УДК 616.37-006.6-07:612.017.1

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ АНТИГЕН CA19-9 В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КОМЛЕВА Е. О.
Врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории

Резюме. *В данной статье затронута актуальная проблема абдоминальной хирургии — рак поджелудочной железы (РПЖ), распознание которого на ранней (операбельной) стадии заболевания неизменно затруднено. В этой связи диагностический алгоритм при подозрении на РПЖ должен наряду с инструментальными методами включать и лабораторные исследования.*

Карбоангидратный антиген CA19-9 общепризнанно рассматривается в качестве главного онкомаркера при РПЖ. Степень повышения уровня CA19-9 является диагностическим критерием выраженности тяжести заболевания в ПЖ, которую необходимо выяснить в ходе предоперационной диагностики. Стадирование РПЖ предопределяет тактику лечения и прогноз.

Мониторинг уровня CA19-9 позволяет оценивать эффективность проводимой лекарственной и/или лучевой терапии, а также проводить диагностику развития биохимического рецидива РПЖ и/или метастазов первичной опухоли более чем за 3–6 месяцев до появления клинической симптоматики.

Снижение уровня CA19-9 до референсного значения, определяемое через месяц после удаления опухоли ПЖ, подтверждает необходимую радикальность выполненного хирургического вмешательства.

Ключевой предпосылкой использования CA19-9 в диагностических целях является надежность получаемых лабораторных результатов.

Ключевые слова: *CA19-9, рак поджелудочной железы, диагностика рака поджелудочной железы, онкомаркер, рак.*

TUMOR-ASSOCIATED ANTIGEN CA19-9 IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER

E. O. KOMLEVA
A Clinical Laboratory Diagnostics Physician of Higher Category

Summary. *This article touches upon the actual problem of abdominal surgery — pancreatic cancer (PCa), recognition of which on early (operable) stage of the disease is always difficult. In this regard, the diagnostic algorithm for suspected pancreatic cancer should include laboratory tests, along with instrumental methods.*

Carbonic anhydrase antigen CA19-9 is admittedly regarded as the premier tumor marker in pancreatic cancer. Degree of CA19-9 level increase is a diagnostic criterion for severity of disease that is necessary to clarify in the preoperative diagnostics. Staging of pancreatic cancer determines treatment strategy and prognosis.

Monitoring the level of CA19-9 allows to evaluate the effectiveness of the drug and / or radiation therapy. Also it allows to diagnose development of biochemical recurrence of pancreatic cancer and / or metastasis of the primary tumor more than 3–6 months before the onset of clinical symptoms.

Reduction of CA19-9 to reference values determined one month after removal of the tumor of pancreatic cancer confirms the need for radical surgery performed.

Key prerequisite for the use of CA19-9 for diagnostic purposes is the reliability of the laboratory results.

Key words: *CA19-9, pancreatic cancer, pancreatic cancer diagnosis, tumor marker, cancer.*

Данные для корреспонденции
Комлева Елена Олеговна, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории
192148, а/я 44, ООО «Алкор Био», тел./факс: (812) 677-21-65, факс: (812) 677-21-65
e-mail: comleva.len@yandex.ru

Опухоли поджелудочной железы (ПЖ) отличает выраженное разнообразие, которое требует их классификации [1]:

- доброкачественные опухоли (аденома, цистаденома);
- злокачественные опухоли (рак);
- опухоли из островковых клеток ПЖ (нейроэндокринные — АПУДомы), которые могут быть доброкачественными и злокачественными.

Наиболее часто встречающейся опухолью ПЖ является рак (РПЖ) — протоковая аденокарцинома (ПАК). Морфологическим фоном развития ПАК ПЖ являются диспластические изменения в системе протоков железы, охарактеризованные как панкреатическая внутриэпителиальная неоплазия и хронический панкреатит.

