

## Механизмы метастазирования и прогностическое значение периневральной инвазии при раке поджелудочной железы

В.К. Лядов, В.Н. Егиев, А. Андерсен-Санберг

Клиника хирургии ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ (директор – член-корр. РАМН К.В. Лядов), Москва;

Университетская клиника гастроэнтерологической хирургии Каролинского института (руководитель – проф. Й. Пермерт), Стокгольм, Швеция

### Mechanisms and Prognostic Value of the Perineural Invasion in the Pancreatic Cancer

V.K. Liadov, V.N. Egiev, A. Andren-Sandberg

Surgical Clinic, Medical and Rehabilitation Center (Chief – Corresponding member of RAMSci K.V.Liadov), Moscow, Russia;

Department of Upper Gastrointestinal Surgery, Karolinska Institute at Karolinska University Hospital Huddinge (Chief – Prof. J.Permert), Stockholm, Sweden

#### ● Введение

Периневральная инвазия характеризуется наличием опухолевых клеток в периневральном пространстве и является одним из распространенных механизмов диссеминации злокачественных опухолей [1]. Ее выявляют при различных злокачественных образованиях, включая опухоли головы и шеи [2], предстательной железы [3], пищевода [4], желудка [5], прямой кишки [6], желчных путей [7], поджелудочной железы (ПЖ) 8–10.

Способность аденокарциномы ПЖ к инвазии в нервы была установлена в 40-х годах прошлого столетия [11]. Подробное изучение этого процесса началось в середине 70-х годов, преимущественно в Японии, после внедрения агрессивного подхода к хирургическому лечению рака ПЖ (РПЖ) [12–14]. Уже в 1986 г. периневральная инвазия с поражением экстрапанкреатических нервных сплетений была признана Японским обществом по изучению ПЖ (Japan Pancreas Society) важным фактором, требующим подробного изучения и оценки [15].

Тем не менее, несмотря на частое развитие местного рецидива и высокую распространенность периневральной инвазии при аденокарциноме ПЖ, до настоящего времени в мировой ли-

тературе отсутствует единая точка зрения на значение этого феномена.

#### ● Иннервация поджелудочной железы

Поджелудочная железа богато иннервирована. Многочисленные нервные окончания играют важную роль в регуляции экзо- и эндокринной функций ПЖ, в значительной степени контролируют кровоток в ней и, по всей видимости, опосредуют болевой синдром при ее заболеваниях [16].

Основными источниками иннервации ПЖ являются чревные ганглии, сплетение верхней брыжеечной артерии и селезеночное сплетение. Также имеются связи между интрапанкреатическими нервными ганглиями и автономной нервной системой ДПК [17]. Чревное сплетение, состоящее из правого, левого, аорторенального и верхнего брыжеечного ганглиев, окружает чревный ствол и корень верхней брыжеечной артерии. У места отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты берет начало верхнее брыжеечное сплетение [18].

Было установлено [19], что нервное сплетение головки ПЖ состоит из двух частей – *plexus pancreaticus capitalis* 1 и 2. Первая часть сплетения

---

В.К. Лядов – канд. мед. наук, врач-хирург клиники хирургии ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр». В.Н. Егиев – доктор мед. наук, проф., руководитель клиники хирургии того же учреждения. О. Андрен-Санберг – проф. хирургии университетской клиники Худдинге Каролинского института (Швеция).

Для корреспонденции: Лядов Владимир Константинович – 125367 Москва, Ивановское ш., 3. ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр». Тел.: (8499) 190-31-61, e-mail: vlyadov@gmail.com

головки ПЖ исходит из правого чревного ганглия. Далее нервные волокна проходят по задней поверхности головки ПЖ и проникают в ее паренхиму в области верхней границы крючковидного отростка. Вторая часть сплетения головки ПЖ исходит из верхнего брыжеечного сплетения и распространяется в области медиального края крючковидного отростка. Тело и хвост ПЖ иннервируются прежде всего селезеночным сплетением.

