

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

² *Областной онкологический диспансер (Иркутск, Россия)*

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

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Земко², Р.И. Расулов¹, К.Г. Зубринский², Г.И. Сонголов³

EVOLUTION OF TREATMENT OF PANCREATIC HEAD CANCER

М.В. Земко²

Старший ординатор отделения радиологии.

Р.И. Расулов¹

*Доктор медицинских наук, профессор, кафедра онкологии филиала, 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, 100.
Тел.: 8 (924) 620-96-70,
E-mail: gava2010@yandex.ru.
SPIN-код: 3520-6049.*

К.Г. Зубринский²

Врач отделения медицинской статистики, 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, 32.

Г.И. Сонголов³

*Кандидат медицинских наук, доцент, кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
SPIN-код: 4008-8488.*

M.V. Zemko²

Senior Resident of Department of Radiology, Irkutsk Regional Oncological Hospital.

R.I. Rasulov¹

*Professor, Department of Oncology, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 664049, Russia, Irkutsk, mkr: Yubileyniy, 100.
Phone: 8 (924) 620-96-70,
E-mail: gava2010@yandex.ru.
SPIN-code: 3520-6049.*

K.G. Zubrinsky²

Doctor, Department of Medical Statistics, 664035, Russia, Irkutsk, Frunze str., 32.

G.I. Songolov³

*Associate Professor, Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, Irkutsk State Medical University, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1.
SPIN-code: 4008-8488.*

Рак поджелудочной железы не является распространенным заболеванием: ежегодно в мире регистрируют около 330 тысяч новых случаев. Тем не менее, он имеет высокий показатель одногодичной смертности. Хирургия остается основным методом лечения пациентов с резектабельным опухолевым процессом. Комбинированная модальная терапия в сравнении с только хирургией показала удовлетворительные результаты отдаленной выживаемости; рекомендована в адъювантной схеме лечения резектабельного рака. Неоадъювантное лечение применяют при нерезектабельном опухолевом процессе; увеличило резектабельность и отдаленную выживаемость (медиана выживаемости – 16–32 месяцев).

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, адъювантное лечение, неоадъювантное лечение, радикальная операция, панкреатодуоденальная резекция.

Pancreatic cancer is not a common disease: there are approximately 330000 cases a year worldwide. However, it is highly lethal, with nearly equal numbers of new cases and deaths. Surgery is the only potentially curative modality for patients with clinically localized and operable pancreatic cancer. Combined modality therapy compared to surgery alone has shown an advantage in terms of overall survival and should be considered for adjuvant treatment of resectable cancer patients. An improvement of surgical resectability and in overall survival has been shown for patients with unresectable tumor treated with neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgical resection (median survival: 16–32 months).

Keywords: pancreas cancer, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, radical operation, pancreatoduodenal resection.

Рак поджелудочной железы (ПЖ) не является распространенным заболеванием; ежегодно в мире регистрируют около 330 тысяч новых случаев рака ПЖ [1]. Заболеваемость раком ПЖ в мире составляет 10,4 на 100 тыс. населения у мужчин и 7,1 на 100 тыс. у женщин [2, 3]. Тем не менее, рак ПЖ – заболевание с крайне высоким потенциалом злокачественности, отношение числа впервые заболевших к числу умерших за год приближается к единице [3]. Основной формой рака ПЖ является протоковый рак (90–95% от всех опухолей ПЖ), имеет плохой прогноз, даже с недавними достижениями в диагностике, поддерживающей и лечебной терапиях [1]. Диагностика рака ПЖ сложна. До настоящего времени остается открытым вопрос ранней диагностики спорадического рака ПЖ из-за низкой продолжительности жизни и отсутствия эффективного скрининга [4]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография как скрининг недостаточно эффективны для пациентов с высокими рисками развития болезни, такими как семейный рак ПЖ или известные наследственные синдромы [5]. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) нематастатического рака головки ПЖ остается единственным доказанным эффективным лечебным мероприятием с 5-летней выживаемостью ~20% [6, 7]. Это сложная операция, которая стала безопасной и рутинной только в течение последних трех десятилетий.

История ПДР развивается с конца XIX века с ее чрезвычайно высокой летальностью и до настоящего времени, когда летальность доведена до 2% [8, 9]. В 1898 г. А. Codivilla впервые сообщил о панкреатодуоденальной резекции, выполненной по поводу рака ПЖ [10]. Исследования А. Desjardins (1907) и L. Sauve (1908) на трупном материале легли в основу технического аспекта ПДР. В 1912 г. W. Kausch при раке большого дуоденального соска (БДС) выполнил резекцию большей части двенадцатиперстной кишки (ДПК) и ПЖ с формированием панкреатодуоденального

анастомоза. В 1914 г. G. Hirschel повторил операцию W. Kausch с модификацией дигестивных анастомозов на этапе восстановления кишечной непрерывности. В 1922 г. O. Tenani провел успешную двухэтапную ПДР. A.O. Whipple, W.B. Parsons, C.R. Mullins в 1935 г. опубликовали отчет об оперативном лечении трех пациентов раком БДС. В отчете зарегистрирован первый случай полного удаления ДПК при ПДР. В 1937 г. A. Brunshwig впервые выполнил двухэтапную радикальную ПДР (с пересечением ПЖ правее верхней брыжеечной вены) при раке головки ПЖ. В 1940 г. A.O. Whipple, а затем I.R. Trimble et al. выполнили одноэтапную ПДР. К завершению своей карьеры A.O. Whipple выполнил в общей сложности 37 ПДР с летальностью в 33%. Следующие 30 лет ближайшие результаты ПДР не были улучшены, послеоперационные осложнения составляли 40–60%, летальность – 20–40%. Отдаленная выживаемость при протоковом раке головки ПЖ после ПДР была крайне низкая, 5-летняя выживаемость ниже 5% [20]. В 1960–1970 гг. высокая летальность и низкая отдаленная выживаемость явились основанием для дискуссии о целесообразности выполнения ПДР при протоковом раке головки ПЖ. В 1972 г. J.G. Fortner предложил расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию (ГПДР) при раке головки ПЖ. Данный объем оперативного пособия позволил увеличить 1-летнюю выживаемость с 36% до 62%, однако летальность оставалась высокой – 16,6%. В 1980-х гг. ближайшие результаты ПДР были улучшены. Несколько хирургических стационаров сообщили о летальности меньше 5%, что связано с тенденцией к централизации специализированной помощи в головные медицинские центры [22, 23]. В последующем по данным госпиталя Johns Hopkins летальность при ПДР с 3,2% (период 1984–1987 гг.) уменьшена до 1% (период 1992–1995 гг.) [24].

