

НЕОАДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОТОКОВОГО РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

¹ *Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования
(Иркутск, Россия)*

² *Областной
онкологический диспансер
(Иркутск, Россия)*

³ *Иркутский
государственный
медицинский университет
(Иркутск, Россия)*

Р.И. Расулов¹, М.В. Земко², И.В. Ушакова², Г.И. Сонголов³

DUCTAL CANCER OF PANCREATIC HEAD NEOADJUVANT TREATMENT:
CLOSE AND END RESULTS

Р.И. Расулов¹

*Доктор медицинских наук, профессор, кафедра онкологии филиала,
664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, 32.
E-mail: gava2010@yandex.ru.
SPIN-код: 3520-6049. Author ID: 419107.*

М.В. Земко²

*Старший ординатор отделения радиологии,
Областной онкологический диспансер;
664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32.*

И.В. Ушакова²

*Кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.*

Г.И. Сонголов³

*Кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии,
Иркутский государственный медицинский университет;
664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
SPIN-код: 4008-8488. Author ID: 627786.*

R.I. Rasulov¹

*Doctor of Medicine, Professor,
Department of Oncology,
Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
664035, Russia, Irkutsk, Froonze str, 32.
E-mail: gava2010@yandex.ru.
SPIN-code: 3520-6049. Author ID: 419107.*

M.V. Zemko²

*Senior Resident of Department of Radiology,
Irkutsk Regional Oncological Hospital;
664035, Russia, Irkutsk, Froonze str, 32.*

I.V. Ushakova²

*Candidate of Medicine,
Deputy Chief Doctor in organizational and methodological work.*

G.I. Songolov³

*Candidate of Medicine, Associate Professor,
Operative Surgery and Topographic Anatomy Department,
Irkutsk State Medical University;
664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1.
SPIN-code: 4008-8488. Author ID: 627786.*

Цель работы: изучить возможности неoadъювантной терапии в радикальной схеме лечения резектабельного рака головки поджелудочной железы (ПЖ).

Материал и методы. За период 2006–2016 годов пролечено 216 пациентов протоковым раком головки ПЖ. В 45 наблюдениях проведено неoadъювантное лечение, в 101 – адъювантное лечение, в 70 – симптоматические операции.

Результаты. При химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстной артерии (ХЭЖДА) в 11 (18,3%) наблюдениях возникли осложнения; купированы на фоне консервативной терапии в течение 2–5 суток. На этапе лучевой терапии (ЛТ) в 14 (23,3%) наблюдениях возникли лучевые повреждения; эритема купирована в течение 4–10 дней, лейкопения – через сутки после завершения ЛТ. Отдаленная выживаемость с неоперабельным опухолевым процессом, где проведены ХЭЖДА и ЛТ составила: 1-летняя – 53,9%, 2-летняя – 10,7%, средняя продолжительность жизни – $8,9 \pm 1,58$ мес. Послеоперационные осложнения и летальность при неoadъювантном лечении соответственно составили 40% и 2,2%. Отдаленная выживаемость при неoadъювантном и адъювантном лечении пациентов с резектабельным опухолевым процессом соответственно составила: 1-летняя – 63,0% и 51,8% ($p=0,1$), 2-летняя – 35,2% и 19,8% ($p=0,02$), 3-летняя – 25,2% и 14,4% ($p=0,05$), 4-летняя – 11,9% и 7,9% ($p=0,3$), 5-летняя – 8,9% и 5,2% ($p=0,2$), средняя продолжительность жизни – $27,8 \pm 4,27$ и $15,5 \pm 1,65$ ($p=0,03$) мес.

Заключение. На предоперационном этапе возникли осложнения и лучевые повреждения, которые купированы консервативными мероприятиями и не увеличили продолжительности данного этапа. ХЭЖДА и ЛТ значимо улучшили отдаленную выживаемость пациентов с неоперабельным опухолевым процессом. ХЭЖДА и ЛТ не изменили характер и не увеличили частоту послеоперационных осложнений, не увеличили частоту летальных исходов. Комбинированное лечение при резектабельном раке головки ПЖ значимо улучшило отдаленную выживаемость в наблюдениях с метастатическим поражением регионарных и юкстарегинарных лимфоузлов.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы, неoadъювантное лечение, химиоэмболизация желудочно-двенадцатиперстной артерии, лучевая терапия.

Aim: study the possibility of neoadjuvant therapy in radical therapeutic regimen of resectable pancreatic head cancer.

Material and methods. 216 patients with ductal cancer of pancreatic head have been treated over the years of 2006–2016. Neoadjuvant treatment was applied in 45 cases, adjuvant treatment – in 101 cases, symptomatic operations – in 70 cases.

Results. Over gastroduodenal artery chemoembolization 11 (18,3%) assessments had complications; they were cut short in the course of conservative treatment in 2–5 days. At the stage of radiation therapy 14 (23,3%) assessments caused radiation injuries; erythema was cut short in 4–10 days, leukopenia – in one day after radiation therapy termination. Remote survival rate with inoperable neoplastic process where gastroduodenal artery chemoembolization and radiation therapy were applied, was: 1 year – 53,9%, 2 years – 10,7%, average-expectancy life – $8,9 \pm 1,58$ months. Postoperative complications and mortality while neoadjuvant treatment were 40% and 2,2% respectively. Remote survival rate while neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with resectable neoplastic process was respectively: 1 year – 63,0% and 51,8% ($p=0,1$), 2 years – 35,2% and 19,8% ($p=0,02$), 3 years – 25,2% and 14,4% ($p=0,05$), 4 years – 11,9% and 7,9% ($p=0,3$), 5 years – 8,9% and 5,2% ($p=0,2$), average-expectancy life – $27,8 \pm 4,27$ and $15,5 \pm 1,65$ ($p=0,03$) months.

Conclusion. At pre-operational stage there were some complications and radiation injuries that had been cut short with conservative actions and didn't extend the duration of this period. Gastroduodenal artery chemoembolization and radiation therapy improved considerably remote survival rate of patients with inoperable neoplastic process. Gastroduodenal artery chemoembolization and radiation therapy didn't change the character and didn't increase post-operation morbidity and mortality. Resectable pancreatic head cancer combination therapy improved considerably remote survival rate in cases with metastatic lesions of regional and uxtaregional lymph nodes.

