

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОЗЛОВ
Алексей Владимирович



**ЗНАЧЕНИЕ РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Таразов Павел Гадельгараевич
профессор, доктор медицинских наук,
заслуженный деятель науки
Российской Федерации

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
<p>Глава 1 МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы).....</p>	
1.1 Эпидемиология рака поджелудочной железы	12
1.2 Диагностика рака поджелудочной железы	14
1.3 Хирургическое лечение.....	18
1.4 Лучевая терапия	20
1.5 Химиотерапия	23
1.6 Лечение рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой.....	32
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Характеристика групп больных	38
2.1.1 Клинические проявления рака поджелудочной железы.....	40
2.2 Оборудование и инструментарий	42
2.2.1 Лабораторная диагностика.....	42
2.2.2 Инструментальная диагностика	42
2.2.3 Артериальные процедуры	46
2.3 Методики выполнения интервенционных вмешательств	51
2.3.1 Подготовка больного и ведение после процедуры.....	51
2.3.2 Химиоинфузия	52
2.3.3 Химиоэмболизация	54
2.3.4 Химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией	57
2.3.5 Холангиодренирование, стентирование желчных протоков.....	60

2.4 3-D конформная лучевая терапия	66
2.5 Радикальные операции	68
2.6 Классификации, методы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка данных	69
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	75
3.1 Артериография	75
3.2 Чрескожная холангиография и дренирование желчных путей.....	85
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	93
4.1 Химиоинфузия	93
4.2 Химиоэмболизация.....	97
4.3 Химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией	100
4.4 Комбинация артериальной химиоинфузии с лучевой терапией.....	105
4.5 Особенности регионарной химиотерапии после холангиодренирования	106
Глава 5 ОБСУЖДЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ	163
Приложение А (справочное). Патент на изобретение № 2528881	163

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБА	– верхняя брыжеечная артерия
ВБВ	– верхняя брыжеечная вена
ВВ	– воротная вена
ГДА	– гастродуоденальная артерия
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МХЭ	– масляная химиоэмболизация
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ОВ	– общая выживаемость
ОПА	– общая печеночная артерия
ПЖ	– поджелудочная железа
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РОД	– разовая очаговая доза
РПЖ	– рак поджелудочной железы
РХТ	– регионарная химиотерапия
РЭА	– раково-эмбриональный антиген
СОД	– суммарная очаговая доза
СПЖ	– средняя продолжительность жизни
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХИ	– химиоинфузия
ХЭ	– химиоэмболизация
ЧС	– чревный ствол
ЧЧХД	– чрескожное чреспеченочное холангиодренирование
5-ФУ	– 5-фторурацил

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) является актуальной проблемой клинической онкологии. Это обусловлено постоянным ростом заболеваемости, поздней диагностикой, а также крайне низкой выживаемостью пациентов (Гранов А.М. и др., 2013; Патютко Ю.И., 2017; Rahib L. et al., 2014; Tesfaye A.A. et al., 2018). Рак поджелудочной железы (РПЖ) встречается в 3% случаев от всех онкологических заболеваний, зарегистрированных в Российской Федерации (Каприн А.Д. и др., 2016). Операбельными являются лишь 10-20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8-18 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 20% (Коханенко Н.Ю. и др., 2015; Патютко Ю.И. и др., 2016; Cameron J.L., He J., 2015; Mirkin K.A. et al., 2016; Pedrazzoli S. et al., 2015; Seppanen H. et al., 2016).

Для установления диагноза РПЖ, оценки сосудистой инвазии и местного распространения опухолевого процесса, выявления отдаленных метастазов применяют как рутинные, так и новые методы лучевой диагностики. Прямая ангиография является «золотым стандартом» в определении сосудистых изменений, обусловленных опухолью, однако является инвазивным методом и может сопровождаться рядом осложнений. Таким образом, представляется актуальным определение роли ангиографии в современном комплексе диагностических исследований при РПЖ.

К сожалению, РПЖ является относительно резистентным к системной химиотерапии. Применение Гемцитабина улучшает качество жизни больных, но показатели выживаемости остаются неутешительными. Ответ на лечение возникает менее чем у 20% пациентов, при этом медиана выживаемости составляет 6 мес, что лишь на 1-2 мес больше, чем без специфической терапии.

Системная химиотерапия другими препаратами у большинства больных малоэффективна и сопровождается высоким числом осложнений (Базин И.С. и др., 2011; Terashima T. et al., 2018).

В связи с этим весьма актуальным представляется изучение возможностей рентгеноэндоваскулярного лечения РПЖ. Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется при первичном и метастатическом раке печени (Гранов А.М. и др., 2013; Гранов Д.А., Таразов П.Г. 2002; Рыжков В.К. и др., 1988; Lambert V. et al., 2011). Химиоинфузия (ХИ) при РПЖ изучалась на небольших группах больных в отдельных медицинских учреждениях, и ее клиническое значение до сих пор не определено. Селективная внутриартериальная химиоэмболизация (ХЭ) при нерезектабельном РПЖ разработана и впервые применена в нашем центре в 1999 г. (Гранов Д.А. и др., 2004; Павловский А.В. и др., 2000; Tarazov P.G. et al., 2001). В имеющихся исследованиях частично отражены технические аспекты выполнения рентгеноэндоваскулярных процедур, показания и противопоказания к подобным вмешательствам, изучены ближайшие результаты. Сравнительный анализ применения различных методов интервенционной радиологии в лечении РПЖ не проводился. Не оценены отдаленные результаты использования ХИ и ХЭ при нерезектабельном и метастатическом поражении ПЖ. Не изучены вопросы эффективности использования различных химиопрепаратов при регионарном введении.

Считается, что лучевая терапия (ЛТ) недостаточно эффективна при РПЖ ввиду низкого общего статуса больных и выраженных побочных эффектов, в первую очередь повреждающего воздействия на соседние органы. Клинические результаты комбинированной химиолучевой терапии также не впечатляют из-за токсических осложнений (Базин И.С. и др., 2016; Huguet F. et al., 2016; Shaikh T. et al., 2018; Taieb J. et al., 2017). В связи с этим представляется актуальным разработка методики комбинированной регионарной ХИ/ХЭ и ЛТ.

Одним из серьезных осложнений РПЖ является механическая желтуха. Это жизнеугрожающее состояние является первым симптомом поражения головки

ПЖ у 70-80% пациентов (Бунин В.А., 2011; Долгушин Б.И. и др., 2012; Ившин В.Г. и др., 2002; Boulay V.R., Parepally M., 2014; Hong S.K., 2012; Payne M., 2018). Для купирования применяют различные методы желчеотведения: минимально инвазивные (холангиодренирование, стентирование желчных протоков) и хирургические (наложение билиодигестивных анастомозов). Операции, выполняемые для коррекции этого осложнения, сопровождаются высокой частотой осложнений и послеоперационной летальности. В литературе встречаются единичные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности противоопухолевого лечения больных после коррекции гипербилирубинемии. В связи с этим актуальным представляется изучить возможность использования эндоваскулярной терапии после купирования обтурационной желтухи, оценить результаты лечения у этой группы больных, уточнить сроки и возможности проведения последующих рентгеноэндоваскулярных процедур.

Таким образом, решение перечисленных выше актуальных задач представляет важное теоретическое и практическое значение для повышения эффективности лечения нерезектабельного и метастатического РПЖ.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования являлось повышение эффективности диагностики и лечения у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ с помощью применения методов интервенционной радиологии.

Для реализации этой цели были поставлены и решены следующие конкретные задачи:

1. Установлена роль ангиографии в уточняющей диагностике распространения опухолевого процесса на магистральные сосуды у больных РПЖ.
2. Определены способы РХТ (ХЭ и/или ХИ) при различных локализациях аденокарциномы ПЖ.
3. Произведена оценка клинического эффекта при использовании ХИ, ХЭ и их различных комбинаций.

4. Выполнен анализ осложнений ангиографии и РХТ у больных РПЖ.
5. Произведена оценка непосредственного ответа и отдаленных результатов лечения при использовании различных методик РХТ и их комбинаций при нерезектабельном и метастатическом РПЖ.
6. Установлена эффективная и безопасная комбинация РХТ с ЛТ у больных нерезектабельным РПЖ.
7. Произведена оценка осложнений РХТ и выживаемости больных РПЖ после коррекции механической желтухи при помощи минимально инвазивных методик.

Научная новизна

Работа является первым обобщающим трудом, посвященным целенаправленному изучению возможности интервенционной радиологии в диагностике и лечении больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ.

На большом материале определена роль ангиографии при комплексном обследовании пациентов со злокачественными опухолями ПЖ. Разработаны и внедрены новые способы рентгеноэндоваскулярного и комбинированного лечения РПЖ. Проведена оценка непосредственного ответа и отдаленных результатов применения методик РХТ и их различных комбинаций у пациентов с нерезектабельным и метастатическим РПЖ; безопасность и эффективность их использования после купирования механической желтухи.

Практическая значимость исследования

Решение поставленных в работе задач способствует повышению эффективности лечения больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Выделены терапевтические методы интервенционной радиологии и группы больных, которым эти вмешательства наиболее показаны. Определены критерии включения прямой ангиографии в обследование пациентов с целью определения резектабельности опухоли.

Проведенная оценка ближайших и отдаленных результатов лечения позволяет выделить группу больных нерезектабельным РПЖ, которым РХТ улучшает показатели выживаемости и определяет случаи, когда при прогрессировании показана только симптоматическая поддерживающая терапия. Разработанные практические рекомендации будут способствовать внедрению указанных методов в клиническую практику. Использование интервенционных радиологических вмешательств сокращает расходы на лечение и уменьшает сроки госпитализации без снижения эффективности терапии, что повысит интерес практических врачей к этим методам.

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология была основана на научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, посвященных диагностике и лечению нерезектабельного и метастатического РПЖ.

Проведенная работа была основана на ретроспективном анализе результатов обследования и противоопухолевой терапии пациентов, находившихся в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» с 2000 по 2015 г.г. В целях получения научной информации использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, обобщение результатов лечения, а также статистическая обработка полученных данных с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р 52379-2005.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ангиография в дополнение к данным КТ является методом, уточняющим наличие сосудистой инвазии при погранично резектабельном раке.
2. Методы РХТ являются безопасными в лечении нерезектабельного и метастатического РПЖ и обладают выраженным клиническим эффектом.

3. Сочетание ХЭ и ХИ у больных нерезектабельным РПЖ приводит к наилучшим непосредственным и отдаленным результатам по сравнению с изолированным их использованием.

4. Комбинация РХТ и ЛТ является эффективным и безопасным способом лечения нерезектабельного РПЖ.

5. Коррекция механической желтухи при помощи минимально инвазивных методов сопровождается меньшим сроком восстановления по сравнению с наложением обходных анастомозов, а последующая РХТ не сопровождается дополнительными осложнениями.

Апробация и внедрение работы

Работа проводилась в рамках основных плановых тем НИР ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, в работу отделений Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук: рентгеноэндovasкулярной хирургии; онкологии и паллиативной помощи. Практические рекомендации по лечению нерезектабельного РПЖ используются при обучении клинических ординаторов и аспирантов в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Метод лечения «Химиоэмболизация головки поджелудочной железы» у модели пациента «Нерезектабельные опухоли поджелудочной железы» с 2013 г. впервые включен в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи МЗ РФ.

Результаты работы представлены в докладах на: IV российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 21-23 марта 2011 г.); 2-й НПК с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии: профилактика, диагностика и лечение осложнений» (Санкт-Петербург,

21-22 октября 2011 г.); конференции CIRSE (Лиссабон, Португалия, 15-19 сентября 2012 г.); Всероссийской НПК с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны» (Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2015 г.); 10-й НПК интервенционных онкорadiологов (Москва, 24 мая 2017 г.); IX Съезде онкологов России (Уфа, 14-16 июня 2017 г.).

По теме диссертации опубликовано 14 статей в центральных рецензируемых ВАК медицинских журналах, две главы в монографии «Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии)», одни методические рекомендации, получены два патента на изобретение.

Апробация работы состоялась 20 февраля 2019 года на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Личное участие автора

Автор проводил непосредственное участие в обследовании и лечении больных по теме исследования. Диссертант участвовал в разработке дизайна научной работы, осуществлял анализ отечественных и зарубежных источников, сбор материала и отбор пациентов, обработку результатов, их анализ и обобщение.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы результатов исследования, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изложена на 164 страницах текста, включая 52 таблицы и 15 рисунков. Список литературы состоит из 321 наименования, в том числе 116 отечественных и 205 иностранных работ.

Глава 1
МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(обзор литературы)

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных опухолей ПЖ является одной из серьезных проблем клинической онкологии из-за постоянного роста заболеваемости, позднего выявления, неблагоприятного прогноза и крайне низкой выживаемости пациентов.

1.1 Эпидемиология рака поджелудочной железы

РПЖ является одной из наиболее злокачественных опухолей в мире. Ежегодно в Германии становится на учет 8 000, а в США 55 000 новых пациентов с новообразованиями ПЖ (Pic M., Pic I., 2016; Krejs G.J., 2010; Siegel R.L. et al., 2018; Torre L.A. et al., 2015). В Российской Федерации в 2015 г. зарегистрировано 15 460 случаев РПЖ, что составило 3% всех онкологических пациентов (Каприн А.Д. и др., 2016). По данным популяционного регистра эта патология встречается у 11,8 на 100 тыс населения России с летальностью в течение года 67,7%. РПЖ является четвертой причиной смерти от онкологических заболеваний у мужского и пятой у женского населения. По прогнозам, к 2030 г. в США аденокарцинома ПЖ станет второй причиной летального исхода после рака легкого (Rahib L. et al., 2014; Tesfaye A.A. et al., 2018). На момент установления диагноза опухоль является распространенной в большинстве случаев: удельный вес больных с I-II стадией заболевания составляет всего лишь 15,3%, а III и IV – 20,9% и 59,5% (Гранов А.М. и др., 2013; Каприн А.Д. и др., 2016; Циммерман Я.С.

и др., 2016; Salinas G.D. et al., 2018; Taieb J., 2017). За последние 50 лет не изменилась возрастная категория больных: по-прежнему большинство пациентов составляют люди пожилого и старческого возраста (Патютко Ю.И. и др., 2017; Ansari D. et al., 2016; Higuera O. et al., 2016).

По данным гистологических исследований протоковая аденокарцинома и её более редкие 7 вариантов составляют 95% злокачественных новообразований ПЖ (Попов С.А., 2014; Ракина Ю.Ю. и др., 2017; PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2018). В связи с этим статистические данные РПЖ связаны именно с этой морфологией. Значительно реже встречаются ацинарно-клеточный рак, панкреатобластома, солидно-псевдопапиллярная опухоль, цистаденокарциномы, муцинозные и смешанные формы рака (Гранов А.М. и др., 2013; Седтикова Г.Р. и др., 2013; Fokas E. et al., 2015; Wysocka O. et al., 2016). Протоковая аденокарцинома в 80% случаев локализуется в головке, по 10% – в теле и хвосте ПЖ (Попов С.А. и др., 2014).

Факторы риска для возникновения РПЖ включают прием пищи с высоким содержанием жиров, курение, первичный склерозирующий холангит, отягощенную наследственность по сахарному диабету и злокачественному поражению ПЖ (Циммерман Я.С., 2016; Boniol M. et al., 2018; Rahn S. et al., 2018; Torphy R.J., Schulick R.D., 2018). При хроническом панкреатите риск развития РПЖ увеличивается в 20 раз, а при наследственном панкреатите этот показатель выше в 60 раз, чем в общей популяции. Наличие злокачественного поражения ПЖ у двух членов семьи первой степени родства повышает в 7 раз риск возникновения этой патологии для других родственников (Шима В., Кауэлблингер К., 2015; Cooperman A.M. et al., 2018; Krejs G.J., 2010; Krska Z. et al., 2015).

Таким образом, отмечается рост заболеваемости и смертности от РПЖ в Российской Федерации и других странах мира. Это обуславливает актуальность научных исследований, посвященных ранней и более точной диагностике этой патологии и поиску новых методов лечения.

1.2 Диагностика рака поджелудочной железы

С целью ранней диагностики РПЖ применяются иммунохимические тесты на антигены сыворотки крови. В клинической практике используются несколько онкомаркеров, которые обладают чувствительностью и специфичностью при этой патологии: раково-эмбриональный антиген (РЭА) и углеводные СА 19-9, СА 242, СА 50, СА 72-4 (Долгушин Б.И. и др., 2004; Le N. et al., 2016; Zhang Y. et al., 2015). Однако практическое значение имеет исследование СА 19-9 и РЭА с целью мониторинга больных, у которых они были повышены до начала противоопухолевого лечения. В то же время по данным A.D. Rao с соавт. (2018) ни один из известных биомаркеров не коррелирует с прогнозом выживаемости пациентов.

Для установления диагноза РПЖ, определения сосудистой инвазии и оценки местного распространения опухолевого процесса, а также выявления отдаленных метастазов применяют как рутинные – ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) – так и новые методы: позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную ПЭТ-КТ, эндоскопическую панкреатобилиарную ультрасонографию, плоскодетекторную КТ (Араблинский А.В., 2013; Ветшева Н.Н., 2017; Ратников В.А., Скульский С.К., 2016; Степанов С.О. и др., 2015; Глостанова М.С., 2006; Яшина Н.И., 2011; Vipat S. et al., 2005; Egorov V.I. et al., 2013; Eriksen R. et al., 2016; Ghaneh P. et al., 2018; Kim H.J. et al., 2018; Rong D. et al., 2018; Sagami R. et al., 2018).

После гистологической верификации опухоли оценивают возможность выполнения радикальной операции, так как только полное удаление новообразования и его метастазов (R0-резекции) позволяет надеяться на хороший результат лечения (Котельников А.Г. и др., 2014; Кубышкин В.А. и др., 2014; Павловский А.В. и др., 2015; Akerberg D. et al., 2016; Dusch N. et al., 2014; Kluger M.D. et al., 2018). Однако у 50-55% больных выявляют отдаленные

метастазы (в основном в печени), а у 20-25% опухоль является нерезектабельной из-за инвазии в чревный ствол (ЧС) и/или верхнюю брыжеечную артерию (ВБА) (Кармазановский Г.Г., 2016; Патютко Ю.И., 2017; Insulander J. et al., 2016; Schober M. et al., 2015; Stathis A., 2010). Таким образом, при местнораспространенном процессе возрастает роль дифференциальной диагностики между видимым вовлечением и истинным прорастанием магистральных сосудов.

Прямая ангиография широко использовалась в предоперационной диагностике опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны в 1980-1990 г. (Таразов П.Г., 1990). Так, по результатам исследования G.V. Appleton с соавт. (1989) прогностическая ценность выявления нерезектабельных опухолей ПЖ составляет 83%, а W.C. Dooley с соавт. (1990) сделали вывод, что отсутствие сосудистого поражения по данным ангиографии считается одним из самых надежных признаков резектабельности РПЖ.

Однако с развитием современных неинвазивных способов медицинской визуализации роль прямой артериографии значительно уменьшилась. Z. Jin с соавт. (2001) отметили, что чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного и отрицательного результата, а также общая точность КТ была выше по сравнению с ангиографией: 95%, 100%, 100%, 89%, 96% против 63%, 94%, 96%, 52%, 72%. Похожие данные получили E. Squillaci с соавт. (2003): чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата КТ составила 97% и 95%, против 77% и 74% для ангиографии.

Несмотря на усовершенствование рентгенологических методов, диагностика погранично резектабельного РПЖ, составляющего 30-40%, по-прежнему остается нерешенной проблемой (Гранов А.М. и др., 2011; Тлостанова М.С. и др., 2008; Kozak G.M. et al., 2018; Philip P.A., 2011; Yamada M. et al., 2018). По критериям M.D. Anderson Cancer Center, у таких больных имеется распространение опухоли на ВБА менее чем на 180° диаметра сосуда, а вовлечение футляра общей печеночной артерии (ОПА) должно быть на небольшом протяжении (Varadhachary G.R. et al., 2006) (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии M.D. Anderson Cancer Center)

Сосуд	Категория		
	резектабельный	погранично резектабельный	нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более 180°
Чревный ствол / печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена / воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

В то же время допустимо вовлечение короткого сегмента верхней брыжеечной вены (ВБВ) или воротной вены (ВВ) с неизменным сосудом выше и ниже, которую можно устранить, выполнив резекцию пораженного участка и восстановив его проходимость с помощью искусственного протеза или аутовены (Кармазановский Г.Г., 2016; Усова Е.В., и др. 2016; Chua T.C. et al., 2011; Hackert T. et al., 2015; Zhou Y. et al., 2012). Иными словами, имеется такая распространенность опухоли, которая позволяет произвести ее удаление, но с высокой вероятностью микроскопически нерадикальной операции (R1). К сожалению, несмотря на отсутствие отдаленных метастазов, общая выживаемость (ОВ) этой группы больных невысока, однако только операция может улучшить результаты лечения (Гурмиков Б.Н. и др., 2017; Шабунин А.В. и др., 2006; Hartwig W. et al., 2016; He J. et al., 2014; Isaji S. et al., 2018). В то же время проведение неоадьювантной химиотерапии у больных с погранично резектабельными опухолями позволяет улучшить результаты и выполнить R0 резекцию у 33% (Spadi R. et al., 2016). Таким образом, оценка распространенности опухолевого процесса на магистральные сосуды является принципиально важным моментом для дальнейшей тактики лечения и прогноза выживаемости.

Актуальным вопросом является выбор метода диагностики сосудистой инвазии. В настоящее время современная мультиспиральная КТ (МСКТ) и быстрые магнитно-резонансные сканеры равны по точности получаемой информации (Кармазановский Г.Г., 2016; Ратников В.А., Черемисин В.М., 2001; Степанов С.О. и др., 2013; Buchs N.C. et al., 2010; Kim H.J. et al., 2018; Li H. et al., 2006). Так, по данным J.K. Lee с соавт. (2010), оба метода абсолютно равноценны в отношении возможностей выявления РПЖ, оценки сосудистой инвазии и определения резектабельности. По результатам выполненного исследования чувствительность и специфичность оценки вовлечения сосудов при МСКТ и МРТ составили: 61% и 96% против 57% и 98%, при определении резектабельности 90% и 65% против 90% и 41%, соответственно. Однако если прорастание опухоли в сосудистую стенку отчетливо выявляется во время рентгенологического исследования, то периневральную и интраневральную инвазию определяют только по косвенным

признакам в виде инфильтрации жировой ткани вокруг устья ЧС или ВБА (Кармазановский Г.Г., 2016; Andren-Sandberg A., 2012; Mahipal A. et al., 2015; Yao J. et al., 2015). В связи с этим большинство авторов считает, что окончательно оценить распространенность опухоли возможно лишь во время интраоперационной ревизии и последующего гистологического исследования (Павловский А.В. и др., 2015; Патютко Ю.И. и др., 2017; Garces-Descovich A. et al., 2018; Hong S.M. et al., 2012; Kang M.J. et al. 2016; Kasumova G.G. et al., 2018; Kim P.T. et al., 2013). Поэтому весьма актуальным представляется поиск новых путей повышения чувствительности и специфичности рентгенологических методов диагностики сосудистой инвазии перед выполнением операции.

Диагностика сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны является неотъемлемой частью обследования перед хирургическим вмешательством (Гранов А.М. и др., 2012). Прямая ангиография считается «золотым стандартом» визуализации анатомических вариантов артерий ПЖ и печени (Балахнин П.В., 2012; Covey A.M. et al., 2002). Также ангиография является первой и неотъемлемой частью регионарной внутриартериальной химиотерапии, которая широко используется при злокачественном поражении печени, а в последнее время и ПЖ (Балахнин П.В., Таразов П.Г., 2014; Виршке Э.Р., 2009; Тибилев А.М., Байматов М.С., 2008; Cantore M. et al., 2000; Davis J.L. et al., 2012; Vogl T.J. et al., 2018). Однако этот метод может сопровождаться рядом осложнений, связанных с пункцией и катетеризацией сосудов (Андреев А.А. и др., 2015).

Таким образом, в настоящее время не определена роль прямой ангиографии в современном комплексе диагностических исследований при злокачественном поражении ПЖ.

1.3 Хирургическое лечение

Радикальная операция (гастропанкреатодуоденальная, дистальная субтотальная резекция или панкреатэктомия) является основным методом

лечения РПЖ, позволяющим достичь наилучшего результата. Резектабельными являются лишь 10-20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8-18 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 20% (Коханенко Н.Ю. и др., 2015; Патютко Ю.И. и др., 2016; Cameron J.L., He J., 2015; Mirkin K.A. et al., 2016; Pedrazzoli S. et al., 2015; Seppanen H. et al., 2016).

Большинство современных авторов признает комбинированное лечение наиболее перспективным способом улучшения отдаленных результатов лечения операбельных больных РПЖ (Коханенко Н.Ю. и др., 2001; Таразов П.Г. и др., 2009; Brunner T.B. et al., 2010; Katz M.H.G., 2018; Kluger M.D. et al., 2018; Kubota K., 2011). Это связано с новыми данными о биологических особенностях метастазирования, позволяющими считать протоковую аденокарциному первично-генерализованной опухолью: развитие отдаленных метастазов является основной причиной смерти вне зависимости от проведенного лечения и частоты местного рецидива (Котельников А.Г. и др., 2014; Кубышкин В.А. и др., 2014; Fokas E. et al., 2015; Hackeng W.M. et al., 2016; Rhim A.D. et al., 2012; Yu J. et al., 2015). Вместе с тем сочетание нескольких методов терапии часто невозможно из-за быстрого ухудшения общего статуса больных и сопутствующих осложнений РПЖ, а также из-за резистентности опухоли и необходимости применения интенсивных режимов химиотерапии и ЛТ (Корытова Л.И. и др., 2017; Cid-Arregui A., Juarez V., 2015; Singh T., Chaudhary A., 2015; Takahashi S., 2018).