К началу XXI столетия стандартная ПДР при резектабельном раке головки ПЖ позволила добиться 5-летней выживаемости 5–34,3% [25, 26, 27], что без-

условно не устраивало онкологов. Вновь улучшение результатов отдаленной выживаемости стали связывать с расширением границ резекции, удалением юкстарегинарных лимфатических узлов и нервных сплетений. Реанимировали методику расширенной ГПДР в объеме «регионарной панкреатэктомии», расширенной лимфаденэктомии и тотальной дуоденпанкреатэктомии. Аргументами в пользу выполнения расширенных операций ко всему вышеизложенному также явились результаты морфологических исследований – высокая частота периневральной инвазии (65%) и метастатического поражения лимфоузлов (50–75%) [28–30]. Однако обсуждаемые в прениях теоретические преимущества расширенной ГПДР в последующем на практике оправдали себя не в полной мере. Ряд авторов сообщили, что при относительно низкой отдаленной выживаемости (3-летняя выживаемость составила 10–30%) при расширенной ГПДР значительно увеличилась частота послеоперационных осложнений (33–55%) и летальность (15–20%) [29, 31]. К. Satake et al. (1992) изучили отдаленную выживаемость после стандартной ПДР и расширенной ГПДР при раке головки ПЖ, установили, что 5-летняя выживаемость при обсуждаемых объемах оперативного пособия была одинаковой и составила 27%. Исследователи Memorial Sloan-Kettering Cancer Center изучили результаты 79 стандартных ПДР и 35 расширенных ГПДР; медиана выживаемости в обеих группах была одинаковой [33]. По данным В.И. Егорова и соавт. (2010), медиана выживаемости при расширенных операциях составила 12 месяцев, при стандартных – 10 месяцев. В проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании S. Pedrazzoli et al. (1998) показано, что нет разницы отдаленной выживаемости между стандартной ПДР и расширенной ГПДР; общая 1-летняя выживаемость составила 50,6%, 2-летняя – 22,2%, 3-летняя – 8,6% и 4-летняя – 7,4%. Аналогичные данные были получены во втором рандомизированном исследовании; при стандартной ПДР и расширенной ГПДР 1-летняя выживаемость составила 71% против 80%, и 2-летняя – 39% против 48% ($p=0,5$) [36].

Ранний рецидив болезни (по данным Tajima Y. et al. (2008), развивается в большинстве наблюдений в первые два года) после радикальной операции определяет низкую отдаленную выживаемость. Как правило, рецидив болезни представлен местным рецидивом, метастазами печени и канцероматозом брюшины. В исследованиях H.G. Smeenk et al. (2005) показано, что даже при полном макроскопическом удалении опухоли в 50% наблюдений в краях резекции остаются опухолевые клетки, определяющие высокую частоту местного рецидива болезни. Не диагностированные (скрытые) опухолевые диссеминаты на этапе проведения радикальной операции являются еще одной причиной раннего метастатического поражения печени (в 50% наблюдений) и канцеро-

матоза брюшины (25%). По данным C.L. Wolfgang et al. (2013), при ранних стадиях опухолевого процесса 5-летняя выживаемость составляет 23%, при наличии метастазов в лимфатических узлах – 9%, при наличии отдаленных метастазов – 2%. И еще, несмотря на то, что рак головки ПЖ обладает высокой частотой отдаленного метастазирования в значительном проценте исход болезни зависит от местного развития опухоли. По данным С.А. Jacobuzio-Donahue et al. (2009), на аутопсии в 30% наблюдений обнаружен только локальный патологический процесс без отдаленного метастазирования. Таким образом, эффективное воздействие на локальное проявление болезни обеспечивает увеличение продолжительности жизни и в разы усиливает паллиативный эффект лечения.

Подавляющее большинство исследователей, изучающих возможности хирургии в лечении рака головки ПЖ, пришли к выводу, что улучшение результатов отдаленной выживаемости возможно за счет высокоинформативных способов скрининга, диагностики болезни на ранних стадиях, повышения безопасности операции, включения в лечебную схему химиотерапии (ХТ), лучевой терапии (ЛТ) и иммунотерапии. Однако на настоящее время скрининга рака ПЖ нет, так же, как и диагностика ранних стадий болезни призрачна. В арсенале онкологов остается разработка оптимальных схем лечения с использованием радикального объема операции, ХТ и ЛТ.

Первое многокомпонентное лечение рака ПЖ было представлено радикальной операцией и ХТ, затем ЛТ и химиолучевой терапией (ХЛТ) в адьювантном режиме. В настоящее время известно несколько рандомизированных исследований адьювантной терапии рака ПЖ после радикальной операции. В 2007 г. H. Oettle et al. показали, что гемцитабин в адьювантном режиме значительно улучшает медиану безрецидивной выживаемости в сравнении с хирургией (только радикальной операцией), 13,4 месяцев против 6,9 месяцев. В последующем в исследовании CONKO-001 показано, что адьювантное лечение (6-месячный курс) гемцитабином увеличило 5-летнюю выживаемость с 10,4% до 20,7% [42]. Группа GITSG (1974–1982 гг.) изучала результаты адьювантной терапии у радикально оперированных пациентов с R0-резекцией. Исследование включало ЛТ расщепленным курсом, с двух полей, с радиомодификатором 5-фторурацилом (5-ФУ) и последующей ХТ 5-ФУ в течение 2 лет. Было показано преимущество комбинированного лечения (радикальной операции с последующей ХЛТ) над хирургическим (только радикальной операцией). Медиана выживаемости в исследуемых группах соответственно составила 20 месяцев против 11 месяцев [43]. Адьювантная терапия позволила получить 2-летнюю выживаемость – 46%, и 5-летнюю – 17%. В исследовании ESPAC-1 изучены группы, которые включали только хирургию, химиотерапию с 5-ФУ, ХЛТ с 5-ФУ по методике GITSG и ХЛТ