Keywords: pancreatic head cancer, neoadjuvant treatment, gastroduodenal artery chemoembolization, radiation therapy.

Введение

Основным методом специализированного лечения рака головки поджелудочной железы (ПЖ) является хирургический. Однако в связи с распространенностью опухолевого процесса радикальность большинства операций носит условный характер. В исследованиях ряда авторов показано, что при раке головки ПЖ метастатическое поражение лимфатических узлов составляет 60–80% [1, 2]. Согласно клиническим и морфологическим данным, сочетание местно-распространенного опухолевого процесса с метастатическим поражением лимфатических узлов встречается до 75% наблюдений [3, 4]. Как результат, неудовлетворительные показатели отдаленной выживаемости к концу второго года жизни после операции в живых остается приблизительно 20% больных.

Теоретически достичь высокого местного контроля болезни и воздействия на метастазы в лимфатических узлах возможно за счет применения химиотерапии (ХТ) и ЛТ. Однако устойчивость рака ПЖ к обсуждаемым видам воздействия требует применения высоких доз препаратов и интенсивных режимов облучения, что, безусловно, является сдерживающим фактором такой терапии [5]. Повышение эффективности применения химиопрепаратов определило развитие селективных методов введения лекарственных средств, в частности ХЭЖДА. В настоящее время ХЭЖДА применяют в качестве самостоятельного паллиативного метода лечения нерезектабельного рака головки ПЖ. Обращает внимание, что работ по применению ХЭЖДА в мультимодальной схеме лечения резектабельного рака головки ПЖ крайне мало [6, 7].

Согласно клиническим рекомендациям, ЛТ применяют в адьювантном режиме при резектабельном раке и с предоперационной целью в наблюдениях с нерезектабельным опухолевым процессом [8-10]. Однако неoadьювантный вариант ЛТ резектабельного рака головки ПЖ имеет несколько привлекательных преимуществ: уменьшает объем опухоли, увеличивает частоту отрицательного края резекции, помогает выявить пациентов, подверженных риску раннего прогрессирования заболевания. Кроме того, мульти-модальную терапию пациенты лучше переносят до, а не после радикальной операции [11]. Тем не менее, вопрос о проведении ЛТ в неoadьювантном режиме при резектабельном раке головки ПЖ остается открытым, согласно клиническим рекомендациям, только в рамках клинических исследований.

Улучшение показателей отдаленной выживаемости онкологи связывают с усилением радикальной схемы лечения химиолучевой терапией (ХЛТ). Предложены различные варианты мультимодального лечения, последовательность лечебных приемов. Тем не менее, в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос об эффективности неoadьювантной и адьювантной терапии в радикальной схеме лечения резектабельного рака головки ПЖ.

Цель работы

Изучить возможности неoadьювантной терапии в радикальной схеме лечения резектабельного рака головки ПЖ.

Материал и методы

За период 2006–2016 год в Иркутском областном онкологическом диспансере пролечено 216 пациентов протоковым раком головки ПЖ. Из них мужчин – 109 (50,5%), женщин – 107 (49,5%). Большинство больных было в возрасте от 51 до 70 лет (168 – 77,8%); средний возраст составил $59,6 \pm 0,44$ лет (табл. 1).

168 (77,8%) пациентов поступили в диспансер с механической желтухой. На доспециализированном этапе им выполнены следующие методы желчеотведения: холецистостомия – 42 (25,0%), лапароскопическая холецистостомия – 19 (11,3%), эндоскопическое стентирование внепеченочных желчных протоков –

81 (48,2%), наружное дренирование холедоха – 15 (8,9%), формирование билиодигестивных соустьев – 10 (6,0%) наблюдений и в 1 (0,6%) наблюдении пациент отказался от билиарной декомпрессии.

В 60 (27,8%) наблюдениях лечение начато с неoadьювантной терапии (основная группа), которая включала ХЭЖДА и в последующем дистанционную ЛТ.

ХЭЖДА проводили по методике Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова. Внутрисосудистые манипуляции выполняли в условиях рентгеноперационной в горизонтальном положении больного на столе ангиографического комплекса «Angiostar» фирмы «Siemens». Для проведения ангиографии применяли чрезбедренную катетеризацию по Сельдингеру. Выполняли пункцию правой или левой общей бедренной артерии и устанавливали интродьюсер диаметром 5-6 F. Затем проводили диагностическую ангиографию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии с возвратной портографией. Для этого использовали диагностические катетеры типа Cobra или Shepherd Hook. Визуализировали артерии, непосредственно кровоснабжающие новообразование, и оценивали возможность их селективной катетеризации с последующим введением химиоэмболизата. Далее выполняли селективную катетеризацию желудочно-двенадцатиперстнокишечной артерии с помощью микрокатетера по предварительно заведенному проводнику диаметром 0,014–0,018 дюйма (0,36–0,46 мм). С целью эмболизации всех сосудов, питающих опухоль, а также предотвращения нецелевой эмболизации использовали перераспределительную технику эмболизации. Указанная техника включала постановку спиралей (2–3 штуки) в правую желудочно-сальниковую артерию, дистальнее отхождения всех артерий, кровоснабжающих опухоль. После достижения редукции кровотока по правой желудочно-сальниковой артерии вводили химиоэмболизат (липиодол 5–7 мл и гемцитабин 400 мг/м^2). Завершали процедуру ХЭЖДА последовательным удалением микрокатетера, катетера и интродьюсера. Выполняли мануальную компрессию места пункции в течение 20 минут. После полной остановки кровотечения на место пункции накладывали компрессионную повязку (бандаж) на 24 часа.

Таблица 1.

