patients with malignant gastroduodenial obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice? *Gastrointest Endosc* 60:1010-1017.
- 339 Hoorens A, Prenzel K, Lemoine NR, Klöppel G. Undifferentiated carcinoma of the pancreas: analysis of intermediate filament profile and Ki-ras mutations provides evidence of a ductal origin. *J Pathol* 1998; 185: 53-60
- 340 Hopwood P, Stephens RJ, Machin D. Approaches to the analysis of quality of life data: experiences gained from a medical research council lung cancer working party palliative chemotherapy trial. *Qual Life Res.* 1994;3:339–352.
- 341 Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas* 2004; 28: 69-74
- 342 Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg.* 2002;26:99–104.
- 343 Howard JM, Jordan GL, Reber HA. Surgical diseases of the pancreas. Philadelphia: Lea and Febiger. 1987, 702-704.
- 344 Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, Madura JA, Wiebke EA, Lillemoie KD. A marginnegative R0 resection accomplished with minimal postoperative
- 345 Howard TJ, Villanustre N, Moore SA, и сътр.. Efficacy of venous reconstruction in patients with adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1089–1095.
- 346 Howard, J.M.: Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J.Surg.* 23, 901-906, 1999
- 347 Howard, J.M.: Pancreatojejunostomy: leakage is a preventable complication of the Whipple resection. *J. Am. Coll. Surg.* 184:454, 1997
- 348 Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 579-586

- 349 Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis* 2001; 19: 76-84
- 350 Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:306-16
- 351 Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. *Atlas of tumor pathology*. Washington DC: American Registry of Pathology and Armed forces Institute of Pathology, 2007
- 352 Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Falatko F, Yeo CJ, Kern SE. Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 69-73
- 353 Huang D-Y, Polypropylene mesh-reinforced pancreaticojejunostomy for periampullar neoplasm, *World J Gastroent* 2007, 13, 6072-5
- 354 Hutchins RR, Kojodjojo P, Ho R, Bani-Hani A, Snooks SJ. Short and long-term outcome of pancreatic surgery in a district general hospital. *J R Coll Surg Edinb*. 2002;47(3):548-51.
- 355 Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-2083
- 356 Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Adsay NV, Wilentz RE, Argani P, Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Dpc-4 protein is expressed in virtually all human intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with conventional ductal adenocarcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157: 755-761
- 357 Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, Araki T. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655-662
- 358 Ihse I и сътр., Early results of subtotal pancreatectomy for cancer: An interim report, *Standarts in pancreatic surgery*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1993, 641-5
- 359 Ihse I, и сътр., 1999: Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects of pancreatic pain and function. *Ann Surg* 230:785-790.
- 360 Imperato PJ, Nenner RP, Starr HA, Will TO, Rosenberg CR, Dearie MB. The effects of regionalization on clinical outcomes for a high risk surgical procedure: a study of the Whipple procedure in New York State. *Am J Med Qual* 1996; 11: 193-197
- 361 Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-545
- 17 Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou TH, Lenzi R, Jiao L, Li D. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2696-2707
- 362 Irie H, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Masuda K. Comparison of helical CT and MR imaging in detecting and staging small pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging* 1997; 22: 429-433
- 363 Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, Imaoka S, Iwanaga T. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988; 208: 215-220
- 364 Ishizaki Y., Effect of jejunal and biliary decompression of postoperative complications and pancreatic leakage arising from pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy, *World J Surg*, 2006, 30, 1985-9
- 365 Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1998;228:771-9. [PMC free article]
- 366 Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Soehendra N, и сътр.. [Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study] *Chirurg*. 1997;68:369-77.
- 367 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
- 368 Jemal A, Siegel R., Ward E, и сътр.. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- 369 Jethwa P, Breuning E, Bhati C, Buckles J, Mirza D, Bramhall S. The microbiological impact of pre-operative biliary drainage on patients undergoing hepato-biliary-pancreatic (HPB) surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1175-1180
- 370 Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 464-468

- 371 Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiébaud AC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon RZ. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1043-1051
- 372 Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2000;231:293–300. [PMC free article]
- 373 Johnson CD, Schwall G, Flechtenmacher J, и сътр.. Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br J Surg* 1993; 80:1177-1179.
- 374 Johnson PT, Outwater EK. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: dynamic MR imaging. *Radiology* 1999; 212: 213-218
- 375 Johnson, C.D.: Pancreaticogastrostomy after resection of the pancreatic head. In: Standards in Pancreatic Surgery, H.G. Beger, M. Buchler, P. Malfertheiner, editors. Berlin, Springer, 1993, pp. 663–681
- 376 Kaassis M, и сътр., 2003, Plastic or metal stent for malignant stricture of the common bile duct? Results of randomized prospective study, *Gastrointest Endosc*, 57, 178-82
- 377 Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsustumi K, Kinoshita Y, Akiyama H. Quick and simple distal pancreatectomy using the GIA staple: report of 35 cases. *Br J Surg.* 1996;83:1711.
- 378 Kakita A, Takahashi T, Yoshida M, A simpler and more reliable technique of pancreatojejunal anastomosis, *Surg Today*, 1996, 26: 532-5
- 379 Kappis M, 1914: Erfahrungen mit localanästhesie bei bauchoperationen. *Ver Dtsch Geselsch Chir* 43:87-89.
- 380 Karlson BM, Ekbohm A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997; 113: 587-592
- 381 Karlson BM, Ekbohm A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213: 107-111
- 382 Karmazanovsky G, Fedorov V, Kubyshev V, Kotchatkov A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom Imaging* 2005;30: 488-500.
- 383 Kato K, Yamada S, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Kodera Y, Morita S, Nakao A. Prognostic factors for survival after extended pancreatectomy for pancreatic head cancer: influence of resection margin status on survival. *Pancreas* 2009; 38: 605-612
- 384 Katz MH, Pisters PW, Evans DB, и сътр.. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833-46.
- 385 Katz MH, Wang H, Fleming JB, и сътр.. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:836-47.
- 386 Kausch W. Das carcinom der papilla duodeni und seine radikale entfernung. *Beitr Klin Chir* 1912; 78: 439-451
- 387 Kawarada Y, Yokoi H, Isaji S, Naganuma T, Tabata M, Machishi H, Das BC, Takahashi K, Murabayashi K. Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer. *Digestion* 1999; 60 Suppl 1: 120-125
- 388 Kelsen DP, и сътр., 1997, Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma, *Surgery* 122, 53-9
- 389 Kendrick ML, Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg* 2010; 145: 19-23
- 390 Kerr NJ, Chun YH, Yun K, Heathcott RW, Reeve AE, Sullivan MJ. Pancreatoblastoma is associated with chromosome 11p loss of heterozygosity and IGF2 overexpression. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 52-54
- 391 Keymling M, Wagner HJ, Vakil N, и сътр.. Relief of malignant duodenal obstruction by percutaneous insertion of a metal stent. *Gastrointest Endosc.* 1993;39:439–441.
- 392 Kim JH, Song HY, Shin JH, Hu HT, Lee SK, Jung HY, Yook JH. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastric outlet obstructions: primary gastric carcinoma versus pancreatic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 241-247
- 393 Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut* 2000; 46: 725-731