В дальнейшем было показано, что еще одним источником иннервации ПЖ является заднее печеночное сплетение, расположенное позади воротной вены [20]. Часть стволов этого сплетения распространяется радиально по задней поверхности головки ПЖ. Таким образом, рак головки ПЖ может распространяться периневрально в чревное сплетение и заднее печеночное сплетение.

Большинство ветвей верхнего брыжеечного сплетения, идущих к медиальному краю крючковидного отростка, располагаются по ходу нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии. Лишь единичные стволы проходят непосредственно из верхнего брыжеечного сплетения в верхние  $2/3$  медиального края отростка. По-видимому, это основной путь периневральной инвазии при опухолях, расположенных в крючковидном отростке. Было также установлено наличие отдельного нерва, исходящего из чревного сплетения, входящего в паренхиму ПЖ в области ее перешейка и иннервирующего тело и хвост. Ветви этого нерва равномерно распределены вокруг протока поджелудочной железы (ППЖ) и сообщаются с ветвями селезеночного сплетения. Существование этого пути периневральной инвазии опухолей хвоста и тела ПЖ может послужить основанием для пересмотра существующих взглядов на границы резекции при этих образованиях.

### ● Механизмы периневральной инвазии при раке поджелудочной железы

На модели кролика и обширном клинико-патологическом материале коллективом авторов было продемонстрировано, что после инвазии первичной опухоли в периневральное пространство клетки аденокарциномы распространяются непрерывно, следуя за ходом нервных волокон, делясь и сливаясь вместе с ними [21]. Внедрение опухолевой ткани в периневральное пространство происходит либо при разрушении опухолью части оболочки нерва, либо по ходу питающих нерв кровеносных сосудов. Описаны также редкие наблюдения прерывистого периневрального роста опухоли, при которых по ходу пораженного нервного ствола имеются участки, свободные от опухолевой ткани [22].

Проведено подробное клинико-патологическое исследование зависимости периневрального

распространения опухоли от того, в ткани какого из эмбриологических зачатков ПЖ она развивается [23]. При опухолях, исходящих из ткани вентрального зачатка железы, преимущественно поражались обе части сплетения головки ПЖ и верхнее брыжеечное сплетение. При образованиях, исходящих из ткани дорзального зачатка, поражались сплетения печеночно-двенадцатиперстной связки и печеночной артерии, но ни в одном наблюдении не было инвазии в сплетения головки ПЖ или верхней брыжеечной артерии. В то же время более чем в половине наблюдений опухоли поражали ткань обоих зачатков железы, и для них не было отмечено закономерности в отношении поражения определенных нервных сплетений.

Те же авторы выявили аналогичные закономерности в отношении зависимости лимфогенного распространения рака ПЖ от того, в ткани какого из эмбриологических зачатков находится опухоль [24]. Исследователи на основании этих работ делают вывод, что в дальнейшем, особенно при небольших образованиях, резектабельность и объем резекции могут определяться локализацией опухоли в головке ПЖ.

В ряде наблюдений периневральное распространение опухоли приводит к поражению иннервируемых регионарных лимфатических узлов (ЛУ), что было доказано как в клинико-патологических исследованиях, так и *in vivo* на экспериментальной модели РПЖ [25].

Развитие клеточных технологий позволило установить, что периневральная инвазия обусловлена протекающим на молекулярном уровне взаимодействием между клетками опухоли и периневрием. Считают, что инвазии и дальнейшей диссеминации опухоли по периневральным пространствам способствуют различные нейротропные факторы и хемокины [1].

В экспериментальных условиях показано, что между нейронами и клетками рака ПЖ существует тропизм, а специфические паракринные взаимодействия при периневральной инвазии делают периневральное пространство благоприятной средой для активного роста опухоли [26, 27]. Была создана экспериментальная модель, позволяющая воспроизвести *in vitro* условия, способствующие периневральной инвазии аденокарциномы ПЖ [26]. Установлено, что при разделении культуры клеток опухоли и клеток дорзальных рогов спинного мозга в течение первых нескольких суток происходит активная миграция клеток опухоли по направлению к нейронам. Скорость развития этого феномена была прямо пропорциональна концентрации клеток рака либо нейронов в среде. В дальнейшем удалось установить, что миграция клеток опухоли в направлении нейронов сопровождается значительным ростом синтеза матричной РНК, кодирующей фактор

роста нервов (NGF) и белок артемин, один из лигандов глиального нейротропного фактора (GDNF). В то же время не было выявлено увеличения выработки мРНК, кодирующей собственно GDNF и ряд его ко-рецепторов.