В силу исключительной злокачественности (соотношение показателей смертности и выживаемости составляет 0,99) и ряда других причин РПЖ представляет собой актуальную проблему абдоминальной хирургии. Согласно данным официальной статистики, РПЖ традиционно входит в число первых десяти наиболее распространенных опухолей человека. В Российской Федерации и Санкт-Петербурге эта опухоль экзокринной части ПЖ диагностируется в 8,6 и 14,8 случаев на 100 тысяч человек населения соответственно. Приведенные показатели характеризуют уровень заболеваемости РПЖ как постоянно растущий (на 30% в течение последних 30 лет) и занимающий третье место в структуре злокачественной патологии органов желудочно-кишечного тракта [1, 2].

К сожалению, на момент формулирования окончательного диагноза почти у 50% больных с РПЖ констатируют наличие инвазии опухоли за пределы границ ПЖ. Более того, 1/3 больных свойственны также отдаленные (гемато-, лимфогенные) метастатические поражения ряда органов и тканей [1]. Между тем, они в 90% случаев предопределяют летальный исход любых онкологических заболеваний. Так, 5-летняя выживаемость пациентов с четвертой стадией РПЖ не превышает 2% [3].

Причинно-следственные связи продолжают оставаться для РПЖ не до конца изученными. Современная панкреотология большое внимание уделяет в этом плане концепции факторов риска (ФР) [4, 5, 6]. Комплекс максимально значимых ФР развития РПЖ принято разделять на управляемые и неуправляемые. В качестве неуправляемых рассматривают следующие ФР:

- возраст;
- пол;
- генетические нарушения;
- наследственная предрасположенность.

С общебиологических позиций необходимо признать закономерным, что уровень заболеваемости РПЖ взрослого населения положительно коррелирует с возрастом (максимальные показатели регистрируются в диапазоне 60–70 лет, тогда как до 45 лет РПЖ встречается редко). При этом мужчины болеют РПЖ в 1,5 раза чаще женщин.

РПЖ, как правило, развивается спорадически, то есть в отсутствии семейного отягощения по данной нозологии. Вместе с тем, известен ряд генов (онкоген K-ras, классические антионкогены или супрессоры опухолевого роста p16, p53), мутации которых ответственны за инициацию канцерогенеза. Роль в его механизме других 13 генов, которые также в данном случае контролируют опухолевый рост, выявляется с меньшим постоянством [3].

Объективно документирован факт выраженного (до 10%) повышения заболеваемости РПЖ среди пациентов, которые имели ближайших (кровных) родственников с аналогичным диагнозом. Семейная история развития опухоли убедительно аргументирует наследственно-генетическую теорию происхождения РПЖ.

Переходя к рассмотрению управляемых ФР развития РПЖ, отметим их превалирование в количественном аспекте над неуправляемыми:

- Острый и хронический панкреатит (ХП). Данные заболевания сейчас общепризнанно рассматривают как две фазы единого патологического процесса (воспалительно-деструктивного синдрома в ткани ПЖ). Косвенным подтверждением правомерности указанной точки зрения является факт пятикратного повышения риска развития РПЖ для больных с 20-летним анамнезом ХП [4, 7];
- Заболевания желчевыделительной системы, главным образом, желчнокаменная болезнь и хронический холецистит. Данная патология, учитывая анатомо-физиологическую взаимосвязь, которая объективно существует между ПЖ и желчным пузырем, способна часто осложняться ХП. Терминальная стадия последнего представляет собой РПЖ;
- Сахарный диабет (СД). Морфологическая основа типового нарушения эндокринной функции ПЖ представлена гиперплазией эпителия панкреатических протоков, которая склонна к малигнизации. Риск развития РПЖ для больных СД значительно (в 2–7 раз) возрастает. При этом СД регистрируется у 15% пациентов, которые страдают РПЖ. Опухоль часто манифестирует именно как диагностированный впервые СД;
- Опухоли эндокринной части ПЖ (инсулинома, гастринома, глюкагонома, карциноиды, випома, соматостатинома). Злокачественность клинического течения этой группы опухолей имеет выраженные колебания (20–90%);
- Хроническая интоксикация алкоголем. Совместно с курением сигарет относится к ведущим факторам, которые способны провоцировать раз-

витие ХП. Данный диагноз — результат 90% случаев ежедневного, на протяжении 10 лет, приема 150–200 мл этанола [7]. Доза указана в пересчете на абсолютный этиловый спирт;