- 394 King JC, Ng TT, White SC, Cortina G, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1864-1868
- 395 Kingsnorth AN. Safety and function of isolated Roux loop pancreaticojejunostomy after Whipple's pancreaticoduodenectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76:175-9.
Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2658-2661
- 396 Klapman LB, Chang KJ, 2005: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 15:169-177.
- 397 Kleene R, Berger EG. The molecular and cell biology of glycosyltransferases. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1154: 283-325
- 398 Kleespies, A, Blumgart anastomosis for pancreatojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection, *British J Surg*, 2009, 96: 741-750
- 399 Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638
- 400 Klempa I, Spatny M, Menzel J, Baca I, Nustede R, Stockmann F, и сътр.. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation] *Chirurg.* 1995;66:350-9.
- 401 Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R. Surgery for exocrine pancreatic cancer—who are the 5- and 10-year survivors? *Oncology* 1995;52:353-359.
- 402 Klever P, Bares R, Fass J, Büll U, Schumpelick V. PET with fluorine-18 deoxyglucose for pancreatic disease. *Lancet* 1992; 340: 1158-1159
- 403 Klimstra DS, Longnecker DS. Acinar cell carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization Classification of tumors.* Lyon: IARC Press, 2000: 241-243
- 404 Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 66-80
- 405 Klinkenbijn JH, Jeekel J, Schmitz PI, Rombout PA, Nix GA, Bruining HA, van Blankenstein M. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: palliation versus cure. *Br J Surg* 1993; 80: 1575-1578
- 406 Kluger Y, Alfici R, Abbley B, Soffer D, Aladgem D. Gastric serosal patch in distal pancreatectomy for injury: a neglected technique. *Injury* 1997; 28: 127-129
- 407 Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence, DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9; 591-597.
- 408 Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993; 25: 207-212
- 409 Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;93: 195-9.
- 410 Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, Parikh AA, Martin RC 2nd, Scoggins CR, Ahmad S, Kim HJ, Park J, Johnston F, Strouch MJ, Menze A, Rymer J, McClaine R, Strasberg SM, Talamonti MS, Staley CA, McMasters KM, Lowy AM, Byrd-Sellers J, Wood WC, Hawkins WG. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248: 438-446
- 411 Krech RL, Walsh D. Symptoms of pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 360-367
- 412 Kullavanijaya P, Treeprasertsuk S, Thong-Ngam D, Kladcharoen N, Mahachai V, Suwanagool P. Adenocarcinoma of the pancreas: the clinical experience of 45 histopathologically proven patients, a 6 year study. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 640-647
- 413 Kumar Y, Gurusamy K, Pamecha V, Davidson BR. Tumor M2-pyruvate kinase as tumor marker in exocrine pancreatic cancer a meta-analysis. *Pancreas* 2007; 35: 114-119
- 414 Kuriansky J, и сътр., 2000: Simultaneous laparoscopic biliary and retrocolic gastric bypass in patients with unresectable carcinoma of the pancreas. *Surg Endosc* 14:179-181.

- 416 Kwon AH, Inui H, Kamiyama Y. Preoperative laparoscopic examination using surgical manipulation and ultrasonography for pancreatic lesions. *Endoscopy* 2002; 34: 464-468
- 417 La Seta F, Cottone M, Marcenò MP, Maringhini A, Sciarrino E, Pagliaro L. [Echography in patients with clinically suspected pancreatic carcinoma. Analysis of a prospective study]. *Radiol Med* 1983; 69: 538-540
- 418 Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman, SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 802-807
- 419 Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res* 2009; 681: 299-307
- 420 Larghi A, Verna EC, Lecca PG, Costamagna G. Screening for pancreatic cancer in high-risk individuals: a call for endoscopic ultrasound. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1907-14.
- 421 Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005; 93: 1310-1315
- 422 Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, Pisters PW, Evans DB. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998; 85: 611-617
- 423 Lee TY, Kim MH, Park do H, Seo DW, Lee SK, Kim JS, Lee KT. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 343-348
- 424 Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1315-1322
- 425 Leksowski K, 2001: Thoracoscopic splanchnicectomy for control of intractable pain due to advanced pancreatic cancer. *Surg Endosc* 15:129-131.
- 426 Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301: 2553-2562
- 427 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-1057
- 428 Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222: 638-645
- 429 Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*. 2001;88:190-9.
- 430 Lillemoie KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, SauterPK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-328; discussion 328-330
- 431 Lillemoie KD, Cameron JL, Kim MP, и сътр.. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766-774.
- 432 Lillemoie KD, и сътр., 1993: Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective randomized trail. *Ann Surg* 217:447-455.
- 433 Lillemoie KD, и сътр., 1996: Pancreaticoduodenectomy: does it have a role in the palliation pancreatic cancer? *Ann Surg* 223:718-725.
- 434 Lilley M, Gilchrist D. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience. *Can J Gastroenterol* 2004;18: 17-21
- 435 Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagram A, Tait P, Jackson J, Habib NA, Williamson RC, Jiao LR. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery* 2007; 142: 313-318
- 436 Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-607.
- 437 Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1601-1604

- 438 Lindholm L, Johansson C, Jansson EL, Hallberg C, Nilsson O. An immunoradiometric assay (IRMA) for the CA 50 antigen. In: Holmgren J, editor. *Tumor Marker Antigens*. Lund: Studentlitteratur, 1985: 122-133
- 439 Liu F. SMAD4/DPC4 and pancreatic cancer survival. Commentary : M. Tascilar и сътр., The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 7: 4115-4121, 2001. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3853-3856
- 440 Loos M, Kleeff J, Friess H, Buchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 169-180
- 441 Louhimo J, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C. Serum HCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA 242 in pancreatic cancer. *Oncology* 2004; 66: 126-131
- 442 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437
- 443 Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-446
- 444 Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 197-209
- 445 Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, и сътр.. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226: 632-641.
- 446 Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1439-1443
- 447 Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. Prognostic significance of serum CA 242 in pancreatic cancer. A comparison with CA 19-9. *Anticancer Res* 1995; 15: 2181-2186
- 448 Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994; 69: 515-519
- 449 Lynch HT, Fitzsimmons ML, Smyrk TC, Lanspa SJ, Watson P, McClellan J, Lynch JF. Familial pancreatic cancer: clinicopathologic study of 18 nuclear families. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 54-60
- 450 Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, Canzian F. и сътр., Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 403-413
- 451 Ma ZH, Wang Z. An evaluation of the diagnostic value of CA 19-9 and CEA levels in patients with pancreatic cancer. *Nanjing Yike Daxue Xuebao* 2009; 23: 199-202
- 452 Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS, Bassi C, Delvaux G, Weerts J, Fabre JM, Boulez J, Baulieux J, Peix JL, Gigot JF. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605
- 453 Machado MC, da Cunha JE и сътр., A modified technique for the reconstruction of the alimentary tract after pancreatoduodenectomy, *Surg Gynecol Obstetr*, 1976, 143, 271-2
- 454 Machin D, Weeden S. Suggestions for the presentation of quality of life data from clinical trials. *Stat Med*. 1998;17:711-724.
- 455 Madura JA, Jarman BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1999; 134: 599-603
- 456 Maemura K, Takao S, Shinchi H, Noma H, Mataka Y, Kurahara H, Jinnouchi S, Aikou T. Role of positron emission tomography in decisions on treatment strategies for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 435-441
- 457 Maetani I, Tada T, Shimura J, и сътр.. Technical modifications and strategies for stenting gastric outlet strictures using esophageal endoprosthesis. *Endoscopy*. 2002;34:402-406.
- 458 Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004; 36: 73-78
- 459 Magnani JL, Nilsson B, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V. A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside

- 460 Maire F, Hammel P, Ponsot P, Aubert A, O'Toole D, Hentic O, Levy P, Ruszniewski P. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 735-742
- 461 Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 157-188
- 462 Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, и сътр.. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:1324–32.
- 463 Manabe T, Ohshio G, Baba N, Miyashita T, Asano N, Tamura K, Yamaki K, Nonaka A, Tobe T. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 1132-1137
- 464 Maosheng D, Ohtsuka T, Ohuchida J, Inoue K, Yokohata K, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 367-373
- 465 Martel J, Bueno A, Ortiz E (2005) Percutaneous radiofrequency treatment of osteoid osteoma using cool tip electrode. *Eur J Radiol* 56, 403-408.
- 466 Martignoni ME, , Wagner M, , Krahenbühl L, , Redaelli CA, , Friess H, , Büchler MW.. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2001 ;181:52–9; discussion 87.
- 467 Masaji Tani, A prospective randomised controlled trial of internal vs external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy, *Am J Surg*, 2010, 199, 759-64
- 468 Matsui Y, Nakagawa A, Kamiyama Y, Yamamoto K, Kubo N, Nakase Y (2000). Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating. *Pancreas* 20, 14-20
- 469 Matsumoto Y, Fujii H, Miura K, Inoue S, Sekikawa T, Aoyama H, Ohnishi N, Sakai K, Suda K. Successful pancreaticojejunal anastomosis for pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175:555–62.
- 470 Matsusue S, Takeda H, Nakamura Y, Nishimura S, Koizumi S. A prospective analysis of factors influencing pancreaticojejunostomy performed using a single method, in 100 consecutive pancreaticoduodenectomies. *Surg Today*. 1998;28:719–26.
- 471 Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC, Mori M, Shipley DK, Billingsley KG. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era? *J Am Coll Surg* 2009;208:87-95.
- 472 Meckler KA, Brentnall TA, Haggitt RC, Crispin D, Byrd DR, Kimmey MB, Bronner MP. Familial fibrocystic pancreatic atrophy with endocrine cell hyperplasia and pancreatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1047-1053
- 473 Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, Weinreb JC, Aisen A, Kuhlman J, Heiken JP. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1995; 195: 327-332
- 474 Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, Cockburn J, Saada J, Tighe R, Lewis MP, Rhodes M. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc* 2006; 20: 239-242
- 475 Mercadier MM, и сътр.. Triple bypass in chronic pancreatitis, *Ann Chir*, 1974, 28, 6, 473-6
- 476 Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, D'Angelica MI, Fong Y, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Allen PJ. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2163-2169
- 477 Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Büchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 265-273
- 478 Milbourne E., Pancreaticogastrostomy in pancreaticoduodenal resection for carcinoma of the head of pancreas or papilla of Vater, *Acta Chir Scand*, 1958, 116, 12-27
- 479 Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8:337-42.
- 480 Miyagawa S и сътр.. A retrospective comparative study of reconstructive methods following pancreaticoduodenectomy - pancreaticojejunostomy vs pancreaticogastrostomy, *Hepatogastroent.*, 1992, 39: 381-4
- 481 Moertel CG, Gunderson LL, Mailliard JA, и сътр.. Early evaluation of combined fluorouracil and leucovorin as a radiation enhancer for locally unresectable, residual, or recurrent gastrointestinal carcinoma. The North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1994;12:21–27.

- 482 Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, и сътр.. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995;117:26–31.
- 483 Moon HJ, Jang KT, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. [A result of surgical treatment for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas]. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 156-163
- 484 Morganti AG, Brizi MG, Macchia G, Sallustio G, Costamagna G, Alfieri S, Mattiucci GC, Valentini V, Natale L, Deodato F, Mutignani M, Doglietto GB, Cellini N. The prognostic effect of clinical staging in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 145-151
- 485 Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Barbi S, Macchia G, Mantini G, Turriziani A, Cellini N. Pain relief with shortterm irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care* 2003; 19: 258-262
- 486 Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Laparoscopic pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 451-455
- 487 Moriura S, Kimura A, Ikeda S, Iwatsuka Y, Ikezawa T, Naiki K. Closure of the distal pancreatic stump with a seromuscular flap. *Surg Today* 1995; 25: 992-994
- 488 Morris JN, Sherwood S. Quality of life of cancer patients at different stages in the disease trajectory. *J Chronic Dis*. 1987;40:545–556.
- 489 Morris JN, Suissa S, Sherwood S, и сътр.. Last days: a study of the quality of life of terminally ill cancer patients. *J Chronic Dis*. 1986;39:47–62.
- 490 Mortenson MM, Katz MH, Tamm EP, Bhutani MS, Wang H, Evans DB, Fleming JB. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors. *Am J Surg* 2008; 196: 100-113
- 491 Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, Di Candio G, Pietrabassa A, Sbrana F, и сътр.. Long term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 1997;122:553–66.
- 492 Mu DQ, Wang GF, Peng SY. p53 protein expression and CA19.9 values in differential cytological diagnosis of pancreatic cancer complicated with chronic pancreatitis and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1815-1818
- 493 Mulkeen AL, Yoo PS, Cha C. Less common neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3180-3185
- 494 Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, Hruban RH, Kern SE. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62: 3789-3793
- 495 Nagakawa T и сътр.., Evaluation of long-term survivors after pancreatoduodenectomy for pancreaticoduodenal carcinoma, *Hepatogastroent.*, 42, 1995, 2, 117-22
- 496 Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, и сътр.. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003; 186:149–153.
- 497 Nakai Y, Isayama H, Kawabe T, Tsujino T, Yoshida H, Sasaki T, Tada M, Arizumi T, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Ito Y, Matsubara S, Hirano K, Sasahira N, Omata M. Efficacy and safety of metallic stents in patients with unresectable pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Pancreas* 2008; 37: 405-410
- 498 Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M, Konishi J. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. *Clin Radiol* 1999; 54: 248-252
- 499 Nakano H, Bachellier P, Weber JC, и сътр.. Arterial and vena caval resections combined with pancreatoduodenectomy in highly selected patients with periampullary malignancies. *Hepatogastroenterology* 2002;49:258–262.
- 500 Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J, Ochi H, Hirakawa K. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2001; 19: 53-58
- 501 National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines for Pancreatic Cancer. Accessed on October 20, 2010
- 502 Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. *Br J Surg* 1997; 84(10): 1370-6