Эти результаты стали продолжением целого ряда работ, посвященных определению факторов, участвующих в развитии периневральной инвазии. При сопоставлении образцов неизменной и опухолевой ткани ПЖ выявлено значительное повышение экспрессии фактора роста нервов (NGF) в опухолевых клетках, а в периневрии иннервирующих опухоль нервных стволов — активную выработку его высокоаффинного рецептора *trkA*. И то и другое коррелировало с частотой развития периневральной инвазии и интенсивностью болевого синдрома 28.

Установлено, что в культурах клеток РПЖ обильно вырабатывается белок RET, который является рецептором GDNF и может опосредовать взаимодействие с этим обильно представленным в клетках глии фактором [29]. Более того, повышенная выработка GDNF, а также молекулы клеточной адгезии L1 коррелирует со степенью периневральной инвазии и низкой выживаемостью пациентов [30].

Отмечено высокое содержание в нервах ПЖ трансформирующего фактора роста альфа (TGF- $\alpha$ ), а в клетках РПЖ отмечена избыточная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Взаимодействие этих молекул может усиливать взаимосвязь злокачественных клеток со шванновскими клетками и аксонами в эндоневральном пространстве и, следовательно, ускорять рост опухоли 31.

Культуры клеток аденокарциномы ПЖ в большинстве наблюдений активно синтезируют патологически гликозилированный трансмембранный муцин 1-го типа (MUC1), который взаимодействует с миелин-связанным гликопротеином

(MAG) олигодендроцитов и может способствовать периневральной инвазии [32].

При культивировании клеточных линий РПЖ под кожей трансгенных мышей было установлено, что развитие периневральной инвазии коррелировало с высокой экспрессией в опухоли мРНК и молекулы CD74, мембранного протеина, одной из функций которого может быть взаимодействие опухоли и нервных клеток [33].

Эти факты свидетельствуют о том, что на молекулярном уровне существует определенная взаимосвязь между клетками РПЖ и нервными волокнами, которая проявляется уже на ранних этапах развития опухоли. Это явление может быть одной из причин развития местных и отдаленных рецидивов даже после так называемых радикальных резекций ПЖ.

### ● Типы периневральной инвазии и их прогностическое значение

Инвазия нервов, расположенных непосредственно в ткани ПЖ, выявляется при тщательном гистологическом исследовании в 90–100% наблюдений РПЖ (интрапанкреатическая периневральная инвазия) [34]. На этом фоне выделяются данные Н. Ozaki и соавт., которые выявили инвазию в интрапанкреатические нервы лишь в 134 (76%) наблюдениях из 193 и показали статистически значимое влияние этой находки на выживаемость пациентов [35]. Тем не менее в большинстве исследований независимым прогностическим фактором считают наблюдаемое в 60–80% наблюдений поражение экстрапанкреатических нервных сплетений (табл.).

В одном из исследований интрапанкреатическая периневральная инвазия опухоли была обнаружена в 90% наблюдений, а поражение экстрапанкреатических нервных сплетений выявлено у 62% больных. Более того, установлена корреляция между степенью инвазии в интрапанкреа-

Результаты наиболее крупных исследований прогностического значения периневральной инвазии при РПЖ [44] (с изменениями)

Автор	Тип инвазии	Количество наблюдений, абс.	Частота периневральной инвазии, абс. (%)	Прогностическая значимость
Cameron J.L. [43]	—	81	75 (93)	Отсутствует *
Nakao A. [36]	Экстрапанкреатический	129	80 (62)	Общая выживаемость**
Takahashi T. [38]	Интрапанкреатический внеопухолевый	90	47 (52)	Общая выживаемость**
Ozaki H. [35]	Интрапанкреатический	126	96 (76)	Пятилетняя выживаемость, стадии I–II**
Tezel E. [45]	Экстрапанкреатический	64	18 (28)	Общая выживаемость**
Mitsunaga S. [37]	Экстрапанкреатический	75	49 (65)	Общая выживаемость** при***

*Примечание.* \* — статистически значимые различия отсутствуют; \*\* — при многофакторном анализе; \*\*\* — периневральная инвазия распространяется более чем на 2,5 мм от капсулы ПЖ.