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	Пол		Всего
	мужчины	женщины	
31–40	2 (0,9%)	2 (0,9%)	4 (1,9%)
41–50	16 (7,4%)	10 (4,6%)	26 (12,0%)
51–60	48 (22,2%)	35 (16,2%)	83 (38,4%)
61–70	34 (15,7%)	51 (23,6%)	85 (39,4%)
старше 70	9 (4,2%)	9 (4,2%)	18 (8,3%)
	109 (50,5%)	107 (49,5%)	
Всего	216 (100%)		216 (100%)

Дистанционную ЛТ начинали через 4 недели после проведения билиарной декомпрессии. Топографию проводили на мультиспиральном компьютерном томографе (МСКТ). Для лучшей визуализации опухоли и ориентира наносили рентгенконтрастные метки, также использовали введение рентгенконтрастного вещества. Компьютерные томограммы выполняли с интервалом 2,5–5 мм, с уровнем сканирования от верхнего края печени Th10-11 до уровня L3-4. Вторым этапом осуществляли оконтуривание полученных в результате топографии сканов. Планирование и дозиметрический расчет выполняли на трехмерной планирующей системе «Eclipse» (3D) с исключением из зоны облучения критических органов (почки, спинного мозга, печени, селезенки, тонкой кишки). ЛТ проводили с использованием классического режима фракционирования РОД – 2 Гр 5 раз в неделю до СОД – 50 Гр на протяжении 5 недель.

В 146 (67,6%) наблюдениях выполнен радикальный объем оперативного пособия (табл. 2). В эту группу вошли 45 наблюдений, где лечение начато с неoadъювантной терапии и 101 наблюдение, где лечение начато с радикальной операции.

В 92 (63,0%) наблюдениях выполнена расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР); из них в 10 наблюдениях операция расширена до тотальной дуоденпанкреатэктомии (ТДПЭ). В 54 (37,0%) наблюдениях выполнена расширенная ГПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента (МПВС); из них в 4 наблюдениях операция расширена до ТДПЭ. Отметим, что в 15 расширенных операциях выполнены оперативные вмешательства на артериальной магистральной.

Через 4–6 недель после радикальной операции применяли следующие схемы химиотерапии: в 55 наблюдениях – режим Мейо (5-фторурацил 425 мг/м² в/в, струйно + лейковорин 20 мг/м² в/в, струйно, в 1-й – 5-й дни 28-дневного цикла, 6 циклов), в 91 наблюдении – монотерапия гемцитабином (1000 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й день с перерывом в 2 недели, 4–6 курсов).

В 70 (32,4%) наблюдениях с диссеминированным опухолевым процессом выполнены симптоматические операции и пробная лапаротомия. В эту группу вошли 15 наблюдений, где лечение начато с неoadъювантной терапии и 55 наблюдений, где планировали лечение начать с радикальной операции.

Результаты

На этапе ХЭЖДА в 11 (18,3%) наблюдениях возникли осложнения. В 2 (3,3%) наблюдениях постэмболизационный синдромом был представлен только болью, в 2 (3,3%) – болью и тошнотой, в 4 (6,7%) – болью, тошнотой и повышением температуры тела до 37,5°C, в 1 (1,7%) – болью, тошнотой и повышением амилазы крови, в 1 (1,7%) – болью, тошнотой и повышением температуры тела до 37,5°C, амилазы крови, в 1 (1,7%) – тошнотой, повышением температуры тела до 37,5°C и амилазы крови.

Отметим, что осложнения, развившиеся после ХЭЖДА, рассматривали и как результат использования противоопухолевого средства (гемцитабина). Поэтому определяли степень токсичности по шкале токсичности Common Terminology Criteria or Adverse Events версия 4.03, 2010. Сопоставляя данные клинического материала со шкалой токсичности (критерии СТСАЕ

Таблица 2.

Распределение по объему радикальных операций

Объем оперативного вмешательства	Количество
расширенная ГПДР	77 (52,7%)
+ резекция общей печеночной артерии (ОПЧА)	1 (0,7%)
+ резекция собственной печеночной артерии	2 (1,4%)
+ резекция правой печеночной артерии (прПЧА)	1 (0,7%)
+ резекция селезеночной артерии (СА)	1 (0,7%)
всего	82 (56,2%)
тотальная дуоденпанкреатэктомия	10 (6,8%)
расширенная ГПДР с резекцией МПВС	41 (28,1%)
+ резекция верхней брыжеечной артерии (ВБА)	2 (1,4%)
+ резекция ВБА и СА	1 (0,7%)
+ резекция общей печеночной артерии	1 (0,7%)
+ резекция ОПЧА и прПЧА	1 (0,7%)
+ резекция правой печеночной артерии	1 (0,7%)
+ резекция селезеночной артерии	3 (2,1%)
всего	50 (34,3%)
тотальная дуоденпанкреатэктомия с резекцией МПВС	3 (2,1%)
+ резекция селезеночной артерии	1 (0,7%)
Всего	146 (100%)

версия 4.03, 2010), установили, что по показателю «боль в животе» 0 степень токсичности выявлена в 1 наблюдении и 2 степень токсичности – в 10 наблюдениях. По показателю «тошнота» 0 степень токсичности выявлена в 2 наблюдениях и 1 степень токсичности – в 9 наблюдениях. По показателю «лихорадка» 0 степень токсичности выявлена в 5 наблюдениях и 1 степень токсичности – в 6 наблюдениях. Таким образом, с учетом всех показателей в 1 наблюдении имела место 1 степень токсичности и в 10 наблюдениях – 2 степень токсичности.

Вышеперечисленные осложнения, развившиеся на этапе проведения ХЭЖДА (1–2 степени токсичности по шкале СТСАЕ версия 4.03, 2010), а также повышение уровня амилазы крови купированы на фоне консервативной терапии в течение 2–5 суток и не увеличили продолжительность предоперационного периода.

На этапе дистанционной ЛТ в 14 (23,3%) наблюдениях возникли лучевые повреждения: эритема – в 11 (18,3%), лейкопения – в 3 (5,0%) наблюдениях. Анализ полученных лучевых повреждений проводили с использованием таблиц оценки критериев острых лучевых повреждений RTOG (1995). В 11 наблюдениях определена эритема 1 степени, в 1 наблюдении – лейкопения 1 степени и в 2 наблюдениях – лейкопения 2 степени. Вышеперечисленные повреждения ЛТ купированы на фоне консервативной терапии в течение непродолжительного периода времени, в частности эритема в течение 4–10 дней с момента завершения дистанционной ЛТ, лейкопения – через сутки после завершения ЛТ, и не увеличили продолжительность предоперационного периода.