В ряде случаев радикальное удаление злокачественного новообразования неосуществимо из-за сопутствующей патологии, пожилого возраста или отказа больного от большого оперативного вмешательства (Ионкин Д.А. и др., 2012; Ханевич М.Д. и др., 2017; Ansari D. et al., 2016; Higuera O. et al., 2016). За последнее десятилетие широкое распространение получили паллиативные малоинвазивные методы локального воздействия на опухоль, выполняемые под УЗИ или рентгенологическим контролем. Активно изучаются и находят свое применение термические пункционные вмешательства: радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция, криодеструкция, чрескожная инъекционная

терапия этанолом и необратимая электропорация (нанонож). Деструкция опухоли с помощью сфокусированного ультразвука высокой интенсивности также является термической, однако, полностью неинвазивной методикой (Балахнин П.В. и др., 2016; Дронов А.И. и др., 2017; Карпов О.Э. и др., 2012; Патютко Ю.И. и др., 2017; Чжао А.В. и др., 2017; He J. et al., 2014; Ierardi A.M. et al., 2015; Kubota K., 2011; Spadi R. et al., 2016). В то же время при РПЖ эти методы имеют узкие показания и часто ограничены недостаточной визуализацией опухоли, особенностями сосудистой анатомии панкреатобилиарной зоны, сложным пункционным доступом и высоким риском повреждения соседних органов (Ханевич М.Д. и др., 2017; Ruarus A. et al., 2018; Vogl T. J. et al., 2018). Указанные методы получили большее распространение при симптоматической терапии больных РПЖ: локальное разрушение чревного сплетения купирует болевой синдром и улучшает качество жизни пациентов, однако этот эффект не всегда является продолжительным (Балахнин П.В. и др., 2016; Ierardi A.M. et al., 2015; Yoon D.M. et al., 2018).

Таким образом, хирургический метод лечения традиционно остается основным, однако удельный вес больных, у которых он может быть применен, резко сужен, а отдаленные результаты остаются неудовлетворительными.

1.4 Лучевая терапия

Традиционно для лечения нерезектабельного РПЖ использовалась конвенциональная ЛТ методом фракционирования дозы (Корытова Л.И. и др., 2013). При этом планирование поля облучения строится в одной плоскости на основе рентгенограмм. Терапия проводится малыми разовыми очаговыми дозами (РОД) по 1,8-2 Гр ежедневно в течение 5-6 нед до суммарной очаговой дозы (СОД)=50,4 Гр (Макаров Е.С., Нечушкин М.И., 2004; He J. et al., 2014; Wei Q., et al., 2015).

Современные методики планирования при помощи КТ или МРТ с контрастированием, а также проведения сеансов терапии с возможностью коррекции полей облучения позволили подвести высокие туморицидные дозы на опухоль, уменьшить продолжительность курса и токсичность лечения по сравнению с конвенциональной радиотерапией (Корытова Л.И. и др., 2013; Spadi R. et al., 2016).

Однако при использовании современных методов (3D conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), image guided radiation therapy (IGRT)) актуальными проблемами остаются: смещение органов брюшной полости при акте дыхания во время сеанса облучения и длительная продолжительность цикла (несколько недель) (Ткачев С.И. и др., 2015; Wei Q., et al., 2015). В настоящее время исследуется эффективность и безопасность применения стереотаксической радиотерапии (stereotactic body radiotherapy (SBRT)) при РПЖ. Метод основан на использовании линейного ускорителя частиц с применением робототехники Кибернож (CyberKnife) и визуализации в режиме реального времени для максимального повышения точности облучения. Однако в поле облучения включается только опухолевый объем без захвата регионарных лимфатических узлов из-за риска развития острых лучевых реакций 3-4 степени тяжести в прилежащих органах (Деньгина Н.В., Мозерова Е.Я., 2015; Pettersson N. et al., 2018; Tchelebi L. 2018 et al., 2018; Yamazaki H., et al., 2007). В то же время получены первые неоднозначные результаты SBRT: так, М. J. Dohopolski с соавт. (2017) отметили лишь незначительное увеличение ОВ при использовании стереотаксической радиотерапии у больных РПЖ по сравнению с конвенциональной ЛТ: 12,6 мес против 11,2 мес, соответственно.

Таким образом, несмотря на предварительные обнадеживающие возможности стереотаксической радиотерапии, в настоящее время ее роль в лечении нерезектабельного РПЖ до конца не определена.

Гематологические критерии отбора пациентов остаются основополагающими для проведения полноценного цикла ЛТ (Корытова Л.И. и др., 2017). В то же время облучение первичной опухоли ПЖ и регионарных

лимфоузлов вызывает только местный эффект. Для усиления системного противоопухолевого воздействия ЛТ используют в комбинации с различными схемами химиотерапии (Орлова Р.В. и др., 2015; Herman J.M. et al., 2015; Maemura K. et al., 2017; Yang S.-H. et al., 2016; Zhong J. et al., 2018). С другой стороны, по мнению некоторых авторов, вообще остается спорным вопрос: приводит ли химиолучевое лечение РПЖ к улучшению выживаемости по сравнению с одной химиотерапией (Spadi R. et al., 2016)? Так, по данным В. Chauffert с соавт. (2008) и С. Neuzillet с соавт. (2018), комбинация ЛТ с химиотерапией обладает большей токсичностью и не увеличивает среднюю продолжительность жизни (СПЖ). Сходные результаты получены и в других исследованиях: при химиолучевом лечении достигается лучшее местное воздействие на первичную опухоль, но при этом возрастает токсичность при одинаковой СПЖ по сравнению с системной химиотерапией (Базин И.С. и др., 2016; Huguet F. et al., 2016; Shaikh T. et al., 2018; Taieb J. et al., 2017).

Учитывая неоднозначные данные, полученные разными авторами, актуальным представляется поиск новых комбинаций химиолучевой терапии у пациентов с нерезектабельным и неоперабельным поражением ПЖ.

Для снижения общей токсичности комбинированного лечения были предприняты попытки использовать внутриартериальное регионарное введение химиопрепаратов в меньших дозировках с целью радиомодификации вместо традиционной системной химиотерапии (Liu X. et al., 1999). Т. Tanaka с соавт. (2007) проводили артериальную ХИ 5-фторурацила (5-ФУ) при помощи инфузионной системы «порт-катетер» в течение 5 сут/нед на протяжении 5 нед у 20 больных. Одновременно выполняли облучение опухоли ПЖ до СОД=50 Гр, подводимой за 25 фракций в течение 5 нед. Были получены обнадеживающие результаты: 1-летняя и 3-летняя выживаемость составили 40% и 17%, соответственно, общая медиана выживаемости 11 мес. Негематологические токсические осложнения 3-й степени отмечены у 55% пациентов. Та же группа авторов опубликовала наблюдение двух пациентов с проведенной первым этапом системной химиотерапией 5-ФУ в дозировке 1 000 мг/м² и последующей ЛТ

с артериальной радиомодификацией гемцитабином в системной дозировке 1 000 мг/м². При этом была достигнута выживаемость 38 и 42 мес (Tanaka T. et al., 2011).

Н. Nishiofuku с соавт. (2010) описали успешное применение системной химиотерапии гемцитабином с артериальной радиомодификацией 5-ФУ перед стереотаксической радиотерапией у женщины 60 лет. После комбинированной терапии продолжительность жизни составила 36 мес. В то же время Н. Ohigashi с соавт. (1992) не получили улучшения результатов при использовании внутриартериальной радиомодификации по сравнению с одной регионарной химиотерапией: медиана выживаемости пациентов с ЛТ, артериальной ХИ и комбинации двух этих методов составила 7, 12 и 11 мес, соответственно.

Таким образом, в литературе имеются единичные исследования использования комбинированной регионарной и ЛТ, по результатам которых невозможно оценить эффективность и безопасность данного вида лечения из-за разрозненности методик и крайне малого числа пациентов. Однако такой подход представляется весьма перспективным.

1.5 Химиотерапия

Продолжительность жизни пациентов с метастатическим РПЖ без современных схем лечения составляет 3-6 мес (Базин И.С. и др., 2011; Spadi R. et al., 2016), а с использованием новых препаратов – 6-11 мес (Орлова Р.В. и др., 2015; Liu G.F. et al., 2018). Эти неутешительные результаты объясняются резистентностью аденокарциномы ПЖ к химиотерапии и биологией опухоли (Базин И.С. и др., 2016; Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., 2017; Ying H. et al., 2016; Zhang Y. et al., 2018; Zhao X. et al., 2018). По мнению F. Aroldi с соавт. (2016), механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования РПЖ,

в настоящее время до конца не изучены, и это ограничивает развитие фармакологического лечения.

До 1997 г. основным химиопрепаратом для лечения аденокарциномы ПЖ был 5-ФУ с частотой ответа на терапию не более 10%. Также не было получено его влияния на уменьшение сопутствующих симптомов заболевания (Попова А.С. и др., 2017; Lee H.S., Par S.W., 2016).

Первые обнадеживающие результаты применения гемцитабина были опубликованы в 1997 г. (Burriss H.A. et al., 1997). Однако последующие исследования показали, что частота ответа при использовании этого препарата в виде монотерапии составляет лишь 5-15% (Покатаев И.А., Поляндин С.А., 2016; Lee H.S., Park S.W., 2016; Liu F. et al., 2012) (таблица 2). Благодаря хорошей переносимости гемцитабина были проведены исследования комбинации его с другими цитостатиками. Использовали схемы с фторурацилом, S-1 (тегафуром), капецитабином, цисплатином, эпирубицином, доцетакселом, оксалиплатином, иринотеканом, пеметрекседом, но не было получено убедительных данных за увеличение выживаемости (Орлова Р.В. и др., 2015; Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., 2017; Lee H.S., Park S.W., 2016; Louvet C. et al., 2005; Reni M. et al., 2012; Winther S.B. et al., 2018; Zhang S.H. et al., 2018). Не удалось достичь и улучшения эффективности при сочетании схемы химиотерапии с гемцитабином и таргетными препаратами, такими как цетуксимаб, бевацизумаб, акситиниб, типифарниб, офтранитиниб, трастузумаб (Базин И.С. и др., 2016; Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., 2017; Amanam I. et al., 2018; Caparello C. et al., 2016; Spadi R. et al., 2016). Незначительное улучшение результатов лечения метастатического РПЖ достигнуто только при использовании эрлотиниба: 1-летняя выживаемость составила 23% против 17% при монотерапии гемзаром ($p=0,023$), медиана ОВ 6,2 и 5,9 мес, соответственно ($p=0,038$) (Moore M.J. et al., 2007). Однако комбинация гемцитабина с эрлотинибом сопровождалась увеличением токсичности и летальными исходами (6 из 569 больных).

Таблица 2 – Рандомизированные контролируемые исследования монокимиотерапии у больных нерезектабельным РПЖ
(Lee H.S., Park S.W., 2016)

Химиопрепарат	Автор, год публикации	Фаза исследования	Число пациентов, n	Частота ответа, %	Медиана выживаемости, мес	Время до прогрессии, мес	Клинический ответ, %
5-фторурацил	Burris с соавт., 1997	III	126	0	4,4	0,9	4,8
гемцитабин	Burris с соавт., 1997	III	126	5,4	5,6	2,1	23,8
капецитабин	Cartwright с соавт., 2002	II	42	9,5	6,0	нет данных	24,0

Т. Conroy с соавт. (2011) в рандомизированном исследовании впервые доказали эффективность комбинации лейковорина, 5-ФУ, иринотекана и оксалиплатина (схема FOLFIRINOX) при лечении РПЖ. По сравнению с гемцитабином медиана ОВ составила 11,1 мес против 6,8 мес; время до прогрессирования 6,4 мес против 3,3 мес; частота объективного ответа 32% против 9%, соответственно. Однако схема оказалась крайне токсичной, что является основным сдерживающим фактором ее широкого применения у больных метастатическим РПЖ (Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., 2017; Karim S. et al., 2018; Marsh R.W. et al., 2015; Thibodeau S. et al., 2018).

Другой современной комбинацией является сочетание наб-паклитаксела с гемцитабином. Так, по данным D.D. Von Hoff с соавт., (2013) при сравнении с монотерапией гемцитабином было отмечено увеличение медианы выживаемости почти на два месяца (8,5 против 6,7) и улучшение показателей 1- и 2-летней выживаемости (35% и 9% против 22% и 4%, соответственно) с проявлением умеренной токсичности (таблица 3). Однако Т. Terashima с соавт. (2018) получили гематологическую токсичность 3-й и большей степени у подавляющего числа пациентов при использовании современных схем FOLFIRINOX и гемзар + наб-паклитаксел по сравнению с монотерапией гемцитабином: 70,2% и 70,0% против 18,8%.

Таким образом, химиотерапия по-прежнему остается стандартом лечения распространенного РПЖ, однако в связи с ее недостаточной эффективностью и высокой токсичностью актуальным представляется исследование новых путей лекарственного воздействия (Волков Н.М., 2016; Almhanna K. et al., 2017; Banerjee K. et al., 2018; Hsueh C.-T. et al., 2016).

Методики РХТ широко используются при первичном и метастатическом раке печени (Алекян Б.Г. и др., 2017; Алентьев С.А. и др., 2013; Гранов Д.А., Таразов П.Г., 2002; Долгушин Б.И., 2015; Поликарпов А.А., 2006; Таразов, П.Г., 2015; Chen H. et al., 2016; Muchmore J.H., Wanebo H.J., 2008).

Таблица 3 – Рандомизированные контролируемые исследования полихимиотерапии в сравнении с монохимиотерапией гемцитабином у больных нерезектабельным РПЖ (Lee H.S., Park S.W., 2016)

Химиопрепараты	Автор, год публикации	Фаза исследования	Число пациентов, n	Частота ответа, %	Медиана выживаемости, мес	Время до прогрессии, мес
гемцитабин +эрлотиниб	Moore с соавт., 2007	III	569	8,6 vs 8,0	6,3 vs 5,9 p=0,038	3,7 vs 3,5
гемцитабин +капецитабин	Cunningham с соавт., 2009	III	533	19,1 vs 12,4	7,1 vs 6,2 p=0,08	5,3 vs 3,8
FOLFIRINOX	Conroy с соавт., 2011	III	342	31,6 vs 9,4	11,1 vs 6,8 p=0,001	6,4 vs 3,3
гемцитабин +наб- паклитаксел	Von Hoff с соавт., 2013	III	861	23,0 vs 7,0	8,5 vs 6,7 p=0,001	5,5 vs 3,7

Первые исследования внутриартериального введения препаратов при РПЖ появились в середине 1970-х – начале 1980-х годов и были посвящены лечению именно нерезектабельных новообразований. Было отмечено, что ХИ в ЧС снижает болевой синдром, а у некоторых пациентов вызывает уменьшение опухоли или замедление её роста (Рыжков В.К. и др., 1988; Таразов П.Г., 2003; Aigner K.R. et al., 1998; Beger H.C. et al., 1999; Cantore M. et al., 2000; Link K.H. et al, 1997).

Несмотря на теоретические преимущества внутриартериальной ХИ, мы обнаружили лишь две публикации с числом больных больше 50, посвященных РХТ нерезектабельного и метастатического РПЖ (Han G.H. et al., 2006; Mambrini A. et al., 2006). В остальных небольших по объему исследованиях, с разными схемами и методиками РХТ у больных с различными стадиями заболевания наблюдается большой разброс результатов, что говорит об их неоднозначности: объективный эффект был получен у 7-74% при продолжительности жизни от 4 до 22 мес (Бондарь Г.В. и др., 2012; Каримов Ш.И. и др., 2010; Kiba T. et al., 2001; Liu X. et al., 2016; Lorenz M. et al., 2000; Tajima H. et al., 2011; Unal A.E. et al., 2002; Uwagawa T. et al., 2009) (таблица 4). При этом внутриартериальное введение цитостатиков хорошо переносилось пациентами, а в некоторых случаях приводило к переводу больных с местнораспространенными формами в группу резектабельных (Гранов Д.А. и др., 2017; Гуло А.С., 2013; Павловский А.В., 2004; Поликарпов А.А. и др., 2013; Тавобилов М.М. и др., 2016; Davis J.L. et al., 2012; Ishikawa T., 2007; Ji Z. et al., 2003). В то же время другие авторы не получили улучшения результатов лечения при использовании ХИ (Cid-Arregui A., Juarez V., 2015).

Таким образом, отсутствуют обобщающие данные о частоте положительных эффектов, осложнений и летальности, а также их клинической значимости при проведении артериальной ХИ в лечении больших групп пациентов со злокачественным поражением ПЖ.

Селективная внутриартериальная ХЭ при нерезектабельном РПЖ разработана и впервые применена в ЦНИРРИ в 1999 г. (Гранов Д.А. и др., 2003; Павловский А.В. и др., 2000; Tarazov P.G. et al., 2001).

Таблица 4 – Рандомизированные контролируемые исследования регионарной химиотерапии у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ (Davis J.L. et al., 2012)

Автор (год)	Больные	Процедура	Химиопрепараты	Частота ответа, (%)	1-летняя выживаемость, (%)	Медиана выживаемости, (мес)
Fiorentini (1996)	20	НАР	Митомицин С	50	–	–
Muchmore (1996)	12	САИ	Митомицин С, 5-фторурацил, лейковорин	46	–	–
Link (1997)	32	САИ	Цисплатин, Митоксантрон, 5-фторурацил, лейковорин	19	–	12 (III ст) 4 (IV ст)
Lorenz (1998)	17	НАР	Митомицин С	0	–	4,2
Maurer (1998)	12	САИ	Цисплатин, Митоксантрон, 5-фторурацил, лейковорин	8	–	6
Klapdor (1999)	28	САИ	Гемцитабин, митомицин С	46	–	9
Homma (2000)	31	селективная инфузия	Цисплатин, 5-фторурацил, лейковорин	58	67	–
Bayar (2003)	14	САИ	Цисплатин, митомицин С, 5-фторурацил, лейковорин	36	–	8
Ohigashi (2003)	32	селективная инфузия	Ангиотензин-II, Метотрексат	6	56	13
van Ijken (2004)	21	САИ/ НАР	Мелфалан, митомицин С	5	–	6
Aigner (2005)	265	САИ/ НАР	Цисплатин, Митоксантрон, митомицин С, разлагающиеся крахмальные микросферы	–	–	9

Продолжение таблицы 4

Автор (год)	Больные	Процедура	Химиопрепараты	Частота ответа, (%)	1-летняя выживаемость, (%)	Медиана выживаемости, (мес)
Takamori (2005)	24	CAI	Гемцитабин, 5-фторурацил, лейковорин	21	51	14
Barletta (2006)	32	селективная инфузия	Карбоплатин, Эпирубицин, 5-фторурацил, лейковорин	22	50	6,1
Mambrini (2006)	211	CAI	Карбоплатин, Эпирубицин, 5-фторурацил, лейковорин	8	–	9,2
Han (2006)	70	инфузия в ОПА	5-фторурацил, адриамицин, митомицин С	77	–	13,5
Meyer (2006)	17	НАР	Митомицин С	18	6	4,1
Guadagni (2007)	22	НАР	Цисплатин, митомицин С	18	9	6
Ikeda (2007)	33	селективная инфузия	Гемцитабин, 5-фторурацил, лейковорин	24	–	13
Ishikawa (2007)	20	CAI	Ангиотензин-II, Цисплатин, Гемцитабин, 5-фторурацил, лейковорин	25	45	12
Milandri (2007)	19	селективная инфузия	Карбоплатин, Эпирубицин, 5-фторурацил, лейковорин	25	16	6
Nakchbandi (2008)	17	CAI	Гемцитабин, митомицин С, Варфарин	–	6	6,8
Sasada (2008)	16	селективная инфузия	Цисплатин, 5-фторурацил, лейковорин	58	83	22

Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли после селективной химиоэмболизации ее артерий смесью химиопрепарата гемцитабина в липидоле. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия непосредственно в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинfiltrация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует повышению противоопухолевого эффекта.

Масляная ХЭ (МХЭ) позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер: длительной окклюзии артерий, питающих ПЖ, не происходит. Экспериментально-клиническое исследование А.В. Павловского (2006) является единственной работой, посвященной оценке применения РХТ при нерезектабельном и метастатическом РПЖ на больших группах: ХЭ ГДА выполнили у 41 пациента, ХИ у 37. СПЖ, медиана и 1-летняя выживаемость при III стадии составили $12,9 \pm 1,2$ (4,4-28,4) мес, 5,7 мес, 38,1%, при IV стадии $5,7 \pm 0,5$ (2-10) мес, 11,2 мес, 16%, соответственно. Был сделан вывод о безопасности и эффективности применения ХЭ у больных нерезектабельным РПЖ.

В нескольких имеющихся отечественных работах, где авторы пытались повторить опыт нашего учреждения, лишь частично отражены технические аспекты методики, показания и противопоказания к выполнению, а также изучены только ближайшие результаты на небольших группах пациентов (Шабунин А.В. и др., 2006; Яковлев В.Н. и др., 2012). У зарубежных исследователей подобный опыт отсутствует.

Таким образом, в современной литературе не представлены обобщающие данные применения различных методов РХТ при нерезектабельном и метастатическом РПЖ. Отсутствуют отдаленные результаты использования ХИ, ХЭ и их комбинации на большом клиническом материале. Остаются неизученными вопросы эффективности различных схем химиотерапии при регионарном введении.

1.6 Лечение рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой

Одним из серьезных осложнений РПЖ является механическая желтуха. По данным многих авторов, это жизнеугрожающее состояние является первым симптомом поражения головки ПЖ у 70-80% пациентов (Бунин В.А., 2011; Долгушин Б.И. и др., 2012; Ившин В.Г., Лукичев О.Д., 2003; Ратников В.А. и др., 2018; Boulay V.R., Parepally M., 2014; Hong S.K., 2012; Payne M., 2018). Для купирования применяют различные методы желчеотведения: минимально инвазивные (холангиодренирование, стентирование желчных протоков) и хирургические (наложение билиодигестивных анастомозов).

Основная причина летального исхода при механической желтухе – печеночная недостаточность (Борисов А.Е., 1997; Шевченко Ю.Л. и др., 2011; Chen Y.G., 2016; Niu H.-T., 2011). Факторами, ухудшающими прогноз заболевания, являются раковая интоксикация и холангит. Операционная травма и наркоз дополнительно усугубляют тяжесть состояния больных, способствуют развитию гепатоцеллюлярных нарушений (Аванесян Р.Г. и др., 2017; Taylor M.C., 2000). Наложение обходных анастомозов в этих условиях до недавнего времени сопровождалось высокой частотой осложнений (47-68%) и послеоперационной летальности (11-30%), однако с развитием современного хирургического и анестезиологического пособия эти показатели удалось снизить до 20-30% и 1-5%, соответственно (Василенко О.Ю. и др., 2015; Каримов Ш.И. и др., 2013; Михайлов И.В. и др., 2017; Kim H.O. et al., 2008; Singh S. et al., 2008).

В настоящее время для купирования механической желтухи в основном используют малоинвазивные вмешательства: антеградные (чрескожное чреспеченочное холангиодренирование, ЧЧХД), ретроградные (эндоскопические) и различные виды холецистостомии (Алентьев С.А., 2010; Барванян Г.М., 2016; Ившин В.Г. и др., 2002; Карев А.В. и др., 2004; Коков Л.С. и др., 2010; Котив Б.Н. и др., 2005; Jeurnink S.M. et al., 2006; Li M. et al., 2015; Qian X.-J. et al., 2006).

Эти методы сопровождаются значительно меньшим числом ранних осложнений и летальности, однако при их использовании чаще возникает рецидив желтухи по сравнению с хирургическими операциями (Ившин В.Г., 2001; Каримов Ш.И. и др., 2015; Тибиллов А.М. и др., 2016; Gouma D.J., 2007; Ito K. et al., 2013; Kim H.O. et al., 2008).

Следует отметить, что в настоящее время нет четких показаний для применения того или иного минимально инвазивного способа желчеотведения у больных РПЖ, осложненным механической желтухой. Это связано с недостатками каждого из методов (Кулезнева Ю.В. и др., 2016). Антеградный доступ сопровождается хирургическими осложнениями, связанными с пункцией желчных протоков. Наружный дренаж или холецистостома часто смещаются, а также ухудшают качество жизни из-за необходимости возврата желчи (Кит О.И. и др., 2017; Boulay V.R., Parerally M., 2014; Hong S.K. et al., 2012). При наружно-внутреннем ЧЧХД имеется большая вероятность инфицирования желчных протоков микрофлорой, попадающей из кишечника через дренаж. Также при этом способе желчной декомпрессии может развиваться острый панкреатит из-за перекрытия дренажной трубкой протока ПЖ. Поэтому использование наружно-внутреннего дренирования должно быть в определенной степени ограничено (Кулезнева Ю.В. и др., 2011; Zarzavadjian Le Bian A. et al., 2018).

Стентирование желчных протоков обладает преимуществами в виде отсутствия осложнений, связанных с выведением одного конца трубки наружу (случайная экстубация, боли по ходу пункционного канала, подтекание желчи вдоль дренажной трубки). В то же время при низком блоке желчевыводящих путей, характерном для РПЖ, более физиологичной является ретроградная методика: через фиброэндоскоп, проведенный в двенадцатиперстную кишку и далее в общий желчный проток, производят стентирование пластиковыми или металлическими эндопротезами. Однако 15-20% неудач связаны с прорастанием опухоли в большой дуоденальный сосочек или опухолевым стенозом двенадцатиперстной кишки (Барванян Г.М. и др., 2016; Тулин А.И. и др., 2007; Giorgio P.D., Luca L.D., 2004; Hong S.K. et al., 2012; Yamao K. et al., 2018).

При метастатическом поражении лимфатических узлов печеночно-двенадцатиперстной связки стриктура может распространяться до конfluence печеночных протоков, что также является ограничением использования эндоскопической методики (Tomizawa Y. et al., 2014).

Назобилиарное дренирование сопровождается еще большим числом осложнений и ухудшением качества жизни пациента (Розен В.В., 2015; Hong S.K. et al., 2012; Kim H.O. et al., 2008), однако по данным Э.И. Гальперина (2011) практически не вызывает развития синдрома «быстрой декомпрессии» и летальности, связанных с органной недостаточностью в раннем постдекомпрессионном периоде.