тические нервы (ne0-ne3 по классификации JPS), с частотой поражения нервных сплетений и метастазированием в ЛУ [36]. Различия в выживаемости при отсутствии либо наличии инвазии в экстрапанкреатические нервные сплетения имели статистическую значимость. Даже при инвазии опухоли в воротную вену наблюдали длительную (более 3 лет после операции) выживаемость, но исключительно при отсутствии экстрапанкреатической периневральной инвазии. Ни у одного из пациентов, проживших более 3 лет после операции, не было выявлено поражения экстрапанкреатических нервных сплетений.

Подробно изучены варианты распространения клеток рака по ходу нервных волокон. Инвазия в периневральное пространство выявлена в 34% наблюдений, поражение самих нервных волокон – в 18% препаратов, а рост опухоли по наружной поверхности периневрия – в 48% наблюдений. Тип инвазии оказывал влияние на прогноз, причем прямое вращение в нервные волокна оказалось более благоприятным явлением, чем собственно периневральная инвазия и распространение по внешней поверхности периневрия. При многофакторном анализе именно два последних типа инвазии, наряду с размером опухоли и наличием в ней участков некроза, были независимыми прогностическими факторами.

Высокое прогностическое значение периневральной инвазии в отличие от прямой инвазии в нервные стволы может объясняться тем, что при повреждении глубинной структуры нерва создаются условия, не благоприятствующие росту опухоли. В то же время специфические условия периневрального пространства (см. выше) могут поддерживать непрерывный периневральный рост опухоли [37]. В этом же исследовании было показано, что медиана выживаемости при наличии экстрапанкреатической периневральной инвазии (65% наблюдений) составляет 371 сут, а при ее отсутствии (35% образцов) – 707 сут. Было также установлено, что прогностическое значение имеет расстояние, на которое опухоль вышла за пределы капсулы ПЖ по ходу нервных стволов. Распространение опухоли по ходу нервных волокон на расстояние более 2,5 мм от капсулы железы ухудшало прогноз.

Коллективом авторов 38 описано промежуточное состояние между интра- и экстрапанкреатической периневральной инвазией, а именно интрапанкреатическая внеопухолевая периневральная инвазия. Этот вариант поражения можно рассматривать как рост опухоли в любых нервных пучках вне опухоли, но в пределах паренхимы ПЖ. Исследователи считают его признаком предрасположенности опухоли к экстрапанкреатическому распространению. Этот вариант выявлен в 37 (52%) из 47 наблюдений экстрапанкреатической инвазии. Выживаемость пациен-

тов с подобным типом распространения опухоли была меньше, чем при его отсутствии. В дальнейшем было показано, что интрапанкреатическая внеопухолевая периневральная инвазия может иметь некоторое прогностическое значение в отношении развития карциноматоза брюшины после удаления опухоли 39.

Размер первичной опухоли не коррелирует с наличием или отсутствием периневральной инвазии. Исследователи [40] обнаружили инвазию в экстрапанкреатические нервные сплетения в 2 наблюдениях опухолей размером менее 2 см, другие авторы – в 2 из 7 41. Описано 2 наблюдения небольших ( $4 \times 2$  и  $2,6 \times 0,7$  мм) аденокарцином ПЖ, выявленных при аутопсии, с интрапанкреатической периневральной инвазией. Это может свидетельствовать о развитии периневральной инвазии на ранних стадиях канцерогенеза 42.