После завершения предоперационной дистанционной ЛТ, по результатам МСКТ-контроля, инспекции органов живота во время плановой операции, 15 пациентов основной группы выбыли из исследования. В 11 наблюдениях выявлены метастазы печени, в 2 – канцероматоз брюшины и 2 пациента отказались от дальнейшего лечения. Таким образом, обсуждаемая группа пациентов в плане специализированного лечения получила только лишь ХЭЖДА и дистанционную ЛТ, расширенную ГПДР этим пациентам не проводили.

Мы изучили отдаленную выживаемость этой группы пациентов и сопоставили ее с отдаленной выживаемостью пациентов группы клинического сравнения (55 наблюдений), которые также выбыли

из исследования, но без предварительной неоадьювантной терапии.

Проведенный анализ исследуемых групп показал отсутствие значимых различий: полового ($p=0,77$) и возрастного ($p=0,77$) распределения пациентов, по максимальному размеру опухоли ($p=0,89$), степени дифференцировки опухоли ($p=0,34$) и стадии опухолевого процесса ($p=0,18$), т.е. исследуемые группы идентичны.

Отдаленная выживаемость исследуемых групп пациентов представлена в таблице 3.

Отдаленная выживаемость в группе пациентов, где выполнены ХЭЖДА и дистанционная ЛТ с предоперационной целью, но лечение не было завершено проведением расширенной ГПДР (основная группа, $n=15$), составила: 1-летняя выживаемость – 53,9%, 2-летняя выживаемость – 10,7%, средняя продолжительность жизни – $8,9 \pm 1,58$ (4–27) мес.

В группе пациентов, где специализированного лечения вообще не проводили (группа сравнения, $n=55$), отдаленная выживаемость крайне низкая, никто из пациентов не пережил 1-летнего рубежа, средняя продолжительность жизни в этой группе составила $4,1 \pm 0,36$ (1–10) мес.

Для оценки неоадьювантной терапии в радикальной схеме лечения резектабельного рака головки ПЖ пациентов относили к одной из двух групп – основной ($n=45$), либо клинического сравнения ($n=101$). В основной группе проведено комбинированное лечение, включающее неоадьювантную терапию (ХЭЖДА и дистанционная ЛТ), затем расширенную ГПДР и ХТ. В группе клинического сравнения проведены расширенная ГПДР и ХТ. В группах изучены послеоперационные осложнения, летальность, отдаленная выживаемость.

Проведенный анализ исследуемых групп показал отсутствие значимых различий: полового ($p=0,9$) и возрастного ($p=0,9$) распределения пациентов, стадии опухолевого процесса (начало формы $p>0,05$), конец формы объема оперативного пособия ($p=0,4$), вариантов восстановления дигестивного тракта ($p=0,3$), типа анастомоза между культей ПЖ и кишечной трубкой ($p=0,4$), продолжительности операции ($p=0,6$), интраоперационной кровопотери ($p=0,4$) и режима адьювантной ХТ ($p=0,9$), т.е. исследуемые группы идентичны. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 3.

Отдаленная выживаемость пациентов, исследуемых групп

Отдаленная выживаемость	Основная группа, $n=15$	Группа сравнения, $n=55$	p
1-летняя	53,9%	0	<0,05
2-летняя	10,7%	0	
средняя продолжительность жизни, мес.	$8,9 \pm 1,58$ (4–27)	$4,1 \pm 0,36$ (1–10)	0,009

Таблица 4.

Послеоперационные осложнения в исследуемых группах

Послеоперационные осложнения	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=101	Всего, n=146
Несостоятельность ПЕА	3 (6,7%)	2 (2,0%)	5 (3,4%)
Панкреатический свищ	4 (9,0%)	11 (10,9%)	15 (10,3%)
Панкреатит культи ПЖ	–	3 (3,0%)	3 (2,0%)
Аррозивное кровотечение	2 (4,4%)	3 (3,0%)	5 (3,4%)
Абсцессы брюшной полости	2 (4,4%)	1 (1,0%)	3 (2,0%)
Несостоятельность ГЕА	2 (4,4%)	7 (6,9%)	9 (6,2%)
Перфорация культи желудка	1 (2,2%)	1 (1,0%)	2 (1,4%)
Желудочное кровотечение	–	1 (1,0%)	1 (0,7%)
Острая ишемия печени	–	1 (1,0%)	1 (0,7%)
Нагноение п/операционной раны	2 (4,4%)	–	2 (1,4%)
ОНМК	2 (4,4%)	–	2 (1,4%)
Всего	18 (40,0%)	30 (29,7%)	48 (32,9%)

Ретроспективный анализ ближайших результатов хирургического лечения основной группы и группы клинического сравнения показал, что послеоперационные осложнения возникли соответственно в 18 (40,0%) и 30 (29,7%) наблюдениях ($p=0,2$). В основной группе диагностированы следующие послеоперационные осложнения: несостоятельность панкреато-юноанастомоза (ПЕА) – в 3 (6,7%), панкреатический свищ – в 4 (9,0%), внутрибрюшное аррозивное кровотечение – в 2 (4,4%), абсцессы брюшной полости – в 2 (4,4%), несостоятельность гепатикоюноанастомоза (ГЕА) – в 2 (4,4%), перфорация культи желудка – в 1 (2,2%), нагноение послеоперационной раны – в 2 (4,4%) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – в 2 (4,4%) наблюдениях. В группе клинического сравнения выявлены следующие по-

слеоперационные осложнения: несостоятельность ПЕА – в 2 (2,0%), панкреатический свищ – в 11 (10,9%), панкреатит культи ПЖ – в 3 (3,0%), внутрибрюшное аррозивное кровотечение – в 3 (3,0%), абсцессы брюшной полости – в 1 (1,0%), несостоятельность ГЕА – в 7 (6,9%), перфорация культи желудка – в 1 (1,0%), желудочное кровотечение – в 1 (1,0%) и острая ишемия печени – в 1 (1,0%) наблюдениях. Значимости различий в структуре и частоте послеоперационных осложнений изучаемых групп нет ($p>0,05$).