В литературе по-прежнему обсуждается вопрос целесообразности использования различных модификаций пластиковых и металлических эндопротезов. Современные исследования доказали, что установка металлических стентов сопровождается меньшим числом осложнений, они эффективнее купируют гипербилирубинемия и имеют более длительное время проходимости. Однако до сих пор нет единого мнения о применении крытых эндопротезов (стент-графтов), имеющих меньший риск прорастания опухолью, но более высокую частоту миграции по сравнению с некрытыми стентами (Фомичева Н.В. и др., 2017; Igayama H. et al., 2013; Kikuyama M. et al., 2018). В то же время по данным D.J. Shim с соавт. (2018), установивших 784 стента у 415 больных (стент-графты, n=123), медиана проходимости металлических конструкций оказалась одинаковой в обеих группах. Использование крытого эндопротеза при РПЖ, который часто вовлекает нижнюю и среднюю треть холедоха, может также вызвать перекрытие вирсунгова или пузырного протока с последующим развитием ятрогенного панкреатита или холецистита (Кулезнева Ю.В. и др., 2011; Isayama H. et al., 2004). Эти данные подтверждены результатами исследования F. Sampaziotis с соавт. (2015), которые провели сравнительный анализ эффективности и безопасности различных типов эндопротезов, установленных эндоскопически у 315 больных. При использовании металлических крытых, некрытых и пластиковых стентов проходимость составила 145, 110 и 34 сут, а частота развития панкреатита 7,8%, 1,0% и 2,6%, соответственно.

Сепсис развился чаще при установке пластиковых эндопротезов по сравнению со стент-графтами: 17,5% против 4,7%.

В то же время пластиковые стенты более дешевые, а их эндоскопическое удаление является технически простой процедурой по сравнению с экстракцией металлических. Дисфункция нитиноловых эндопротезов обусловлена их миграцией, прорастанием опухоли через дистальные концы или врастанием внутрь стента, обтурацией просвета камнями, сладжем, пищей (Тулин А.И. и др., 2007; Ito K., et al., 2013). При этом экстракция некрытых стентов практически невозможна из-за высокого риска кровотечения или поломки эндопротеза во время самой процедуры. С другой стороны, нефункционирующие стент-графты можно удалить в 78-96% случаев (Хачатуров А.А. и др., 2008; Isayama H. et al., 2004; Ishii K. et al., 2011). Таким образом, остается актуальным вопрос выбора типа стента при механической желтухе, вызванной РПЖ и метастатическим поражением печеночно-двенадцатиперстной связки.

В литературе нет единого мнения о повышенном риске возникновения гнойных осложнений при транспапиллярном способе стентирования. Результаты исследований J. Shimizu с соавт. (1999) и Т. Okamoto с соавт. (2006), показали, что установка эндопротеза через большой дуоденальный сосок приводит к более частому развитию холангита. Это объясняется разрушением стентом сфинктера Одди и восходящим инфицированием желчных протоков кишечным содержимым.

В то же время ряд авторов (Hatzidakis A.A. et al., 2001; Sol Y.L. et al. 2010) получили больше гнойных осложнений у пациентов с супрапапиллярным расположением стентов вследствие застоя желчи в печени. Причины затруднения оттока могли быть связаны с отсутствием перистальтики желчевыводящих путей после стентирования и нарушением работы сфинктера Одди, вовлеченного в опухолевый процесс. D.H. Lee с соавт. (2000) считают, что при супрапапиллярном методе может возникать застой желчи из-за перегиба холедоха ниже дистальной части стента (stretch-эффект). В то же время по данным исследования J.-H. Jo, В.-H. Park (2015) проходимость стентов и выживаемость больных была одинаковой в обеих группах, однако частота развития панкреатита отмечена выше

с транспапиллярным расположением: 25% против 4%, соответственно. В связи с полученными неоднозначными данными требуются дополнительные исследования безопасности применения эндопротезов при дистальных стриктурах холедоха.

Таким образом, несмотря на появление новых методик, и современного оборудования, по-прежнему актуальным является выбор способа купирования механической желтухи у больных РПЖ.

В литературе встречаются единичные исследования, посвященные изучению эффективности противоопухолевого лечения больных после коррекции гипербилирубинемии (Патютко Ю.И. и др., 2011; Strasberg S.M. et al., 2014). По данным Y.-G. Chen с соавт. (2015), способ холангиодренирования не влияет на продолжительность жизни. Значимыми факторами, улучшающими медиану выживаемости, являются изначально низкий статус по шкале ECOG, индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index Scores) ≤ 1 и схема химиотерапии. Авторы отметили, что у всех больных (особенно в пожилом возрасте) при проведении противоопухолевого лечения после холангиодренирования возрастает риск холангита, однако его характер и частота были изучены недостаточно.

У больных, подвергшихся эндоскопическому стентированию, O. Takasawa с соавт. (2006) получили увеличение медианы выживаемости после проведения системной химиотерапии Гемцитабином по сравнению с симптоматической терапией (9,9 против 6,2 мес, соответственно). Однако у 24 из 27 пациентов (89%) развилась гематологическая токсичность 3-4 степени, а у 7 гастроинтестинальная, потребовавшая снижения дозировки Гемцитабина в трех случаях. Похожие результаты получил J. Wu с соавт. (2013): медиана ОВ была выше в группе больных с химио- и/или ЛТ, проведенными после холангиодренирования, по сравнению с поддерживающим лечением: 9,1 против 5,5 мес ($p=0,017$).

Таким образом, актуальной проблемой является изучение ближайших и отдаленных результатов противоопухолевой терапии после купирования гипербилирубинемии.

Практически не изучены эффективность и безопасность проведения РХТ у больных РПЖ, осложненным механической желтухой. В доступной литературе,

посвященной артериальной ХИ при РПЖ, авторы отмечают только число пациентов, у которых ранее были выполнены вмешательства на желчных протоках, без последующего сравнительного анализа частоты побочных эффектов и выживаемости (Алентьев С.А. и др., 2008; Гранов А.М. и др., 1988; Козлов А.В., 2005; Тибилев А.М., Байматов М.С., 2008). Так, А. Mambrini с соавт. (2006) сообщают о проведенной артериальной ХИ у 211 больных РПЖ, из которых у 56 (26,5%) выполнено холангиодренирование, однако риск возможных осложнений и продолжительность жизни в этой группе не оценивались.

В РНЦ РХТ было проведено исследование результатов ХИ и ХЭ при нерезектабельном и метастатическом РПЖ на небольшой группе пациентов (Козлов А.В., 2005). Эндоваскулярные вмешательства осуществляли по методикам, разработанным в ЦНИРРИ МЗ РФ (Гранов Д.А. и др., 2003; Павловский А.В., 2006). ХЭ гастродуоденальной (ГДА) и/или ОПА (при метастатическом поражении печени) с гемцитабином и липиодолом выполнили у 5, ХИ в ЧС или ОПА с гемцитабином у 3, обе процедуры у 5 пациентов. Осложнений, связанных с проведением ХИ и ХЭ, не было. СПЖ без применения РХТ составила $2,8 \pm 2,1$ мес, а с использованием рентгеноэндоваскулярных вмешательств $7,9 \pm 2,3$ мес (Козлов А.В. и др., 2004), однако сравнительный анализ каждого из методов регионарной терапии не производился. Недостаточно оценены характер и частота осложнений, возникающих в процессе и после эндоваскулярных вмешательств. В связи с этим изучение этих вопросов представляет несомненный научный и клинический интерес.

Таким образом, обзор литературы свидетельствует о том, что роль ангиографии в современном диагностическом комплексе при РПЖ не определена, а изучение терапевтических возможностей, путей повышения эффективности и безопасности интервенционных радиологических методов лечения нерезектабельных и метастатических форм РПЖ является актуальной проблемой.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика групп больных

За период 2000-2015 г. в РНЦ РХТ обследование и лечение получили 507 больных (250 мужчин и 257 женщин) РПЖ с использованием РХТ как в виде самостоятельной противоопухолевой терапии (n=291; 57,4%), так и в комбинации с другими методами: радикальной операцией (n=178; 35,1%), ЛТ (n=38; 7,5%). Распределение пациентов по возрасту указано в таблице 5, по локализации таблице 6. Из них следует, что основную группу составили больные с поражением головки ПЖ (79,1%), а большинство пациентов (39,0%) были в возрасте 60-69 лет.

Таблица 5 – Распределение больных по возрасту в группах с ангиографией и последующей регионарной химиотерапией РПЖ

Возраст, лет	Ангиография/Регионарная химиотерапия							
	самостоятельная		+ лучевая терапия		+ радикальная операция		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
30-39	4	1,4	–	–	4	2,2	8	1,6
40-49	37	12,7	2	5,3	13	7,3	52	10,3
50-59	99	34,0	11	28,9	55	30,9	165	32,5
60-69	103	35,4	18	47,4	77	43,3	198	39,0
70-79	42	14,4	7	18,4	28	15,7	77	15,2
≥80	6	2,1	–	–	1	0,6	7	1,4
Всего	291		38		178		507	

Таблица 6 – Распределение больных с учетом метода лечения и локализации РПЖ

Метод лечения	Локализация				Всего
	головка		тело и/или хвост		
	п	%	п	%	
Самостоятельная РХТ	222	76,3	69	23,7	291
– ХИ	112	67,1	55	32,9	167
– ХЭ	52	100,0	–	–	52
– ХЭ+ХИ	58	80,6	14	19,4	72
ХИ + лучевая терапия	23	60,5	15	39,5	38
АГ/РХТ + радикальная операция	156	87,6	22	12,4	178
Всего	401	79,1	106	20,9	507
Примечание – РХТ – регионарная химиотерапия; ХИ – химиоинфузия; ХЭ – химиоэмболизация; АГ – ангиография.					

Гистологическая верификация путем операционной или пункционной биопсии имела у всех больных: протоковая аденокарцинома ПЖ была у 198 низкой (39,1%), 208 умеренной (41,0%) и 101 высокой степени дифференцировки (19,9%).

Результаты ангиографии оценивали у всех 507 пациентов, а в качестве «золотого стандарта» диагностики распространения опухоли были выбраны больные с последующим хирургическим лечением (n=178).

Основную группу для изучения ближайших и отдаленных результатов лечения составили 329 пациентов, у которых было проведено: только РХТ в виде ХИ (n=167), ХЭ (n=52), сочетания этих методик (n=72); комбинированное химиолучевое лечение (ХИ+ЛТ, n=38). В этих группах РПЖ был признан нерезектабельным вследствие артериальной инвазии (опухоль Т4

по классификации TNM) (n=198; 60,2%) или метастазов в печени (IV стадия) (n=131; 39,8%) (таблица 7), пациенты были прослежены до момента их смерти. Оценка результатов лечения произведена на 01.01.17.

Таблица 7 – Распределение прослеженных больных нерезектабельным РПЖ с учетом метода лечения и стадии заболевания

Метод лечения (n)	Стадия			
	III		IV	
	n	%	n	%
ХИ (167)	79	47,3	88	52,7
ХЭ (52)	52	100,0	–	–
ХЭ+ХИ (72)	29	40,3	43	59,7
ХИ+ЛТ (38)	38	100,0	–	–
Всего (329)	198	60,2	131	39,8
Примечание – ХИ – химиоинфузия; ХЭ – химиоэмболизация; ЛТ – лучевая терапия.				

2.1.1 Клинические проявления рака поджелудочной железы

В основной группе (n=329) наиболее частыми жалобами были: боли в животе различной интенсивности (n=280; 85,1%), слабость (n=171; 52,0%), симптомы механической желтухи (n=178; 54,1%), потеря массы тела (n=168; 51,1%), диспептические расстройства (n=105; 31,9%), проявления сахарного диабета (n=63; 19,2%).

Для обезболивания в подавляющем большинстве случаев требовалось назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и/или слабых опиоидов: трамадол получали постоянно или нерегулярно 53,4% пациентов. Применение сильных опиоидов (промедол, морфин, фентанил) было необходимо у 18,6% больных (таблица 8). Индекс массы тела (ИМТ) меньше 16 (выраженный дефицит) наблюдался у 21,8% больных; недостаточная масса или похудание на 5-7 кг от нормы по шкале ИМТ отмечено у 78,2%.

Таблица 8 – Характеристика и способы купирования болевого синдрома во всех группах больных с регионарной химиотерапией РПЖ (Hanks G.W. et al., 2001)

Обезболивание	Характер болей	
	непостоянные n=41 (16,6%)	постоянные n=206 (83,4%)
Неопиоидные анальгетики (парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен)	41 (16,6%)	28 (11,4%)
Слабые опиоиды (трамадол)	–	132 (53,4%)
Сильные опиоиды (морфин, фентанил, промедол, омнопон)	–	46 (18,6%)
Всего	247	

Физический статус пациентов оценивался по шкале ECOG и составлял 0, 1 или 2 балла у 27 (9,3%), 179 (61,5%) и 85 (29,2%) соответственно. Таким образом, больше половины больных не могли делать тяжелую, но выполняли легкую или сидячую работу. Критериями исключения из протокола лечения являлись показатели 3 или 4 (больной нуждался в постельном режиме более 50% дневного времени или был полностью прикован к постели).

2.2 Оборудование и инструментарий

Все больные поступали в клинику по стандартному протоколу госпитализации, включающему: клинический, биохимический анализы крови, коагулограмму, анализы на гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенографию легких и заключение терапевта.

2.2.1 Лабораторная диагностика

Перед выполнением РХТ оценивали уровень глюкозы, общего, свободного и связанного билирубина сыворотки крови, мочевины и креатинина, активность ферментов (аспартат- и аланин-аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфотазы), уровень общего белка. Функцию ПЖ определяли на основании уровня амилазы крови и диастазы мочи. Оценивали состояние свертывающей системы крови: время свертывания, уровень протромбина, фибриногена.

У каждого пациента определяли группу крови и резус-фактор с помощью набора стандартных гемагглютинирующих сывороток.

Перед первым циклом эндоваскулярного лечения оценивали уровень онкомаркеров РЭА и СА 19-9. При их отклонении от нормы анализировали динамику во время каждой последующей госпитализации.

2.2.2 Инструментальная диагностика

Больные поступали в стационар с ЭКГ, расшифровкой исследования и заключением терапевта об отсутствии противопоказаний к проведению

хирургического вмешательства и химиотерапии. В случаях сопутствующего сахарного диабета назначали консультацию эндокринолога для коррекции терапии до и после эндоваскулярного лечения. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки (флюорография, рентгенография или КТ) было необходимым для исключения метастатического поражения легких (таблица 9).

Рутинным методом диагностики у всех пациентов являлось УЗИ органов брюшной полости. Исследование проводили в положении больного лежа на спине, при спокойном дыхании, в реальном масштабе времени на аппаратах Acusion, Sequoila 512 с электронным конвексным датчиком 6С2 (Siemens, Германия) и GE Logic S6 с датчиком 4С (1,4-5,0 МГц) (General Electric, США). Оценивали локализацию опухоли, ее размеры, возможную связь с магистральными сосудами, а также измеряли диаметр протока ПЖ и желчных ходов, определяли состояние регионарных лимфоузлов, наличие метастазов в печени и свободной жидкости в брюшной полости.

Таблица 9 – Распределение больных РПЖ с учетом методов инструментального исследования и типа регионарной химиотерапией

Метод	Регионарная химиотерапия							
	самостоятельная		РХТ + радикальная операция		РХТ + лучевая терапия		всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Ангиография	291	100	178	100	38	100	507	100
УЗИ + КТ	291	100	178	100	38	100	507	100
МРТ	46	15,8	28	15,7	6	15,8	80	15,8
ПЭТ/ПЭТ-КТ	47	16,2	16	9,0	5	13,2	68	13,4
ФГДС	34	11,7	16	9,0	3	7,9	53	10,5
Всего	291		178		38		507	

Обязательным методом диагностики РПЖ являлась МСКТ органов брюшной полости, которая была выполнена у всех 507 пациентов. Исследование проводили на аппаратах Somatom Emotion AS 16 (Siemens, Германия), Aquilion CX и One (Toshiba, Япония) при параметрах и режимах, рекомендованных производителем: напряжение 120 кВ, экспозиция 155 мАс, ток 412 мА (165 мАс), коллимация срезов 4x5 мм и движение стола 25 мм за одну ротацию трубки со скоростью 0,5 с. Стандартная процедура включала выполнение нативной фазы и последующее одно- или многофазное сканирование на фоне болюсного внутривенного введения омнипака 300 или 350 со скоростью 4 мл/с (100 мл) и задержкой 60 с. Для перорального контрастирования желудочно-кишечного тракта использовали 1-3% раствор йодсодержащего контрастного вещества (урографин) в объеме 150-1 000 мл.

Прием проводился за 20-60 мин и заканчивался за 5 мин до исследования. При анализе аксиальных и реформативных изображений определяли форму, размеры, очертания и структуру ПЖ, характер объемного образования, состояние главного панкреатического и внепеченочных желчных протоков. КТ-анатомию регионарных лимфатических узлов рассматривали в соответствии с зонами их анатомического расположения. Проводили анализ состояния окружающей клетчатки, магистральных артерий, систем воротной и нижней полой вены. В обязательном порядке учитывали и отражали в протоколе исследования все изменения, выявленные в других органах зоны сканирования. Признаками прорастания панкреатической клетчатки считали изменения ее структуры и повышение денситометрических показателей в области патологического образования ПЖ. Все данные представляли в виде многоплоскостных и объемных реформаций, отражающих отношение патологического образования к сосудам и прилежащими органами.

МРТ выполняли на томографе Signa Infinity (General Electric, США) и Vantage Titan, Toshiba (Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл. Сканирование органов брюшной полости и забрюшинного пространства осуществляли в аксиальной, фронтальной и сагиттальных плоскостях в T1-T2 –

импульсных последовательностях, в том числе в программах с подавлением сигнала жировой ткани. Холангиопанкреатографию выполняли полипроекционно толстыми блоками (с толщиной среза 20 мм) на фоне задержки дыхания пациентом, а также тонкими срезами с последующим анализом объемных реформаций.

ПЭТ и ПЭТ-КТ проводили с использованием радиофармпрепарата ^{18}F -фтордезоксиглюкоза на томографах «Ecat Exact 47», «Ecat Exact HR+» (Siemens, Германия) и Discovery 690 (General Electric, США). Препарат вводили внутривенно медленно после 20 мин покоя в дозе 370-420 МБк ($220 \text{ МБк}/\text{м}^2$) в зависимости от площади поверхности тела пациента. Исследование выполняли натощак (голод 6 ч) с проведением водной нагрузки (0,8-1,0 л воды перорально в течение одного часа после введения РФП) для снижения фоновой активности. Сканирование начинали от средней орбитомеатальной линии через 120 мин после введения радиофармпрепарата и продолжали 45-60 мин в зависимости от размеров исследуемой зоны и роста пациента. При анализе ПЭТ оценивали характер накопления препарата в ПЖ и сопоставляли его с данными КТ: повышенное накопление считали признаком злокачественного поражения органа. Очаги гиперфиксации ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в проекции регионарных лимфоузлов и других органах расценивали как метастазы. Для полуколичественной интерпретации полученных результатов вычисляли отношение опухоль/неизмененная ткань, применяя стандартизированный показатель захвата: standard uptake value (SUV).

Фиброгастродуоденоскопию выполняли на системном видеоцентре Olympus CV-70 (Япония) с использованием гастроинтестинальных видеоскопов Olympus CIF type V 70 (Япония). Во время исследования обращали внимание на состояние слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, активность поступления желчи из большого дуоденального сосочка, степень опухолевого стеноза тонкого кишечника. При обнаружении инфильтрации и ригидности стенок органов выполняли эндоскопическую биопсию.

2.2.3 Артериальные процедуры

Прямую ангиографию выполняли непосредственно перед проведением регионарной химиотерапии. Всего у 507 больных было сделано 979 (от 1 до 17 у одного пациента) исследований. Анализ чувствительности, специфичности и побочных эффектов проводили на основании данных первичной ангиографии у больных с неудаленным РПЖ.

Исследование проводили при горизонтальном положении больного на столе дигитальных ангиографических комплексов «Angiostar» («Siemens», Германия) или «Toshiba Infinix» («Toshiba», Япония). После пункции бедренной артерии по Сельдингеру осуществляли ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с введением 60% или 76% водорастворимого контрастного вещества («Ультравист», «Омнипак», «Оптирей»). Как правило, использовали катетеры конфигурации «hook» или «cobra» диаметром 4-5F и проводники различной степени жесткости: металлические J-образный, «Bentson», «storq», полиэтиленовые «roadrunner» или «glidewire» («Cook», «Cordis», «Terumo»). При сложных анатомических вариантах применяли катетеры «Simmons», «Chuang», «Rosch hepatic», «Mikaelson» тех же фирм. Скорость введения автоматическим шприцем «Angiomat – 6000» выбирали с учетом скорости кровотока в артерии (обычно 5-6 мл/с).

В большинстве случаев процедуру начинали с установки катетера «hook» в ВБА и серии снимков с введением 30-40 мл контрастного препарата для определения артериального кровоснабжения поджелудочной железы, выявления вариантов сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны и получения возвратной мезентерикопортографии. Для лучшей визуализации воротной вены исследование выполняли с предварительным введением 2-4 мл 2% папаверина. Затем осуществляли катетеризацию и ангиографию ЧС при тех же условиях. Если была необходимость оценки селезеночной вены и дополнительной визуализации воротной вены, повторяли возвратную портографию из селезеночной артерии. Выполняли селективную ангиографию ОПА, ГДА и собственной печеночной

артерии для уточнения ангиографических особенностей РПЖ, возможного метастатического поражения печени, а также для установки катетера в положение, необходимое для проведения лечебного вмешательства (рисунок 1). Оценивали рентгенологические признаки инвазии опухоли в артерии и систему воротной вены (Долгушин Б.И. и др., 2004).

По данным диагностической ангиографии определяли степень васкуляризации РПЖ и техническую возможность выполнения МХЭ ее сосудов. Выраженный стеноз или окклюзия ЧС, ОПА и ГДА делали невозможным применение внутриартериальной регионарной химиотерапии и служили критерием исключения из протокола лечения (рисунок 2). Данные о распространении процесса на магистральные сосуды учитывали при определении показаний к радикальному хирургическому лечению. Ангиографическими признаками неоперабельности считали узурацию ВБА, ОПА, ЧС, сдавление опухолью ВВ или ВБВ более чем на половину диаметра (рисунок 3).

На основании диагностической ангиографии разделяли все новообразования на гипер- и гиповаскулярные. Гиперваскулярными считали опухоли, сосуды которых можно было визуализировать при селективном введении рентгеноконтрастного вещества в ВБА, ЧС, ОПА или селезеночную артерию. Гиповаскулярными – если неоваскуляризация была выявлена только при суперселективной ангиографии собственных панкреатических, первой еюнальной артерии или ветвей малого диаметра ГДА. Если во время диагностического исследования не удавалось контрастировать сосуды опухоли, ее также расценивали как гиповаскулярную. При этом считали, что кровоснабжение опухоли осуществляется от внутриорганных артерий, а при ее распространении за пределами ПЖ – из иных источников кровоснабжения; например артерий малого или большого сальника, желудка, двенадцатиперстной кишки. В этих случаях использовали ХИ в ЧС, что обеспечивало попадание химиопрепарата в сосуды опухоли при любом варианте кровоснабжения.