- Табакокурение. Никотинизм в 2–5 раз увеличивает риск развития РПЖ по сравнению с остальной популяцией. Приведенные оценки носят достаточно усредненный характер. Необходимо учитывать количество ежедневно выкуриваемых сигарет, длительность стажа аутоагрессии, общую резистентность организма, а также генетически детерминированную его чувствительность к вредным компонентам табачного дыма;
- Нарушение концепции сбалансированного питания. Эпидемиологические исследования позволяют выявить наличие корреляции уровня заболеваемости РПЖ с гиперкалорийностью рациона (на этом основании ряд авторов квалифицируют ожирение как один из ФР развития РПЖ), повышением квоты жиров животного происхождения (мясо и продукты его переработки), на фоне дефицита биоантиоксидантов и пищевых волокон [4]. Сведения о канцерогенном значении кофе противоречивы. Одновременно с признанием роли чрезмерного употребления напитка (>3 чашек / в день) в развитии РПЖ [1] имеются данные, которые отрицают подобный эффект [5];
- Побочное действие лекарственных средств. Насчитывается >85 препаратов (сульфаниламиды, тетрациклины, глюкокортикоиды, тиазидные диуретики, противоопухолевые, противосудорожные, эстрогены и другие), которые потенциально способны индуцировать токсический панкреатит [7];
- Воздействие профессиональных и бытовых химических канцерогенов. Принято считать, что развитию РПЖ способствует контакт с пестицидами, нефтепродуктами, нитратами и нитритами, нитрозаминами и некоторыми другими вредными веществами. Согласно имеющимся оценкам, условия производства могут увеличивать риск развития РПЖ на 26% [8];
- Другие управляемые ФР развития РПЖ: киста и травма ПЖ, состояния после холецистэктомии, резекции желудка, тонзилэктомии, глистные инвазии (описторхоз, эхинококкоз).

Распознание РПЖ на ранней, то есть операбельной стадии заболевания неизменно затруднено. В этой связи диагностический алгоритм при подозрении на РПЖ должен наряду с инструментальными методами включать лабораторные исследования, в частности, определение уровня онкомаркеров (ОМ) в сыворотке крови [1].

Карбоангидратный антиген CA19-9 общепризнанно рассматривается в качестве главного ОМ выбора при РПЖ [6, 9, 10, 11, 12].

Данный ОМ относится к антигенам, которые ассоциированы с мембранами опухолевых клеток, и представлен муцином с молекулярной массой 10 кДА. Муцины — гликопротеины, содержащие преимущественно О-связанные олигосахариды, секретируемые эпителием слизистых оболочек бронхиальных желез, желудка, поджелудочной железы и желчного пузыря.

Референсное значение концентрации CA19-9 в сыворотке крови взрослого здорового человека 0–37 Ед/мл. Биологический период полураспада молекулы ОМ 5 дней. Выводится из организма с желчью.

Диагностическая чувствительность и специфичность теста — 70–87% [9]. Недостаточно высокая чувствительность теста минимизирует перспективность его использования в целях доклинической диагностики РПЖ и особенно скрининга.

Отсутствие необходимой специфичности ОМ вызвано наличием достаточно широкого круга заболеваний, которые ассоциируются с увеличением его уровня [14]:

- злокачественные опухоли непанкреатической локализации — гепато- и холангиогенная карцинома, рак внепеченочных желчных путей, желудка, легких, матки, молочной железы, толстого кишечника, яичников (особенно рак муцинозного типа);
- панкреатит (острый и хронический);
- заболевания печени и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, органов кровообращения, почек и эндокринной системы;
- острые и хронические заболевания бронхо-легочной сист*емы*.

Показано, что при РПЖ уровень CA19-9 коррелирует со стадией опухолевого процесса (табл. 1) [14]. Сверхвысокие концентрации ОМ соответствуют неоперабельному РПЖ: только 5% больных с уровнем CA19-9 > 1000 Ед/мл может быть проведено хирургическое лечение.