С учетом классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo обсуждаемые послеоперационные осложнения в исследуемых группах представлены в таблице 5.

Послеоперационные осложнения, согласно классификации Clavien-Dindo, в основной группе и группе

Таблица 5.

Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo

Степень	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=101	Всего, n=146
II	–	3 (3,0%)	3 (2,0%)
IIIa	10 (22,2%)	15 (14,8%)	25 (17,1%)
IIIb	4 (9,0%)	6 (5,9%)	10 (6,9%)
IVa	2 (4,4%)	–	2 (1,4%)
IVb	1 (2,2%)	2 (2,0%)	3 (2,0%)
V	1 (2,2%)	4 (4,0%)	5 (3,4%)
Всего	18 (40,0%)	30 (29,7%)	48 (32,9%)

клинического сравнения распределены следующим образом: осложнения II степени соответственно 0 и 3 (3,0%), осложнения IIIa степени – 10 (22,2%) и 15 (14,8%), осложнения IIIb степени – 4 (9,0%) и 6 (5,9%), осложнения IVa степени – 2 (4,4%) и 0, осложнения IVb степени – 1 (2,2%) и 2 (2,0%), осложнения V степени – 1 (2,2%) и 4 (4,0%) наблюдений. Значимости различий в структуре и частоте послеоперационных осложнений (по классификации Clavien-Dindo) изучаемых групп нет ($p>0,05$).

Ретроспективный анализ ближайших результатов хирургического лечения основной группы и группы клинического сравнения показал, что летальность в исследуемых группах соответственно составила 2,2% (1 наблюдение) и 3,9% (4 наблюдения) ($p=0,5$).

Причины летальных исходов в исследуемых группах представлены в таблице 6.

В 2 (1,4%) наблюдениях причиной смерти явилась полиорганная недостаточность на фоне послеоперационного перитонита. Из них в 1 наблюдении

причиной послеоперационного перитонита явилась несостоятельность ПЕА и в 1 наблюдении – перфорация культи желудка. В 3 (2,0%) наблюдениях причиной смерти явился геморрагический шок на фоне рецидивирующего аррозивного кровотечения. Из них в 2 наблюдениях установлена аррозия стенки общей печеночной артерии, и в 1 наблюдении – селезеночной артерии.

Для изучения отдаленной выживаемости пациенты были сгруппированы следующим образом: первая группа включала Ia, Ib, IIa стадии (сгруппирована по индексам N0, M0), вторая группа – IIb, III стадии (сгруппирована по индексам N1, M0), третья группа – IV стадию (сгруппирована по индексу M1, метастазы в юкстарегинарные лимфоузлы). Такая группировка выполнена по следующим соображениям:

1. Пациентов с Ia, Ib, III стадиями крайне мало, а, следовательно, изучение отдаленной выживаемости для каждой вышеперечисленной стадии будет малоинформативным и недостоверным.

Таблица 6.

Причины летальных исходов в исследуемых группах

Причины смерти	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=101	Всего, n=146
Полиорганная недостаточность	–	2 (1,98%)	2 (1,4%)
Геморрагический шок	1 (2,2%)	2 (1,98%)	3 (2,0%)
Всего	1 (2,2%)	4 (3,9%)	5 (3,4%)

Таблица 7.

Отдаленная выживаемость пациентов в исследуемых группах

Выживаемость	I-IIa стадии		IIb-III стадии		IV стадия		Все стадии	
	осн. гр.	гр. срав.	осн. гр.	гр. срав.	осн. гр.	гр. срав.	осн. гр.	гр. срав.
1-летняя	92,4%	88,3%	68,5%	55,4%	38,9%	36,9%	63,0%	51,8%
	p=0,3		p=0,05		p=0,7		p=0,1	
2-летняя	53,9%	49,0%	57,0%	30,3%	11,1%	4,6%	35,2%	19,8%
	p=0,4		p<0,05		p=0,06		p=0,02	
3-летняя	46,2%	40,2%	34,2%	22,7%	5,5%	1,3%	25,2%	14,4%
	p=0,3		p=0,08		p=0,05		p=0,05	
4-летняя	30,8%	30,1%	6,8%	7,5%	0	0	11,9%	7,9%
	p=0,8		p=0,7		–		p=0,3	
5-летняя	23,1%	20,1%	0	0	0	0	8,9%	5,2%
	p=0,6		–		–		p=0,2	
Средняя продолжительность жизни, мес.	42,4±9,77	30,7±6,17	21,3±4,74	15,9±2,37	14,3±3,17	10,0±1,12	27,8±4,27	15,5±1,65
	p=0,3		p=0,3		p=0,4		p=0,03	

2. Из индексов T, N, M в большей мере продолжительность жизни зависит от индексов N и M. Применительно к наблюдениям настоящего исследования – регионарные лимфатические узлы (N) и юкстарегинарные лимфатические узлы (M).

3. Первая группа (Ia, Ib, Ia стадии) сформирована по индексам N0, M0, вторая группа (IIb, III стадии) – по индексам N1, M0 и третья группа (IV стадия) – по индексу M1.

Отдаленная выживаемость исследуемых групп представлена в таблице 7.

Отдаленная выживаемость основной группы и группы клинического сравнения при I–IIa стадиях соответственно составила: 1-летняя – 92,4% и 88,3% ($p=0,3$), 2-летняя – 53,9% и 49,0% ($p=0,4$), 3-летняя – 46,2% и 40,2% ($p=0,3$), 4-летняя – 30,8% и 30,1% ($p=0,8$), 5-летняя – 23,1% и 20,1% ($p=0,6$), средняя продолжительность жизни – $42,4 \pm 9,77$ и $30,7 \pm 6,17$ ($p=0,3$) мес. Таким образом, ХЭЖДА и дистанционная ЛТ в радикальной схеме лечения рака головки ПЖ при Ia, Ib, IIa стадиях значимо не увеличили отдаленную выживаемость.