Широко известные результаты исследований J.L. Cameron и соавт. 43, которые не выявили связи между периневральной инвазией аденокарциномы ПЖ и выживаемостью в отдаленном периоде, могут быть связаны с отсутствием отдельного анализа интра- и экстрапанкреатической инвазии. Тем не менее медиана выживаемости 6 пациентов без признаков периневральной инвазии составила 43 мес в отличие от 12 мес у 75 больных с доказанным поражением нервов.

### ● Диагностика периневральной инвазии

Показано, что в предоперационном определении стадии РПЖ, в том числе в оценке инвазии в нервные сплетения, эффективно интрапортальное УЗИ (ИПУЗИ). В одном из исследований [45] ИПУЗИ проведено 64 больным, которым планировали выполнить ПДР. По мнению исследователей, наличие гипоехогенной зоны вокруг нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии является признаком периневрального распространения рака на 2-ю часть сплетения головки ПЖ. Результаты ИПУЗИ сравнивали с результатами планового гистологического исследования. Чувствительность ИПУЗИ составила 94%, специфичность – 98%, диагностическая точность – 97%. Сопутствующий хронический панкреатит или инвазия рака в 1-ю часть сплетения головки ПЖ без поражения 2-й части затрудняют диагностику.

Последующий анализ выживаемости показал, что инвазия в экстрапанкреатические нервные сплетения сопровождается крайне неблагоприятным прогнозом. Лишь у 5 из 18 пациентов с доказанной гистологически инвазией рака в экстрапанкреатические нервные сплетения удалось добиться радикальной (R0) операции, при этом ни один из 18 больных не прожил более 2 лет. Авторы выразили сомнение в целесообразности выполнения радикальной операции боль-

ным этой группы. Необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании частота инвазии в экстрапанкреатические сплетения (28%) была значительно меньше, чем в большинстве других работ.

Получены сведения о применении компьютерной томографии (КТ) для диагностики периневральной инвазии. Установлено, что при детальном анализе тонких срезов спиральная КТ с внутривенным контрастированием позволяет установить наличие инвазии опухоли во 2-ю часть сплетения головки ПЖ с точностью, превышающей 90% [46]. Оценивали два параметра: исчерченность/опухоловое поражение клетчатки вокруг нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии, а также стеноз или обструкцию первой тощекишечной ветви верхней брыжеечной вены. При изолированном применении первого критерия получено два ложноположительных результата, обусловленных хроническим воспалением в крючковидном отростке ПЖ. Отсутствие стеноза первой тощекишечной ветви верхней брыжеечной вены позволило избежать ошибки в обоих наблюдениях.

Установлено, что КТ-признаком периневральной инвазии является наличие участков одинаковой плотности с опухолевой тканью, исходящих непосредственно из опухоли и продолжающихся по ходу внепанкреатических нервных сплетений [47]. С точки зрения авторов, применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с пероральным и внутривенным контрастированием и последующей объемной обработкой изображений (толщина срезов 1,25 мм) позволяет с очень высокой точностью выявлять периневральную инвазию и ее распространенность при раке головки ПЖ.

Существует сообщение об успешной предоперационной диагностике и уточнении протяженности инвазии рака кожи по ходу ветвей лицевого нерва с помощью высокопольной (3 Тл) магнитно-резонансной томографии (МРТ) [48]. Возможно, применение высокопольной МРТ при РПЖ позволит получить дополнительную информацию о поражении экстрапанкреатических нервных сплетений.

Предложен способ интраоперационного выявления периневральной инвазии в крае резекции ПЖ с помощью антител к цитокератину 19 (СК19), меченых пероксидазой. У 4 больных с положительным результатом исследования выживаемость оказалась значительно хуже, чем у пациентов с отрицательным результатом этого исследования. Один микрометастаз в нервное сплетение, не найденный при окрашивании на СК19 и гистологическом исследовании, был выявлен при исследовании на мутации в гене K-RAS [49].

Коллективом авторов [50] проведено изучение инвазии в верхнее брыжеечное сплетение;

выявляли мутации в 12-м кодоне гена K-RAS, характерные для аденокарциномы ПЖ. Этот надежный метод позволил установить, что поражение левой половины верхнего брыжеечного сплетения маловероятно при отсутствии поражения его правой половины, в том числе при местно-распространенных опухолях.