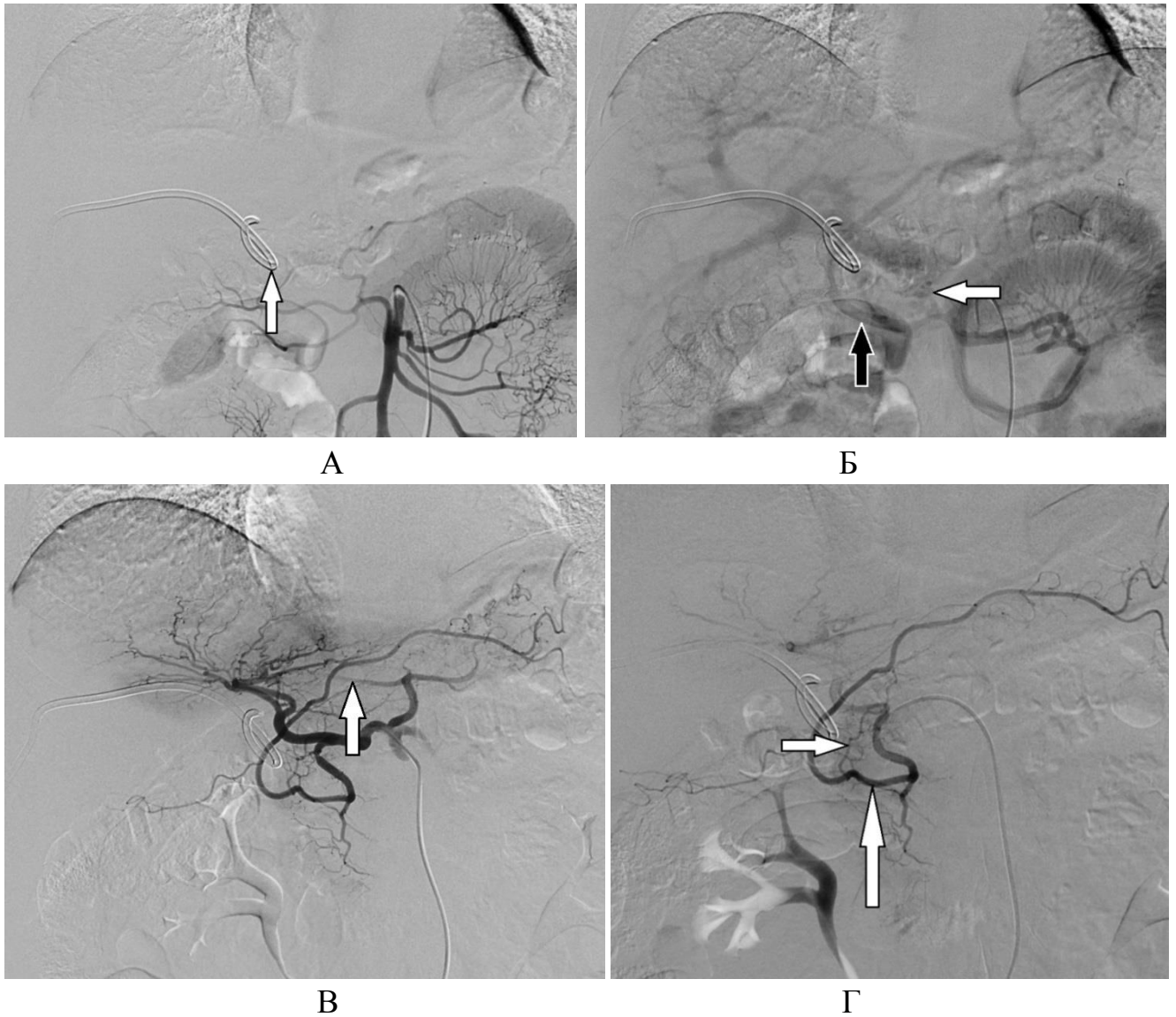


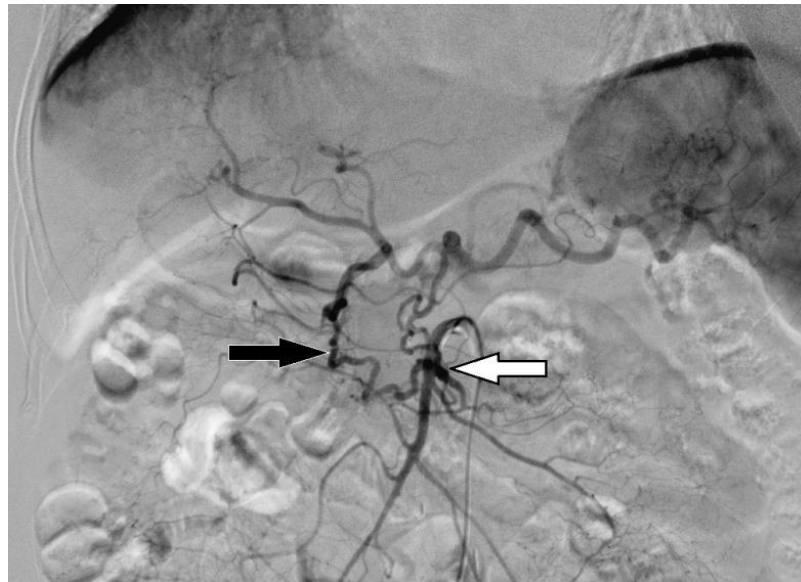
Рисунок 1 – Ангиограммы больного А., 61 г. рак головки поджелудочной железы, осложненный механической желтухой.

А – верхняя мезентерикография катетером «hook»: ветви, кровоснабжающие печень и поджелудочную железу не выявляются; в проекции желчных протоков визуализируется наружный холангиодренаж (стрелка).

Б – возвратная портomesентерикография: окклюзия верхней брыжеечной вены (белая стрелка), заполнение воротной вены по коллатералям (черная стрелка).

В – целиакография: определяется вариант анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны – замещающая левая печеночная артерия отходит от левой желудочной артерии (стрелка).

Г – селективная ангиография гастродуоденальной артерии катетером «собга»: опухолевые сосуды отходят от верхних панкреатодуоденальных артерий (короткая стрелка); правая желудочно-сальниковая артерия доступна для катетеризации и механической эмболизации с целью перераспределения кровотока (длинная стрелка).



А



Б

Рисунок 2 – Ангиограммы больного И., 64 лет, местнораспространенный рак головки поджелудочной железы.

А – верхняя мезентерикография: кровоснабжение печени осуществляется через расширенные и измененные панкреатодуоденальные аркады (белая стрелка); гастродуоденальная артерия узурирована, заполняется ретроградно (черная стрелка).

Б – целиакография: окклюзия общей печеночной артерии (стрелка).



А



Б

Рисунок 3 – Ангиограммы больной К., 53 лет, местнораспространенный нерезектабельный рак тела поджелудочной железы.

А – возвратная портомезентерикография: окклюзия стволов верхней брыжеечной и воротной вены (стрелка).

Б – целиакография: субокклюзия и узурация чревного ствола (стрелка), общей печеночной, левой желудочной и селезеночной артерий.

2.3 Методики выполнения интервенционных вмешательств

2.3.1 Подготовка больного и ведение после процедуры

Накануне процедуры интервенционный радиолог проводил осмотр больного. Определяли доступ для пункции сосуда: как правило, это была бедренная артерия. Уточняли аллергологический анамнез (непереносимость лидокаина, йодсодержащих препаратов). При наличии в анамнезе реакции на контрастные вещества совместно с анестезиологом за сутки до процедуры назначали подготовку по схеме, включающей: четырехкратное внутримышечное введение 30-60 мг преднизолона или 8 мг дексаметазона каждые 6 часов с добавлением супрастина 75-100 мг/сут (3-4 р/сут).

Больному объясняли цель и задачи планируемого вмешательства, согласованные с лечащим врачом и отраженные в предангиографическом эпикризе.

Для подготовки к процедуре накануне вечером больному производили очистительную клизму. За 30-40 мин до исследования выполняли премедикацию 1 мл 2% промедола. В редких случаях (непереносимость всех местных анестетиков, выраженная психоэмоциональная лабильность, невозможность длительного пребывания лежа из-за болей) процедуру выполняли под внутривенным наркозом.

В процессе исследования осуществляли инфузионную, корригирующую (спазмолитическую, кардиотропную, противоязвенную) терапию, при необходимости обезболивание НПВС и/или наркотическими препаратами. Для профилактики панкреатита после МХЭ всем больным вводили подкожно Октреотид 100 мкг во время процедуры и затем инъекции повторяли каждые 8 ч в течение первых суток.

После удаления артериального катетера (после ХЭ в рентгенооперационной, в случаях ХИ в отделении стационара) осуществляли гемостаз пальцевым

прижатием места пункции в течение 10 мин, затем накладывали давящую повязку на 6 ч и назначали постельный режим до следующего утра.

В зависимости от тяжести заболевания и состояния пациента, а также объема вмешательства, больного после манипуляции переводили в общее отделение или палату интенсивной терапии, где проводили соответствующее симптоматическое лечение.

Клинический и биохимический анализы крови производили непосредственно перед процедурой РХТ, а также на 1-е, 3-и и 7-е сут после нее.

2.3.2 Химиоинфузия

ХИ проводили при нерезектабельном РПЖ с инвазией в ЧС или ОПА и технической неосуществимости селективной катетеризации опухолевых сосудов. Изолированное метастатическое поражение печени не являлось противопоказанием для ХИ. Процедуру начинали с верхней мезентерикографии и целиакографии. Необходимым условием была возможность надежной селективной катетеризации ЧС или его ветвей. Для этого в большинстве случаев использовали катетеры модификации «hook» (рисунок 4).

Противопоказаниями к проведению внутриартериальной ХИ являлись:

- наличие отдаленных метастазов в другие органы, за исключением печени;
- печеночная недостаточность, механическая желтуха (общий билирубин более 50 мкмоль/л, альбумин менее 25 мг/л, протромбиновое время менее 50%);
- асцит II степени (умеренно выраженный асцит, выявляемый при физикальном обследовании в виде симметричного увеличения живота) или III степени (выраженный напряженный асцит);
- субкомпенсированный стеноз двенадцатиперстной кишки;
- панкреатит средней или тяжелой степени;

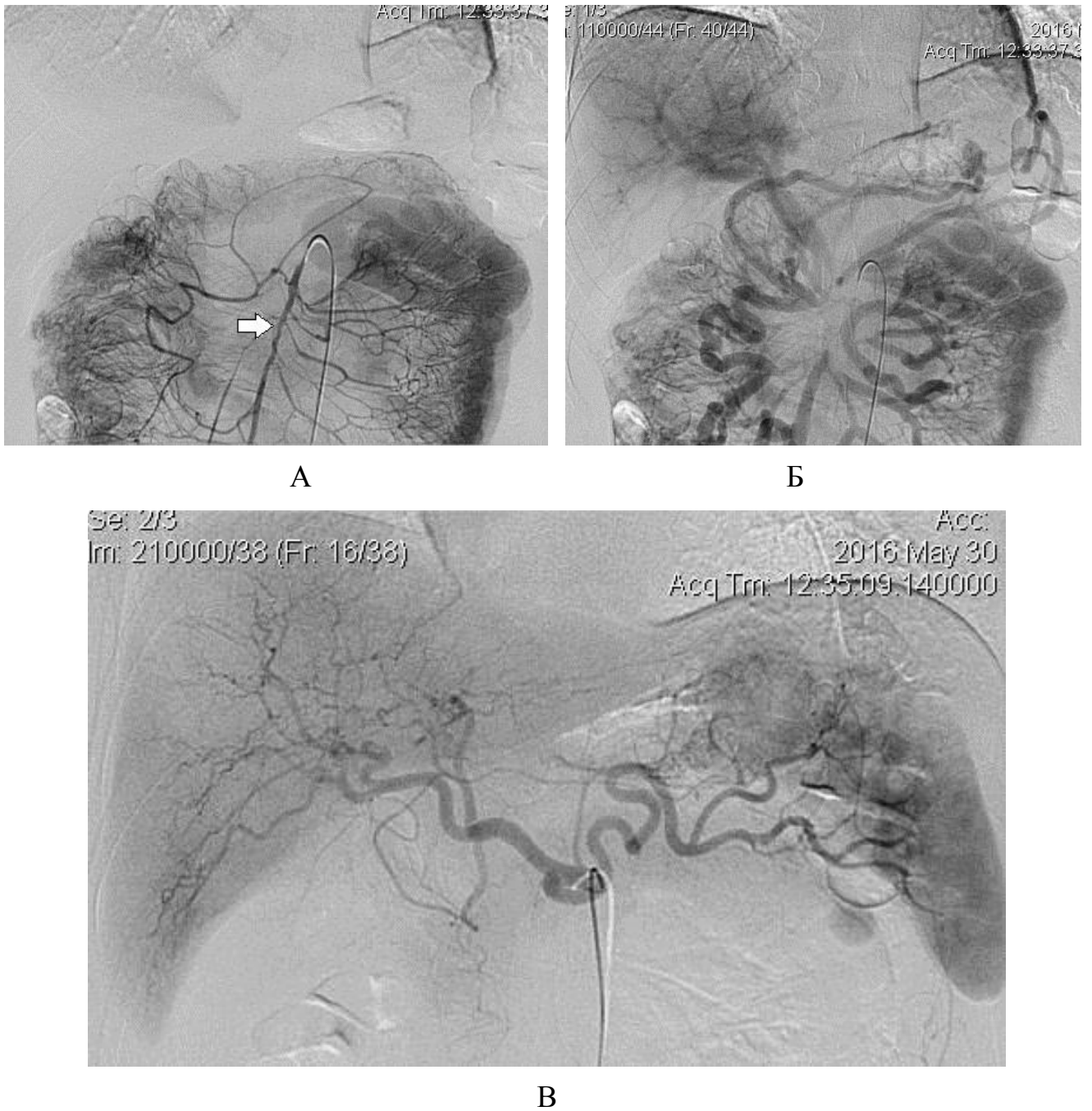


Рисунок 4 – Ангиограммы больного С., 54 лет, местнораспространенный рак тела поджелудочной железы с метастазами в печень.

А – верхняя мезентерикография: определяется узурация ствола верхней брыжеечной артерии (стрелка).

Б – возвратная портomesентерикография: окклюзия верхней брыжеечной вены, заполнение воротной вены по коллатералям.

В – целиакография: выявленные при УЗИ и КТ множественные мелкие метастазы печени практически не имеют ангиографического отображения. Катетер в положении для химиоинфузии.

- острая (или хроническая в стадии обострения) язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- клинические или лабораторные признаки острого воспаления;
- сопутствующая соматическая патология в стадии суб- или декомпенсации.

После диагностического этапа катетер устанавливали в ЧС или ОПА. Установка и длительное нахождение катетера в ВБА представлялось рискованным из-за возможного ишемического или химического повреждения кишечника. При инфузии химиопрепарата в ЧС кончик катетера располагали дистальнее левой желудочной артерии для профилактики развития токсического гастрита или язвы. ХИ осуществляли препаратом гемцитабин $1\ 000\ \text{мг/м}^2$ в течение 30 мин. Циклы повторяли каждые 30 сут. При прогрессировании заболевания (увеличение размеров первичной опухоли и внутрипеченочных метастазов) к схеме ХИ добавляли оксалиплатин $75\ \text{мг/м}^2$, который вводили сразу после гемцитабина в течение 120 мин (схема GEMOX).

2.3.3 Химиэмболизация

Показанием к ХЭ являлось наличие нерезектабельного рака головки ПЖ без отдаленных метастазов T3-4N0-1M0. Критерии исключения были такие же, как и при выполнении ХИ.

С целью селективной катетеризации ОПА и ГДА использовали катетер конфигурации «собра». Суперселективную катетеризацию ГДА и опухолевых сосудов осуществляли с помощью микрокатетера 2,8 F («Boston», «Terumo») (рисунок 5). При наличии множественных артерий малого диаметра, питающих опухоль от проксимальной части ГДА, применяли перераспределительную эмболизацию дистальной части ГДА металлическими спиралями (рисунок 6).

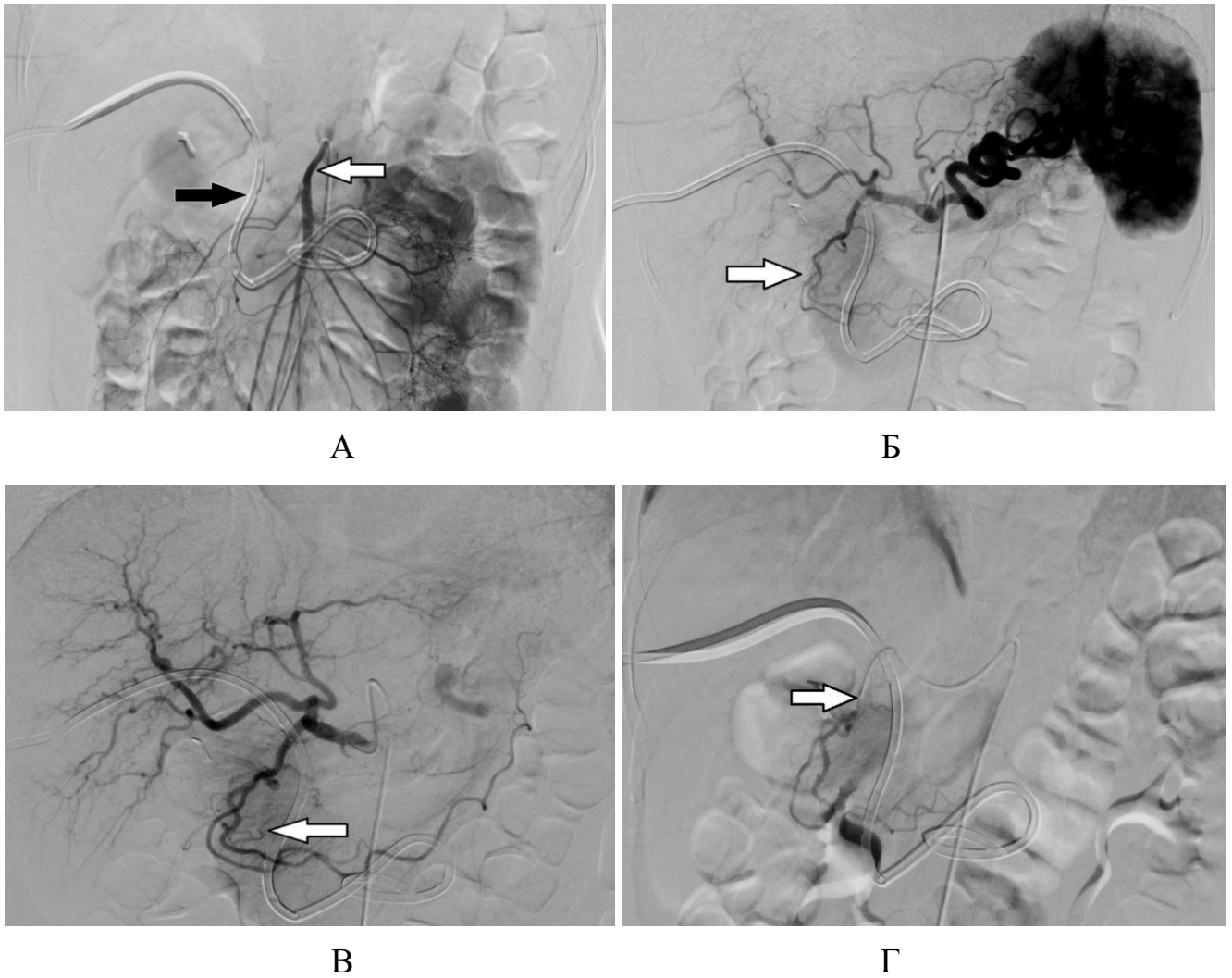


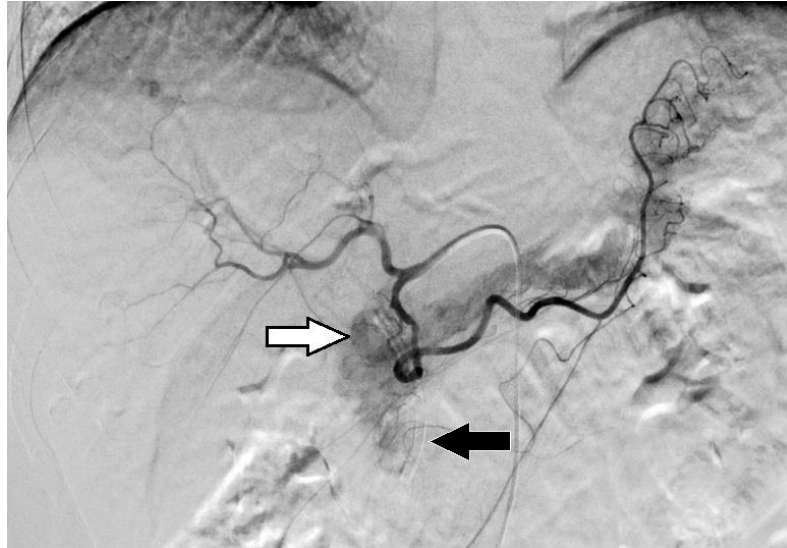
Рисунок 5 – Ангиограммы больной Г., 68 лет, местнораспространенный рак головки поджелудочной железы, осложненный механической желтухой.

А – верхняя мезентерикография (катетер «hook»): инвазия опухоли в ствол верхней брыжеечной артерии (белая стрелка); наружно-внутренний холангиодренаж в желчных протоках (черная стрелка).

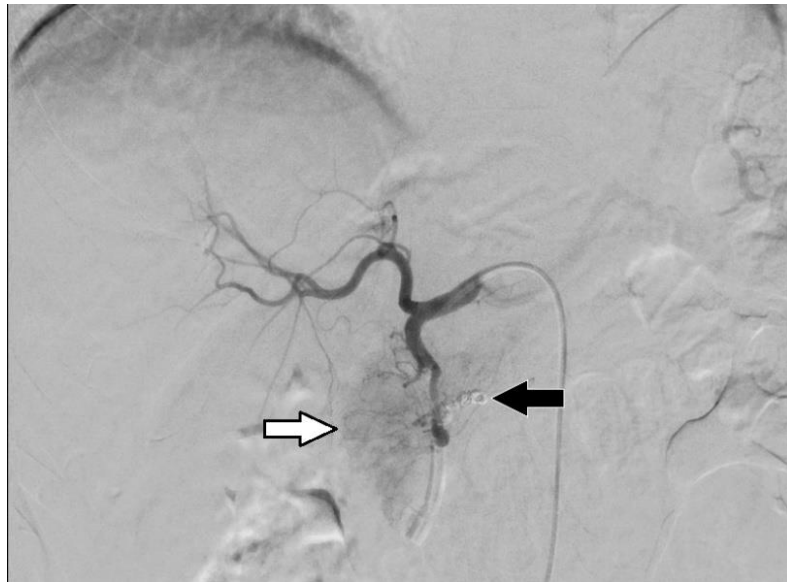
Б – целиакография: в ранней артериальной фазе определяются признаки образования головки поджелудочной железы смешанной васкуляризации (стрелка); селективная катетеризация гастродуоденальной артерии обычным катетером технически неосуществима из-за выраженного атеросклероза.

В – в общую печеночную артерию установлен катетер «Simmons»; сосуды, кровоснабжающие опухоль отходят от гастродуоденальной артерии (стрелка).

Г – коаксиально проведен микрокатетер 2,8 F в артерии опухоли для химиоэмболизации (стрелка).



А



Б

Рисунок 6 – Ангиограммы больного С., 52 лет,
рак головки поджелудочной железы.

А – ангиография общей печеночной артерии: определяется образование головки поджелудочной железы смешанной васкуляризации (белая стрелка); в проекции общего желчного протока визуализируется пластиковый стент (черная стрелка).

Б – выполнено перераспределения кровотока: в желудочно-сальниковую артерию установлены металлические спирали (черная стрелка). Контрастируются ветви гастродуоденальной артерии, кровоснабжающие только опухоль (белая стрелка).

После этого катетер устанавливали проксимальней и вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: 400-800 мг/м² гемцитабина растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% водорастворимого контрастного вещества. К этому раствору добавляли 3-6 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3-5 мин. Химиомасляный эмболизат вводили медленно для предупреждения рефлюкса по артериальным анастомозам. Заполнение сосудов опухоли контролировали с помощью рентгеноскопии.

При невозможности селективной катетеризации желудочно-сальниковой артерии ее пережимали валиком через переднюю брюшную стенку под контролем рентгеноскопии (рисунок 7). Циклы проводили с периодичностью 1 р/мес.

2.3.4 Химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией

Сочетание методик применяли как самостоятельный цикл химиотерапии, так и в виде замещения ХЭ на ХИ (при невозможности дальнейшей ХЭ). Таким образом, показаниями для выполнения комбинированной РХТ являлись:

1. Опухоль головки ПЖ Т3-4N0-1M1: выполняли сначала ХЭ ГДА, а затем ХЭ собственной печеночной артерии. Суммарно вводили 400-1 000 мг/м² гемцитабина в 4-10 мл сверхжидкого липиодола (дозировку химиоэмболизата увеличивали в два раза по сравнению с ХЭ) с последующим оставлением катетера в ЧС для ХИ по схеме GEMOX (200-400 мг/м² гемцитабина и 75 мг/м² оксалиплатина) (рисунок 8).

2. Опухоль тела/хвоста ПЖ Т3-4N0-1M1: выполняли сначала ХЭ общей печеночной артерии. Суммарно вводили 400-1 000 мг/м² гемцитабина и 4-10 мл сверхжидкого липиодола с последующим оставлением катетера в ЧС для ХИ по схеме GEMOX (200-400 мг/м² гемцитабина и 75 мг/м² оксалиплатина).

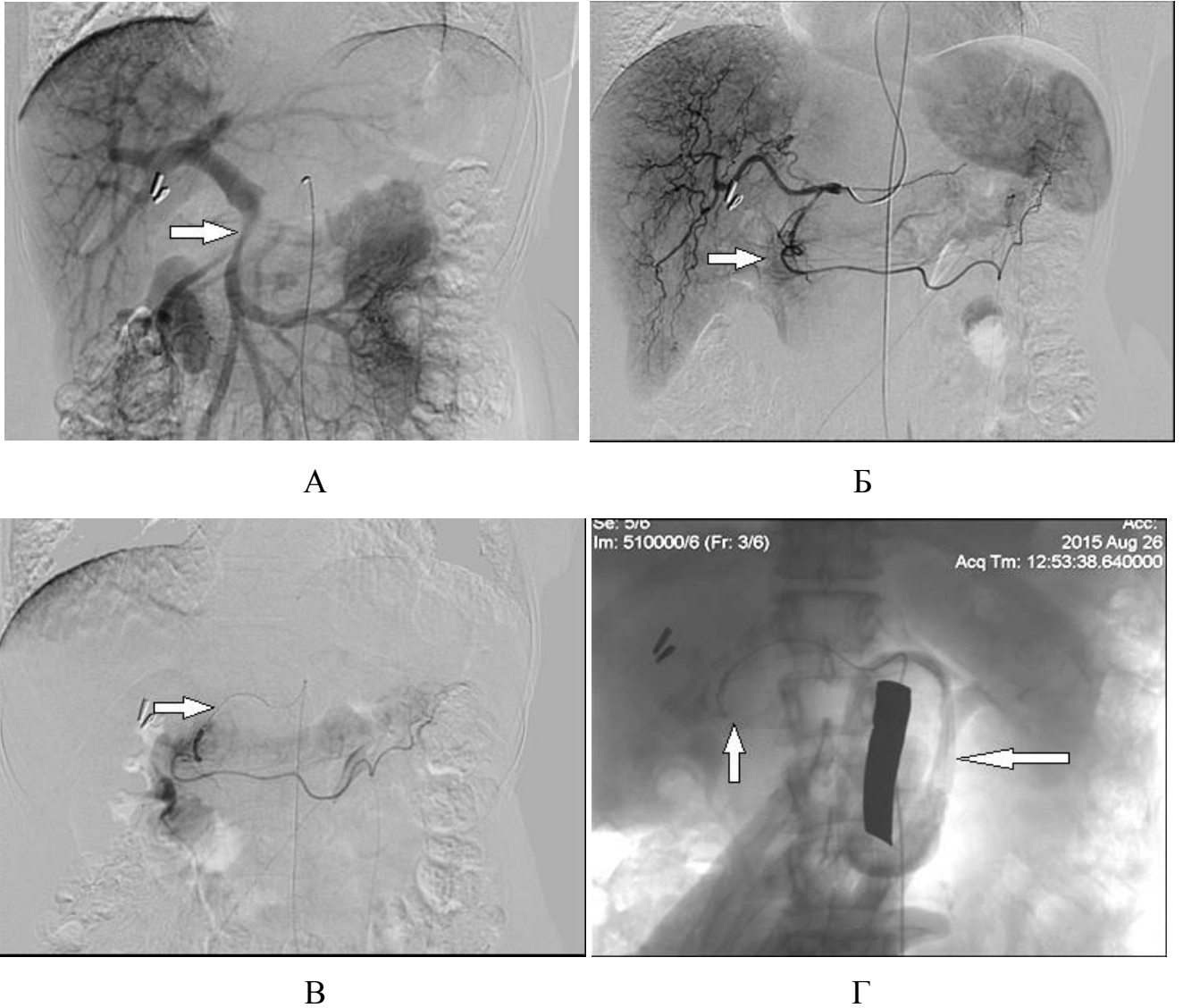


Рисунок 7 – Ангиограммы больной С., 54 лет, местнораспространенный рак головки поджелудочной железы.