- 503 Neoptolemos JP, Stoken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Berger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Buchler MW (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350, 1200-1210.
- 504 Neuberger TJ, Wade TP, Swope TJ, Virgo KS, Johnson FE. Palliative operations for pancreatic cancer in the hospitals of the U.S. Department of Veterans Affairs from 1987 to 1991. *Am J Surg* 1993; 166: 632-636; discussion 636-637
- 505 Neugut AI, Ahsan H, Robinson E. Pancreas cancer as a second primary malignancy. A population-based study. *Cancer* 1995; 76: 589-592
- 506 Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, Wang CF, Wang J, Tian YT, Liu Q, Xu DK, Zhao P. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 164-169
- 507 Nicolson GL. Cancer metastasis. Organ colonization and the cell-surface properties of malignant cells. *Biochim Biophys Acta* 1982; 695: 113-176
- 508 Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7:66-86
- 509 Nienhuijs SW, Rutten HJ, Luiten EJ, van Driel OJ, Reemst PH, Lemmens VE, de Hingh IH. Reduction of in-hospital mortality following regionalisation of pancreatic surgery in the south-east of the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 652-656
- 510 Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van der Meulen JH, Lameris HS, Rauws EA, Obertop H, van Eyck CH, Bossuyt PM, Gouma DJ. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2003; 237: 66-73
- 511 Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, Persson B, Nørgaard-Pedersen B, Andrén-Sandberg A, Lindholm L. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9. *Br J Cancer* 1992; 65: 215-221
- 512 Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, Kokubo M, Kanamori S, Sasai K, Hiraoka M, Ohshio G, Imamura M, Takahashi M, и сътр.. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: Analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:39.
- 513 Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995;221:59-66.
- 514 Nubiola P, Badia JM, Martinez-Rodenas F, Gill MJ, Segura M, Sancho JJ, Sitges-Serra A. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg.* 1989;219:56-8. [PMC free article]
- 515 O'Brien JM. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, by P. Lichtenstein, N.V. Holm, P.K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, and K. Hemminki. *N Engl J Med* 343:78-84, 2000. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 167-168
- 516 Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, Yamaguchi K, Chijiwa K, Mizumoto K, Tsutsu N, Nakamura Y. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344-2349
- 517 Ohwada S, Ogawa T, Tanahashi Y, Nakamura S, Takeyoshi I, Ohya T, Ikeya T, Kawashima K, Kawashima Y, Morishita Y. Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy
- 518 Ohwada S, Results of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy with Billroth I-type reconstruction in 100 consecutive patients, *J Am Coll Surg*, 2001, 193, 1, 29-35
- 519 Ohwada S, Tanahashi Y, Ogawa T, и сътр.. In situ vs ex situ pancreatic duct stents of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy with Billroth I-type reconstruction. *Arch Surg* 2002;137:1289-1293.
- 520 Olivié D, Lepanto L, Billiard JS, Audet P, Lavallée JM. Predicting resectability of pancreatic head cancer with multidetector CT. Surgical and pathologic correlation. *JOP* 2007; 8: 753-758
- 521 Ona FV, Zamcheck N, Dhar P, Moore T, Kupchik HZ. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1973; 31: 324-327
- 522 Osoba D, Zee B, Pater J, и сътр.. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res.* 1994;3:353-364.

- 523 Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1669-1674
- 524 Paal E, Thompson LD, Frommelt RA, Przygodzki RM, Heffess CS. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 35 anaplastic carcinomas of the pancreas with a review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5: 129-140
- 525 Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajapandian S, Madhankumar MV. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 222-230
- 526 Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F, Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993; 25: 143-150
- 527 Pålsson B, Masson P, Andrén-Sandberg A. The influence of cholestasis on CA 50 and CA 242 in pancreatic cancer and benign biliopancreatic diseases. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 981-987
- 528 Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 965-972
- 529 Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 586-595
- 530 Park YC, Kim SW, Jang JY, Ahn YJ, Park YH. Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 859-865
- 531 Parks RW, Johnston GW, Rowlands BJ. Surgical biliary bypass for benign and malignant extrahepatic biliary tract disease. *Br J Surg.* 1997;84:488-492.
- 532 Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I, Alhava E. A prospective study of serum tumour markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score. *Br J Cancer* 1994; 69: 562-565
- 533 Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 459-466
- 534 Patrie, H.H., Pyle, L.A., Vale, C.F.: Recent experimental studies of the pancreas. *Surg. Gynecol. Obstet.* 24:479, 1917
- 535 Pausawasdi N, Scheiman J. Endoscopic evaluation and palliation of pancreatic adenocarcinoma: current and future options. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23: 515-21.
- 536 Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH, и сътр.. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2081-8.
- 537 Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery: Italian Study Group. *Br J Surg.* 1994;81:265-9.
- 538 Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Kloppel G, Dhaene K, Michelassi F. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multi-centre prospective randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg.* 1998;28:508-17. [PMC free article]
- 539 Peng SY, Binding pancreatojejunostomy-a safe anastomosis procedure, *HBP*, 2004, V6, 3, 154-160
- 540 Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101-107
- 541 Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, Westermark P, Adrian TE. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994; 330: 313-318
- 542 Permuth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009; 8: 109-117
- 543 Perno, Utilisation d'une bandelette de vicryl de renforcement dans l'anastomose pancreatojejunaie sur pancreas sain, *Ann Chir*, 2001, 126, 666-8
- 544 Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, Calderon R, Friedlander Y, Paltiel O, Harlap S. Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: a prospective cohort study. *BMC Med* 2007; 5: 25

- 545 Petersen GM, de Andrade M, Goggins M, Hruban RH, Bondy M, Korczak JF, Gallinger S, Lynch HT, Syngal S, Rabe KG, Seminara D, Klein AP. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 704-710
- 546 Pezzilli R. Radiofrequency ablation of pancreatic cancer: a new attractive approach or another unsuccessful technique for the treatment of pancreatic adenocarcinoma? A systematic review, *Cancer Therapy*, 2008, 6, 741-4
- 547 Piñol V, Castells A, Bordas JM, Real MI, Llach J, Montañà X, Feu F, Navarro S. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprosthesis for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. *Radiology* 2002; 225: 27-34
- 548 Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 325-337
- 549 Pliam MB, ReMine WH. Further evaluation of total pancreatectomy. *Arch Surg* 1975; 110: 506-512
- 550 Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, Ruiz L, Jarrod M, Costafreda S, Coll S, Alguacil J, Corominas JM, Solà R, Salas A, Real FX. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 189-197
- 551 Posen JA. Giant cell tumor of the pancreas of the osteoclastic type associated with a mucous secreting cystadenocarcinoma. *Hum Pathol* 1981; 12: 944-947
- 552 Potts JR 3rd, Broughan TA, Hermann RE. Palliative operations for pancreatic carcinoma. *Am J Surg*. 1990;159:72-77; discussion 77-78.
- 553 Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, Jain A, Edil BH, Iacobuzio-Donahue CA, Schulick RD, Wolfgang CL. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010; 251: 470-476
- 554 Pratt W, Joseph S, Callery MP, Vollmer Jr CM. POSSUM accurately predicts morbidity for pancreatic resection. *Surgery* 2008; 143: 8-19.
- 555 Presti ME, Burton FR, Niehoff ML, и сътр.. Effect of octreotide on stimulated insulin release from pancreatic tissue slices. *Pancreas* 1998;16:141-147.
- 556 Pugliese R, Scandroglio I, Sansonna F, Maggioni D, Costanzi A, Citterio D, Ferrari GC, Di Lernia S, Magistro C. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a retrospective review of 19 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 13-18
- 557 Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2330-2337
- 558 Rao A. и сътр.. Inkwell pancreaticojejunal anastomosis after pancreaticoduodenectomy, *Am J Surg*, 2004, V187, 3, 410-12
- 559 Rappapord MD, Vilalba M, 1990: A comparison of cholecysto- and choledochoenterostomy for obstructing pancreatic cancer. *Am Surg* 56:433-435
- 560 Raut CP, Tseng JF, Sun CC, и сътр.. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246:52-60.
- 561 Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, Eckhauser F, Choti MA, Schulick RD, Edil BH, Pawlik TM. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250: 282-287
- 562 Redmond HP, Stuart R, Hofmann KP, и сътр.. Carcinoma of the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172:186-190.
- 563 Regenbogen SE, Ehrenfeld JM, Lipsitz SR, Greenberg CC, Hutter MM, Gawande AA. Utility of the surgical Apgar score: validation in 4119 patients. *Arch Surg* 2009; 144: 30-36.
- 564 Reinders ME и сътр., 1995: Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreaticoduodenectomy for treatment of pancreatic head tumors *World J Surg* 19:410-414
- 565 Reynolds PQ, Sanders NW, Schildcrout JS, Mercaldo ND, St Jacques PJ. Expansion of the Surgical Apgar Score across all surgical subspecialties as a means to predict postoperative mortality. *Anesthesiology* 2011; 114: 1305-1312.
- 566 Rhodes M и сътр., 1995; Laparoscopic biliary and gastric bypass:a usefull adjunct in the treatment of carcinoma of the pancreas. *Gut* 36:778-780