Из данных таблицы 1 очевидно, что степень повышения уровня ОМ является диагностическим критерием выраженности тяжести заболевания в ПЖ, которую необходимо выяснять в ходе предоперационной диагностики. Стадирование РПЖ предопределяет тактику лечения и прогноз. Необходимо подчеркнуть следующее обстоятельство. Частота выявления антигена при РПЖ всегда ниже 100%. Эта закономерность связана с тем, что 7–10% представителей популяции не синтезирует данный ОМ.

Антигенную детерминанту CA19-9 и группы крови Льюис Le (a-/b-) кодирует один ген. Соответственно, даже при РПЖ значительных размеров в указанной группе больных будет регистрироваться низкая экспрессия CA19-9. После проведения радикальной операции (панкреатодуоденальной резекции) больных РПЖ необходимо наблюдать в динамике [4].

Мониторинг уровня CA19-9 позволяет своевременно выявить биохимический рецидив заболевания, что

Таблица 1. Уровень CA19-9 при различных стадиях РПЖ

Стадия заболевания	Количество больных	CA19-9 (Ед/мл), M ± m
1	5	19,2 ± 5,9
2	17	204,0 ± 7,7
3	29	225,3 ± 47,2
4А	76	601,6 ± 104,0
4Б	56	1313 ± 161,3

Примечание. Показатели вариации: M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего.

обеспечивает возможность назначения адекватной лучевой и/или химиолучевой терапии.

Снижение уровня ОМ до референсного значения, определяемое через месяц после удаления опухоли ПЖ, подтверждает необходимую радикальность выполненного хирургического вмешательства, в то время как рост уровня CA19-9, регистрируемый в динамике (биохимический рецидив), свидетельствует о высоком риске прогрессирования опухолевого процесса.

Итак, проведение тестирования ОМ целесообразно в следующих клинико-диагностических ситуациях [6, 14, 15]:

- дифференциальная диагностика РПЖ и неопухолевых заболеваний ПЖ;
- выработка прогноза течения заболевания;
- контроль хирургического лечения РПЖ для оценки достаточности объема операционного вмешательства;
- мониторинг эффективности проводимой лекарственной (включая гормоно-, химиотерапию, таргетные препараты) и/или лучевой терапии;
- диагностика развития биохимического рецидива РПЖ и/или метастазов первичной опухоли более чем за 3–6 месяцев до появления клинической симптоматики.

В современных условиях для количественного определения антигена CA19-9 используют следующие методы:

- иммуноферментный (ИФА);
- электрохемилюминесцентный (ЭХЛА);
- молекулярно-генетический (МГА).

Обоснованная точность и правильность результатов тестирования ОМ могут быть достигнуты путем максимального учета комплекса факторов, которые потенциально присутствуют на каждом этапе лабораторного исследования. В технологическом процессе определения ОМ выделяют три выполняемых последовательно этапа: преаналитический, аналитический и постаналитический.

Преаналитический этап (требования к пробе):

- сыворотки крови, которые имеют визуально определяемые признаки иктеричности, гемолиза и липодемии, не подлежат дальнейшему исследованию;
- центрифугирование (получение сыворотки крови) должно проводиться не позднее 1 часа после доставки пробы в клинико-диагностическую лабораторию (КДЛ);
- предельные сроки хранения сыворотки, в зависимости от температурного фактора, составляют 24 часа (+4 °С) или 6 месяцев (–20 °С);
- повторение циклов замораживание/оттаивание аликвотированных сывороток не допускается;
- контаминация пробы должна быть исключена.

Аналитический этап. Количественное определение сывороточного CA19-9 проводят методом ИФА, где принцип детекции основан на избирательном связывании антигена специфическими антителами. Особо позитивной оценке заслуживает вариант, связанный с использованием комплекса стрептавидин-биотин. Данная технология нашла свое применение в российском наборе «ОнкоИФА-CA19-9» производства «Алкор Био» (Санкт-Петербург). В нем реализован двухстадийный «сэндвич»-вариант количественного иммуноферментного анализа. На планшет помещаются молекулы стрептавидина.