А – возвратная мезентерикопортография: сдавление и оттеснение опухолью ствола верхней брыжеечной вены (стрелка).

Б – ангиография общей печеночной артерии: в ранней артериальной фазе определяются признаки образования головки поджелудочной железы смешанной васкуляризации; питающие сосуды отходят от гастродуоденальной артерии (стрелка).

В – в гастродуоденальную артерию установлен микрокатетер (стрелка), однако селективная катетеризация желудочно-сальниковой артерии для перераспределения кровотока металлическими спиралями оказалась технически неосуществима.

Г – механическое пережатие желудочно-сальниковой артерии через переднюю брюшную стенку с помощью валика с контрольной меткой (длинная стрелка). Определяется контрастирование ветвей, кровоснабжающих только опухоль (короткая стрелка).

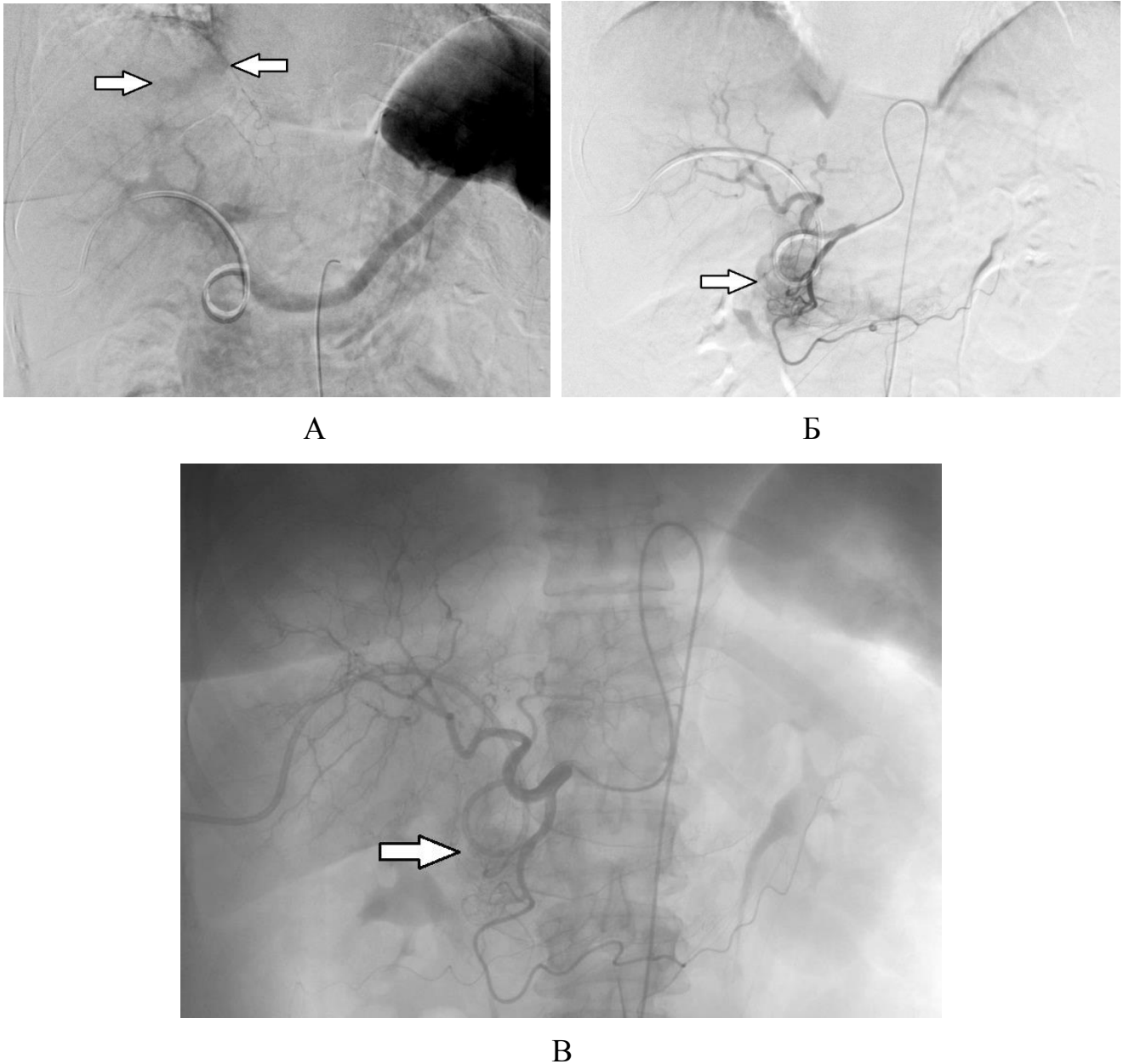


Рисунок 8 – Ангиограммы больной П., 61 лет, рак головки поджелудочной железы с метастатическим поражением печени. Механическая желтуха купирована с помощью наружно-внутреннего холангиодренажа.

А – целиакография, фаза возвратной портографии: на границе долей печени визуализируются метастазы со смешанной васкуляризацией (стрелки).

Б – ангиография общей печеночной артерии: визуализируется гипervasкулярное злокачественное новообразование поджелудочной железы (стрелка).

В – выполнена селективная химиоэмболизация гастродуоденальной артерии: в проекции головки поджелудочной железы определяется накопление контрастного препарата (стрелка). Катетер установлен в общей печеночной артерии в положение для химиоинфузии.

3. Опухоль головки ПЖ ТЗ-4N0-1M0: РХТ начинали с проведения цикла ХЭ ГДА. Если при повторной ангиографии артериальная инвазия не позволяла выполнить катетеризацию ГДА, лечение продолжали в виде ХИ в ЧС по схеме GEMOX.

Комбинированное лечение также повторяли каждые 30 сут.

2.3.5 Холангиодренирование, стентирование желчных протоков

При оценке тяжести состояния больных РПЖ, осложненным механической желтухой применяли классификацию Э.И. Гальперина (2012) (таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Балльная оценка тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе (Гальперин Э.И., 2012)

Показатели	Баллы*		
	1	2	3
Общий билирубин сыворотки крови, (мкмоль/л)	<60	60-200	≥200
Общий белок сыворотки крови, (мкмоль/л)	≥65	65-55	<55
Примечание – * – Осложнения механической желтухи (холангит, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, признаки энцефалопатии, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), сепсис) рассматриваются как признаки, усиливающие ее тяжесть и оцениваются по сравнению с уровнем билирубина с коэффициентом 2. Присоединение двух и более осложнений удваивает или пропорционально увеличивает число баллов. Сепсис представлен как 2 и более осложнений. Опухолевый генез механической желтухи эквивалентен одному осложнению.			

Таблица 11 – Оценка тяжести механической желтухи (Гальперин Э.И., 2012)

Степень тяжести механической желтухи	Баллы
Легкая (класс А)	≤5
Средняя (класс В)	6-15
Тяжелая (класс С)	≥16

Обязательным методом обследования перед ЧЧД являлось УЗИ брюшной полости. Для оценки диаметра желчных протоков применяли показатели, предложенные F. Laing и R. Jeffrey (1983):

- внутренний диаметр общего желчного протока до 5 мм – норма, возможное расширение – 6-7 мм, 8 мм рассматривается как патологическая дилатация;
- диаметр правого и левого долевых протоков, измеренных на расстоянии 2-3 см от ворот печени, не превышает 2-3 мм, расширение до 5 мм является патологическим;
- сегментарные протоки визуализируются редко, их диаметр не больше 1 мм.

Основным эхографическим признаком желчной гипертензии считали расширение внутрипеченочных желчных протоков, которые располагались параллельно ветвям воротной вены и, как правило, спереди от них. Для определения уровня окклюзии билиарного тракта во время сонографии использовали схему ультразвуковой диагностики по Shim Chan-Sup (цит. по Долгушину Б.И. и др., 2004) (рисунок 9).

Перед холангиодренированием выполняли комплексное рентгенологическое обследование, включающее КТ и МРТ, с целью выбора возможности противоопухолевого лечения после коррекции желтухи.

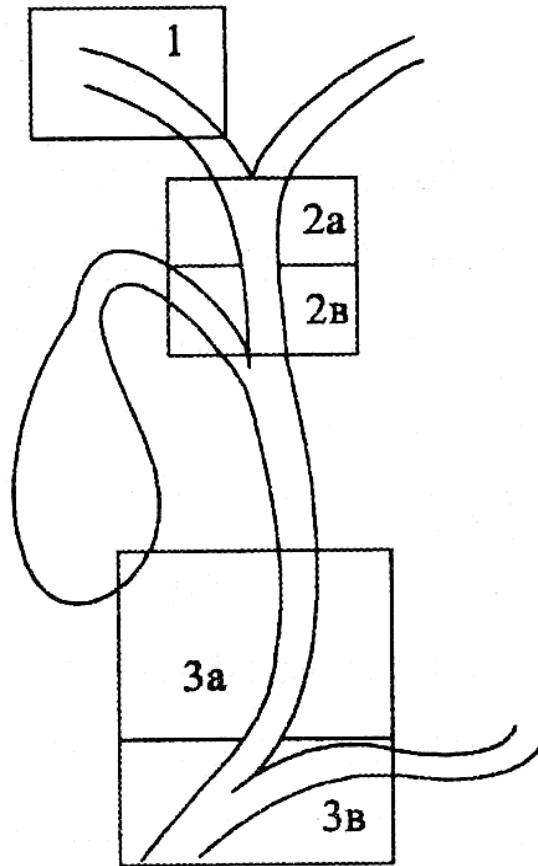


Рисунок 9 – Схема ультразвуковой диагностики уровней окклюзии желчевыводящих путей (Shim Chan-Sup, 1995).

1 – окклюзия внутрипеченочных протоков:

- расширение протоков внутри печени;
- разница в калибре желчных протоков левой и правой долей (в зависимости от места обструкции).

2 а – окклюзия в области ворот печени:

- разница в калибре расширенных желчных протоков левой и правой долей отсутствует или выражена слабо.

2 б – окклюзия внепеченочной части общего печеночного протока:

- расширение внепеченочного протока;
- увеличение размеров желчного пузыря отсутствует.

3 а – окклюзия гепатикохоледоха:

- увеличение желчного пузыря;
- расширение вирсунгова протока отсутствует.

3 б – поражение поджелудочной железы:

- расширение вирсунгова протока.

Процедуру холангиодренирования осуществляли под ультразвуковым контролем. После пункции желчных ходов металлической иглой по проводнику устанавливали катетер диаметром 5-6 F и выполняли рентгеновские снимки с введением 20-30 мл контрастного вещества.

Осуществляли реканализацию опухолевого препятствия проводником, который устанавливали в двенадцатиперстной кишке, после чего катетер заменяли на дренаж Ring или Lunderquist («Cook», США) диаметром 8,5-10,2 F (рисунок 10).

Стентирование желчных протоков выполняли у неоперабельных больных через 2-3 нед, после купирования желчной гипертензии и явлений холангита. Показаниями к эндопротезированию были: постоянное подтекание желчи вдоль дренажа; рецидивирующий холангит из-за рефлюкса кишечного содержимого; относительно благоприятный прогноз продолжительности жизни (в том числе предполагаемая последующая регионарная и/или системная химиотерапия). Использовали нитиноловые стенты SMART, Genesis (Cordis), Gianturco-Rosch-Z-stent, Za-Za (Cook), Wallstent (Boston), Sinus-SuperFlex (Optimed), стент-графты Viabil (Gore). Наружно-внутренний холангиодренаж удаляли на проводнике. При необходимости проводили дилатацию суженного участка баллонным катетером (Cook, Cordis, США) диаметром от 4 до 10 мм. Устанавливали стент транспапиллярно таким образом, чтобы запас был не менее 20 мм в обе стороны от стриктуры. Для контроля и возможной коррекции положения стента оставляли наружный холангиодренаж на 3-5 сут (рисунок 11).

При эндоскопическом стентировании первым этапом выполняли папиллосфинктеротомию, а затем устанавливали пластиковый эндопротез (MTW Endoskopie, Германия) диаметром 8,5-10 F.

Все холангиодренажи и пластиковые стенты требовали замены на аналогичные через 2-3 мес из-за окклюзии просвета кишечным содержимым или опухолью и инкрустации желчными кислотами. Оценивали сроки купирования механической желтухи, а также безопасность и эффективность проведения РХТ после нормализации показателей билирубина крови.

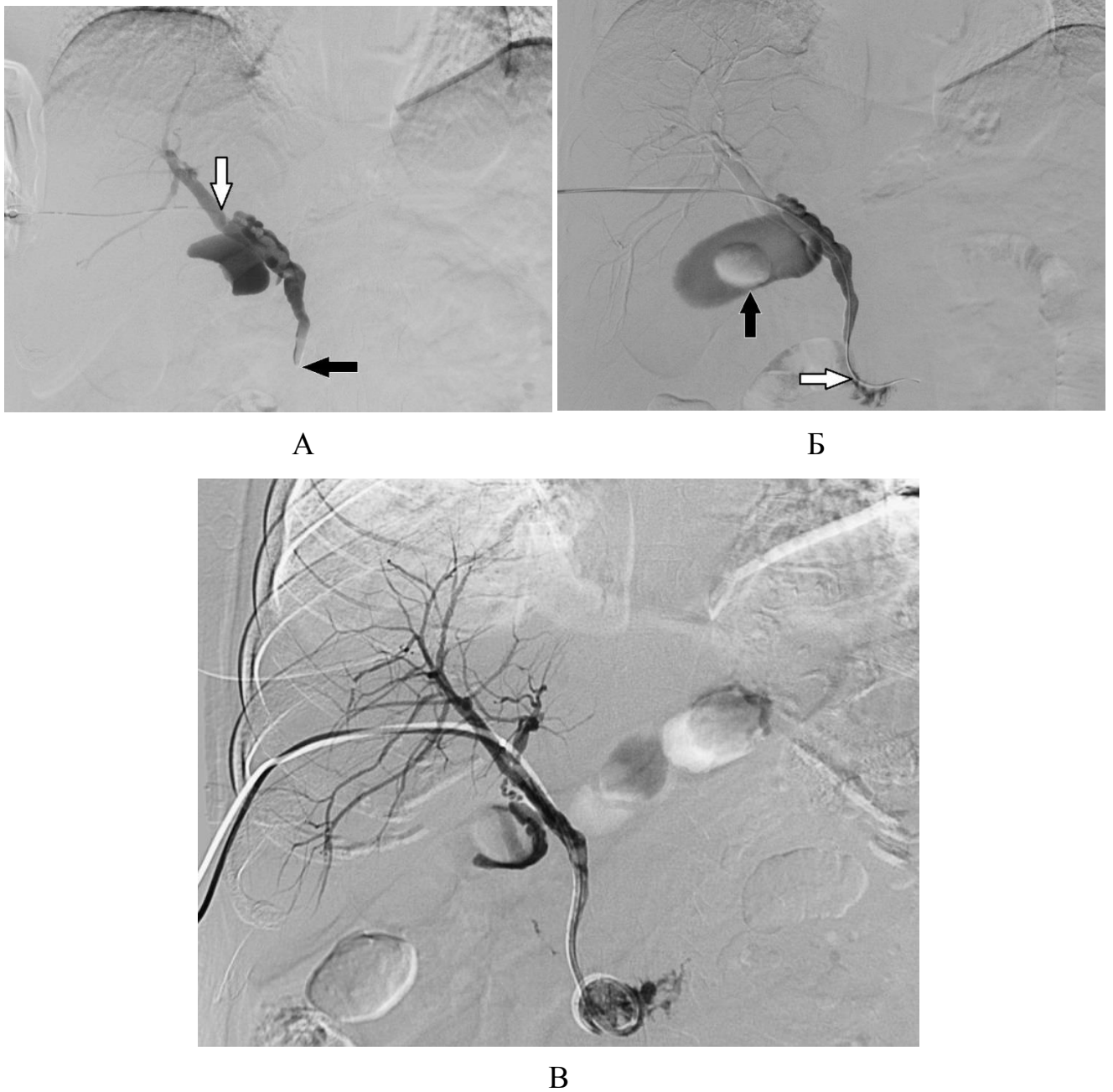


Рисунок 10 – Холангиограммы больной М., 59 лет, механическая желтуха, вызванная раком головки поджелудочной железы.

А – после пункции желчного протока под ультразвуковым контролем установлен катетер в общий печеночный проток (белая стрелка); определяется полный блок на уровне нижней трети общего желчного протока (черная стрелка).

Б – выполнена реканализация опухоли проводником, который проведен в двенадцатиперстную кишку (белая стрелка); в желчном пузыре визуализируется конкремент (черная стрелка).

В – установлен наружно-внутренний холангиодренаж.

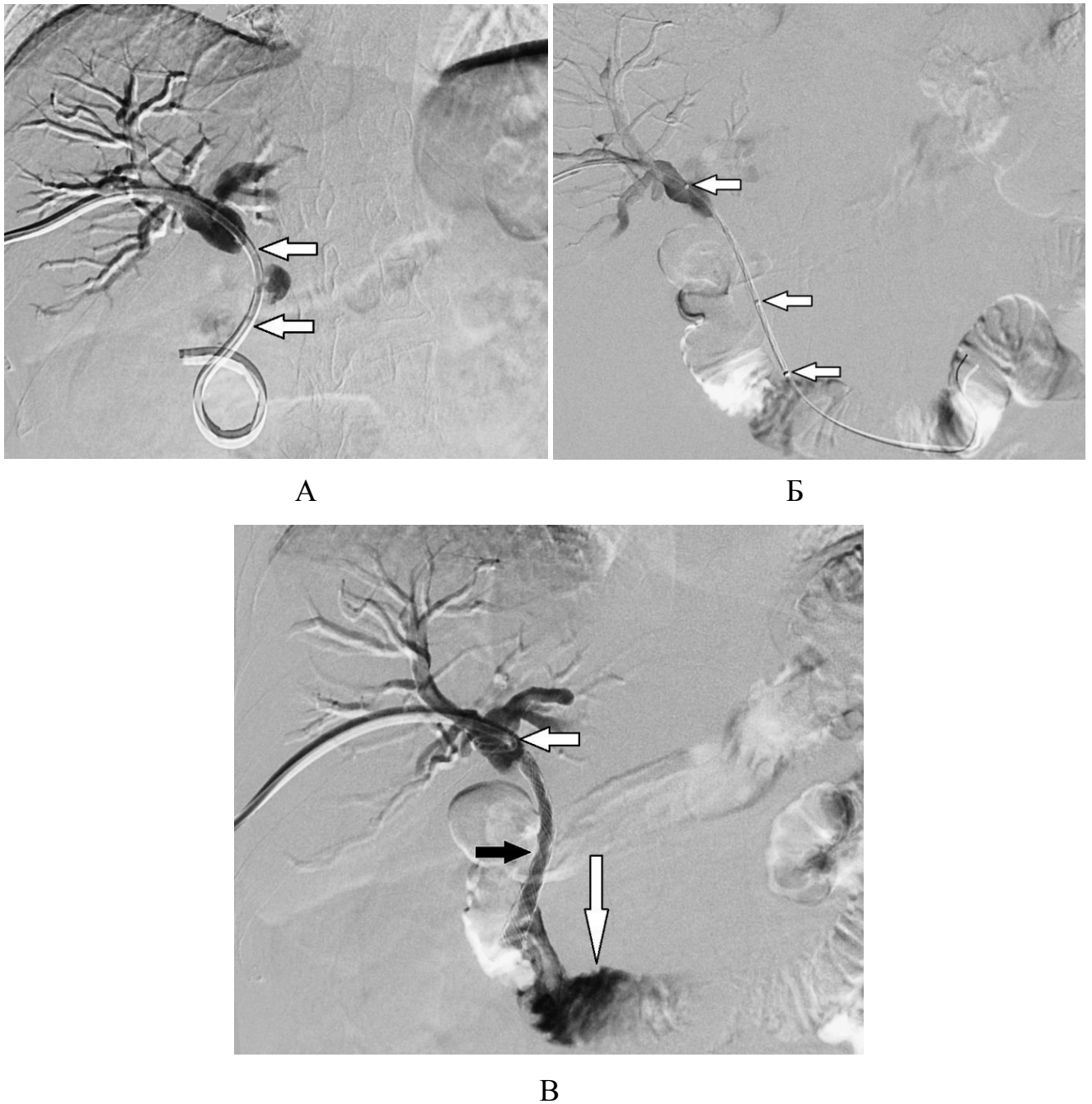


Рисунок 11 – Рентгенограммы больной С., 55 лет, механическая желтуха, вызванная раком головки поджелудочной железы.

А – наружно-внутренний холангиодренаж в двенадцатиперстной кишке; опухолевая стриктура средней и нижней трети общего желчного протока (стрелки).

Б – дренаж удален на проводнике; перед установкой стента произведено его позиционирование при помощи меток (стрелки).

В – холангиография через контрольный наружный дренаж (белая короткая стрелка): контрастное вещество свободно поступает через расправленный стент (черная стрелка) в двенадцатиперстную кишку (белая длинная стрелка).

2.4 3-D конформная лучевая терапия

Для определения объемов облучения на этапе предлучевой подготовки по стандартной методике выполняли КТ на специализированном рентгеновском компьютерном томографе «Toshiba Aquilion LB», оснащенным плоской декой стола. Для позиционирования больных в процессе топометрии и далее при проведении облучения использовали индивидуальные фиксирующие матрасы.

Планирование дистанционной ЛТ проводили в программе XiO CMS (Германия). В клинический объем облучения (CTV) включали истинный объем опухоли ПЖ (GTV), который устанавливали по данным МСКТ до начала лечения с отступом 0,5 см. Планируемый объем облучения (PTV) определяли путем прибавления 1 см по всем направлениям к сформированному CTV.

В качестве критических структур определялись: спинной мозг, печень, почки. Использовали стандартные ограничения на критические структуры в соответствии с Количественным анализом эффектов нормальных тканей в клинике (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantec)) 2010.

Конформную дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе Elekta Axesse (Швеция). Применяли многопольное статическое облучение в режиме среднего фракционирования – доза за фракцию составляла 3 Гр, до суммарной очаговой физической дозы (СОД физ) 51 Гр, что эквивалентно 62 Гр традиционного фракционирования. Ритм фракционирования 5 р/нед, лечение проводили за 17 сеансов (рисунок 12).

Комбинацию артериальной ХИ с конформной ЛТ при нерезектабельном РПЖ начали применять с 2008 г. (Способ лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы : пат. 2528881 Рос. Федерации : Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Васильев Г.Л., Попов С.А.; заявитель и правообладатель Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – № 2013121081/15; заявл. 07.05.13; опубл. 20.09.14, Бюл. № 26) (Приложение А).

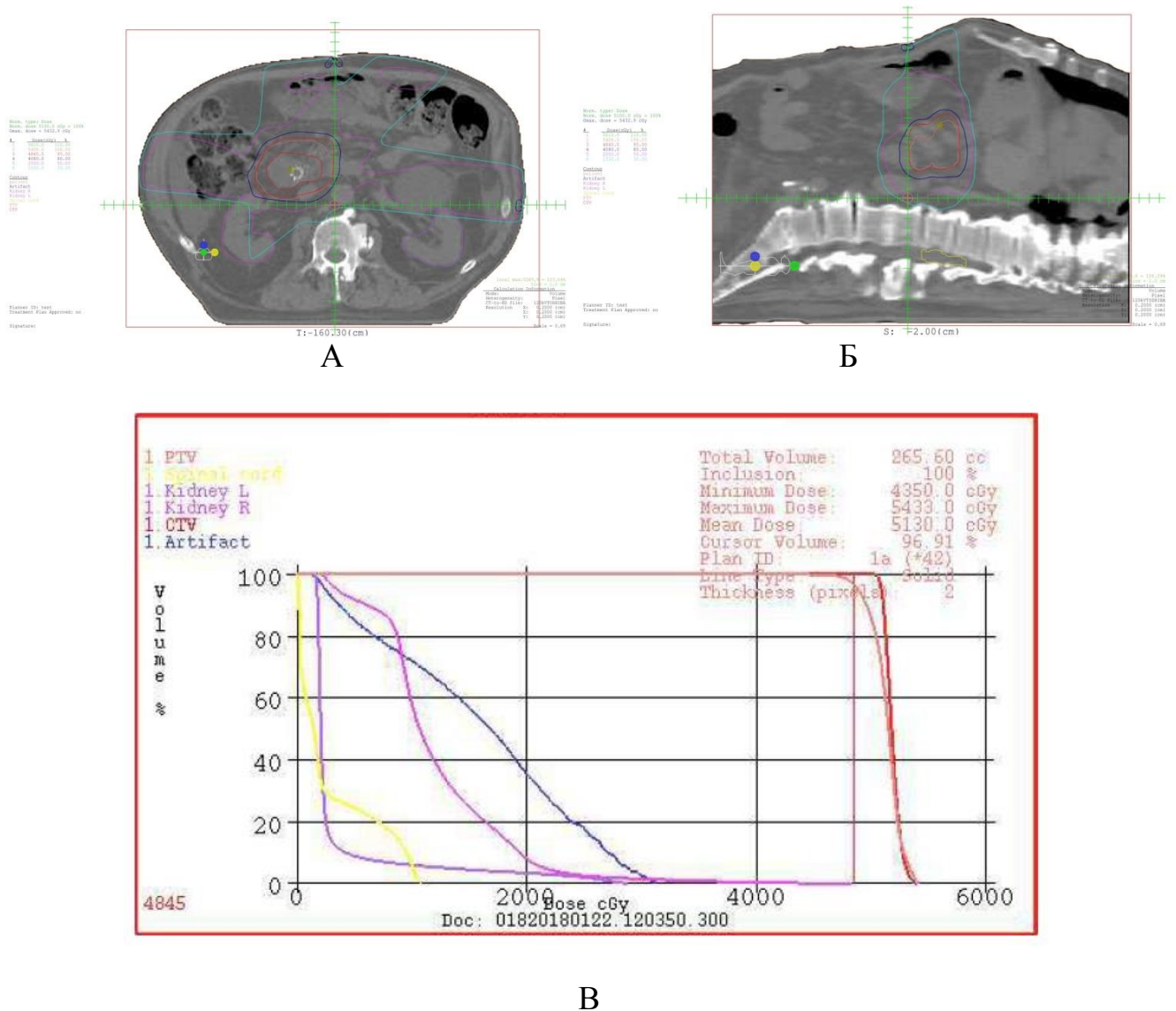


Рисунок 12 – Объемы облучения больного П., 79 лет, местнораспространенный рак головки поджелудочной железы.