- 567 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257
- 568 Richardson DQ, Scott-Conner CEH. Distal pancreatectomy with and without splenectomy: a comparative study. *Am Surg.* 1989;55:21-5.
- 569 Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg.* 2003 Mar;27(3):324-9.
- 570 Ridder GJ, Klempnauer J. Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1216-1220
- 571 Ridder GJ, Maschek H, Klempnauer J. Favourable prognosis of cystadeno- over adenocarcinoma of the pancreas after curative resection. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 232-236
- 572 Rieder H, Sina-Frey M, Ziegler A, Hahn SA, Przypadlo E, Kress R, Gerdes B, Colombo Benkmann M, Eberl T, Grützmann R, Lörken M, Schmidt J, Bartsch DK. German national case collection of familial pancreatic cancer – clinicalgenetic analysis of the first 21 families. *Onkologie* 2002; 25: 262-266
- 573 Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, Hopt UT, Adam U. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:758-65.
- 574 Rockey, E.W.: Total pancreatectomy for carcinoma: case report. *Ann. Surg.* 118:603, 1943
- 575 Rodek J.D., J.R. Siewert, Analys of prognosis associated factors of pancreatic head and peri-ampullary cancer, *Chirg*, 63, 1993, 5, 410-415
- 576 Roder JD, Stein HJ, Bottcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR. Stented versus non-stented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. *Ann Surg.* 1999;229:41-8. [PMC free article]
- 577 Roder JD, Stein HJ, Huttli W, Siewert JR. Pylorus preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg.* 1992;79:152-5.
- 578 Roder JD, Stein HJ, Siewert JR. Carcinoma of the periampullary region: who benefits from portal vein resection? *Am J Surg* 1996;171:170-174.
- 579 Roggin KK, Chennat J, Oto A, Noffsinger A, Briggs A, Matthews JB. Pancreatic cystic neoplasm. *Curr Probl Surg* 2010; 47: 459-510
- 580 Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB и сътр., Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009; 20: 785-794
- 581 Romijn MG, Stoker J, van Eijck CH, van Muiswinkel JM, Torres CG, Laméris JS. MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 261-268
- 582 Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 347-352
- 583 Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, и сътр.. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999;229: 729-737.
- 584 Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, Coon B, Murr MM, Carey LC. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 21-26
- 585 Rosenberg L, MacNeil P, Turcotte L. Economic evaluation of the use of octreotide for the prevention of complications following pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 1999;3:225-32.
- 586 Ross, D.E.: Cancer of the pancreas: a plea for total pancreatectomy. *Am. J. Surg.* 87:20, 1954
- 587 Rothlin MA и сътр., 1999: Laparoscopic gastro- and hepaticojejunostomy for palliation of pancreatic cancer: a case controlled study. *Surg Endosc* 13:1065-1069
- 588 Röthlin MA, Joller H, Largiadèr F. CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 701-707
- 589 Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998;227:236-41. [PMC free article]

- 590 Russell RC. Palliation of pain and jaundice: an overview. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 165-169
- 591 Russo S, Ove R, Blackstock AW (2008) The multidisciplinary treatment of non-metastatic pancreatic cancer : a review. *Cancer Therapy* 6, 341-354.
- 592 Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 253-259
- 593 Safi F, Schlosser W, Kolb G, Beger HG. Diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 106-112
- 594 Sahani DV, Shah ZK, Catalano OA, Boland GW, Brugge WR. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 23-33
- 595 Sahm M, Pross M, Schubert D, Lippert H. Laparoscopic distal pancreatic resection: our own experience in the treatment of solid tumors. *Surg Today* 2009; 39: 1103-1108
- 596 Saif MW. Pancreatoblastoma. *JOP* 2007; 8: 55-63
- 597 Saleh MMA, Nørregaard P, Jørgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:529–34.
- 598 Samra JS, Gananadha S, Hugh TJ. Surgical management of carcinoma of the head of pancreas: extended lymphadenectomy or modified en bloc resection? *ANZ J Surg* 2008; 78: 228-236
- 599 Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, Franch G, Oliva A, Gubern JM, Sitges-Serra A. Randomized double-blind placebo controlled trial of early octreotide in patients with post-operative enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 1995;82:638–41.
- 600 Sarfeh IJ и сътр., 1988, A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochoenterostomy, *Am J Surg* 155, 411-4
- 601 Sarnaik AA, Saad AG, Mutema GK, Martin SP, Attar A, Lowy AM. Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas associated with a mucinous cystadenocarcinoma. *Surgery* 2003; 133: 700-701
- 602 Sarr MG, , Pancreatic Surgery Group. The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg* 2003 ;196:556–65.
- 603 Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery.* 1982;91:123–133.
- 604 Sato N, Rosty C, Jansen M, Fukushima N, Ueki T, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Goggins M. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 2001; 159: 2017-2022
- 605 Sauve´, L.: Des pancreatectomies et specialemente de la pancreatectomie cephalique. *J. Rev. Chir.* 37:113, 335, 1908
- 606 Scand J Finnish Surg Society Annual Meeting. (1996.) 17–45. www.fimnet.fi.
- 607 Schafer M, Müllhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002;236(2):137–48. [PMC free article]
- 608 Schantz SP, Schickler W, Evans TK, и сътр.. Palliative gastroenterostomy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1984;147:793–796.
- 609 Schima W, Függer R, Schober E, Oettl C, Wamser P, Grabenwöger F, Ryan JM, Novacek G. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 717-724
- 610 Schima W, Függer R. Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodipir-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol* 2002; 12: 2998-3008
- 611 Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, Baumgardner JA, Cummings OW, Jacobson LE, Broadie TA, Canal DF, Goulet RJ Jr, Curie EA, Cardenes H, Watkins JM, Loehrer PJ, Lillemoe KD, Madura JA. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 2004; 139: 718-725; discussion 725-727
- 612 Schönleben F, Qiu W, Ciau NT, Ho DJ, Li X, Allendorf JD, Remotti HE, Su GH. PIK3CA mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3851-3855
- 613 Schwarts SS, Zeidler A, Moossa AR, Kuku SF, Rubenstein AH. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 1107-1114