с последующей ХТ [44]. Результаты отдаленной выживаемости были следующие: 5-летняя выживаемость в наблюдениях без ХТ – 8%, получивших ХТ – 21%, получивших ХЛТ – 10%. Авторы пришли к выводу, что адъювантная ХТ увеличивает выживаемость, а ХЛТ не увеличивает отдаленную выживаемость. Медиана выживаемости у пациентов с адъювантной ХЛТ составила 13,9 месяца, у пациентов только с операцией – 16,9 месяца. В ESPAC-1 медиана выживаемости после адъювантной ХЛТ составила 15 месяцев, она оказалась меньше, чем при комбинированной ХТ и ХЛТ без операции у пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом [45]. Результаты исследования RTOG 97-04 были опубликованы в 2008 г. [46]. Основная группа – гемцитабин в течение 3 нед., затем ХЛТ с 5-ФУ (50,4 Гр, 250 мг/м² – 5-ФУ), затем гемцитабин в течение 12 нед. Контрольная группа – ХЛТ, затем 5-ФУ. Медиана выживаемость при раке головки ПЖ в основной группе и контрольной соответственно составила 20,6 против 16,9 месяцев, 3-летняя выживаемость 32% против 21% ($p=0,033$). Негематологическая токсичность (>3 степени) не отличалась между двумя группами. Гематологическая токсичность 4-ой степени составляла 14% в основной и 2% в группе сравнения без какой-либо разницы в скорости развития фебрильной нейтропении. Это исследование изменило схему стандартной адъювантной терапии в США при раке головки ПЖ. В настоящее время для National Cancer Institute стандартное лечение представляет собой радикальную резекцию ПЖ ± ХТ с 5-ФУ и ЛТ. Для National Comprehensive Cancer Centers Network (NCCN) стандартом адъювантного лечения являются системный гемцитабин, за которым следуют ХЛТ (только на основе 5-ФУ) или только ХТ (предпочтение гемцитабин или 5-ФУ/лейковорин или капецитабин) [47]. RTOG 97-04, усовершенствованная методика ЛТ, позволила снизить частоту локальных рецидивов до 25% в сравнении с GITSG – 47% и ESPAC-1 – 62%. Примечательно, что положительный край резекции после операции был почти в два раза выше в исследовании RTOG (35%) по сравнению с исследованием CONKO-001 (19%), при этом снижения показателей выживаемости не отмечено. В исследовании CONKO-001 местный рецидив болезни составил около 38%: в группе с адъювантным лечением – 34%, в группе без адъювантного лечения – 41%, что значительно выше по сравнению с исследованием RTOG. Можно предположить, что системная терапия, контролирующая диссеминацию заболевания, может значительно выиграть от комбинации с ЛТ. Несмотря на медиану безрецидивной выживаемости 13,4 месяцев в группе с адъювантным лечением против 6,7 месяцев в группе без адъювантного лечения, статистически значимой разницы в общей выживаемости в исследуемых группах не найдено; 10-летняя выживаемость соответственно составила 12,2% против 7,7%.

На сегодняшний день существуют два метаанализа, посвященных адъювантной ХЛТ при раке ПЖ, с противоположными выводами. Исследование A. Khanna et al. (2006) включало анализ групп пациентов с адъювантной ХЛТ и получивших только радикальную операцию. Анализу подверглись пять проспективных исследований с 607 пациентами (только радикальная операция – 229 наблюдений, радикальная операция плюс ХЛТ – 378 наблюдений). 2-летняя выживаемость в группах с радикальной операцией и адъювантной ХЛТ соответственно составила 15–37% против 37–43% ($p>0,05$). Второй метаанализ D.D. Stocken et al. (2005, пять рандомизированных контролируемых исследований) изучил результаты адъювантных ХЛТ и ХТ. Адъювантная ХТ улучшала отдаленную выживаемость у пациентов с резекцией R0; 2-летняя, 5-летняя выживаемости и медиана выживаемости в группах с адъювантной ХТ и без ХТ соответственно составили 38% против 28%, 19% против 12% и 19,0 месяцев против 13,5 месяцев. Это преимущество не наблюдалось при адъювантной ХЛТ: 2-летняя, 5-летняя выживаемости и медиана выживаемости в группах с адъювантной ХЛТ и без ХЛТ соответственно составили 30% против 34%, 12% против 17% и 15,8 месяцев против 15,2 месяцев. По результатам анализа исследовательская группа пришла к выводу, что адъювантная/ аддитивная ХЛТ более эффективна в наблюдениях с резекцией R1. Ретроспективное исследование R. Wilkowski et al. (2004) также показало, что аддитивная ХЛТ после резекции R1 позволяет значимо увеличить отдаленную выживаемость.

Завершая обсуждение адъювантной терапии, отметим, что стандартом лечения резектабельного рака головки ПЖ остается радикальная операция и адъювантная ХТ с гемцитабином и капецитабином. Данный стандарт принят на основании результатов исследования ESPAC-4. Тем не менее, ценность адъювантной терапии в настоящее время является предметом больших споров. На сегодняшний день было проведено семь рандомизированных исследований III фазы применения адъювантной ХЛТ и адъювантной ХТ. Опубликованные исследования с изучением результатов ХЛТ имеют существенные недостатки в дизайне и методологии ЛТ, поэтому эффективность адъювантной ХЛТ, в соответствии с текущими стандартами качества, является неопределенной. Кроме того, проведенные исследования показали, что только 50–60% пациентов могут получить адъювантную терапию после операции [51]. На фоне адъювантной терапии в 50% наблюдений развиваются отдаленные метастазы [41]. Преимущество отдаленной выживаемости при ЛТ в адъювантном режиме является спорным и нивелируется токсичностью данной схемы лечения.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, неоадъювантная терапия рака головки ПЖ показана при нерезектабельном опухолевом

процессе. Она должна уменьшить объем опухоли и перевести опухолевый процесс в резектабельный с последующим выполнением радикальной операции. Если результат не достигнут, то лечение продолжают в объеме ХТ. Теоретически, с радиобиологических позиций, неoadъювантная терапия должна повысить эффективность лечебной схемы за счет проведения ХТ интактных, хорошо кровоснабжаемых тканей (неоперированных тканей). При адъювантной терапии, чтобы защитить восстановленный дигестивный тракт (анастомозы), дозу при ЛТ ограничивают. В этом плане неoadъювантная ЛТ ничем не ограничена, можно подводить полную дозу. Теоретически, с клинических позиций, неoadъювантная ХЛТ должна быть также более эффективна, чем адъювантная ХЛТ. В частности, своевременное проведение адъювантной терапии после ПДР проблематично, поскольку восстановление (реабилитация) пациента после операции занимает 6–8 недель [46]. Неoadъювантная терапия позволяет проводить более тщательный отбор пациентов для хирургического лечения. Пациентам с агрессивными опухолями и ранним проявлением метастатической болезни во время неoadъювантного лечения проведение радикальной операции не показано. Неoadъювантная терапия может уменьшить частоту положительного края резекции и метастатического поражения лимфатических узлов а, следовательно, увеличить количество операций с резекцией R0. Наконец, мультимодальную терапию пациенты лучше переносят до, а не после радикальной операции. Проведение предоперационной ЛТ в комбинированной схеме лечения рака головки ПЖ позволило в 78,4–82,0% наблюдений выполнить операцию в объеме R0, в результате получить минимальную частоту прогрессирования болезни – 16% [52, 53]. В Mount Sinai Hospital сравнили результаты лечения пациентов с местно-распространенным раком головки ПЖ, которым проведены неoadъювантная терапия с последующей радикальной операцией и пациентов с резектабельным опухолевым процессом, которым выполнена радикальная операция и адъювантная ЛТ/ХТ [54]. Авторы отметили, что в группе исходно резектабельного опухолевого процесса из 91 только 63 (69,2%) пациентам удалось провести адъювантную терапию. Медиана выживаемости в группах с неoadъювантной терапией и адъювантной терапией соответственно составила 23,6 месяцев и 14,0 месяцев ($p=0,006$). Кроме того, авторы обратили внимание на увеличение отдаленной выживаемости при нерезектабельном опухолевом процессе, где проведены ХЛТ с последующей системной ХТ, медиана выживаемости в этой группе составила 18 месяцев. По данным M.D. Anderson Cancer Center, после проведения ХЛТ пациентам с нерезектабельным раком головки ПЖ в 74% наблюдений удалось выполнить радикальный объем операции. Отмечено, что в 58% наблюдений (по данным морфологического анализа) отмечена