Отдаленная выживаемость основной группы и группы клинического сравнения при IIb–III стадиях соответственно составила: 1-летняя – 68,5% и 55,4% ($p=0,05$), 2-летняя – 57,0% и 30,3% ($p<0,05$), 3-летняя – 34,2% и 22,7% ($p=0,08$), 4-летняя – 6,8% и 7,5% ($p=0,7$), 5-летняя – 0 и 0, средняя продолжительность жизни – $21,3 \pm 4,74$ и $15,9 \pm 2,37$ ($p=0,3$) мес. В наблюдениях, где было метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (IIb–III стадии), комбинированное лечение позволило значимо увеличить 1- и 2-летнюю выживаемость.

Отдаленная выживаемость основной группы и группы клинического сравнения при IV стадии соответственно составила: 1-летняя – 38,9% и 36,9% ($p=0,7$), 2-летняя – 11,1% и 4,6% ($p=0,06$), 3-летняя – 5,5% и 1,3% ($p=0,05$), 4-летняя – 0 и 0, 5-летняя – 0 и 0, средняя продолжительность жизни – $14,3 \pm 3,17$ и $10,0 \pm 1,12$ ($p=0,4$) мес. В наблюдениях, где было метастатическое поражение юкстарегинарных лимфоузлов (IV стадия), комбинированное лечение позволило значимо увеличить 3-летнюю выживаемость. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению и 2-летней выживаемости в группе комбинированного лечения.

Отдаленная выживаемость в исследуемых группах (основной и клинического сравнения) с учетом всех стадий опухолевого процесса соответственно составила: 1-летняя – 63,0% и 51,8% ($p=0,1$), 2-летняя – 35,2% и 19,8% ($p=0,02$), 3-летняя – 25,2% и 14,4% ($p=0,05$), 4-летняя – 11,9% и 7,9% ($p=0,3$), 5-летняя – 8,9% и 5,2% ($p=0,2$), средняя продолжительность жизни – $27,8 \pm 4,27$ и $15,5 \pm 1,65$ ($p=0,03$) мес. Анализ отдаленной выживаемости в исследуемых группах включая все стадии опухолевого процесса, показал, что комбинированное лечение позволило значимо увеличить 2-, 3-летнюю выживаемость и среднюю продолжительность жизни.

Обсуждение

Несмотря на низкую заболеваемость, рак ПЖ обладает крайне высоким потенциалом злокачественности. Ежегодно в мире от рака ПЖ умирает 331 000 населения, занимает 7 место по смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Основным методом лечения при данной локализации является хирургический. Послеоперационная 5-летняя выживаемость составляет около 20%. Неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения отражают высокую агрессивность этого рака и определяют необходимость улучшения текущей стратегии лечения.

В 80-х годах XX столетия появились первые исследования адъювантного лечения рака головки ПЖ, включающего радикальную операцию и адъювантную ХТ. На достаточном количестве клинического материала было показано преимущество адъювантного лечения над радикальной операцией. Отдаленная выживаемость при данной схеме лечения составила: 2-летняя – 38–46%, 5-летняя – 17–21%, медиана общей выживаемости – 19,0–20,0 мес., медиана безрецидивной выживаемости – 13,4 мес. По результатам исследования ESPAC-4 NCCN был принят стандарт лечения резектабельного рака ПЖ – радикальная операция, адъювантная ХТ с гемцитабином и капецитабином.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям NCCN, неoadъювантная терапия рака головки ПЖ показана при нерезектабельном опухолевом процессе. Однако, неoadъювантный вариант для резектабельного рака головки ПЖ имеет несколько привлекательных преимуществ. Во-первых, даже частичный ответ на лечение уменьшает объем опухоли, что потенциально увеличивает вероятность достижения резекции R0. Во-вторых, данные морфологического анализа удаленной опухоли позволяют оценить эффективность выбранной терапии (схему ХТ) и целесообразность продолжения данной терапии. В-третьих, целостность тканей вокруг опухоли обеспечивает ее хорошее кровоснабжение, что усиливает эффект терапии. Неoadъювантная терапия позволяет более тщательно провести отбор пациентов для радикальной операции. Пациентам с агрессивной биологией опухоли и ранним выявлением отдаленных метастазов во время неoadъювантного лечения радикальная операция не показана. Мультимодальную терапию пациенты лучше переносят до, а не после радикальной операции. Основными недостатками неoadъювантной ХЛТ являются лучевые повреждения и токсичность, которые, во-первых, могут привести к задержке радикальной операции, во-вторых, могут увеличить частоту послеоперационных осложнений и летальность.

ХЭЖДА позволяет решить ряд важных задач – создание достаточно высокой регионарной концентрации химиопрепарата с длительной экспозицией его

в опухоли и уменьшение суммарной дозы вводимого химиопрепарата с целью достижения минимальных осложнений, вызванных токсичностью химиопрепарата. Согласно данным А.В. Павловского (2004), химиоэмболизат накапливается не только в опухоли, но и распределяется по лимфатическим коллекторам и воротной системе печени. Что, в свою очередь, позволяет оказывать интенсивное воздействие не только на первичный очаг, но и на опухолевые эмболы лимфатических протоков и сосудистых капилляров. Согласно ряду авторов, постэмболизационный синдром возникает в 14,3–73,3% наблюдений. По нашим данным, при выполнении ХЭЖДА осложнения возникли в 18,3% наблюдений. Эти осложнения (1–2 степени токсичности по шкале СТСАЕ версия 4.03, 2010) купированы на фоне консервативной терапии в течение 2–5 суток и не увеличили продолжительность предоперационного периода.