- 614 Schwartz - Principles Of Surgery, 8 ed, Chapter – Pancreas
- 615 Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*. 2001;37:1345–1351.
- 616 Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92: 547-556
- 617 Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, и сътр.. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000;4:443–452.
- 618 Senagore AJ, Warmuth AJ, Delaney CP, Tekkis PP, Fazio VW. POSSUM, p-POSSUM, and Cr-POSSUM: implementation issues in a United States health care system for prediction of outcome for colon cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1435–1441.
- 619 Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 1-7
- 620 Seung Eun Lee, Prospective randomized pilot trial comparing closed sucking drainage and gravity drainage of the pancreatic duct in pancreaticojejunostomy, *J Hepatobiliary Pancreat. Surg*, 2009, 16:837-43
- 621 Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236: 17-27
- 622 Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. population-based study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1377-82.
- 623 Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 87-94
- 624 Shankar R, Russell RCG. Hemorrhage in pancreatic disease. *Br J Surg*. 1995;82:1527–31.
- 625 Shapiro RS, Wagreich J, Parsons RB, Stancato-Pasik A, Yeh HC, Lao R. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1203-1206
- 626 Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182(6):715-21
- 627 Shariat SF, Rapditi, G, Msatochi M, Bergamaschi F, Slawin KM (2005) Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-current prostate cancer. *Prostate* 65, 260-267.
- 628 Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011; 17(7): 867-897
- 629 Sheehan MK, Beck K, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. Distal pancreatectomy: does the method of closure influence fistula formation? *Am Surg* 2002; 68: 264-267; discussion 267-268
- 630 Sheng-Li L, Helmut F, Jorg Kleeff и сътр.. Surgical approaches for resection of pancreatic cancer: an review; *Pancreas*, 2001
- 631 Shepherd HA и сътр., 1988: Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 75:1166-1168
- 632 Shi C, Daniels JA, Hruban RH. Molecular characterization of pancreatic neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 185-195
- 633 Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 365-374
- 634 Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139: 288-295
- 635 Shin SH, Han DJ, Park KT, Kim YH, Park JB, Kim SC. Validating a simple scoring system to predict malignancy and invasiveness of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Surg* 2010; 34: 776-783
- 636 Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 164-168

- 637 Shrikhande SV, D'Souza MA. Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5789-5796
- 638 Shu YP, Yi PM, Yin BL, Ying S, Cheng HP, Xiu JC, Yu LW, Lin HZ. Binding pancreaticojejunostomy: 150 consecutive cases without leakage. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:898-900.
- 639 Shulman M, Harris JE, Lubenow TR, Nath HA, Ivankovich AD. Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic
- 640 Shyr YM, Su CH, Wu CW, и сътр.. Prospective study of gastric outlet obstruction in unresectable periampullary adenocarcinoma. *World J Surg.* 2000;24:60-64; discussion 64-65.
- 641 Silverman DT, Brown LM, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Swanson GM, Hayes RB, Greenberg RS, Benichou J. Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Res* 1995; 55: 4899-4905
- 642 Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Potters LM, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 1830-1837
- 643 Simeone DM, Ji B, Banerjee M, Arumugam T, Li D, Anderson MA, Bamberger AM, Greenson J, Brand RE, Ramachandran V, Logsdon CD. CEACAM1, a novel serum biomarker for pancreatic cancer. *Pancreas* 2007; 34: 436-443
- 644 Simon CJ, Duppy DE. (2005) Current role of image-guided therapies in lung cancer. *Anticancer Ther* 5, 657-666.
- 645 Simunovic M, To T, Theriault M, Langer B. Relation between hospital surgical volume and outcome for pancreatic resection for neoplasm in a publicly funded health care system. *CMAJ* 1999; 160: 643-648
- 646 Singh SM, Longmire WP Jr, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. *Ann Surg* 1990; 212: 132-139
- 647 Singh SM, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 1989;69:599-611.
- 648 Singletary ES (2003) Feasibility of radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Breast Cancer* 10, 4-9.
- 649 Siriwardana AK (2006) Radiofrequency ablation for locally advanced cancer of the pancreas. *JOP* 7, 1-4.
- 650 Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 662-673
- 651 Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, и сътр.. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:165-74.
- 652 Smeenek HG, Incroci L, Kaezmier G van Dekken H, Tran KT, Jeekel J (2005) Adjuvant 5-FU-based chemioradioation for patients undrgoing R-1/R-2 resections for pancreatic cancer. *Dig Surg* 22, 321-328.
- 653 Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655-1660
- 654 Smith SL, Rajan PS. Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clin Radiol* 2004;59:26-38.
- 655 Smyrniotis V, Does internal stenting of the pancreaticojejunostomy improve outcomes after pancreatoduodenectomy-prospective study-langenbecks, *Arch Surg*, 2010, 395, 195-200
- 656 Sohn TA, Campbell KA, Pitt HA, Sauter PK, Coleman JA, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Quality of life and longterm survival after surgery for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 355-364; discussion 364-365
- 657 Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, и сътр.. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg.* 1999;188:658-666; discussion 666-669.
- 658 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788-797; discussion 797-799

- 659 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-579
- 660 Sørensen MB, Weibull AS, Haubek A, Rokkjaer M, Jørgensen J. [Resectability of papillary and pancreatic cancer assessed by ultrasonography and computer tomography]. *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 743-747
- 661 Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, Fernández-Cruz L, Navarro S. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 492-501
- 662 Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, Pitt HA, Tielsch JM, Cameron JL. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 429-438
- 663 Sperti C, Pasquali C, Catalini S, Cappellazzo F, Bonadimani B, Behboo R, Pedrazzoli S. CA 19-9 as a prognostic index after resection for pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 1993; 52: 137-141
- 664 Spiliotis JD, Datsis AC, Michalopoulos NV, Kekelos SP, Vaxevanidou A, Rogdakis AG, Christopoulou AN (2007) Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival of patients with advanced cancer of the pancreas. *Langebecks Arch Surg* 392, 55-60.
- 665 Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, и сътр.. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview: EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res.* 1998;7:291–300.
- 666 Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology: achievements and challenges. *Acta Oncol.* 2002;41:229–237.
- 667 Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-355
- 668 Stelow EB, Shaco-Levy R, Bao F, Garcia J, Klimstra DS. Pancreatic acinar cell carcinomas with prominent ductal differentiation: Mixed acinar ductal carcinoma and mixed acinar endocrine ductal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 510-518
- 669 Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, Konski AA, Hoffman JP. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1399-1406
- 670 Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;196(6):954–64.
- 671 Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterology.* 1997;113:983–94.
- 672 Strasberg SM, Prospective trial of blood supply-based technique of pancreatojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure, *J. Am. Coll.*, 2002, 194: 746-58
- 673 Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999; 154: 1835-1840
- 674 Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, и сътр.. and the French Associations for Surgical Research. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection. *Ann Surg.* 2003;237:57–65. [PMC free article]
- 675 Suc B, Msika S, Piccinini M, и сътр.. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg* 2004;139:288–294.
- 676 Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999;134:639–642.
- 677 Suzuki T, A new method of reconstruction after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, *World J Surg*, 12, 5, 645-50
- 678 Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hiraoka K, Takada M, Ajiki T, Takeyama Y, Ku Y, Kuroda Y. Selection of pancreatojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. *Arch Surg.* 2002;137:1044–7.