$\geq 50\%$ редукция опухоли. Медиана выживаемости пациентов с исходно нерезектабельным опухолевым процессом получивших неoadъювантное лечение (ХЛТ с последующей радикальной операцией) составила 36 месяцев [55]. В Duke University Medical Center 111 пациентам с местно-распространенным нематастатическим раком головки ПЖ проведена ХЛТ, в последующем в 72% наблюдений выполнена радикальная операция, 2-летняя выживаемость у этих пациентов составила 32% [56]. По данным H. Golcher et al. (2008), в группах с неoadъювантным лечением (исходно нерезектабельным опухолевым процессом) и получивших только радикальную операцию медиана выживаемости соответственно составила 54 месяца и 21 месяц ($p=0,084$). Недавний обзор специализированной литературы (96 исследований) с метаанализом (5520 пациентов) показал, что на фоне неoadъювантной терапии в группах с погранично резектабельной и местно-распространенной опухолями полный ответ соответственно составил 1% и 1%, частичный ответ – 20% и 28%, стабилизация опухолевого процесса – 56% и 49%, прогрессирование опухолевого процесса – 19% и 20%. Также отмечено, что пациенты с нерезектабельным (погранично резектабельным, местно-распространенным) опухолевым процессом до лечения и получившие радикальный объем оперативного пособия после неoadъювантной терапии имели сопоставимую отдаленную выживаемость с пациентами, где опухоль была исходно резектабельной; общая и безрецидивная медианы выживаемости соответственно составили 26,0 месяцев против 30,0 месяцев и 12,5 месяцев против 14,9 месяцев [52].

Тем не менее, ХТ, ЛТ, ХЛТ в радикальной схеме лечения рака головки ПЖ имеет свои недостатки. Вследствие устойчивости рака ПЖ к данным видам воздействия необходимым является применение высоких доз препаратов и интенсивных режимов облучения, что, безусловно, является сдерживающим фактором применения комплексных и комбинированных схем лечения. С целью улучшения местного контроля опухоли и снижения токсичности системно вводимых химиопрепаратов была предложена методика селективного подведения лекарственных средств. Одним из вариантов селективной терапии является химиоэмболизация желудочно-двенадцатиперстнокишечной артерии (ХЭЖДА). Данная методика позволила значительно повысить регионарную концентрацию при одновременном уменьшении суммарной дозы вводимого химиопрепарата, что в свою очередь позволило контролировать токсичность. 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. Обращает внимание, что

работ по безопасности ХЭЖДА очень мало. Согласно ряду авторов, в 14,3–73,3% наблюдений в послеэмболизационном периоде развиваются осложнения [58–60]. Тошнота, рвота, абдоминальные боли, повышение температуры тела – основные проявления постэмболизационного синдрома, который может отложить радикальную операцию на неопределенный срок. 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 желудочно-кишечного тракта (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. Лучевые повреждения, возникающие во время неоадьювантного варианта терапии, также могут способствовать значительному удлинению предоперационного периода. Необходимо отметить, что сочетанное применение ХТ и ЛТ усиливают токсичность.

Таким образом, недостатками неоадьювантной ХЛТ являются лучевые повреждения и токсичность, которые, во-первых, могут привести к задержке радикальной операции, во-вторых, могут увеличить частоту послеоперационных осложнений и летальность. В мультицентровом исследовании M. Dhir et al. (2017) показано, что токсичность ≥ 3 степени встречается в 36% наблюдений; преобладает токсичность гематологическая над негематологической – 25% против 18%. Смертность на этапе проведения неоадьювантной терапии была 0%, частота госпитализаций при неоадьювантной терапии составила 21%. Полученные данные свидетельствуют о том, что токсичность была управляемой, поскольку большинство пациентов (91%) полностью завершили курс неоадьювантной терапии.

Частота послеоперационных осложнений и летальность при неоадьювантном лечении остаются приемлемыми, а именно частота всех послеоперационных осложнений, осложнений ≥ 3 класса и леталь-

ность соответственно составили 39%, 18% и 1%. Таким образом, обсуждаемые показатели сопоставимы с послеоперационными осложнениями и летальностью в группе пациентов, где лечение начато с радикальной операции.

Заключая вышеизложенное, отметим, что при относительно низкой заболеваемости рак ПЖ имеет высокий показатель 1-годовой смертности. Прогноз при раке ПЖ не вызывает оптимизма. Даже при отсутствии метастазов на момент постановки диагноза часто возникает рецидив болезни после радикальной операции в виде местного рецидива либо отдаленного метастазирования. Улучшение результатов отдаленной выживаемости возможно за счет включения в лечебную схему ХТ и ЛТ. Стандартом лечения резектабельного рака головки ПЖ является радикальная операция и адьювантная ХТ. Ценность адьювантной терапии резектабельного рака головки ПЖ в настоящее время является предметом больших споров. Согласно клиническим рекомендациям, неоадьювантная терапия рака головки ПЖ показана при нерезектабельном опухолевом процессе. В настоящее время работ по применению неоадьювантной терапии в радикальной схеме лечения резектабельного рака головки ПЖ крайне мало; последние представлены небольшим клиническим материалом. ЛТ и ХЭЖДА направлены на местный контроль опухолевого процесса. Вопрос о проведении ЛТ в неоадьювантном режиме при резектабельном раке головки ПЖ остается открытым. Мало литературных данных о предоперационном периоде пациентов резектабельным раком головки ПЖ, получивших ЛТ. Крайне мало материала по применению ХЭЖДА. В основном обсуждено применение ХЭЖДА при нерезектабельном опухолевом процессе и как самостоятельный вид лечения. Мало изучен постэмболизационный синдром, вопрос о создании клинических рекомендаций по предупреждению и лечению осложнений на этапе ХЭЖДА остается открытым. Не определены показания к проведению комбинированного лечения при резектабельном раке головки ПЖ, так как неоадьювантное лечение при обсуждаемой патологии существует только в рамках клинических исследований.

Список литературы

1. Yang S.H., Kuo Y.H., Tien Y.W., Hsu C., Hsu C.H., Kuo S.H., Cheng A.L. Inferior survival of advanced pancreatic cancer patients who received gemcitabine-based chemotherapy but did not participate in clinical trials // *Oncology*. – 2011. – Vol. 81, № 3–4. – P. 143–150.
2. Nieveen van Dijkum E.J., Kubmann K.F., Terwee C.B., Obertop H., de Haes J.C., Gouma D.J. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg*. – 2005. – Vol. 92, № 4. – P. 471–477.
3. Smeenk H.G., Erdmann J., van Dekken H., van Marion R., Hop W.C., Jeekel J., van Eijck C.H. Long-term survival after radical resection for pancreatic head and ampullary cancer: a potential role for the EGF-R. *Dig Surg*. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 38–45.