На первом этапе анализа в лунки добавляются калибровочные пробы, контрольная сыворотка, исследуемые образцы и конъюгат моноклональных антител с биотином. Биодоступность и высокое сродство стрептавидина к биотину обеспечивает специфическое связывание данных молекул с образованием комплекса стрептавидин-биотин-моноклонального антитела к CA19-9.

На втором этапе анализа после промывки планшета добавляются конъюгированные с пероксидазой антитела, специфичные к определенному эпитопу ОМ. Далее меченое ферментом антитело связывается с молекулами CA19-9, которые были иммобилизированы в процессе первой инкубации. После ее завершения промывают планшет, что приводит к реакции с раствором тетраметилбензидина (ТМБ), завершению (полной остановке) процесса с количественным учетом результата исследования.

Реализация данной схемы ИФА для определения ОМ, благодаря выраженной способности биотиновых молекул связываться со стрептавидином, позволяет значительно расширить диапазон определяемых концентраций (в наборе «Алкор Био» он составляет 0–500 Ед/мл). При этом так называемый хук-эффект высоких концентраций (обратно пропорциональная зависимость величины оптической плотности от концентрации) в наборе «ОнкоИФА-CA19-9» отсутствует. Указанные аналитические характеристики данной тест-системы позволяют без предварительного разведения обрабатывать значительные количества проб с высоким уровнем ОМ.

Все перечисленное выше создает возможность для эффективного использования данной тест-системы для контроля уровня CA19-9.

Надежность получаемых результатов является ключевой предпосылкой использования CA19-9 в диагностических целях. Условия обеспечения подобной надежности применительно к различным аналитам (ОМ) регламентирует ГОСТ Р 53022.2–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность)». Установленные данным стандартом требования к точности, правильности и воспроизводимости результатов анализа CA19-9 представлены в таблице 2.

Постаналитический этап. Лабораторный отчет, в дополнении к полученному результату анализа, должен содержать следующую информацию:

- метод тестирования уровня CA 19–9;
- референсные значения ОМ при данном варианте аналитической процедуры;
- чувствительность анализа;
- производитель тест-системы.

Больные РПЖ нуждаются в динамическом наблюдении. В этой связи увеличивается значение рациональной организации архивирования получаемых аналитических данных.

Здесь можно рекомендовать использовать лабораторный паспорт исследований уровня CA 19–9 (табл. 3 и 4).

Выводы:

1. Оптимальный вариант мониторинга уровня CA 19–9 предполагает его проведение в одной и той же КДЛ. Основу подобного подхода составляет аналитический метод, не отличающийся от использованного на старте лечебно-диагностического процесса. Интерпретация причин выявляемых изменений уровня ОМ нуждается в постоянном консультационном участии клиницистов.
2. Состав аналитических систем, применяемых в КДЛ достаточно разнообразен. Отсюда разброс результатов, получаемых при определении уровня CA19–9, когда они исследуются различными КДЛ. Решение этой проблемы может достигаться за счет использования качественных контрольных материалов отечественных разработчиков (например, панели «ПолиКМ-онко», при помощи которой оценивается правильность и воспроизводимость полученных результатов количественного анализа одиннадцати маркеров. Наряду с CA19–9 данный перечень включает следующие ОМ: АФП, РЭА, CA125, CA15–3, ПСА общий, ПСА свободный, ХГЧ, пролактин, тиреоглобулин, ферритин.

Таблица 2. Дифференцированные биологически обоснованные критерии точности определения антигена CA19-9 в сыворотке крови (извлечение из таблицы Б1 ГОСТ Р 53022.2-2008)

Целевые значения, %		Второй уровень – базовый			
		Предельно допустимые значения, %			
CV	B	CV_{10}	$\pm B_{10}$	CV_{20}	$\pm B_{20}$
12,25	24,04	20,09	31,64	16,78	29,41