Неoadьювантный подход ЛТ позволяет уменьшить объем основной опухоли, увеличить частоту отрицательного края резекции, помогает выявить пациентов, подверженных риску раннего прогрессирования заболевания. Однако возможность применять эффективные дозы ЛТ ограничена наличием окружающих радиочувствительных органов (почки, кишечника, желудка, печени, спинного мозга). Согласно литературным данным, наиболее часто подвержены острым радиационным повреждениям верхние отделы ЖКТ и клеточный состав крови (преимущественно лейкоциты). Повреждения верхних отделов ЖКТ в основном представлены эрозиями, язвами ДПК, осложненными кишечным кровотечением, и это веский аргумент к отказу от подведения больших доз радиации. В тоже время риск дуоденальной токсичности можно избежать хирургическим удалением ДПК на этапе радикального хирургического лечения. В своей работе мы не встречали острые радиационные повреждения верхних отделов ЖКТ, так как выполняли ПДР через 4–6 недель после завершения ЛТ. Лейкопения 1 степени возникла в 1,7% и лейкопения 2 степени – в 3,3% наблюдений. Осложнения ЛТ купированы на фоне консервативной терапии в течение непродолжительного периода времени и не увеличили продолжительность предоперационного периода. Тем не менее, вопрос о проведении ЛТ в неoadьювантном режиме при резектабельном раке головки ПЖ остается открытым, согласно клиническим рекомендациям, только в рамках клинических исследований.

Согласно данным ряда авторов, частота послеоперационных осложнений и летальность при неoadьювантной ХЛТ остаются приемлемыми, а именно частота всех послеоперационных осложнений, осложнений ≥ 3 класса и летальность соответственно составили 39%, 18% и 1%. По нашим данным в ближайшем послеоперационном периоде в группе радикально оперированных больных в 48 (32,9%) наблюдениях развились осложнения. Анализ струк-

туры послеоперационных осложнений показал, что в подавляющем большинстве они представлены несостоятельностью ПЕА и осложнениями, возникшими на фоне данной несостоятельности (28–19,2%) – это панкреатический свищ (10,3%), аррозивное кровотечение (3,4%) и абсцессы брюшной полости (2,0%). Послеоперационные осложнения и летальность при комбинированном лечении соответственно составили 40,0% и 2,2%. Предоперационные ХЭЖДА и дистанционная ЛТ не изменили характер и не увеличили частоту послеоперационных осложнений, также не увеличили частоту летальных исходов.

В настоящее время работ по применению неoadьювантной терапии в радикальной схеме лечения резектабельного рака головки ПЖ крайне мало; последние представлены небольшим клиническим материалом. Основной массив специализированной литературы сообщает показатели отдаленной выживаемости при неoadьювантной ХЛТ в наблюдениях с нерезектабельным опухолевым процессом. Согласно литературным данным, проведение ХЛТ пациентам с нерезектабельным раком головки ПЖ в 72–82% наблюдений позволяет в последующем выполнить радикальный объем операции. По нашим данным, после неoadьювантной терапии, включающей ХЭЖДА и дистанционную ЛТ, в 75,0% наблюдений (с учетом 2 пациентов, отказавшихся от операции) в последующем выполнена расширенная ПДР. Применение неoadьювантной ХЛТ в наблюдениях с нерезектабельным раком головки ПЖ позволило получить следующие показатели отдаленной выживаемости: 2-летняя – 32%, медиана общей выживаемости – 23,6 мес., медиана безрецидивной выживаемости – 12,5 мес. По нашим данным, ХЭЖДА и дистанционная ЛТ при Ia, Ib, IIa стадиях значимо не увеличили отдаленную выживаемость в группе радикально леченых пациентов. Однако комбинированное лечение значимо улучшило отдаленную выживаемость в наблюдениях с метастатическим поражением регионарных и юкстарегинарных лимфоузлов. Отдаленная выживаемость при IIb–III стадиях соответственно составила: 1-летняя – 68,5%, 2-летняя – 57,0%, 3-летняя – 34,2%, 4-летняя – 6,8% и средняя продолжительность жизни – 21,3 \pm 4,74 мес. Отдаленная выживаемость при IV стадии соответственно составила: 1-летняя – 38,9%, 2-летняя – 11,1%, 3-летняя – 5,5% и средняя продолжительность жизни – 14,3 \pm 3,17 мес.

Таким образом, имеющиеся и полученные данные позволяют высказаться в пользу комплексного и комбинированного лечения резектабельного рака головки ПЖ. Неoadьювантная ХЛТ резектабельного рака головки ПЖ является перспективным направлением. Тем не менее, рак ПЖ до сих пор относят к химиорезистентным опухолям из-за скоротечности и фатальности заболевания, основными критериями оценки остаются медиана общей выживаемости и показатели 1- и 2-летней выживаемости.

Заключение

Заключая настоящее исследование, подытожим полученные результаты. При выполнении ХЭЖДА в 18,3% возникли осложнения. Осложнения представлены болью в животе, тошнотой, повышением температуры тела и повышением амилазы крови. Вышеперечисленные осложнения, развившиеся на этапе проведения ХЭЖДА (1–2 степени токсичности по шкале СТСАЕ версия 4.03, 2010), а также повышение уровня амилазы крови купированы на фоне консервативной терапии в течение 2–5 суток и не увеличили продолжительность предоперационного периода. При проведении дистанционной ЛТ в 23,3% возникли лучевые повреждения: эритема 1 степени – в 18,3%, лейкопения 1 степени – в 1,7% и лейкопения 2 степени – в 3,3% наблюдений. Вышеперечисленные повреждения ЛТ купированы на фоне консервативной терапии в течение непродолжительного периода времени, в частности эритема в течение 4–10 дней с момента завершения дистанционной ЛТ, лейкопения – через сутки после завершения ЛТ, и не увеличили продолжительность предоперационного периода.

Частота неоперабельных наблюдений в группе ранее планируемого комбинированного лечения (ХЭЖДА, дистанционная ЛТ и расширенная ГПДР) составила 25,0% (15 наблюдений). Проведенный анализ клинического материала показал, что даже такой неполный объем специализированного лечения (включающий только ХЭЖДА и дистанционная ЛТ) в сравнении с группой, где специализированного лечения вообще не проводили, позволил значимо увеличить отдаленную выживаемость: 1-летняя – 53,9% против 0% ($p < 0,05$), 2-летняя – 10,7% против

0%, средняя продолжительность жизни – $8,9 \pm 1,58$ мес. против $4,1 \pm 0,36$ мес. ($p = 0,009$).