4. *Herreros-Villanueva M., Bujanda L.* Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Ann Transl Med.* – 2016. – Vol. 4. – P. 134.
5. *Matsubayashi H., Takaori K., Morizane C., Maguchi H., Mizuma M., Takabashi H., Wada K., Hosoi H., Yachida S., Suzuki M., Usui R., Furukawa T., Furuse J., Sato T., Ueno M., Kiyozumi Y., Hijioka S., Mizuno N., Terashima T., Mizumoto M., Kodama Y., Torishima M., Kawaguchi T., Ashida R., Kitano M., Hanada K., Furukawa M., Kawabe K., Majima Y., Shimosegawa T.* Familial pancreatic cancer: concept, management and issues. *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 14; 23, № 6. – P. 935–948.
6. *Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Ястребова Е.В., Проскуряков И.С., Пономаренко А.А., Кудашкин Н.Е., Мороз Е.А., Поликарпова С.Б.* Хирургия протокового рака поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 18–31.
7. *Expert Panel on Radiation Oncology-Gastrointestinal, Small W. Jr., Hayes J.P., Sub W.W., Abdel-Wabab M., Abrams R.A., Azad N., Das P., Dragovic J., Goodman K.A., Jabbour S.K., Jones W.E. 3rd., Konski A.A., Koong A.C., Kumar R., Lee P., Pawlik T.M., Herman J.M.* ACR Appropriateness Criteria® Borderline and Unresectable Pancreas Cancer. *Oncology (Williston Park).* – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 619–624, 627, 632.
8. *Михайлов И.В., Бондаренко В.М., Кудряшов В.А., Пригожая Т.И., Подгорный Н.Н., Шимановский Г.М., Старинчик В.И., Новак С.В., Атаманенко А.В., Довидович С.В., Кравченко О.В., Нестерович Т.Н., Ачинович С.Л.* Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. *Проблемы здоровья и экологии.* – 2014. – Т. 1, № 39. – С. 46–51.
9. *Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A.* One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244, № 1. – P. 10–15.
10. *Schnelldorfer T., Adams D.B., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Sarr M.G.* Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 247. – P. 191–202.
11. *Desjardins A.* Technique de la Pancréatectomie. *Rev chir.* – 1907. – Vol. 35. – P. 945–973.
12. *Sauve L.* Des pancréatectomies et spécialement de la pancréatectomie céphalique. *Rev chir.* – 1908. – Vol. 37. – P. 113–152 and 335–385.
13. *Kausch W.* Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir.* – 1912. – Vol. 78. – P. 439–486.
14. *Hirschel G.* Die Resektion des Duodenum mit der Papille wegen Karzinoms. *Munchen Med Wochenschr.* – 1914. – Vol. 61. – P. 1728–1729.
15. *Tenani O.* Contributo alla chirurgia della papilla del Vater. *Policlinico.* – 1922. – Vol. 29. – P. 291–300.
16. *Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R.* Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* – 1935. – Vol. 102. – P. 763–779.
17. *Brunschwig A.* Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma-pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* – 1937. – Vol. 65. – P. 681–685.
18. *Whipple A.O.* The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg.* – 1941. – Vol. 114, № 4. – P. 612–615.
19. *Trimble I.R., Parsons J.W., Sherman C.P.* A one-stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and of the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* – 1941. – Vol. 73. – P. 711–722.
20. *Lillemoe K.D., Rikkers L.F.* Pancreaticoduodenectomy: the golden era. *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244, № 1. – P. 16–17.
21. *Fortner J.G.* Regional resection and pancreatic carcinoma. *Surgery.* – 1973. – Vol. 73, № 5. – P. 799–800.
22. *Grace P.A., Pitt H.A., Tompkins R.K., Den Besten L., Longmire W.P. Jr.* Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* – 1986. – Vol. 151, № 1. – P. 141–149.
23. *Crist D.W., Sitzmann J.V., Cameron J.L.* Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg.* – 1987. – Vol. 206, № 3. – P. 358–365.
24. *Gordon T.A., Bowman H.M., Tielsch J.M., Bass E.B., Burleyson G.P., Cameron J.L.* Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg.* – 1998. – Vol. 228, № 1. – P. 71–78.
25. *Badger S.A., Brant J.L., Jones C., McClements J., Loughrey M.B., Taylor M.A., Diamond T., McKie L.D.* The role of surgery for pancreatic cancer: a 12-year review of patient outcome. *Ulster Med J.* 2010. – Vol. 79, № 2. – P. 70–75.
26. *Diener M.K., Knaebel H.P., Heukaufner C., Antes G., Büchler M.W., Seiler C.M.* A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245, № 2. – P. 187–200.
27. *Nagakawa T., Sanada H., Inagaki M., Sugama J., Ueno K., Konishi I., Obata T., Kayabara M., Kitagawa H.* Long-term survivors after resection of carcinoma of the head of the pancreas: significance of histologically curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 402–408.
28. *Ishikawa O., Obhigashi H., Sasaki Y., Kabuto T., Fukuda I., Furukawa H., Imaoka S., Iwanaga T.* Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg.* – 1988. – Vol. 208, № 2. – P. 215–220.
29. *Nagakawa T., Nagamori M., Futakami F., Tsukioka Y., Kayabara M., Obata T., Ueno K., Miyazaki I.* Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer.* – 1996. – Vol. 15; 77, № 4. – P. 640–645.
30. *Nakao A., Harada A., Nonami T., Kaneko T., Takagi H.* Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas.* – 1996. – Vol. 12, № 4. – P. 357–361.