- 679 Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hori Y, Ueda T, Takeyama Y, Tominaga M, Ku Y, Yamamoto YM, Kuroda Y. Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas. *Br J Surg* 1999; 86: 608-611
- 680 Takao S, Shimazu H и сътр., Modified pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy, *Am J Surg*, 1993, 165, 317-21
- 681 Takaori K. Current understanding of precursors to pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:217-23.
- 682 Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, Sekihara M, Hara T, Kori T, Nakajima H, Kuwano H. Distal pancreatectomy: is staple closure beneficial? *ANZ J Surg* 2003; 73: 922-925
- 683 Takhar AS, Palaniappan P, Dhingsa R, Lobo DN. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ* 2004; 329: 668-673
- 684 Tamm EP, Silverman PM, Charnsangavej C, Evans DB. Diagnosis, staging, and surveillance of pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1311-1323
- 685 Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32
- 686 Tanaka N, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M. The usefulness of serial changes in serum CA19-9 levels in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2000; 20: 378-381
- 687 Tanaka S, Kitamura T, Yamamoto K, Fujikawa S, Imaoka T, Nishikawa S, Nakaizumi A, Uehara H, Ishikawa O, Ohigashi H. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 422-427
- 688 Tanaka T, Matsugu Y, Fukuda Y. Use of ultrasonically activated shears improves the safety of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg*. 2002;137:1258-61.
- 689 Tanaka Y, Kato K, Notohara K, Hojo H, Ijiri R, Miyake T, Nagahara N, Sasaki F, Kitagawa N, Nakatani Y, Kobayashi Y. Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res* 2001; 61: 8401-8404
- 690 Tang Z, Wu YL, Fang HQ, Xu J, Mo GQ, Chen XM, Gao SL, Li JT, Liu YB, Wang Y (2008) Treatment of unresectable pancreatic carcinoma by radiofrequency ablation with 'cool-tip needle'. Report of 18 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 88, 391-394.
- 691 Tani M. и сътр., Complications with reconstruction procedures in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, *World J Surg*, 2005, 29, 881-4
- 692 Tarpila E, Borch K, Kullman E, Liedberg G. Pancreatic cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1986; 75: 146-150
- 693 Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2000; 6: 302-308
- 694 Telford GL, Mason GR, Pancreaticogastrostomy: clinical experience with direct pancreatic-duct-to-gastric-mucosa anastomosis, *Am J Surg*, 1984, 147, 832-7
- 695 Telford JJ, 2004: Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcome from a multicenter study *Gastrointest Endosc* 60:916-920
- 696 Tenani, O.: Contributio alla chirurgia della papilla del Vater. *Policlinic* 29:291, 1922
- 697 Terwee CB, Nieveen Van Dijkum EJ, Gouma DJ, и сътр.. Pooling of prognostic studies in cancer of the pancreatic head and periampullary region: the Triple-P study. Triple-P study group. *Eur J Surg*. 2000;166: 706-712.
- 698 Tham TC, Lichtenstein DR, Vandervoort J, и сътр.. Pancreatic duct stents for "obstructive type" pain in pancreatic malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:956-960.
- 699 Thor PJ и сътр., 2002, Pancreatic carcinoma-induced changes in gastric myoelectric activity and emptying, *Hepatogastroent*, 49, 268-70
- 700 Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 350-355
- 701 Tilleman EH, Busch OR, Bemelman WA, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Diagnostic laparoscopy in staging pancreatic carcinoma: developments during the past decade. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 11-16
- 702 Torres AJ, Landa JI, Moreno-Azcoita M, Arguello JM, Silecchia G, Castro J, Hernandez-Merlo F, Jover JM, Moreno-Gonzales E, Balibrea JL. Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas. A multicenter trial. *Arch Surg*. 1992;127:97-9.

- 703 Tran K, van Eijck C, Di Carlo V, и сътр.. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2002;236:422–8.
- 704 Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, и сътр.. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004;240: 738–745.
- 705 Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980;192:306–310.
- 706 Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959-962
- 707 Trede M, Saeger HD, Schwall G, Rumstadt B. Resection of pancreatic cancer: surgical achievements. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383:121–8.
- 708 Trede M, Schwall G, Saeger H. Survival after pancreaticoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211(4): 447-58
- 709 Trede M. *Surgery of the pancreas*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993
- 710 Tripody AM, Experimental transplantation of the pancreas into the stomach, *Arch Surg*, 1977, 133, 480-4
- 711 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, и сътр.. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004;8:935–950.
- 712 Tseng JF, Tamm EP, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:349-64.
- 713 Tyler DS, Evans DB. Reoperative pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1994;219:211–221.
- 714 Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, и сътр.. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2003;237:86–93.
- 715 Van Berge Henegouwen MI, Allema JH, Van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg*. 1995;82:1527–31.
- 716 Van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence, risk factors and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg*. 1997;185:18–24.
- 717 Van Berge Henegouwen MI, Van Gulik TM, Dewit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185:373–9.
- 718 van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijn JH, и сътр.. Guidelines for the application of surgery and endoprostheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg*. 1994;219:18–24.
- 719 van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 814-820
- 720 van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137
- 721 van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 2585-2588
- 722 van der Schelling GP, van den Bosch RP, Klinkenbijn JH, и сътр.. Is there a place for gastroenterostomy in patients with advanced cancer of the head of the pancreas? *World J Surg*. 1993;17:128–132; discussion 132—133.
- 723 van Geenen RC, Keyzer-Dekker CM, van Tienhoven G, и сътр.. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. *World J Surg* 26:715-720
- 724 Van Heek и сътр., 2003: The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life *Ann Surg* 238:894-902
- 725 van Heek NT, van Geenen RC, Busch OR, и сътр.. Palliative treatment in “peri”-pancreatic carcinoma: stenting or surgical therapy? *Acta Gastroenterol Belg*. 2002;65:171–175.