В ближайшем послеоперационном периоде в группе радикально оперированных больных в 48 (32,9%) наблюдениях развились осложнения. Анализ структуры послеоперационных осложнений показал, что в подавляющем большинстве они представлены несостоятельностью ПЕА и осложнениями, возникшими на фоне данной несостоятельности (28–19,2%). Послеоперационные осложнения в группах, где выполнена только радикальная операция и, где проведено комбинированное лечение соответственно составили 29,7% и 40,0%. Анализ послеоперационных осложнений исследуемых групп показал, что значимых различий в структуре и частоте послеоперационных осложнений нет ($p > 0,05$).

Послеоперационная летальность составила 3,4% (5 наблюдений). Причины летальности – полиорганная недостаточность на фоне послеоперационного перитонита и геморрагический шок на фоне рецидивирующего аррозивного кровотечения. Летальность в группе, где выполнена только радикальная операция, составила 3,9%, в группе, где проведено комбинированное лечение, составила 2,2%, значимых различий не найдено ($p = 0,5$). Таким образом, предоперационные ХЭЖДА и дистанционная ЛТ не изменили характер и не увеличили частоту послеоперационных осложнений, также не увеличили частоту летальных исходов.

ХЭЖДА и дистанционная ЛТ при Ia, Ib, IIa стадиях значимо не увеличили отдаленную выживаемость в группе радикально леченых пациентов. Однако комбинированное лечение значимо улучшило отдаленную выживаемость в наблюдениях с метастатическим поражением регионарных и юкстарегинарных лимфатических узлов.

Список литературы

1. Sobn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R.A., Sauter P.K., Coleman J., Hruban R.H., Lillemoe K.D. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators // *J Gastrointest Surg.* – 2000. – Vol. 4, №6. – P. 567–79.
2. Yoshida T., Matsumoto T., Sasaki A., Shibata K., Aramaki M., Kitano S. Outcome of paraaortic node-positive pancreatic head and bile duct adenocarcinoma // *Am J Surg.* – 2004. – Vol. 187, №6. – P. 736–40.
3. Hishinuma S., Ogata Y., Tomikawa M., Ozawa I., Hirabayashi K., Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – Vol. 10, №4. – P. 511–8.
4. Morganti A.G., Valentini V., Macchia G., Alfieri S., Trodella L., Brizi M.G., Bossola M., Ziccarelli L., Doglietto G.B., Cellini N. Adjuvant radiotherapy in resectable pancreatic carcinoma // *Eur J Surg Oncol.* – 2002. – Vol. 28, №5. – P. 523–30.
5. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group // *J Natl Cancer Inst.* – 1988. – Vol. 80, №10. – P. 751–5.
6. Павловский А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке // *Практическая онкология.* – 2004. – Т. 5, №2. – С. 108–114.

7. Тавобилов М.М. Гибридные технологии хирургического лечения рака головки поджелудочной железы [дис. ... д-ра. мед. наук]. Москва. 2017. 215 с.
8. *Khanna A., Walker G.R., Livingstone A.S., Arheart K.L., Rocha-Lima C., Koniaris L.G.* Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – Vol. 10, №5. – P. 689–697.
9. *Li D., Xie K., Wolff R., Abbruzzese J.L.* Pancreatic cancer // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363, №9414. – P. 1049–57.
10. *Stocken D.D., Büchler M.W., Dervenis C., Bassi C., Jeekel H., Klinkenbijl J.H., Bakkevold K.E., Takada T., Amano H., Neoptolemos J.P.*; Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer // *Br J Cancer.* – 2005. – Vol. 92, №8. – P. 1372–1381.
11. *Springett G.M., Hoffe S.E.* Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival // *Cancer Control.* – 2008. – Vol. 15, №4. – P. 295–307.

References

1. *Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R.A., Sauter P.K., Coleman J., Hruban R.H., Lillemoe K.D.* Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000 Nov-Dec; 4(6): 567-79. PMID: 11307091.
2. *Yoshida T., Matsumoto T., Sasaki A., Shibata K., Aramaki M., Kitano S.* Outcome of paraaortic node-positive pancreatic head and bile duct adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2004 Jun; 187(6): 736-40. PMID: 15191867.
3. *Hisbinuma S., Ogata Y., Tomikawa M., Ozawa I., Hirabayashi K., Igarashi S.* Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg.* 2006 Apr; 10(4): 511-8. PMID: 16627216.
4. *Morganti A.G., Valentini V., Macchia G., Alfieri S., Trodella L., Brizi M.G., Bossola M., Ziccarelli L., Doglietto G.B., Cellini N.* Adjuvant radiotherapy in resectable pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Aug; 28(5): 523-30. Review. PMID: 12217306.
5. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1988 Jul 20; 80(10): 751-5. PMID: 2898536.
6. *Pavlowsky A.V.* Oily chemoembolization of pancreatic arteries in locally advanced cancer. *Prakticheskaya onkologiya.* 2004; 2: 108-114. (In Russ)
7. *Tavobilov M.M.* Hybrid technologies for the surgical treatment of pancreatic head cancer [dis. of doct. of med.]. Moscow. 2017; 215. (In Russ)
8. *Khanna A., Walker G.R., Livingstone A.S., Arheart K.L., Rocha-Lima C., Koniaris L.G.* Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg.* 2006 May; 10(5): 689-697. PMID: 16713541.
9. *Li D., Xie K., Wolff R., Abbruzzese J.L.* Pancreatic cancer. *Lancet.* 2004; 363(9414): 1049-57. Review. PMID: 15051286.
10. *Stocken D.D., Büchler M.W., Dervenis C., Bassi C., Jeekel H., Klinkenbijl J.H., Bakkevold K.E., Takada T., Amano H., Neoptolemos J.P.*; Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005 Apr 25; 92(8): 1372-1381. PMID: 15812554.
11. *Springett G.M., Hoffe S.E.* Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival. *Cancer Control.* 2008 Oct; 15(4): 295-307. Review. PMID: 18813197.