31. *Sindelar W.F.* Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* – 1989. – Vol. 124, № 1. – P. 127–132.
32. *Satake K, Nisbiwaki H, Yokomatsu H, Kawazoe Y, Kim K, Haku A, Umeyama K, Miyazaki I.* Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* – 1992. – Vol. 175, № 3. – P. 259–265.
33. *Geer R.J., Brennan M.F.* Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* – 1993. – Vol. 165, № 1. – P. 68–72; discussion 72–73.
34. *Егоров В.И., Мелехина О.В., Вишневский В.А., Шевченко Т.В.* Отдаленные результаты и прогноз протоковой аденокарциномы головки поджелудочной после стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* – 2010. – № 1. – С. 62–73.
35. *Pedrazzoli S., DiCarlo V., Dionigi R., Mosca F., Pederzoli P., Pasquali C., Klöppel G., Dhaene K., Michelassi F.* Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg.* – 1998. – Vol. 228, № 4. – P. 508–517.
36. *Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A., Coleman J., Sauter P.K., Hruban R.H., Pitt H.A., Lillemoe K.D.* Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg.* – 1999. – Vol. 229, № 5. – P. 613–622; discussion 622–624.
37. *Tajima Y, Kuroki T, Obno T, Furui J, Tsuneoka N, Adachi T, Mishima T, Kosaka T, Haraguchi M, Kanematsu T.* Resectable carcinoma developing in the remnant pancreas 3 years after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas.* – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 324–327.
38. *Smeenk H.G., Incrocci L., Kazemier G., van Dekken H., Tran K.T., Jeekel J., van Eijck C.H.* Adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for patients undergoing R-1/ R-2 resections for pancreatic cancer. *Dig Surg.* – 2005. – Vol. 22, № 5. – P. 321–328.
39. *Wolfgang C.L., Herman J.M., Laberu D.A., Klein A.P., Erdek M.A., Fishman E.K., Hruban R.H.* Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin.* – 2013. – Vol. 63, № 5. – P. 318–348.
40. *Iacobuzio-Donahue C.A., Fu B., Yachida S., Luo M., Abe H., Henderson C.M., Vilardell F., Wang Z., Keller J.W., Banerjee P., Herman J.M., Cameron J.L., Yeo C.J., Halushka M.K., Eshleman J.R., Raben M., Klein A.P., Hruban R.H., Hidalgo M., Laberu D.* DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 10; 27, № 11. – P. 1806–1813.
41. *Oettle H., Post S., Neubaus P., Gellert K., Langrebr J., Ridwelski K., Schramm H., Fablke J., Zuelke C., Burkart C., Gutberlet K., Kettner E., Schmalenberg H., Weigang-Koehler K., Bechstein W.O., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Roll L., Doerken B., Riess H.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* – 2007. – Vol. 297. – P. 267–277.
42. *Oettle H., Neubaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fablke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* – 2013. – Vol. 310. – P. 1473–1481.
43. *Kalser M.H., Ellenberg S.S.* Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* – 1985. – Vol. 120, № 8. – P. 899–903. Erratum in: *Arch Surg* – 1986. – Vol. – 121, № 9. – P. 1045.
44. *Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D., Almond J., Link K., Beger H., Bassi C., Falconi M., Pederzoli P., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Lacaine F., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Friess H., Büchler M.W.;* European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* – 2001. – Vol. 10; 358, № 9293. – P. 1576–1585.
45. *Huguet F., André T., Hammel P., Artru P., Balosso J., Selle F., Deniaud-Alexandre E., Ruzsniwski P., Touboul E., Labianca R., de Gramont A., Louvet C.* Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 20; 25, № 3. – P. 326–331.
46. *Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A., Safran H., Hoffman J.P., Konski A., Benson A.B., Macdonald J.S., Kudrimoti M.R., Fromm M.L., Haddock M.G., Schaefer P., Willett C.G., Rich T.A.* Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* – 2008. – Vol. 5; 299, № 9. – P. 1019–1026.
47. *Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., Asbun H., Bain A., Bebrman S.W., Benson A.B. 3rd, Binder E., Cardin D.B., Cha C., Chiorean E.G., Chung V., Czito B., Dillhoff M., Dotan E., Ferrone C.R., Hardacre J., Hawkins W.G., Herman J., Ko A.H., Komanduri S., Koong A., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., O'Reilly E.M., Obando J., Reddy S., Scaife C., Thayer S., Weekes C.D., Wolff R.A., Wolpin B.M., Burns J., Darlow S.* Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* – 2017. – Vol. 15, № 8. – P. 1028–1061.
48. *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.

49. Stocken D.D., Buchler M.W., Derveniz C., Bassi C., Jeekel H., Klinkenbijl J.H., Bakkevold K.E., Takada T., Amano H., Neoptolemos J.P. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. – 2005. – Vol. 92, № 8. – P. 1372–1381.
50. Wilkowski R., Thoma M., Dubmke E., Rau H.G., Heinemann V. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin after incomplete (R1) resection of locally advanced pancreatic carcinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2004. – Vol. 58(3). – P. 768–772.
51. Parmar A.D., Vargas G.M., Tamirisa N.P., Sheffield K.M., Riall T.S. Trajectory of care and use of multimodality therapy in older patients with pancreatic adenocarcinoma. // *Surgery*. – 2014. – Vol. 156, № 2. – P. 280–289.
52. Dbir M., Malhotra G.K., Sobal D.P.S., Hein N.A., Smith L.M., O'Reilly E.M., Babary N., Are C. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol*. – 2017. – Vol. 10; 15, № 1. – P. 183.
53. Suker M., Beumer B.R., Sadot E., Martbey L., Faris J.E., Mellon E.A., El-Rayes B.F., Wang-Gillam A., Lacy J., Hosein P.J., Moorcraft S.Y., Conroy T., Hobla F., Allen P., Taieb J., Hong T.S., Sbridbar R., Chau I., van Eijck C.H., Koerkamp B.G. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 801–810.
54. Snady H., Bruckner H., Cooperman A., Paradiso J., Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcome trial. *Cancer*. – 2000. – Vol. 15; 89, № 2. – P. 314–327.
55. Evans D.B., Varadachary G.R., Crane C.H., Sun C.C., Lee J.E., Pisters P.W., Vauthey J.N., Wang H., Cleary K.R., Staerke G.A., Charnsangavej C., Lano E.A., Ho L., Lenzi R., Abbruzzese J.L., Wolff R.A. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 20; 26, № 21. – P. 3496–3502.
56. White R.R., Hurwitz H.I., Morse M.A., Lee C., Anscher M.S., Paulson E.K., Gottfried M.R., Baillie J., Branch M.S., Jowell P.S., McGrath K.M., Clary B.M., Pappas T.N., Tyler D.S. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. – 2001. – Vol. 8, № 10. – P. 758–765.
57. Golcher H., Brunner T., Grabenbauer G., Merkel S., Papadopoulos T., Hobenberger W., Meyer T. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol*. – 2008. – Vol. 34, № 7. – P. 756–764.
58. Павловский А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке // *Практическая онкология*. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 108–114.
59. Алентьев С.А. Эндovasкулярные и эндобилиарные вмешательства в гепатопанкреатобилиарной хирургии: дисс. ... д-ра. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2010. – 238 с.
60. Тавобилов М.М. Гибридные технологии хирургического лечения рака головки поджелудочной железы: дисс. ... д-ра. мед. наук. – Москва. – 2017. – 215 с.