А – (аксиальная плоскость); Б – (саггитальная плоскость). В клинический объем облучения (CTV, красная линия) включен истинный размер опухоли. Планируемый объем облучения (PTV, розовая линия) составляет контур с отступлением на 1 см по всем направлениям от сформированного CTV из-за погрешности смещения органов при дыхании. Рассчитаны дозы облучения ближайших органов и тканей. Контур, очерченный синей линией 80% от СОД=51 Гр, фиолетовой 50%, бирюзовой 30%.

В – Дозо-объемные распределения на облучаемые органы и ткани: планируемый объем облучения (PTV, розовая линия), клинический объем облучения опухоли (CTV, красная линия) составляет 51 Гр; лучевая нагрузка на соседние органы не превышают стандартные ограничения: спинной мозг (желтая линия) среднее фракционирование <30 Гр, почки (суммарная) (два оттенка фиуксии) < 18 Гр.

Для радиомодификации проводили ХИ в ЧС препаратом гемцитабин 1 000 мг/м² в течение 30 мин за 24 ч до начала ЛТ. В протокол лечения включали пациентов со стадией опухоли T4N0M0.

Противопоказаниями к проведению комбинированной терапии являлись:

- состояние по шкале ECOG-ВОЗ ≥ 2 (индекс Карновского ниже 70%);
- показатели клинического анализа крови: лейкоциты менее $3,0 \times 10^9$ /л; тромбоциты менее 100×10^9 /л; гемоглобин менее 100 г/л;
- наличие отдаленных метастазов.

2.5 Радикальные операции

Радикальное удаление опухоли планировалось выполнить в РНЦ РХТ у 205 больных, из которых погранично резектабельный РПЖ (по критериям M.D. Anderson Cancer Center, см. таблицу 1, глава 1) был диагностирован в 60 случаях (29,3%). Мы сравнивали информативность прямой ангиографии, КТ и их сочетания в предоперационной диагностике инвазии магистральных сосудов. В качестве «золотого стандарта» были выбраны результаты лапаротомии с ревизией органов брюшной полости.

Радикальное удаление опухоли было выполнено у 178 пациентов (86,8%) в объеме гастропанкреатодуоденальной (n=156) или корпорокаудальной резекции ПЖ (n=22). Эксплоративная лапаротомия проведена у 27 (13,2%) из-за местного распространения РПЖ или отдаленных метастазов, выявленных во время операции.

После резекции опухоли 145 больных (81,5%) получили от 1 до 17 (в среднем 3,6) циклов РХТ в адьювантном и/или лечебном режимах (эти данные не учитывались при оценке выживаемости).

2.6 Классификации, методы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка данных

Оценку стадии заболевания проводили по классификации TNM 2010 г. (Bosman F.T. et al., 2010) (таблица 12). В основной группе больных (без радикального удаления опухоли) использовали клиническую классификацию (сTNM), основанную на инструментальных методах исследования. Лечебный эффект определяли через 3-4 нед после каждого цикла РХТ. Оценка качества жизни анализировали по трем основным параметрам: степени физической активности, выраженности болевого синдрома и дефициту массы тела.

Таблица 12 – Клиническая классификация TNM (Bosman F.T. et al., 2010)

Стадия	T	N	M
0	in situ	0	0
I A	1	0	0
I B	2	0	0
II A	3	0	0
II B	1-3	1	0
III	4	0-1	0
IV	1-4	0-1	1

Активность пациентов определяли по параметрам ECOG-ВОЗ (Kelly C.M., Shahrokni A., 2016). Учитывали локализацию болевого синдрома, его характер, иррадиацию, длительность, а интенсивность определяли по шкале вербальных оценок (ШВО) (Hawker G.A. et al., 2011). Для анализа изменения веса пациентов использовали индекс массы тела (ИМТ) с учетом временного периода, при этом оценивали связь похудения с диспептическими расстройствами, ухудшением аппетита и ограничением приема пищи (таблицы 13-15).

Таблица 13 – Оценка общего состояния больного при помощи шкалы ECOG-ВОЗ (Kelly С.М., Shahrokni А., 2016)

Оценка (баллы)	Состояние больного
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)

Таблица 14 – Шкала вербальных оценок (ШВО) болевого синдрома (Hawker G.A. et al., 2011)

Баллы	Интенсивность боли
0	нет боли
1	слабая боль
2	средней (умеренной) интенсивности
3	сильная (выраженная)
4	самая сильная (нестерпимая) боль

Таблица 15 – Оценка индекса массы тела (ИМТ) (ВОЗ) (Kelly С.М., Shahrokni А., 2016)

Индекс массы тела (кг/м ²)	Соответствие между массой человека и его ростом
менее 16	выраженный дефицит массы тела
16-8,5	недостаточная (дефицит) масса тела
8,5-25	норма
25-30	избыточная масса тела (предожирение)
30-35	ожирение первой степени
35-40	ожирение второй степени
40 и более	ожирение третьей степени (морбидное)

Формула расчета:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела}}{\text{Рост}^2}$$

где Масса тела – кг;

Рост – м.

Основными неинвазивными методами контроля являлись показатели онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), данные УЗИ и КТ, в сложных случаях ПЭТ, МРТ. КТ повторяли после каждых двух циклов РХТ; использовали критерии RECIST 1.1 (таблица 16) (Eisenhauer E.A. et al., 2009). Токсичность и переносимость лечения определяли по таблицам CTC NCIC (Гершанович М.Л. и др., 2013; Tempero M.A. et al., 2014).

Таблица 16 – Оценка эффекта лечения опухолей по RECIST 1.1 (Eisenhauer E.A. et al., 2009)

Оценка	Характеристика
Полный ответ	Исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм
Частичный ответ	Уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%
Стабилизация	Все остальное
Прогрессирование	Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (>5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов

При оценке выраженности постэмболизационного синдрома использовали классификацию острого панкреатита Российского общества хирургов (Багненко С.Ф. и др., 2015), разработанную с учётом классификации Атланта-92 и её модификаций (Banks P.A. et al., 2012; Foster B.R. et al., 2016) (таблица 17).

Инвазивным методом контроля заболевания служила диагностическая ангиография, которую выполняли перед каждым циклом РХТ. Осложнения рентгеноэндоваскулярных вмешательств оценивали по классификации CIRSE (Filippiadis D.K. et al., 2017) (таблица 18).

Сроки выживаемости устанавливались на основании бесед с родственниками пациентов, а также по запросам в отдел адресно-справочной работы УФМС по месту жительства.

Таблица 17 – Классификация острого панкреатита Российского общества хирургов (2014) (Багненко С.Ф. и др., 2015)

Степень тяжести	Проявление
Легкая	Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита не образуется (отёчный панкреатит) и органная недостаточность не развивается.
Средняя	Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), – или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).
Тяжелая	Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов). Диагноз острого панкреатита лёгкой, средней или тяжёлой степени устанавливается по факту законченного случая заболевания.

Таблица 18 – Классификация осложнений рентгеноэндovasкулярных вмешательств (CIRSE, 2017)

Степень	Определение
1	Осложнения во время процедуры, которые могут быть купированы в течение того же вмешательства; дополнительная терапия не требуется, нет последствий после процедуры и увеличения сроков обычного послеоперационного периода

Продолжение таблицы 18

Степень	Определение
2	Длительное наблюдение после процедуры, включающее госпитализацию на ночь (увеличение послеоперационного периода <48 ч по сравнению со стандартным течением); отсутствие дополнительной послеоперационной терапии, отсутствие последствий в послеоперационном периоде
3	Требуется дополнительная послеоперационная терапия или пролонгация госпитализации (>48 ч); отсутствие последствий в послеоперационном периоде
4	Осложнения, приводящие к постоянным легким последствиям (позволяющим продолжить работу и самостоятельную жизнь)
5	Осложнения, приводящие к постоянным тяжелым последствиям (требующим постоянной помощи в повседневной жизни)
6	Смерть

При статистической обработке определяли средние арифметические величины и ошибку репрезентативности ($M \pm m$). Медиану выживаемости рассчитывали как время в месяцах, в течение которого осталась в живых половина пациентов. Продолжительность жизни рассчитывали как промежуток времени в месяцах от даты установления диагноза РПЖ до смерти больного. СПЖ определяли прямым способом по умершим, а 1-летнюю выживаемость по всем пациентам. Для оценки достоверности разности показателей использовали t-критерий Стьюдента точный критерий Фишера. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

3.1 Артериография

Перед проведением РХТ было выполнено 979 (от 1 до 17) прямых ангиографий у 507 больных. Летальных исходов, связанных с выполнением исследования, а также состояний, потребовавших экстренной операции (ложная аневризма, обширная гематома), не было. Были отмечены только осложнения 1 степени по классификации CIRSE (2017) (n=37; 3,8%), которые не увеличивали сроки обычного послеоперационного периода. Аллергическая реакция на введение контрастного препарата в виде кожной сыпи отмечена у двух больных (0,2%) и купирована с помощью гормонотерапии и антигистаминных препаратов; гематома в области пункции (n=32; 3,3%), спазм или повреждение интимы сосуда при катетеризации (n=3; 0,3%) не являлись противопоказаниями для проведения последующей РХТ.

Для выполнения артериографии использовали стандартные диагностические катетеры диаметром 4-5 F в 84,6% случаев. Из-за сложной сосудистой анатомии или опухолевого поражения артерий селективная ангиография потребовала применение микрокатетера (диаметром 2,8 F) у 6,7% пациентов. Только верхнюю мезентерико- и целиакографию выполнили у 44 больных (8,7%) вследствие выраженной узурации ЧС и/или ОПА при поражении тела/хвоста (27,3%) или головки ПЖ (3,7%). В этих случаях проводили ХИ в ЧС из-за невозможной селективной катетеризации опухолевых сосудов (таблица 19).

С помощью артериографии четко определялась сосудистая анатомия панкреатобилиарной зоны. Типичное строение было выявлено у 389 пациентов (76,7%), а у остальных 118 отмечались различные варианты развития ЧС и ВБА:

чаще всего встречалось отхождение правой печеночной артерии от ВБА (10,7%) и левой печеночной от левой желудочной артерии (9,9%) (таблица 20).

Таблица 19 – Технические результаты катетеризации сосудов гепатопанкреатобилиарной зоны в зависимости от локализации рака поджелудочной железы

Локализация опухоли	Селективная катетеризация				Катетеризация чревного ствола при окклюзии		Всего
	стандартный катетер		микрокатетер		п	%	
	п	%	п	%			
Головка	354	88,3	32	8,0	15	3,7	401
Тело/хвост	75	70,8	2	1,9	29	27,3	106
Всего	429	84,6	34	6,7	44	8,7	507

Таблица 20 – Варианты сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны по данным ангиографии у обследованных больных

Артериальная анатомия	п	%
1. Типичная	389	76,7
2. Замещающая ППА от ВБА	29	5,7
3. Добавочная ППА от ВБА	19	3,7
4. Замещающая ЛПА от ЛЖА	24	4,7
5. Добавочная ЛПА от ЛЖА	11	2,2

Продолжение таблицы 20

Артериальная анатомия	n	%
6. Общая печеночная артерия от ВБА	13	2,6
7. Замещающая ЛПА от ЛЖА, замещающая ППА от ВБА	8	1,6
8. Замещающая ЛПА от ЛЖА, добавочная ППА от ВБА	3	0,6
9. Другие	11	2,2
Всего	507	100
Примечание – ППА – правая печеночная артерия; ЛПА – левая печеночная артерия; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ЛЖА – левая желудочная артерия.		

Изменения артерий, связанные с РПЖ, определялись у 421 пациента (83,0%). Наиболее частыми являлись: наличие патологических сосудов в зоне опухоли (83,0%), симптомы «узурации» или «культы» артерий (81,3%), увеличение пораженной части ПЖ (78,5%) (таблица 21). Несколько признаков встречалось у 412 больных. Также в этой группе была выявлена различная по протяженности инвазия системы ВВ (n=263; 52%) (таблица 22).

Во время прямой ангиографии и возвратной портографии выявлена инвазия ЧС, ВБА (n=157; 31,0%) и/или системы воротной вены у 392 (77,3%) из 507 больных. В то же время вовлечение артерий и вен определялось чаще при КТ брюшной полости с контрастным веществом: 209 (41,2%) и 291 (57,4%), соответственно (таблицы 23, 24). Однако окончательное заключение о резектабельности опухоли принимали на основании данных ангиографии, как прямого метода оценки сосудистого поражения.

Таблица 21 – Артериальные признаки рака поджелудочной железы по данным ангиографии у обследованных больных (n=507) (Долгушин Б.И. и др., 2004)

Артериальные признаки	n	%
1. Отсутствуют	86	17,0
2. Патологические сосуды в зоне опухоли	421	83,0
3. Опухолевая инфильтрация артерий (симптомы «узурации», «культи»)	412	81,3
4. Увеличение пораженной части поджелудочной железы	398	78,5
5. Смещение артерий	263	51,9
6. Авакулярные зоны	235	46,4
7. Гипервакуляризация тела и хвоста поджелудочной железы	174	34,3

Таблица 22 – Признаки инвазии рака поджелудочной железы в систему воротной вены по данным возвратной портографии у обследованных больных (n=507) (Долгушин Б.И. и др., 2004)

Признаки инвазии	n	%
A – отсутствуют	244	48,1
B – одностороннее сужение вены	41	8,1
C – двустороннее сужение вены	29	5,8
D – стеноз, обструкция с наличием коллатеральных вен	193	38,0

Таблица 23 – Частота инвазии чревного ствола и/или верхнебрыжеечной артерии по данным ангиографии и компьютерной томографии у обследованных больных

Группа больных	Ангиография		Компьютерная томография		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
РХТ (<i>n</i> =291)	115	39,5	162	55,7	2,7	<0,01
РХТ + резекция (<i>n</i> =178)	18	10,1	21	11,8	0,17	>0,05
РХТ + ЛТ (<i>n</i> =38)	24	63,1	26	68,4	0,39	>0,05
Всего (<i>n</i> =507)	157	31,0	209	41,2	2,03	<0,05
Примечание – РХТ – регионарная химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.						

Таблица 24 – Частота инвазии воротной и/или верхнебрыжеечной вены по данным ангиографии и компьютерной томографии у обследованных больных

Группа больных	Ангиография		Компьютерная томография		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
РХТ (<i>n</i> =291)	194	66,7	215	73,9	1,59	>0,05
РХТ + резекция (<i>n</i> =178)	41	23,0	44	24,7	0,18	>0,05
РХТ + ЛТ (<i>n</i> =38)	28	73,7	32	84,2	1,0	>0,05
Всего (<i>n</i> =507)	263	51,9	291	57,4	1,3	>0,05
Примечание – РХТ – регионарная химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.						

По результатам ангиографии большинство новообразований ПЖ были гиповаскулярными (n=451, 89,0%). Гиперваскулярные опухоли чаще встречались при раке головки ПЖ, чем при поражении тела или хвоста: 51 (12,7%) против 5 (4,7%), соответственно (таблица 25).

Таблица 25 – Васкуляризация рака поджелудочной железы в зависимости от локализации опухоли у обследованных больных по данным прямой ангиографии

Локализация опухоли	Тип васкуляризации				<i>t</i>	<i>p</i>
	гиповаскулярный		гиперваскулярный			
	n	%	n	%		
Головка (n=401)	350	87,3	51	12,7	15,0	<0,001
Тело/хвост (n=106)	101	95,3	5	4,7	9,3	<0,001
Всего (n=507)	451	89,0	56	11,0	17,6	<0,001

По данным первичной ангиографии средний размер опухоли в группе РХТ был $44 \pm 0,8$ (20-90) мм; у больных с РХТ и ЛТ $46 \pm 2,6$ (20-80) мм; у радикально прооперированных пациентов $38 \pm 0,9$ (15-70) мм. Результаты КТ в этих группах составили: $46 \pm 0,9$ (14-100) мм ($t=1,6$; $p>0,05$); $47 \pm 2,4$ (22-74) мм ($t=0,28$; $p>0,05$); $39 \pm 0,9$ (15-75) мм ($t=0,79$; $p>0,05$), соответственно. Как следует из полученных данных, у оперированных больных размеры опухоли были меньше по сравнению с пациентами, получавшими паллиативное лечение (рисунок 13). Как следует из полученных данных, у оперированных больных размеры опухоли были меньше по сравнению с пациентами, получавшими паллиативное лечение.

Погранично резектабельный РПЖ был диагностирован у 60 больных, подготовленных для радикального удаления опухоли. Перед операцией оценивали

результаты КТ, ангиографии и совместный вывод консилиума (состоящего из специалистов этих двух рентгенологических отделений и хирурга).

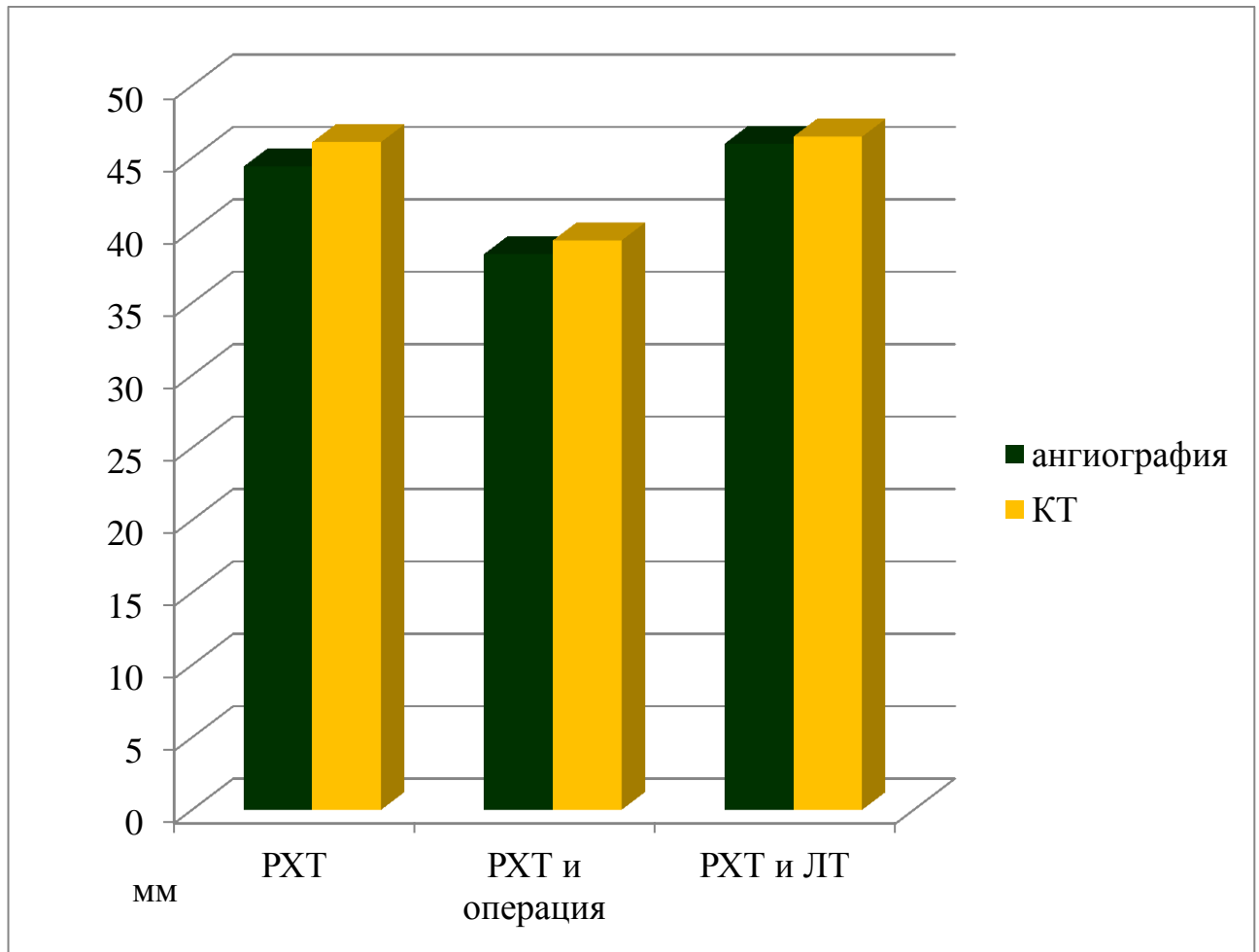


Рисунок 13 – Размер опухоли в исследуемых группах с учетом выполненного обследования (n=507).

Чувствительность комбинации методов, а также по отдельности КТ и ангиографии при инвазии ЧС/ВБА, составила: 95,0%, 90,0% ($t=1,04$; $p>0,05$), 77,5% ($t=2,89$; $p=0,01$), специфичность 99,4%, 95,8% ($t=1,3$; $p>0,05$), 93,3% ($t=1,81$; $p>0,05$). При распространении опухоли на ВВ/ВБВ эти показатели были: 100,0%, 96,7% ($t=1,43$; $p>0,05$), 90,0% ($t=2,58$; $p<0,05$) и 99,3%, 97,9% ($t=1,67$; $p>0,05$), 93,8% ($t=0,65$; $p>0,05$), соответственно (таблицы 26-31).

Таблица 26 – Выявление инвазии ЧС/ВБА при ангиографии у больных погранично резектабельным раком

Ангиография	Операция		
	вовлечение	нет	всего
вовлечение	31	11	42
нет	9	154	163
всего	40	165	205

Чувствительность $(31/40 \times 100\%)$ 77,5%.

Специфичность $(154/165 \times 100\%)$ 93,3%.

Прогностичность положительного результата $(31/42 \times 100\%)$ 73,8%.

Прогностичность отрицательного результата $(154/163 \times 100\%)$ 94,5%.

Точность $([31+154]/205 \times 100\%)$ 90,2%.

Таблица 27 – Выявление инвазии ВВ/ВБВ при ангиографии у больных погранично резектабельным раком

Ангиография	Операция		
	вовлечение	нет	всего
вовлечение	54	9	63
нет	6	136	142
всего	60	145	205

Чувствительность $(54/60 \times 100\%)$ 90,0%.

Специфичность $(136/145 \times 100\%)$ 93,8%.

Прогностичность положительного результата $(54/63 \times 100\%)$ 85,7%.

Прогностичность отрицательного результата $(136/142 \times 100\%)$ 95,8%.

Точность $([54+136]/205 \times 100\%)$ 92,7%.

Таблица 28 – Выявление инвазии ЧС/ВБА при компьютерной томографии у больных погранично резектабельным раком

Компьютерная томография	Операция		
	вовлечение	нет	всего
вовлечение	36	7	43
нет	4	158	162
всего	40	165	205

Чувствительность $(36/40 \times 100\%)$ 90,0%.

Специфичность $(158/165 \times 100\%)$ 95,8%.

Прогностичность положительного результата $(36/43 \times 100\%)$ 83,7%.

Прогностичность отрицательного результата $(158/162 \times 100\%)$ 97,5%.

Точность $([36+158]/205 \times 100\%)$ 94,6%.

Таблица 29 – Выявление инвазии ВВ/ВБВ при компьютерной томографии у больных погранично резектабельным раком

Компьютерная томография	Операция		
	вовлечение	нет	всего
вовлечение	58	3	61
нет	2	142	144
всего	60	145	205

Чувствительность $(58/60 \times 100\%)$ 96,7%.

Специфичность $(142/145 \times 100\%)$ 97,9%.

Прогностичность положительного результата $(58/61 \times 100\%)$ 95,1%.

Прогностичность отрицательного результата $(142/144 \times 100\%)$ 98,6%.

Точность $([58+142]/205 \times 100\%)$ 97,6%.

Таблица 30 – Выявление инвазии ЧС/ВБА при комбинации компьютерной томографии и ангиографии у больных погранично резектабельным раком

КТ + ангиография	Операция		
	вовлечение	нет	всего
вовлечение	38	1	39
нет	2	164	166
всего	40	165	205

Чувствительность $(38/40 \times 100\%)$ 95,0%.

Специфичность $(164/165 \times 100\%)$ 99,4%.

Прогностичность положительного результата $(38/39 \times 100\%)$ 97,4%.

Прогностичность отрицательного результата $(164/166 \times 100\%)$ 98,8%.

Точность $([38+164]/205 \times 100\%)$ 98,5%.

Таблица 31 – Выявление инвазии ВВ/ВБВ при комбинации компьютерной томографии и ангиографии у больных погранично резектабельным раком

КТ + ангиография	Операция		
	вовлечение	нет	всего
вовлечение	60	1	61
нет	0	144	144
всего	60	145	205

Чувствительность $(60/60 \times 100\%)$ 100,0%.

Специфичность $(144/145 \times 100\%)$ 99,3%.

Прогностичность положительного результата $(60/61 \times 100\%)$ 98,4%.