### ● Заключение

Периневральная инвазия — характерный механизм распространения РПЖ. Обильная иннервация ПЖ приводит к тому, что при развитии в ее ткани опухоли в подавляющем большинстве наблюдений вовлекаются интрапанкреатические нервные стволы. В то же время наличие экстрапанкреатического периневрального роста опухоли, по-видимому, является одним из независимых факторов, значительно ухудшающих выживаемость больных аденокарциномой ПЖ в отдаленном периоде.

Наличие экстрапанкреатического периневрального распространения опухоли следует учитывать на этапе диагностики, при определении тактики лечения и планировании комбинированной терапии. Выявление этого фактора до оперативного вмешательства позволит обосновать отказ от попытки радикальной операции. Интраоперационная диагностика периневральной инвазии, например, с помощью ИПУЗИ может оказать влияние на объем вмешательства или обусловить необходимость интраоперационного облучения. Схема адьювантной терапии может зависеть в том числе от наличия этого фактора по результатам гистологического исследования.

Возможно, внедрение специализированных детальных протоколов гистологического исследования панкреатодуоденального комплекса [51, 52], наряду с разработкой более радикальных вариантов операций, таких как “бесконтактная” ПДР [53] или удаление панкреатодуоденального комплекса “от верхней брыжеечной артерии” [54], позволит получить больше сведений о значении экстрапанкреатической периневральной инвазии. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов развития рассмотренного феномена и накопление сведений о его прогностической значимости.

### ● Список литературы

1. *Marchesi F., Piemonti L., Mantovani A., Allavena P.* Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis // *Cytokin. Growth Fact. Rev.* 2010. V. 21. P. 77–82.
2. *Haddad R.I., Shin D.M.* Recent advances in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 1143–1154.
3. *Ayala G.E., Dai H., Powell M. et al.* Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2008. V. 14. P. 7593–7603.