References

1. Yang S.H., Kuo Y.H., Tien Y.W., Hsu C., Hsu C.H., Kuo S.H., Cheng A.L. Inferior survival of advanced pancreatic cancer patients who received gemcitabine-based chemotherapy but did not participate in clinical trials. *Oncology*. 2011; 81(3-4): 143-50. doi: 10.1159/000330817. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22024966.
2. Nieveen van Dijkum E.J., Kublmann K.F., Terwee C.B., Obertop H., de Haes J.C., Gouma D.J. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg*. 2005 Apr; 92(4): 471-7. PMID: 15672431.
3. Smeenk H.G., Erdmann J., van Dekken H., van Marion R., Hop W.C., Jeekel J., van Eijck C.H. Long-term survival after radical resection for pancreatic head and ampullary cancer: a potential role for the EGF-R. *Dig Surg*. 2007; 24(1): 38-45. Epub 2007 Mar 16. PMID: 17369680.
4. Herrerros-Villanueva M., Bujanda L. Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Ann Transl Med* 2016; 4: 134. doi: 10.21037/atm.2016.03.44. PMID: 27162784.
5. Matsubayashi H., Takaori K., Morizane C., Maguchi H., Mizuma M., Takabashi H., Wada K., Hosoi H., Yachida S., Suzuki M., Usui R., Furukawa T., Furuse J., Sato T., Ueno M., Kiyozumi Y., Hijioka S., Mizuno N., Terashima T., Mizumoto M., Kodama Y., Torishima M., Kawaguchi T., Ashida R., Kitano M., Hanada K., Furukawa M., Kawabe K., Majima Y., Shimosegawa T. Familial pancreatic cancer: concept, management and issues. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 14; 23(6): 935-948. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.935. PMID: 28246467.
6. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Yastrebova E.V., Proskuryakov I.S., Ponomarenko A.A., Kudashkin N.E., Moroz E.A., Polikarpova S.B. Surgery of pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2017; 22(4): 18-31. (In Russ).
7. Expert Panel on Radiation Oncology-Gastrointestinal, Small W. Jr., Hayes J.P., Sub W.W., Abdel-Wahab M., Abrams R.A., Azad N., Das P., Dragovic J., Goodman K.A., Jabbour S.K., Jones W.E. 3rd, Konski A.A., Koong A.C., Kumar R., Lee P., Paulik T.M., Herman J.M. ACR Appropriateness Criteria® Borderline and Unresectable Pancreas Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Jul; 30(7): 619-24, 627, 632. PMID: 27422109.
8. Mikhailov I.V., Bondarenko V.M., Kudryashov V.A., Prigozbaya T.I., Podgorny N.N., Shimanovsky G.M., Starinichik V.I., Novak S.V., Atamanenko A.V., Dovidovich S.V., Kravchenko O.V., Nesterovich T.N., Achinovich S.L. Results of surgical treatment of pancreatic cancer. *Problemi zdoroviya i ekologii*. 2014; 1(39): 46-51. (In Russ).

9. Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006 Jul; 244(1): 10-5. PMID: 16794383.
10. Schnelldorfer T., Adams D.B., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Sarr M.G. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Ann Surg.* 2008; 247: 191–202.
11. Desjardins A. Technique de la Pancréatectomie. *Rev chir.* 1907; 35: 945-973.
12. Sauve L. Des pancréatectomies et spécialement de la pancréatectomie céphalique. *Rev chir.* 1908; 37: 113-152 and 335-385.
13. Kausch W. Das Carcinom der papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir.* 1912; 78: 439-486.
14. Hirschel G. Die Resektion des Duodenum mit der Papille wegen Karzinoms. *München Med Wochenschr.* 1914; 61: 1728-1729.
15. Tenani O. Contributo alla chirurgia della papilla del Vater. *Policlinico.* 1922; 29: 291–300.
16. Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102: 763-79.
17. Brunschwig A. Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma-pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1937; 65: 681–685.
18. Whipple A.O. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg.* 1941 Oct; 114(4): 612-5. PMID: 17857897.
19. Trimble I.R., Parsons J.W., Sherman C.P. A one-stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and of the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1941; 73: 711–722.
20. Lillemoe K.D., Rikkens L.F. Pancreaticoduodenectomy: the golden era. *Ann Surg.* 2006 Jul; 244(1): 16-7. PMID: 16794384.
21. Fortner J.G. Regional resection and pancreatic carcinoma. *Surgery.* 1973; 73(5): 799-800. PMID: 4697100.
22. Grace P.A., Pitt H.A., Tompkins R.K., DenBesten L., Longmire W.P. Jr. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 1986 Jan; 151(1): 141-9. PMID: 3946745.
23. Crist D.W., Sitzmann J.V., Cameron J.L. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg.* 1987 Sep; 206(3): 358-65. PMID: 3632096.
24. Gordon T.A., Bowman H.M., Tielsch J.M., Bass E.B., Burleyson G.P., Cameron J.L. Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg.* 1998 Jul; 228(1): 71-8. PMID: 9671069.
25. Badger S.A., Brant J.L., Jones C., McClements J., Loughbrey M.B., Taylor M.A., Diamond T., McKie L.D. The role of surgery for pancreatic cancer: a 12-year review of patient outcome. *Ulster Med J.* 2010 May; 79(2): 70-5. PMID: 21116422.
26. Diener M.K., Knaebel H.P., Heukauffer C., Antes G., Büchler M.W., Seiler C.M. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007 Feb; 245(2): 187-200. PMID: 7245171.
27. Nagakawa T., Samada H., Inagaki M., Sugama J., Ueno K., Konishi I., Obata T., Kayahara M., Kitagawa H. Long-term survivors after resection of carcinoma of the head of the pancreas: significance of histologically curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004; 11(6): 402-8. PMID: 15619016.
28. Isbikawa O., Obhigashi H., Sasaki Y., Kabuto T., Fukuda I., Furukawa H., Imaoka S., Iwanaga T. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg.* 1988 Aug; 208(2): 215-20. PMID: 2840866.
29. Nagakawa T., Nagamori M., Futakami F., Tsukioka Y., Kayahara M., Obata T., Ueno K., Miyazaki I. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1996 Feb 15; 77(4): 640-645. PMID: 8616755.
30. Nakao A., Harada A., Nonami T., Kaneko T., Takagi H. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas.* 1996 May; 12(4): 357-61. PMID: 8740402.
31. Sindelar W.F. Clinical experience with regional pancreatotomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 1989 Jan; 124(1): 127-32. PMID: 2910241.
32. Satake K., Nishiwaki H., Yokomatsu H., Kawazoe Y., Kim K., Haku A., Umeyama K., Miyazaki I. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1992 Sep; 175(3): 259-65. PMID: 1514162.
33. Geer R.J., Brennan M.F. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993 Jan; 165(1): 68-72; discussion 72-3. PMID: 8380315.
34. Egorov V.I., Melekhina O.V., Vishnevsky V.A., Shevchenko T.V. Long-term results and prognosis of ductal adenocarcinoma of the pancreatic head after standard and expanded pancreatoduodenal resection. *Annali chirurgiche e ginecologiche.* 2010; 1: 62-73. (In Russ).
35. Pedrazzoli S., DiCarlo V., Dionigi R., Mosca F., Pederzoli P., Pasquali C., Klöppel G., Dbaene K., Michelassi F. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg.* 1998 Oct; 228(4): 508-17. PMID: 9790340.
36. Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A., Coleman J., Sauter P.K., Hruban R.H., Pitt H.A., Lillemoe K.D. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg.* 1999 May; 229(5): 613-22; discussion 622-4. PMID: 10235519.