Примечание:
CV – коэффициент аналитической вариации (характеристика воспроизводимости метода), рассчитываемый по результатам однократного анализа однородного материала в 10 (CV_{10} %) или 20 (CV_{20} %) аналитических сериях;
B – предельно допустимые значения смещения среднего арифметического результатов анализа в первых 10 ($\pm B_{10}$ %) или 20 ($\pm B_{20}$ %) аналитических сериях от установленных значений определяемых показателей.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ПАСПОРТ ИССЛЕДОВАНИЙ НА МАРКЕРЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Лечебное учреждение_____

2. Фамилия _____ Имя _____ Отчество_____ больного

3. Возраст _____ лет

4. Диагноз_____стадия I, II, III, IV (нужное подчеркнуть), гистологический тип опухоли _____

5. Проведенное лечение_____

Таблица 3. Динамика уровня онкомаркеров

Дата исследования	Название ОМ, уровни (Ед/мл)					
	CA19-9		РЭА		АФП	
	РВ	ЛВ	РВ	ЛВ	РВ	ЛВ

Условные обозначения:
ОМ — онкомаркер
РВ — референсная величина
ЛВ — лабораторная величина

Таблица 4. Лабораторный отчет о проведенных исследованиях

Название ОМ	Дата тестирования	Метод определения	Основное оборудование	Тест-система	Подпись врача КДЛ
CA19-9					
РЭА					
АФП					

3. Дальнейший прогресс в области молекулярной диагностики РПЖ логично ассоциировать с изысканиями, которые будут концентрироваться вокруг двух научно-прикладных проблем.

Первая сводится к сравнительному изучению различных вариантов применения CA19-9 в сочетании с другими онкофетальными антигенами (АФП, РЭА, CA242, CA50, CA72-4).Сочетанное использование CA19-9 и РЭА повышает диагностическую чувствительность теста до 87% (операбельные опухоли) и до 98% в случае наличия метастазов РПЖ [9].

Осуществляемая с помощью иммуногистохимических методов разработка очередной из формулированных проблем должна максимально способствовать адекватному пониманию диагностической значимости муцинов при РПЖ.

Литература

1. Избранные лекции по факультетской хирургии: учебное пособие/ред. В. В. Левановичи, Н. Ю. Коханенко. СПБ.: Изд-во Н-Л, 2011. 464 с.
2. Клиническая онкология: учебное пособие/ Под ред. П. Г. Брюсова, П. Н. Зубарев. СПБ.: СпецЛит, 2012. 455 с.
3. *Чубенко В. А.* Индивидуализация лечения опухолей желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. 2013; 14 (4) : 216–222.
4. *Маев И. В.* Рак поджелудочной железы // Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 551–573.
5. Онкология. Под ред. Д. Касчиато / Пер. с англ. М.: Практика, 2008. 1039 с.
6. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с.
7. *Маколкин В. И.* Внутренние болезни: учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 786 с.
8. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. И.В.Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 768 с.
9. *Алексеева М. Л., Гусарова Е. В., Муллабаева С. М., Панкратова Т. С.* Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2005; 11 (3) : 65–79.
10. *Матинян О. И.* Опухолеассоциированный антиген СА19-9 в дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы. Автореф. дисс… канд. мед. наук . М., 1990. 18 с.
11. *Сергеева Н. С., Маршутина Н. В.* Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. // Практическая онкология. 2011; 12 (4) : 147–154.
12. *Скворцов С. В.* Значение опухолеассоциированных антигенов (СА 19–9, раково-эмбрионального антигена, альфа-фетопротеина) в диагностике и прогнозировании течения рака поджелудочной железы. Автореф. дисс. канд.мед. наук — М. 1994. — 21 с.
13. *Скворцов С. В., Кушлинский Н. Е., Кадагидзе З. Г., Касумов Ч. М.* СА19-9, раково-эмбриональный антиген и альфа-фетопротеин в сыворотке крови неонкологических больных и их клиническое значение // Бюл. экспер. биол. 1997; 123 (5) : 566–569.
14. *Коханенко Н. Ю.* Клиника, диагностика, хирургическое и комплексное лечение рака поджелудочной железы. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб., 2001. 39 с.
15. *Лядов В. К., Лер Й-М., Андрен- Сандберг О.* Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы. М: Д «Медпрактика-М», 2010. 148 с.