4. Tanaka A., Matsumura E., Yosikawa H. et al. An evaluation of neural invasion in esophageal cancer // *Surg. Today*. 1998. V. 28. P. 873–878.
5. Tianhang L., Guoen F., Jianwei B., Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* 2008. V. 12. P. 1263–1267.
6. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Подмаренкова Л.Ф. и др. Нерво-сохраняющие операции в хирургии рака прямой кишки // *Хирургия*. 2005. №8. С. 54–62.
7. Shirai K., Ebata T., Oda K. Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma // *W. J. Surg.* 2008. V. 32. P. 2395–2402.
8. Егоров В.И., Мелехина О.В., Вишневский В.А., Шевченко Т.А. Отдаленные результаты и прогноз протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции // *Анн. хир. гепатол.* 2010. Т. 15. №1. С. 62.
9. Расулов Р.И., Пленкин С.М., Москвина Н.А., Манькова Т.Л. Периампулярный рак: лечебная тактика и объем оперативного пособия // *Анн. хир. гепатол.* — 2008. Т. 13. №4. С. 37–47.
10. Liu B., Lu K.Y. Neural invasion in pancreatic carcinoma // *HPBD Int.* 2002. V. 1. P. 469–476.
11. Drapiewski J.R. Carcinoma of the pancreas: A study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance // *Am. J. Clin. Pathol.* 1944. V. 14. P. 549–555.
12. Nagayo T., Murakami N., Matuoka Y. Local neural invasion of carcinoma of the gallbladder, the bile duct and the pancreas // *Clin. Cancer.* 1976. V. 22. P. 1406–1409.
13. Matsuda M., Nimura Y. Perineural invasion of carcinoma of the head of the pancreas // *Jpn. J. Surg.* 1983. V. 84. P. 719–28.
14. Nagakawa T., Kurachi M., Konishi K., Miyazaki I. Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma // *Jpn. J. Surg.* 1982. V. 12. P. 229–233.
15. Japan Pancreas Society. The general rules of clinical and pathological management for carcinoma of the pancreas. Tokyo: Kanehara Pub. Comp. 1986. P. 35–37.
16. Bockman D.E. Nerves in the pancreas: what are they for? // *Am. J. Surg.* 2007. V. 194. P. 61–64.
17. Kirchgesser A.L., Gershon M.D. Innervation of the pancreas by neurons in the gut // *J. Neurosci.* 1990. V. 10. P. 1626–1642.
18. Nagakawa T., Mori K., Kayahara M. et al. Three-dimensional studies on the structure of the tissue surrounding the superior mesenteric artery // *Int. J. Pancreatol.* 1994. V. 15. P. 129–188.
19. Yoshioka H., Wakabayashi T. Pancreatic nerve plexus // *Operation*. 1957. V. 11. P. 849–857.
20. Yi S.Q., Miwa K., Ohta T. et al. Innervation of the pancreas from the perspective of perineural invasion of pancreatic cancer // *Pancreas*. 2003. V. 27. P. 225–229.
21. Kayahara M., Nakagawara H., Kitagawa H., Ohta T. The nature of neural invasion by pancreatic cancer // *Pancreas*. 2007. V. 35. P. 218–223.
22. Hirai I., Kimura W., Ozawa K. et al. Perineural invasion in pancreatic cancer // *Pancreas*. 2002. V. 24. P. 15–25.
23. Makino I., Kitagawa H., Ohta T. et al. Nerve plexus invasion in pancreatic cancer: spread patterns on histopathologic and embryological analyses // *Pancreas*. 2008. V. 37. P. 358–365.
24. Kitagawa H., Ohta T., Makino I., et al. Carcinoma of the ventral and dorsal pancreas exhibit different patterns of lymphatic spread // *Front Biosci.* 2008. V. 13. P. 2728–2735.
25. Pour P.M., Egami H., Takiyama Y. Patterns of growth and metastases of induced pancreatic cancer in relation to the prognosis and its clinical implications // *Gastroenterology*. 1991. V. 100. P. 529–36.
26. Ceyhan G.O., Demir I.E., Altintas B. et al. Neural invasion in pancreatic cancer: a mutual tropism between neurons and cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 374. P. 442–447.
27. Dai H., Li R., Wheeler T., et al. Enhanced survival in perineural invasion of pancreatic cancer: an in vitro approach // *Hum. Pathol.* 2007. V. 38. P. 299–307.
28. Zhu Z., Friess H., diMola F.F. et al. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. V. 17. P. 2419–2428.
29. Okada Y., Takeyama H., Sato M. et al. Experimental implication of celiac ganglionotropic invasion of pancreatic cancer cells bearing c-ret proto-oncogen with reference to glial-cell-line-derived neurotrophic factor (GDNF) // *Int. J. Cancer*. 1999. V. 81. P. 67–73.
30. Ben Q.W., Wang J.C., Liu J. et al. Positive expression of L1-CAM is associated with perineural invasion and poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. V. 17. P. 2213–2221.
31. Bockman D.E., Buchler M., Beger H.G. Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage // *Gastroenterol.* 1994. V. 107. P. 219–230.
32. Swanson B.J., McDermott K.M., Singh P.K. et al. MUC1 is a counter-receptor for myelin-associated glycoprotein (Siglec-4a) and their interaction contributes to adhesion in pancreatic cancer perineural invasion // *Cancer Res.* 2007. V. 67. P. 10222–10229.
33. Koide N., Yamada T., Shibata R. et al. Establishment of perineural invasion models and analysis of gene expression revealed an invariant chain (CD74) as a possible molecule involved in perineural invasion in pancreatic cancer // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. P. 2419–2426.
34. Nagakawa T., Mori K., Nakano T. et al. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract // *Br. J. Surg.* 1993. V. 80. P. 619–621.
35. Ozaki H., Hiraoka T., Mizumoto R. et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection // *Jpn. J. Surg.* 1999. V. 29. P. 16–22.
36. Nakao A., Harada A., Nonami T. et al. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer // *Pancreas*. 1996. V. 12. P. 357–361.
37. Mitsunaga S., Hasebe T., Kinoshita T. et al. Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact // *Am. J. Surg. Pathol.* 2007. V. 31. P. 1636–1644.
38. Takahashi T., Ishikura H., Motohara T. et al. H. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas // *J. Surg. Oncol.* 1997. V. 65. P. 164–170.
39. Takahashi T., Hasebe T., Oda T. et al. Extra-tumour perineural invasion predicts postoperative development of peritoneal dissemination in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Anticancer Res.* 2001. V. 21(2B). P. 1407–1412.
40. Nagakawa T., Kayahara M., Ueno K. et al. A clinicopathological study on neural invasion in cancer of the pancreatic head // *Cancer*. 1992. V. 69. P. 930–935.
41. Takahashi T., Ishikura H., Motohara T. et al. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas // *J. Surg. Oncol.* 1997. V. 65. P. 164–170.
42. Kimura W., Morikane K., Esaki Y. et al. Histologic and biologic patterns of microscopic pancreatic ductal adenocarcinomas