- 726 van Hooft JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ, Timmer R, Siersema PD, Dijkgraaf MG, Fockens P. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1059-1066
- 727 van Wagenveld BA, Coene PP, van Gulik TM, и сътр.. Outcome of palliative biliary and gastric bypass surgery for pancreatic head carcinoma in 126 patients. *Br J Surg*. 1997;84:1402–1406.
- 728 Varco RL, A method of implanting the pancreatic duct into the jejunum in the Whipple operation for carcinoma of the pancreas, *Surgery*, 1945, 32, 569-73
- 729 Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB Jr. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 419-425
- 730 Varshney S, Sewkani A, Sharma S, Kapoor S, Naik S, Sharma A, Patel K (2006) Radiofrequency ablation of unresectable pancreatic carcinoma: feasibility, efficacy and safety. *JOP* 7, 74-78
- 731 Velanovich V. Using quality-of-life instruments to assess surgical outcomes. *Surgery*. 1999;126:1–4.
- 732 Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789-99.
- 733 Wagner M, Egger B, Kulli C, и сътр.. Stent or surgical bypass as palliative therapy in obstructive jaundice. *Swiss Surg*. 2000;6:283–288.
- 734 Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BJS*. 2004;91:586–94.
- 735 Wagner M, Z'graggen K, Vagianos , Redaelli CA, Holzinger F, Sadowski C, и сътр.. Pylorus-preserving total pancreatectomy: early and late results. *Dig Surg*. 2001;18:188–95.
- 736 Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, Sano T, Yachida S, Okano K, Izuishi K, Suzuki Y. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 64-69
- 737 Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005444
- 738 Wang T, Tian FZ, Cai ZH, Li X, Cheng T, Shi L, Cheng Q. Ultrasonic interventional analgesia in pancreatic carcinoma with chemical destruction of celiac ganglion. *World J Gastroenterol*
- 739 Wang W, Chen S, Brune KA, Hruban RH, Parmigiani G, Klein AP. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1417-1422
- 740 Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465
- 741 Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic. *Arch Surg* 1990; 125: 230-233
- 742 Warshaw AL, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Z'graggen K. Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg*. 1998;133:327–31.
- 743 Warshaw AL, Swanson RS. Pancreatic cancer in 1988. Possibilities and probabilities. *Ann Surg* 1988; 208: 541-553
- 744 Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 151: 76-80
- 745 Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1988; 123: 550-553
- 746 Wasan SM, Ross WA, Staerke GA, Lee JH. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2056-2061
- 747 Watanapa P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79: 8-20
- 748 Watson K. Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection. *Br J Surg* 1944; 31: 368
- 749 Waugh JM, O.T. Cladet, Resection of the duodenum and head of the pancreas into the stomach, *Arch. Surg*, 1946, 28, 345-56
- 750 Weaver DW, Wiencek RG, Bouwman DL, и сътр.. Gastrojejunostomy: is it helpful for patients with pancreatic cancer? *Surgery*. 1987;102:608– 613.
- 751 Wells C., Shepherd JA, Gibbon N, Pancreaticogastrostomy, *Lancet* 1952, 262, 588-9
- 752 Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Müller JM. [Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy]. *Chirurg* 1999; 70:

- 1454-1459
- 753 Wenig BM, Albores-Saavedra J, Buetow PC, Heffess CS. Pancreatic mucinous cystic neoplasm with sarcomatous stroma: a report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 70-80
- 754 Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Büchler MW. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007; 193: 171-183
- 755 Whipple A. Present-day surgery of the pancreas. *N Engl J Med* 1942; 226: 515-518
- 756 Whipple AO. An evaluation of radical surgery for carcinoma of the pancreas and ampullary region. *Ann Intern Med* 1949;31: 624-627.
- 757 Whipple, A.O.: Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma. *Ann.Surg.* 121:847, 1945
- 758 Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 201-209
- 759 White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, Conlon K, Brennan M, Allen P. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 445-450
- 760 Wideroff L, Gridley G, Mellekjær L, Chow WH, Linet M, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1360-1365
- 761 Wilentz RE, Goggins M, Redston M, Marcus VA, Adsay NV, Sohn TA, Kadkol SS, Yeo CJ, Choti M, Zahurak M, Johnson K, Tascilar M, Offerhaus GJ, Hruban RH, Kern SE. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: A newly described and characterized entity. *Am J Pathol* 2000; 156: 1641-1651
- 762 Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000; 60: 2002-2006
- 763 William E, Fisher, Effect of Biogluce on the incidence of pancreatic fistula following pancreas resection, *J Gastroint Surg*, 2008, 12, 882-90
- 764 Williamson RC, Bliouras N, Cooper MJ, Davies ER. Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1993; 114: 82-86
- 765 Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, Hodgins MB, Sauter PK, Hruban RH, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Lillemoe KD, Yeo CJ. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1199-1210; discussion 1210-1211
- 766 Winter JM, Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Results of a prospective randomized trial, *J Gastroint Surg*, 2006, 10, 1280-90
- 767 Witzel, O.: Aus der klinik des Herrn Prof. Trendelenburg: Beitrage zur Chirurgia der Bauschorgane. *Dtsch. Z. Chir.* 24:353, 1886
- 768 Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, и сътр.. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 424-31.
- 769 Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, Wilson JL, Martin DP, Kinney MO, Mantilla CB, Warner DO. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1092-1099
- 770 Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. (2003) Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 97, 554-560.
- 771 Wu Y, Tang Z, Fang H, Gao S, Chen J, Wang Y, Yan H.J (2006). High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer. *Surg Oncol* 94, 392-395.
- 772 Yalniz M, Pour PM. Diabetes mellitus: a risk factor for pancreatic cancer? *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 66-72
- 773 Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, Fukushima H, Sasaki S, Peruchio M, Imai K. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res* 2001; 61: 3139-3144
- 774 Yellin AE, Vecchione TR, Donovan AJ. Distal pancreatectomy for pancreatic trauma. *Am J Surg.* 1972;124:135-42.

- 775 Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, и сътр.. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 1993;218:229–237; discussion 237–238.
- 776 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, и сътр.. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232:419–429.
- 777 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, и сътр.. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355–366.
- 778 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721–731.
- 779 Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, и сътр.. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222: 580–588.
- 780 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, и сътр.. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229:613–622.
- 781 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248-257; discussion 257-260
- 782 Yeo CJ. Does prophylactic octreotide benefit patients undergoing elective pancreatic resection? *J Gastrointest Surg* 1999;3: 223–224.
- 783 Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, Hatazawa J, Shimosegawa E, Koyama K, Yamamoto Y. Role of positron emission tomography with 2-deoxy- 2-[18F]fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2004; 39: 50-55
- 784 Zanello A, Nicoletti R, Brambilla P, и сътр.. Magnetic resonance with manganese-DPDP (mangafodipir) of focal solid pancreatic lesions. *Radiol Med (Torino)* 2004;108:194–207.
- 785 Zeman RK, Cooper C, Zeiberg AS, и сътр.. TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:459–464.
- 786 Zerbi A, Balzano G, Patuzzo R . Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1995;82:975-979
- 787 Z'graggen K, Uhl W, Friess H, Büchler MW. How to do a safe pancreatic anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9:733–7.
- 788 Zhao C, Chen Z, Ye X, Zhang Y, Zhan H, Aburano T, Tian M, Zhang H. Imaging a pancreatic carcinoma xenograft model with 11C-acetate: a comparison study with 18F-FDG. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 971-977
- 789 Zimny M, Fass J, Bares R, Cremerius U, Sabri O, Buechin P, Schumpelick V, Buell U. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 883-888