Прогностичность отрицательного результата $(144/144 \times 100\%)$ 100,0%.

Точность $([60+144]/205 \times 100\%)$ 99,5%.

Во время операции инвазия артерий и вен выявлена в 40 и 60 случаях. Из-за местного распространения и метастатического поражения была выполнена эксплоративная лапаротомия у 27 пациентов (45,0%). В то же время объем инвазии новообразований на ВВ не являлся противопоказанием для выполнения радикальной операции в группе с неoadьювантной РХТ (n=178).

Таким образом, при погранично резектабельном РПЖ лучшие диагностические результаты были получены при сопоставлении информации двух методов: КТ и ангиографии.

3.2 Чрескожная холангиография и дренирование желчных путей

Механическая желтуха была первым симптомом заболевания у 275 (54,2 %) из 507 больных. Для ее купирования были использованы как оперативное наложение обходных гепатикоэнтероанастомозов (n=100; 36,4%), так и минимально инвазивные методы (n=175; 63,6%), которые были выполнены: в нашем центре у 19 пациентов (19,0%) и 72 (41,1%), против 81 (81,0%) и 103 (58,9%) в других клиниках, соответственно. Интервенционно радиологические способы коррекции гипербилирубинемии включали: наружно-внутреннее ЧЧХД (n=82; 29,8%), стентирование желчных протоков (n=53; 19,3%), холецистостомию (n=40; 14,5%). Эндопротезирование желчных протоков выполняли в среднем через $38,1 \pm 0,6$ (2-175) сут после ЧЧХД. Чрескожное чреспеченочное стентирование произвели у 47 (88,7%), эндоскопическое у 6 пациентов (11,3%). Холецистостомию использовали как временный, но более абластичный, чем ЧЧХД, способ купирования желтухи у больных, которым планировалась радикальная операция. После дренирования желчного пузыря резекция ПЖ выполнена у 21, а в 19 случаях нерезектабельной опухоли операция была закончена наложением обходных гепатикоэнтероанастомозов (таблица 32).

Таблица 32 – Методы купирования механической желтухи в различных группах

Метод	Больные с механической желтухой							
	основная группа РХТ (n=291)		РХТ+ радикальная операция (n=178)		РХТ+ лучевая терапия (n=38)		всего (n=507)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Обходные анастомозы	70	46,7	25	22,7	5	33,3	100	36,4
ЧЧХД	31	20,7	48	43,6	3	20	82	29,8
Холецистостома	19	12,6	21	19,1	–	–	40	14,5
Стентирование	30	20,0	16	14,6	7	46,7	53	19,3
Всего	150	51,5	110	61,8	15	39,5	275	54,2
Примечание – РХТ – регионарная химиотерапия; ЧЧХД – чрескожное чреспеченочное холангиодренирование.								

Средний интервал времени от проявления первых симптомов до начала купирования гипербилирубинемии составил $15,6 \pm 0,4$ (1-75) сут и не отличался в группах с минимально инвазивными методами и наложением анастомозов: $15,7 \pm 0,8$ (1-70) сут против $15,6 \pm 0,7$ (3-75) сут. Несмотря на короткий анамнез механической желтухи, все больные поступали с высокими показателями общего билирубина (в среднем $253,7 \pm 0,9$ (63,8-473,2) мкмоль/л), а у более трети пациентов состояние расценивалось как средней (26,1%) или тяжелой (8,3%) степени по классификации Э.И. Гальперина (2012).

При УЗИ локализация опухолевого блока желчных протоков была выявлена в 100%. В большинстве наблюдений (72,5%) стриктура располагалась в пределах одного уровня 3b (опухоль головки ПЖ без вовлечения гепатикохоледоха) по классификации Shim Chan-Sup (1995) (рисунок 9).

В то же время у 27,5% больных окклюзия распространялась на два уровня (3a+3b) и дополнительно включала инвазию гепатикохоледоха. Таким образом, данные УЗИ позволили достоверно оценить степень расширения желчных протоков и определить уровень опухолевой стриктуры.

Во время прямой холангиографии, выполненной в нашей клинике выявлено частичное прохождение контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку у 21 пациента (29,2%) с небольшой длительностью желтухи, полная окклюзия у 51 (70,8%). Как следует из таблицы 33, при РПЖ преобладала коническая форма культы желчных протоков и нечеткий характер контуров. Средняя протяженность опухолевой стриктуры составила $31,7 \pm 0,2$ (19-52) мм.

Таблица 33 – Рентгенологические признаки опухолевой обструкции желчных путей у обследованных больных раком поджелудочной железы, осложненным механической желтухой

Признаки	РПЖ, осложненный механической желтухой (n=72)	
	n	%
Культя		
– коническая	48	66,7
– цилиндрическая	24	33,3
Контурь		
– нечеткие	53	73,6
– четкие	19	26,4

Продолжение таблицы 33

Признаки	РПЖ, осложненный механической желтухой (n=72)	
	n	%
Блок		
– полный	51	70,8
– неполный	21	29,2
Уровень культи		
– L1	31	43,1
– L2	34	47,2
– L3	7	9,7
Протяженность стриктуры, мм	31,7±0,2	
Примечание – РПЖ – рак поджелудочной железы.		

Таким образом, сочетание УЗИ гепатопанкреатобилиарной зоны и прямой холангиографии являлось достаточным для получения информации, необходимой для успешного выполнения минимально инвазивных методов купирования желтухи: ЧЧХД и антеградного стентирования.

Осложнения развились у 52 из 175 больных (29,7%): после ЧЧХД у 24 больных (28,6%), холецистостомии – 13 (32,5%), антеградном – 12 (25,5%) и эндоскопическом – 3 (50,0%) стентировании (таблица 34).

Осложнения 2 степени (n=45; 25,7%) по классификации CIRSE (2017) в виде дисфункции дренажей вследствие миграции наружу, выпадения, недостаточной декомпрессии билиарных путей наблюдались у 20 пациентов: при наружном ЧЧХД (n=7) и холецистостомах (n=13). В большинстве случаев при смещении холангиодренажа развивался рецидив желтухи с признаками обострения холангита. Эти осложнения легко корригировались во время контрольной

холангиографии. Дисфункцию эндоскопических пластиковых стентов купировали их заменой или удалением.

Таблица 34 – Осложнения минимально инвазивных методов коррекции механической желтухи (n=175)

Осложнения	Число больных	
	n	%
ЧЧХД (n=82)		
– гемобилия	4	4,8
– желчный перитонит	3	3,6
– миграция дренажа	7	8,3
– холангит	10	11,9
Всего	24	28,6
Холецистостомы (n=40)		
– миграция дренажа	5	12,5
– неадекватное дренирование	8	20,0
Всего	13	32,5
Антеградное стентирование (n=47)		
– миграция эндопротеза	1	2,1
– окклюзия	11	23,4
Всего	12	25,5
Эндоскопическое стентирование (n=6)		
– холангит	2	33,3
– неадекватное дренирование	1	16,7
Всего	3	50,0

Во время процедуры антеградного стентирования произошла миграция эндопротеза ниже стриктуры у одного больного; для коррекции этого осложнения коаксиально установили дополнительный стент. Случаев холангита при транспапиллярной методике не было.

В процессе противоопухолевого лечения гипербилирубинемия развилась у 26 больных (8,9%): впервые – 10 случаев (38,5%), после ранее выполненного стентирования (окклюзия просвета опухолью) – 11 (42,3%), наложения анастомозов – 5 (19,2%). Для ее купирования выполнили наружно-внутреннее ЧЧХД у 21 (80,8%) и стентирование у 5 пациентов (19,2%).

Осложнения 3 степени развились в 7 случаях (4,0%). При разлитом желчном перитоните у одного пациента потребовалась экстренная операция для санации и дренирования брюшной полости. В двух других случаях при ограниченном желчном затеке выполнили дренирование брюшной полости под УЗК.

Гемобилия была выявлена у 4 (2,3%) из 175 больных. В двух наблюдениях кровотечение было вызвано повреждением дренажной трубкой печеночных вен. Консервативные мероприятия при этом осложнении были эффективны и включали смену трубки на более широкую у одного и перевод наружно-внутреннего дренажа в наружный у другого пациента. Диагностическая ангиография гепатопанкреатобилиарной зоны выполнена в экстренном порядке еще у двух больных. У одного на ангиограммах источник кровотечения не был выявлен, в последующем произведена лапаротомия с прошиванием панкреатодуоденальных артерий. У другого больного гемобилия была обусловлена повреждением как сосудов опухоли ПЖ, так и стенки печеночной артерии. Во время лапаротомии источник кровотечения обнаружить не удалось. Выполнение ангиографии позволило локализовать и осуществить селективную эмболизацию обоих источников гемобилии (рисунок 14). Во всех наблюдениях кровотечение остановилось.

РХТ начинали при снижении показателя общего билирубина до уровня ≤ 50 мкмоль/л. Это привело к неизбежной задержке начала специфического лечения. Восстановительный период после холангиодренирования был в два раза

меньше по сравнению с операцией: $66,8 \pm 0,6$ (7-209, медиана 56) сут против $160,2 \pm 0,9$ (21-771, медиана 100) сут, соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 15).

Таким образом, минимально инвазивные методы эффективно и относительно безопасно купировали механическую желтуху, что позволило в ближайшие сроки начать противоопухолевое лечение.

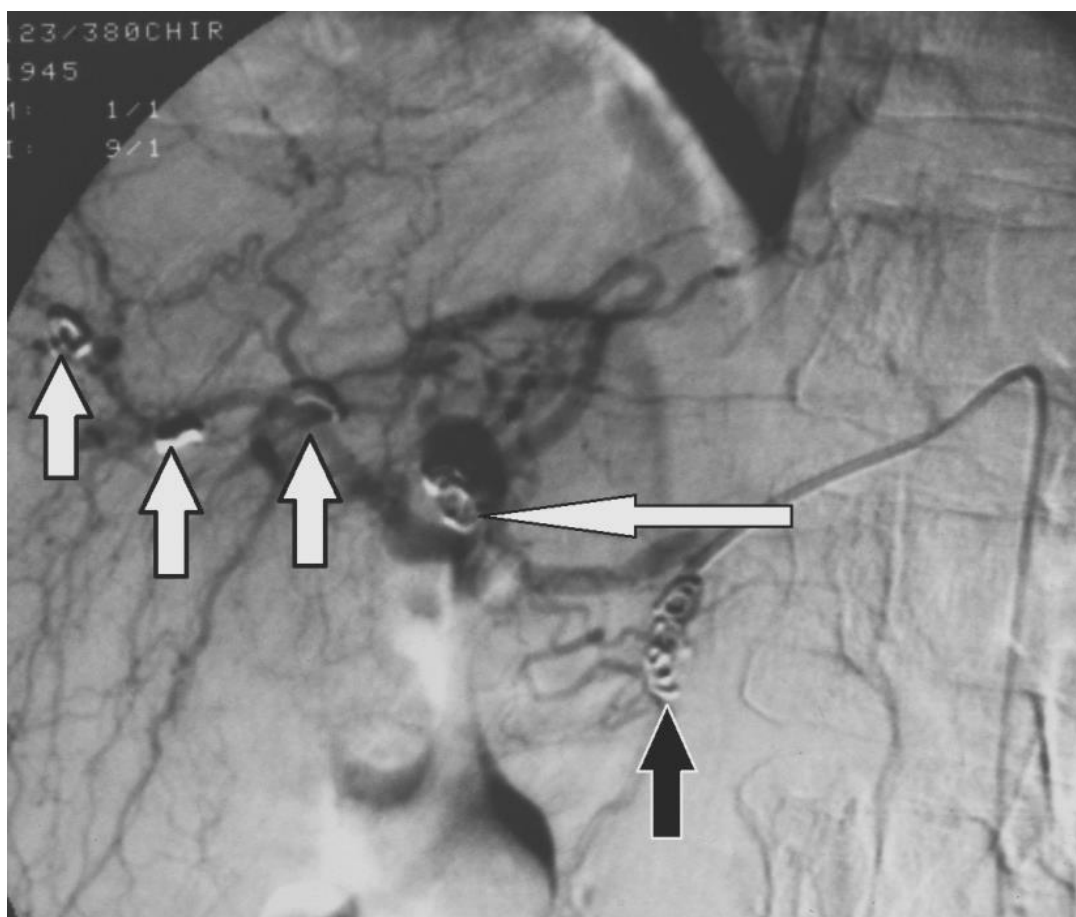


Рисунок 14 – Ангиограмма больного Л., 56 лет, опухоль головки поджелудочной железы, осложненная механической желтухой.

После холангиодренирования развилась гемобилия.

Выполнена селективная эмболизация металлическими спиралями гастродуоденальной артерии (черная стрелка), ложной аневризмы правой печеночной артерии (белая длинная стрелка). Желчный дренаж удален с пломбировкой канала от билиарного дренажа тремя металлическими спиралями (короткие белые стрелки). В последующем пациенту были наложены обходные анастомозы.

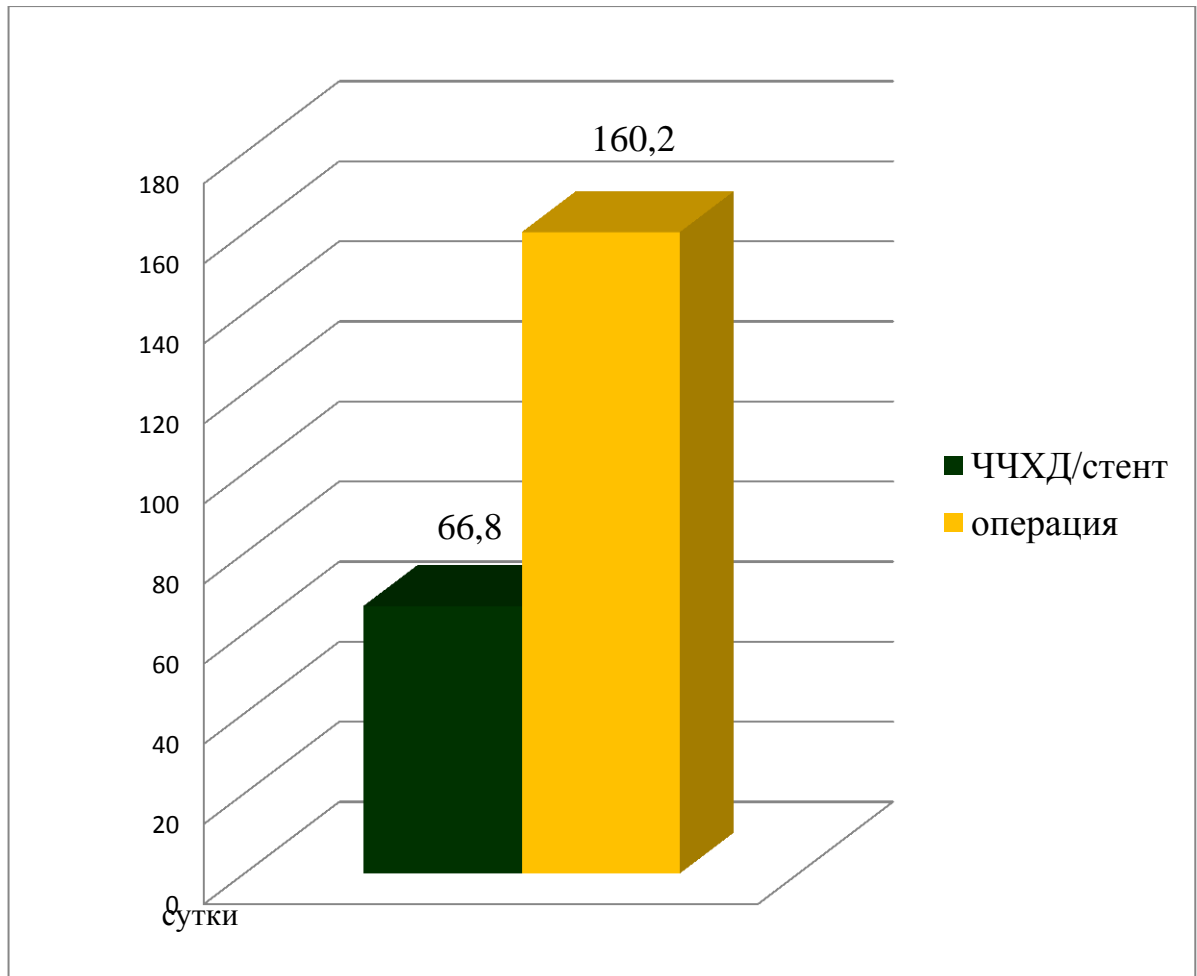


Рисунок 15 – Восстановительный период от начала купирования желтухи до первого цикла регионарной химиотерапии: после минимально инвазивных методов и наложения обходных анастомозов.

Глава 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1 Химиоинфузия

ХИ в ЧС или ОПА провели у 167 больных основной группы (83 мужчин и 84 женщин) в возрасте от 31 до 84 (средний 61) лет. Местнораспространенный опухолевый процесс (III стадия) был выявлен у 79 (47,3%); опухоль с метастазами в печени (IV стадия) у 88 пациентов (52,7%). Поражение головки ПЖ было у 112, тела и/или хвоста у 55 человек (см. таблицы 5, 6, глава 2). Все больные были с гистологически доказанной протоковой аденокарциномой: 46,5% низкой, 45,2% умеренной и 8,3% высокой степени дифференцировки. Всего было выполнено 310 циклов ХИ (от 1 до 8 на больного, в среднем 2). По данным ангиографии типичная анатомия гепатопанкреатобилиарной зоны была выявлена у 140 (83,8%), варианты строения ЧС и ВБА обнаружены у 27 (16,2%) больных (таблица 35).

Летальных исходов, связанных с выполнением ХИ, не было. Осложнения химиотерапии наблюдались у 92 пациентов (55,1%) и включали: гематологические I-II степени по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности СТС NCIC (49,7%), желудочно-кишечные I-II степени (51,5%), кардиологические III степени (1,2%) (таблица 36). У 79 больных наблюдалось несколько осложнений. Гематологическая токсичность не требовала лечения; при тошноте, рвоте назначали ондансетрон 8-32 мг/сут, инфузионную корригирующую терапию. Пациентам с нарушением ритма сердца и гипотензией успешно провели антиаритмическую, гормонотерапию в условиях отделения интенсивной терапии в течение суток. Других осложнений не было. Как правило, больных выписывали на 3-4 сут.

Таблица 35 – Варианты сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны в группе больных с химиоинфузией

Сосудистая анатомия*	n	%
Типичная	140	83,8
ППА от ВБА	16	9,6
ЛПА от ЛЖА	6	3,6
ОПА от ВБА	4	2,4
ППА от ВБА и ЛПА от ЛЖА	1	0,6
Всего	167	100
Примечание – * – объединены добавочные и замещающие артерии ППА, ЛПА – правая и левая печеночные; ВБА – верхняя брыжеечная; ЛЖА – левая желудочная; ОПА – общая печеночная артерии.		

Таблица 36 – Осложнения химиоинфузии по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности СТС NCIC

Токсичность	I степень, n (%)	II степень, n (%)	III степень, n (%)
Гематологическая	75 (44,9)	8 (4,8)	
– анемия	60 (35,9)	7 (4,2)	
– лейко-/нейтропения	23 (13,7)	5 (3,0)	–
– тромбоцитопения	69 (41,3)	3 (1,8)	
Гастроинтестинальная	69 (41,3)	17 (10,2)	–
Кардиологическая	–	–	2 (1,2)

При поступлении болевой синдром был отмечен у 149 пациентов и составлял 1-2 балла по ШВО на фоне ранее подобранной обезболивающей

терапии. После проведения ХИ было достигнуто симптоматическое улучшение (0-1 баллов) у 58 (34,7%), стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) у 102 (61,1%), усиление (2-3 балла) у 7 (4,2%) из 167 больных. Купирование болевого синдрома наступало в среднем на 2 сут (от 1 до 5 сут), эффект продолжался в течение 18 сут (от 8 до 29 сут), что учитывали при определении сроков повторной госпитализации и выполнения циклов ХИ 1 р/30 сут. На фоне проведённого лечения стабилизация или прибавка веса отмечена у 131 пациента (78,4%), масса тела продолжала снижаться у 36 (21,6%).

После первого цикла ХИ увеличение показателей онкомаркеров более чем в два раза потребовало дополнительного обследования у 64 пациентов. Результаты показали диссеминацию опухолевого процесса: множественные метастазы в лимфатические узлы брюшной полости, легкие, кости. Также у 55 больных общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3-4 баллов. В связи с этим после первого цикла из протокола лечения исключили 109 пациентов (65,3%). Они переведены на СХТ или паллиативное лечение. После второго цикла по данным КТ прогрессирование отмечено еще у 24 (14,4%), что также явилось основанием для назначения СХТ. Таким образом, три и более цикла ХИ удалось провести лишь у 34 из 167 больных (20,4%).

Частичный ответ опухоли на лечение получен при III стадии у 7 (8,9%), стабилизация у 34 (43,0%), прогрессирование у 38 пациентов (48,1%); при IV стадии эти показатели были хуже: 2 (2,3%), 17 (19,3%) и 69 (78,4%), соответственно (таблицы 37, 38).

У больных с нерезектабельным раком СПЖ и медиана были выше, чем у пациентов с метастатическим: 14,6 и 11,7 против 10,1 и 8,3 мес соответственно ($t=4,24$; $p<0,001$).

Вариант анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны не влиял на результат лечения. У пациентов, которым проведено три и более циклов ХИ, СПЖ при III и IV стадиях составила 17,5 мес и 13,4 мес ($t=5,25$; $p<0,001$), медиана 13,3 и 12,8 мес, а 1-летняя выживаемость 58,8% и 52,9%, соответственно.

Таблица 37 – Результаты лечения больных с III стадией РПЖ в зависимости от числа циклов химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
1	49 (62,0%)	13,9±0,9 (1,6-49,9)	10,4	14 (28,6%)
2	13 (16,5%)	11,2±0,4 (4,4-18,7)	10,2	4 (30,8%)
≥3	17 (21,5%)	17,5±0,6 (6,7-42,7)	13,3	10 (58,8%)
Всего	79	14,6±0,8 (1,6-49,9)	11,7	28 (35,4%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,05).				

Таблица 38 – Результаты лечения больных с IV стадией РПЖ в зависимости от числа циклов химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
1	60 (68,2%)	8,8±0,7 (2,6-32,9)	6,5	14 (23,3%)
2	11 (12,5%)	10,6±0,6 (5,0-23,9)	8,5	4 (36,4%)
≥3	17 (19,3%)	13,4±0,5 (4,4-27,1)	12,8	9 (52,9%)
Всего	88	10,1±0,7 (2,6-32,9)	8,3	27 (30,6 %)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,01); * – разница достоверна (p<0,05).				

Таким образом, ХИ в ЧС являлся относительно безопасным методом лечения больных местнораспространенным и неоперабельным РПЖ. Выполнение многократных циклов приводило к увеличению СПЖ. Наличие метастазов в печень уменьшало медиану выживаемости почти в 1,5 раза.

4.2 Химиэмболизация

Всего было выполнено 109 циклов МХЭ (от 1 до 7, в среднем 2) у 52 пациентов (27 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 38 до 81 (средний 58) лет с нерезектабельным местнораспространенным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов T3-4N0-1M0. Гистологически протоковая аденокарцинома в 57,4% была низкой, 32,5% умеренной и 10,1% высокой степени дифференцировки.

Для селективной катетеризации и последующей ХЭ ветвей ГДА использовали стандартные диагностические катетеры диаметром 4-5 F у 44 больных (84,6%), микрокатетер у 8 (13,4%). Суперселективную эмболизацию опухолевых сосудов с пережатием желудочно-сальниковой артерии (для исключения нецелевой перфузии) осуществили в 46 случаях (88,5%). Перераспределительную механическую эмболизацию металлическими спиралями желудочно-сальниковой артерии использовали у 6 пациентов (11,5%).

Летальных исходов, связанных с выполнением ХЭ, не было. Постэмболизационный синдром различной степени интенсивности был отмечен у всех 52 пациентов. Проявления гастроинтестинальной токсичности I степени развились у 44 пациентов (84,6%), II-III степени у 8 (15,4%), что потребовало дополнительной лекарственной терапии. Уровень амилазы крови, максимум которого приходился на 3-4 сут, характеризовался плавным снижением до исходного уровня к 6 сут. Таким образом, во всех случаях проявления постэмболизационного острого панкреатита относились к легкой стадии по классификации Российского общества хирургов (2014). Не зарегистрировано

ни одного случая деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гематологическая токсичность I-II степени по СТС NCIC определялась у 19 больных (36,5%) и не требовала дополнительной терапии. Других осложнений не было (таблица 39). В большинстве случаев больных выписывали к 4 сут.

Таблица 39 – Осложнения химиоэмболизации по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности СТС NCIC

Токсичность	I степень, n (%)	II степень, n (%)	III степень, n (%)
Гематологическая	17 (32,7)	2 (3,9)	
– анемия	16 (30,8)	1 (1,9)	
– лейко-/нейтропения	9 (17,3)	1 (1,9)	–
– тромбоцитопения	6 (11,5)	–	
Гастроинтестинальная	44 (84,6)	6 (11,5)	2 (3,9)

До лечения болевой синдром разной степени интенсивности имел место у 39 пациентов. После первого цикла МХЭ его исчезновение или уменьшение (0-1 балл по ШВО) было достигнуто у 15 (38,5%), снижение дозы обезболивающих препаратов при той же интенсивности у 20 (51,3%); усиление болей (2-3 балла) отмечено у четырех (10,2%) пациентов. Максимальный эффект наступал в среднем к 5 сут (стойкое снижение болей у 85%) и продолжался в течение 23 (от 12 до 30) сут, что учитывали при определении сроков повторения циклов ХЭ 1 р/30 сут. Прибавка или стабилизация массы тела отмечена у 37 (71,2%), дальнейшее снижение у 15 из 52 больных (28,8%).