- detected incidentally at autopsy // *Cancer*. 1998. V. 82. P. 1839–1849.
43. *Cameron J.L., Crist D.W., Sitzmann J.V. et al.* Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Am. J. Surg.* 1991. V. 161. P. 120–124.
44. *Лядов В.К., Лёр Й.М., Андрен-Сандберг О.* Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2010.
45. *Tezel E., Kaneko T., Sugimoto H. et al.* Clinical significance of intraportal endovascular ultrasonography for the diagnosis of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreatic carcinoma // *Pancreatol.* 2004. V. 4. P. 76–81.
46. *Tian H., Mori H., Matsumoto S. et al.* Extrapancratic neural plexus invasion by carcinomas of the pancreatic head region: evaluation using thin-section helical CT // *Radiat. Med.* 2007. V. 25. P. 141–147.
47. *Deshmukh S.D., Willmann J.K., Jeffrey R.B.* Pathways of extrapancreatic perineural invasion by pancreatic adenocarcinoma: evaluation with 3D volume-rendered MDCT imaging // *A. J. R.* 2010. V. 194. P. 668–674.
48. *Penn R., Abemayor E., Nabili V. et al.* Perineural invasion detected by high-field 3.0-T magnetic resonance imaging // *Am. J. Otolaryngol.* 2009. Aug 25. [Epub ahead of print].
49. *Suwa H., Hosotani R., Kogire M. et al.* Detection of extrapancreatic nerve plexus invasion of pancreatic adenocarcinoma. Cytokeratin 19 staining and K-ras mutation // *Int. J. Pancreatol.* 1999. V. 26. P. 155–162.
50. *Ohigashi H., Ishikawa O., Sasaki Y. et al.* K-ras point mutation in the nerve plexuses around the superior mesenteric artery in respectable adenocarcinoma of the pancreatic head // *Arch. Surg.* 2000. V. 135. P. 1450–1455.
51. *Verbeke C.S., Leitch D., Menon K.V. et al.* Redefining the R1 resection in pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* 2006. V. 93. P. 1232–1237.
52. *Esposito I., Kleeff J., Bergmann F. et al.* Most pancreatic cancer resections are R1 resections // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. V. 15. P. 1651–1660.
53. *Hirota M., Kanemitsu K., Chikamoto A. et al.* Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique // *Am. J. Surg.* 2010. V. 199. P. E65–68.
54. *Weitz J., Rahbari N., Koch M., Buchler M.W.* The "artery first" approach for resection of pancreatic head cancer // *J. Am. Coll. Surg.* 2010. V. 210. P. e1–4.

## Подписка

### на научно-практический журнал "МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ"

на 2011 год **Выходит 6 раз в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге **Роспечати**

для частных лиц: на год – 1380 рублей (индекс 47934), на полгода – 690 рублей (индекс 71687);  
для организаций: на год – 2220 рублей (индекс 47935), на полгода – 1110 рублей (индекс 71688).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

**Контакты  
по вопросам подписки  
и приобретения**

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: [info@vidar.ru](mailto:info@vidar.ru) <http://www.vidar.ru>  
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.  
Для посетителей: Москва, ул. А.Солженицына, д.27, территория Госниисинтезбелок  
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.