37. *Tajima Y., Kuroki T., Ohno T., Furui J., Tsuneoka N., Adachi T., Mishima T., Kosaka T., Haraguchi M., Kanematsu T.* Resectable carcinoma developing in the remnant pancreas 3 years after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas*. 2008 Apr; 36(3): 324-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e318156adae. PMID: 18362854.
38. *Smeenk H.G., Incrocci L., Kazemier G., van Dekken H., Tran K.T., Jeekel J., van Eijck C.H.* Adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for patients undergoing R-1/R-2 resections for pancreatic cancer. *Dig Surg*. 2005; 22(5): 321-328. Epub 2005 Oct 24. PMID: 16254431.
39. *Wolfgang C.L., Herman J.M., Laberu D.A., Klein A.P., Erdek M.A., Fishman E.K., Hruban R.H.* Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep; 63(5): 318-48. doi: 10.3322/caac.21190. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23856911.
40. *Iacobuzio-Donahue C.A., Fu B., Yachida S., Luo M., Abe H., Henderson C.M., Vilardeell F., Wang Z., Keller J.W., Banerjee P., Herman J.M., Cameron J.L., Yeo C.J., Halushka M.K., Eshleman J.R., Raben M., Klein A.P., Hruban R.H., Hidalgo M., Laberu D.* DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10; 27(11): 1806-13. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7188. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19273710.
41. *Oettle H., Post S., Neubaus P., Gellert K., Langrebr J., Ridwelski K., Schramm H., Fablke J., Zuelke C., Burkart C., Guberlet K., Kettner E., Schmalenberg H., Weigang-Koehler K., Bechstein W.O., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Roll L., Doerken B., Riess H.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-277. doi: 10.1001/jama.297.3.267. PMID: 17227978.
42. *Oettle H., Neubaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fablke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473-1481. doi: 10.1001/jama.2013.279201. PMID: 24104372.
43. *Kalser M.H., Ellenberg S.S.* Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985 Aug; 120(8): 899-903. Erratum in: *Arch Surg* 1986 Sep; 121(9): 1045. PMID: 4015380.
44. *Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D., Almond J., Link K., Beger H., Bassi C., Falconi M., Pederzoli P., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Lacaine F., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Friess H., Büchler M.W., European Study Group for Pancreatic Cancer.* Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Nov 10; 358(9293): 1576-85. PMID: 11716884.
45. *Huguet F., André T., Hammel P., Artru P., Balosso J., Selle F., Deniaud-Alexandre E., Ruszniewski P., Touboul E., Labianca R., de Gramont A., Louvet C.* Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20; 25(3): 326-31. PMID: 17235048.
46. *Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A., Safran H., Hoffman J.P., Konski A., Benson A.B., Macdonald J.S., Kudrimoti M.R., Fromm M.L., Haddock M.G., Schaefer P., Willett C.G., Rich T.A.* Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Mar 5; 299(9): 1019-26. doi: 10.1001/jama.299.9.1019. Erratum in: *JAMA*. 2008 Apr 23/30; 299(16): 1902. PMID: 18319412.
47. *Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., Asbun H., Bain A., Bebrman S.W., Benson A.B. 3rd, Binder E., Cardin D.B., Cha C., Chiorean E.G., Chung V., Czito B., Dillhoff M., Dotan E., Ferrone C.R., Hardacre J., Hawkins W.G., Herman J., Ko A.H., Komanduri S., Koong A., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., O'Reilly E.M., Obando J., Reddy S., Scaife C., Thayer S., Weekes C.D., Wolff R.A., Wolpin B.M., Burns J., Darlow S.* Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Aug; 15(8): 1028-1061. doi: 10.6004/jnccn.2017.0131. PMID: 28784865.
48. *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, 10(5): 689-697.
49. *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.* Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005, 92(8): 1372-1381.
50. *Wilkowski R., Thoma M., Dubmke E., Rau H.G., Heinemann V.* Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin after incomplete (R1) resection of locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58(3): 768-772.
51. *Parmar A.D., Vargas G.M., Tamirisa N.P., Sheffield K.M., Riall T.S.* Trajectory of care and use of multimodality therapy in older patients with pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2014 Aug; 156(2): 280-9. doi: 10.1016/j.surg.2014.03.001. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24851723.
52. *Dhir M., Malhotra G.K., Sobal D.P.S., Hein N.A., Smith L.M., O'Reilly E.M., Babary N., Are C.* Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol*. 2017 Oct 10; 15(1): 183. doi: 10.1186/s12957-017-1240-2. PMID: 29017581.
53. *Suker M., Beumer B.R., Sadot E., Martbey L., Faris J.E., Mellon E.A., El-Rayes B.F., Wang-Gillam A., Lacy J., Hosein P.J., Moorcraft S.Y., Conroy T., Hobla F., Allen P., Taieb J., Hong T.S., Sbridbar R., Chau I., van Eijck C.H.,*

Koerkamp B.G. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17(6): 801-810. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8. Epub 2016 May 6. PMID: 27160474.

54. *Snady H., Bruckner H., Cooperman A., Paradiso J., Kiefer L.* Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcome trial. *Cancer.* 2000 Jul 15; 89(2): 314-27. PMID: 10918161.

55. *Evans D.B., Varadachary G.R., Crane C.H., Sun C.C., Lee J.E., Pisters P.W., Vauthey J.N., Wang H., Cleary K.R., Staerckel G.A., Charnsangavej C., Lano E.A., Ho L., Lenzi R., Abbruzzese J.L., Wolff R.A.* Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20; 26(21): 3496-502. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8634. PMID: 18640930.

56. *White R.R., Hurwitz H.I., Morse M.A., Lee C., Anscher M.S., Paulson E.K., Gottfried M.R., Baillie J., Branch M.S., Jowell P.S., McGrath K.M., Clary B.M., Pappas T.N., Tyler D.S.* Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2001 Dec; 8(10): 758-65. PMID: 11776488.

57. *Golcher H., Brunner T., Grabenbauer G., Merkel S., Papadopoulos T., Hobenberger W., Meyer T.* Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jul; 34(7): 756-64. doi: 10.1016/j.ejso.2007.11.012. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18191528.

58. *Pavlovsky A.V.* Oily chemoembolization of pancreatic arteries in locally advanced cancer. *Prakticheskaya onkologiya.* 2004; 2: 108-114. (In Russ).

59. *Alentiev S.A.* Endovascular and endobiliary interventions in hepatopancreatobiliary surgery: abst. diss. of cand. med. St. Petersburg, 2010: 238. (In Russ).

60. *Tavobilov M.M.* Hybrid technologies for the surgical treatment of pancreatic head cancer: abst. diss. of cand. med. Moscow, 2017; 215. (In Russ).