В то же время после первого цикла МХЭ общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3-4 баллов у 11, а у 14 выявлены множественные метастазы, что привело к исключению 25 больных (48,1%) из протокола лечения и перевода

на СХТ. По данным КТ, выполненной после второго цикла, прогрессирование отмечено еще у 13 (25,0%), в связи, с чем была назначена СХТ. Таким образом, оказалось возможным провести три и более цикла только у 14 из 52 больных (26,9%) (таблица 40).

Таблица 40 – Результаты лечения больных в зависимости от числа циклов химиоэмболизации

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
1	25 (48,1%)	9,1±1,1 (3,9-25,2)	7,2	5 (20,0%)
2	13 (25,0%)	10,6±1,4 (4,0-23,8)	10,0	4 (30,8%)
≥3	14 (26,9%)	13,5±0,6 (10,5-17,4)	13,4	9 (64,3%)
Всего	52	10,6±0,7 (3,9-25,2)	10,8	18 (34,6%)

Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,05); * – разница достоверна (p<0,05).

По результатам контрольной КТ всей группы, которое было выполнено либо после второго цикла ХЭ, либо через два месяца после первого цикла (у исключенных больных с ECOG 3-4) частичный ответ опухоли на лечение получен у 7 (13,4%), стабилизация у 17 (32,7%), прогрессирование у 28 пациентов (53,9%).

1-летняя выживаемость была достигнута у 18 из 52 больных (34,6%). СПЖ составила 10,6 (медиана 10,8) мес. У пациентов с одним циклом лечения СПЖ и медиана составили 9,1 и 7,2 мес, с двумя 10,6 и 10,0 мес (t=0,84; p>0,05), а 1-летняя выживаемость 20 и 31%, соответственно. У 14 больных, получивших три и более циклов, эти показатели были выше: 13,5 и 13,4 мес, 64% (t=3,52; p<0,01 и t=1,91; p>0,05).

Таким образом, МХЭ артерий ПЖ являлась относительно безопасным методом лечения больных неоперабельным раком головки ПЖ, который привел к обезболивающему эффекту у 89,7% и вызвал прибавку или стабилизацию массы тела в 71,2% наблюдений.

4.3 Химиоэмболизация в сочетании с химионфузией

Сочетание ХЭ и ХИ выполнили у 72 больных (38 женщин и 34 мужчин) в возрасте от 36 до 74 (средний 60) лет. Всего проведено 235 циклов РХТ (от 1 до 9, в среднем 3). Нерезектабельный РПЖ (III стадия) был выявлен у 29 (40,3%); опухоль с метастазами в печень (IV стадия) у 43 пациентов (59,7%). Поражение головки ПЖ было у 58 (80,6%), тела и/или хвоста у 14 (19,4%). При гистологической верификации РПЖ был в 44,1% низкой, 46,6% умеренной и 9,3% высокой степени дифференцировки.

Добавление ХИ к ХЭ во время одного цикла РХТ осуществляли у пациентов с метастатическим поражением печени. Всего было выполнено 38 комбинированных циклов (от 1 до 3, в среднем 1,5) у 25 больных.

У пациентов с нерезектабельным раком РХТ начали с ХЭ (от 1 до 7). При выявлении во время очередной ангиографии артериальной инвазии, не позволявшей выполнить катетеризацию ГДА, терапию продолжали в виде ХИ (от 1 до 5). Суммарно было проведено 197 циклов РХТ (от 2 до 9, в среднем 4), три и более удалось выполнить у 66,7% пациентов.

Летальных исходов не было. Постэмболизационный синдром развился у всех пациентов на этапе выполнения МХЭ, а степень его интенсивности была аналогичной группе ХЭ в монорежиме: проявления гастроинтестинальной токсичности I степени у 65 пациентов (90,3%), II-III степени у 7 (9,7%). Острый панкреатит у этих больных относился также к легкой стадии. Лечение было таким же, как и в группах с ХИ и ХЭ.

Проявления гематологической токсичности I-II степени, не требующие терапии, были отмечены у 42 пациентов (58,3%). Однако при двух осложнениях III степени потребовалось: проведение гемотранфузии у одного больного с анемией (уровень гемоглобина 65-79 г/л), а у другого с нейтропенией (гранулоциты $0,5-0,9 \times 10^9$) – назначение граноцита 150 мкг/м²/сут. В последующем эти пациенты были исключены из протокола эндоваскулярного лечения. Других осложнений не было (таблица 41).

Таблица 41 – Осложнения сочетания ХЭ и ХИ по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности СТС NCIC

Токсичность	I степень, n (%)	II степень, n (%)	III степень, n (%)
Гематологическая	34 (47,2)	8 (11,1)	2 (2,8)
– анемия	28 (38,9)	4 (5,6)	1 (1,4)
– лейко-/нейтропения	15 (20,8)	3 (4,2)	1 (1,4)
– тромбоцитопения	24 (33,3)	4 (5,6)	–
Гастроинтестинальная	65 (90)	5 (7)	2 (2,8)

При поступлении болевой синдром был у 60 пациентов и составлял 1-2 балла по ШВО. После проведения сочетанного лечения достигнуто улучшение у 24 (40,0%), стабилизация у 32 (53,3%), усиление у 4 (6,7%) больных. Болевой синдром купировался в среднем к 5 сут и этот эффект сохранялся в течение 21 сут (от 10 до 27 сут). Циклы ХЭ и/или ХИ проводили также 1 р/30 сут.

После лечения отмечена прибавка или стабилизация веса у 55 (76,4%), масса тела продолжала снижаться у 17 пациентов (23,6%).

Результаты лечения больных с III стадией были ожидаемо лучше, по сравнению с IV: СПЖ составила 15,5 (медиана 15,6) мес против 10,9 (медиана 7,5) мес ($t=4,47$; $p=0,01$), а 1-летняя выживаемость 51,7% против 18,6%, соответственно (таблицы 42, 43).

Таблица 42 – Результаты лечения больных с III стадией РПЖ в зависимости от числа циклов сочетания химиоэмболизации и химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
<3	6 (20,7%)	7,5±0,3 (5,5-10,2)	6,7	1 (16,7%)
≥3	23 (79,3%)	15,8±0,5 (6,3-37,6)	16,0	14 (60,9%)
Всего	29	15,5±0,5 (6,4-37,6)	15,6	15 (51,7%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,01).				

Таблица 43 – Результаты лечения больных с IV стадией РПЖ в зависимости от числа циклов сочетания химиоэмболизации и химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
<3	19 (44,2%)	5,2±0,4 (3,1-7,5)	5,0	0
≥3	24 (55,8%)	13,7±0,7 (4,4-25,8)	10,2	8 (34,8%)
Всего	43	10,9±0,9 (3,1-25,8)	7,5	8 (18,6%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,01).				

В то же время продолжительность жизни пациентов, которым было проведено три и более цикла РХТ, оказалась высокой в обеих группах. При нерезектабельном РПЖ 1-летняя выживаемость была 60,9%, СПЖ и медиана:

15,8 мес и 16,0 мес. При метастатическом: 34,8%, 13,7 мес и 10,2 мес ($t=2,44$; $p<0,05$), соответственно. Частота частичного ответа, стабилизации и прогрессирования были выше в два раза при III стадии: 7 (24,1%), 10 (34,5%) и 12 (41,4%), против 0 (0%), 9 (20,9%) и 34 (79,1%) при IV.

Таким образом, в группе самостоятельной РХТ ($n=291$), токсические осложнения III степени по СТС NCIC, которые потребовали дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации (осложнения рентгеноэндovasкулярных вмешательств по классификации CIRSE 3 степени), развились у 8 пациентов (2,8%).

Наилучшие результаты лечения нерезектабельного РПЖ ($n=160$) были получены при сочетании ХЭ с ХИ по сравнению с ХИ или ХЭ в виде монотерапии: частичный ответ был получен в 24,1% против 8,9% и 13,4%; СПЖ составила 15,5 мес против 14,6 и 10,6 мес, медиана 15,6 против 11,7 и 10,8 мес, соответственно (таблица 44, 46). В то же время при метастатическом раке ($n=131$) в большинстве случаев отмечено прогрессирование: частичный ответ наблюдался всего у 2,3% только в группе ХИ. Выживаемость и медиана были одинаковые, как у больных с ХИ, так и при сочетании двух методик: 10,1 (8,3) мес и 10,9 (7,5) мес (таблица 45, 47).

Таблица 44 – Непосредственный ответ на лечение больных с III стадией РПЖ

Ответ на лечение	ХИ	ХЭ	ХЭ+ХИ	ХИ+ЛТ
Частичный ответ	7 (8,9%)*^	7 (13,4%)	7 (24,1%)*	8 (21,0%)^
Стабилизация	34 (43,0%)	17 (32,7%)	10 (34,5%)	18 (47,4%)
Прогрессирование	38 (48,1%)	28 (53,9%)**	12 (41,4%)	12 (31,6%)**
Всего	79 (100%)	52 (100%)	29 (100%)	38 (100%)
Примечание – * – разница достоверна ($p<0,05$); ^ – разница достоверна ($p<0,05$); ** – разница достоверна ($p<0,05$).				

Таблица 45 – Непосредственный ответ на лечение больных с IV стадией РПЖ

Ответ на лечение	ХИ	ХЭ+ХИ
Частичный ответ	2 (2,3%)*	0*
Стабилизация	17 (19,3%)	9 (20,9%)
Прогрессирование	69 (78,4%)	34 (79,1%)
Всего	88 (100%)	43 (100%)
Примечание – * – разница достоверна (p=0,05).		

Таблица 46 – Результаты лечения больных с III стадией РПЖ в зависимости от методики РХТ

Методика	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
ХИ	79	14,6±0,8 (1,6-49,9)	11,7	28 (35,4%)
ХЭ	52	10,6±0,7 (3,9-25,2)	10,8	18 (34,6%)
ХЭ+ХИ	29	15,5±0,5 (6,4-37,6)	15,6	15 (51,7%)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,05); * – разница достоверна (p<0,05).				

Таблица 47 – Результаты лечения больных с IV стадией РПЖ в зависимости от методики РХТ

Методика	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
ХИ	88	10,1±0,7 (2,6-32,9)	8,3	27 (30,6%)
ХЭ+ХИ	43	10,9±0,9 (3,1-25,8)	7,5	8 (18,6%)
Примечание – * – разница недостоверна (p>0,1).				

4.4 Комбинация артериальной химиоинфузии с лучевой терапией

Однократный цикл ХИ с гемцитабином в ЧС провели в качестве радиомодификации за 1 сут до начала прецизионной конформной ЛТ у 38 больных (20 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 49 до 79 (средний 63) лет с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов. Поражение головки ПЖ было у 23, тела и/или хвоста у 15 человек (см. таблицы 5, 6, глава 2). Протоковая аденокарцинома была в 37,8% низкой, 51,1% умеренной и 11,1% высокой степени дифференцировки.

Летальных исходов, связанных с проведением комбинированной химиолучевой терапии, не было. Гематологическая токсичность I-II степени у 19 больных (50,0%) не требовала дополнительной терапии. Проявления гастроинтестинальной токсичности I-II степени развились у 24 (63,2%) пациентов (таблица 48). Случаев возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, потребовавших прекратить курс лечения, не было. Госпитализация составляла около 26 сут с учетом того, что больных выписывали на следующий день после окончания ЛТ.

Таблица 48 – Осложнения комбинированной химиолучевой терапии по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности СТС NCIC

Токсичность	I степень, n (%)	II степень, n (%)
Гематологическая	17 (44,7)	2 (5,3)
– анемия	5 (13,2)	–
– лейко-/нейтропения	8 (21,1)	1 (2,6)
– тромбоцитопения	9 (23,7)	1 (2,6)
Гастроинтестинальная	21 (55,3)	3 (7,9)

До начала лечения болевой синдром был у всех пациентов и составлял в среднем 2 балла по ШВО на фоне ранее подобранной обезболивающей терапии. После проведения химиолучевого лечения было достигнуто симптоматическое улучшение (до 0-1 баллов) у 29 (76,3%), стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) у 9 больных (23,7%). Купирование болевого синдрома наступало в среднем на 5 (от 3 до 9) сут, а эффект сохранялся в течение 5,6 (от 3,4 до 8,5) мес. Увеличение массы тела отметили 16 пациентов (42,1%), стабилизацию 22 (57,9%). После проведения химиолучевой терапии не было выявлено дальнейшей потери веса ни в одном случае.

Частичный ответ опухоли на лечение получен у 8 (21,0%), стабилизация у 18 (47,4%), прогрессирование у 12 пациентов (31,6%). После проведения комбинированного лечения у четырех пациентов с первоначально нерезектабельным РПЖ отмечено уменьшение размеров опухоли на 28% (от 24 до 32%) и ее распространения на магистральные сосуды, что позволило выполнить радикальные операции: одну панкреатодуоденальную и три корпоркаудальные резекции ПЖ.

К 01.01.17. умерли все 34 пациента с нерезектабельным РПЖ (исключая четырех оперированных). 1-летняя выживаемость была достигнута у 20 больных (58,8%). СПЖ составила 15,4 (медиана 13,8) мес.

Таким образом, сочетание РХТ с конформной ЛТ являлось эффективным и безопасным методом лечения больных нерезектабельным РПЖ. Проведение комбинированного лечения позволяло достичь выраженного обезболивающего эффекта.

4.5 Особенности регионарной химиотерапии после холангиодренирования

После купирования механической желтухи с помощью минимально инвазивных методов (n=80) провели артериальную химиотерапию в виде:

ХИ (n=47; 58,8%), ХЭ (n=17; 21,3%) или их сочетания (n=16; 20,0%). Все пациенты были с поражением головки ПЖ (41 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 41 до 84 (средний 60) лет. Нерезектабельный РПЖ был у 53 пациентов (66,3%), с метастазами в печени у 27 (33,7%).

Проявления токсичности во время проведения химиотерапии практически не отличались от остальных лечебных групп. У всех пациентов с ХЭ развился постэмболизационный синдром, однако острый панкреатит относился к легкой стадии. Гематологические осложнения I-II степени были выявлены у 62,5%, желудочно-кишечные I-II степени у 81,3%, гастроинтестинальные и кардиологические III степени – по 1,3%; все купированы консервативно (таблица 47). Таким образом, проведение РХТ после коррекции механической желтухи не сопровождалось дополнительными осложнениями.

Частичный ответ от 5,3% до 19,5% был получен у пациентов с нерезектабельным РПЖ. Прогрессирование заболевания отмечалось в большинстве случаев (78,4%) при метастазах в печени. В этой группе 1-летняя выживаемость была достигнута только у пациентов с ХИ: у 12 (40%) при III стадии, и у 2 (11,8%) при IV (таблицы 49-52).

Таблица 49 – Осложнения регионарной химиотерапии у больных после минимально инвазивных способов купирования желтухи по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности CTC NCIC

Токсичность	I степень, n (%)	II степень, n (%)	III степень, n (%)
Гематологическая	39 (48,8)	11 (13,8)	
– анемия	34 (42,5)	6 (7,5)	–
– лейко-/нейтропения	18 (22,5)	4 (5,0)	
– тромбоцитопения	27 (33,8)	5 (6,3)	
Гастроинтестинальная	54 (67,5)	11 (13,8)	1 (1,3)
Кардиологическая	–	–	1 (1,3)

Таблица 50 – Результаты химиоинфузии у больных РПЖ после купирования механической желтухи

Стадия, купирование желтухи	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
III ст				
ЧЧХД/стент	30	12,2±0,8 (2,9-49,9)	11,3	12 (40,0%)
без желтухи	32	17,2±0,8 (1,6-48,8)	12,3	16 (50,0%)
IV ст				
ЧЧХД/стент	17	8,5±0,7 (4,7-27,1)	6,1	2 (11,8%)
без желтухи	59	10,7±0,7 (2,6-22,9)	9,5	19 (32,2%)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,05); * – разница достоверна (p<0,05).				

Таблица 51 – Результаты химиоэмболизации у больных РПЖ после купирования механической желтухи

Стадия, купирование желтухи	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
III ст				
ЧЧХД/стент	17	7,1±0,5 (4,0-11,0)	6,5	0 (0%)
без желтухи	10	10,2±0,5 (3,4-23,8)	10,5	3 (30,0%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,05).				

Таблица 52 – Результаты сочетания химиоэмболизации и химиоинфузии у больных РПЖ после купирования механической желтухи

Стадия, купирование желтухи	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
III ст				
ЧЧХД/стент	6	7,0±0,2 (5,5-8,9)	6,7	0 (0%)
без желтухи	13	14,1±0,4 (6,3-24,5)	12,9	7 (53,9%)
IV ст				
ЧЧХД/стент	10	7,1±0,5 (3,1-11,0)	6,7	0 (0%)
без желтухи	29	11,6±1,1 (3,1-25,8)	7,1	6 (20,7%)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,05); * - разница достоверна (p<0,05).				

Сроки выживаемости у больных с холангиодренированием были хуже из-за задержки начала противоопухолевого лечения: при III стадии СПЖ и медиана после ХИ, ХЭ и комбинации двух методов составили 12,2 (11,3) мес, 7,1 (6,5) мес и 7,0 (6,7) мес против 17,2 (12,3) (t=4,42; p<0,001), 10,2 (10,5) (t=4,37; p<0,001) и 14,1 (12,9) (t=15,7; p<0,001) мес без желтухи. У пациентов с метастатическим поражением и гипербилирубинемией СПЖ и медиана в группах ХИ и сочетания ХЭ с ХИ также были ниже: 8,5 (6,1) мес и 7,1 (6,7) мес против 10,7 (9,5) мес (t=2,22; p<0,05) и 11,6 (7,1) мес (t=3,72; p<0,001), соответственно.

Глава 5

ОБСУЖДЕНИЕ

С широким внедрением высокоинформативных неинвазивных методов лучевой визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) диагностическая роль ангиографии при РПЖ резко снизилась, и с 1990-х годов ее практически перестали применять (Таразов П.Г., 1990; Jin Z. et al., 2001; Squillaci E. et al., 2003). В нашем исследовании не ставилась задача повторно оценить рентгенологические возможности ангиографии в первичной диагностике образований ПЖ. Мы не использовали этот метод для определения размеров, локализации и распространения опухоли. Но у нас была возможность оценить ангиографические данные, полученные в процессе выполнения интервенционно-радиологического лечения больных РПЖ. Тем более что с появлением аппаратов нового поколения визуализация при прямой ангиографии стала существенно лучше, чем раньше.

Висцеральная ангиография, являясь инвазивной процедурой, может сопровождаться рядом осложнений, связанных с пункцией бедренной артерии, катетеризацией сосудов и реакцией на контрастный препарат. Во время диагностического этапа выполняли исследование нескольких артерий, в ряде случаев использовали замену катетеров, а также вводили дополнительное количество контрастного вещества при выполнении последующих лечебных процедур. При этом осложнения ангиографии 1 степени по классификации CIRSE (2017) развились лишь в 37 (3,8%) из 979 исследований, легко купировались и не являлись противопоказаниями для проведения дальнейшей РХТ.

По данным литературы, ангиография по-прежнему остается «золотым стандартом» определения сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны (Балахнин П.В., 2012; Covey A.M. et al., 2002). Это подтверждается результатами нашего исследования. По данным 507 первичных ангиографий, типичная анатомия имела место у 389 пациентов (76,7%), а у остальных 118 (23,3%) отмечались различные варианты развития ЧС и ВБА. Эти данные были крайне

важны в случаях, когда планировалась радикальная операция, особенно с последующей сосудистой реконструкцией.

Проведенное исследование подтвердило данные литературы о том, что роль прямой ангиографии в первичной диагностике РПЖ невелика. Ангиографическая картина часто скудная. По нашим данным неоваскуляризация выявляется в 83,0%, опухолевая инфильтрация артерий в 81,3%, однако точное определение размеров и границ опухоли, а также инвазии в соседние органы часто представляется невозможным. Это объясняется тем, что большинство РПЖ является гиповаскулярным. Поэтому мы считаем, что включать ангиографию в обязательный диагностический алгоритм при РПЖ нецелесообразно.

Современные методы лучевой диагностики позволяют практически у всех больных установить диагноз злокачественного поражения ПЖ, точно охарактеризовать структуру и размер образования, а также выявить наличие метастазов (Ветшева Н.Н., 2017; Тлостанова М.С., 2006; Яшина Н.И., 2011; Vipat S. et al., 2005; Eriksen R. et al., 2016; Kim H.J. et al., 2018; Rong D. et al., 2018). Таким образом, используя УЗИ в первоначальной диагностике, КТ или МРТ для уточнения местного распространения опухолевого процесса, а ПЭТ/ ПЭТ-КТ в диагностически сложных случаях, возможно различить резектабельный и нерезектабельный РПЖ (Кармазановский Г.Г., 2016; Патютко Ю.И., 2017; Insulander J. et al., 2016; Schober M. et al., 2015; Stathis A., 2010).

Однако погранично резектабельный рак по-прежнему остается наиболее сложным в диагностике из-за трудностей четкой визуализации инвазии магистральных артерий и вен (Гранов А.М. и др., 2011; Тлостанова М.С. и др., 2008; Kozak G.M. et al., 2018; Yamada M. et al., 2018). Следует отметить, что предлежание РПЖ к артериям по данным КТ не всегда свидетельствует об их вовлечении в опухолевый процесс. Поэтому в диагностически спорных случаях выполнение прямой ангиографии даже после оценки данных КТ и/или МРТ, особенно у больных перед радикальной операцией, позволяет получить полную информацию о состоянии магистральных сосудов (Котельников А.Г. и др., 2014). Это подтверждается результатами нашего исследования: при вовлечении ЧС

и ВБА чувствительность и специфичность комбинации КТ и ангиографии составила 95% и 99,4%, а при инвазии системы ВВ 100% и 99,3%, соответственно. Эти данные не уступают и даже превосходят результаты других авторов и свидетельствуют о том, что это сочетание можно рекомендовать для определения распространенности опухоли именно у больных погранично резектабельным РПЖ.

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ остается хирургическая резекция с проведением последующей адъювантной химиотерапии (Гранов А.М. и др., 2011; Патютко Ю.И. и др., 2016; Mirkin K.A. et al., 2016; Seppanen H. et al., 2016). Однако у большинства больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50% имеются отдаленные метастазы, а у 25% нерезектабельная опухоль с вовлечением ЧС и/или ВБА (Каприн А.Д. и др., 2016; Циммерман Я.С. и др., 2016; Valaban E.P. et al., 2017; Sohal D.P.S. et al., 2017). В нашем исследовании эти группы оказались почти равны: у 44% пациентов были метастазы в печени, а у 56% инвазия магистральных сосудов.

Тяжесть состояния больных усугубляла механическая желтуха, которая была первым симптомом заболевания более чем в половине случаев (54,1%). Необходимость купирования этого осложнения задерживала начало противоопухолевого лечения. Минимально инвазивные методы позволяли более эффективно купировать желтуху по сравнению с наложением обходных анастомозов. РХТ удалось начать в первой группе больных на $66,8 \pm 0,6$ (7-209, медиана 56) сут, а во второй лишь на $160,2 \pm 0,9$ (21-771, медиана 100) сут от момента вмешательства. Это соответствует данным литературы: у пациентов, находящихся в интоксикации, вызванной гипербилирубинемией, после наркоза и лапаротомии восстановительный период дольше по сравнению с минимально инвазивными методами (Василенко О.Ю. и др., 2015; Каримов Ш.И. и др., 2013; Михайлов И.В. и др., 2017; Kim H.O. et al., 2008; Singh S. et al., 2008).

Известно, что медиана выживаемости больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ без специфической терапии составляет 3-6 мес (Базин И.С. и др., 2011; Spadi R. et al., 2016). Стандартом лечения является монокимиотерапия

гемцитабином, но при этом частота ответа составляет лишь 5-15% (Покатаев И.А., Тюляндин С.А., 2016; Lee H.S., Park S.W., 2016; Liu F. et al., 2012). К сожалению достижения такой СХТ остаются минимальными, а результаты могут вычисляться в сутках. Так, по данным мета-анализа 54 рандомизированных исследований применения монотерапии гемцитабином А. Kasuga с соавт. (2017) отметили увеличение СПЖ с 6,2 до 7,3 мес, а выживаемости после прогрессирования с 2,9 до 3,6 мес. Попытки комбинации гемцитабина с другими цитостатиками или таргетными препаратами не показали значительного улучшения результатов: медиана выживаемости больных составляет менее 6 мес, а 1-летняя выживаемость менее 18% (Орлова Р.В. и др., 2015; Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., 2017; Lee H.S., Park S.W., 2016; Louvet C. et al., 2005; Reni M. et al., 2012; Spadi R. et al., 2016; Winther S.B. et al., 2018; Zhang S.H. et al., 2018). Применение новых схем химиотерапии (FOLFIRINOX, гемцитабин в сочетании с наб-паклитакселом) в лечении нерезектабельного и метастатического РПЖ позволило незначительно увеличить выживаемость при одновременном ухудшении качества жизни пациентов из-за высоко числа токсических проявлений (Terashima T. et al., 2018).

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ у больных РПЖ (Бондарь Г.В. и др., 2012; Гранов Д.А., Таразов П.Г., 2002; Каримов Ш.И. и др., 2010; Kiba T. et al., 2001; Liu X. et al., 2016; Lorenz M. et al., 2000; Tajima H. et al., 2011; Unal A.E. et al., 2002; Uwagawa T. et al., 2009). Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами по сравнению с внутривенным введением. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение. Так, по данным мета-анализа литературы F. Liu с соавт. (2012) они составили 78% и 71% против 29% и 34%, соответственно. При этом результаты выживаемости аналогичны таковым при системной химиотерапии. В обзоре литературы J. Davis с соавт. (2012) установили, что применение РХТ у 895 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ позволило

достичь 39% 1-летней выживаемости с медианой 8,5 мес (255 сут). Цитируемые авторы использовали различные химиопрепараты как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В группе ХИ мы применяли стандартную катетеризацию ЧС как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ. Варианты артериальной анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны не оказывали влияния на показатели выживаемости. Лечение начинали с 30-минутной инфузии гемцитабина в стандартной для системной терапии дозировке 1 000 мг/м². Однако в отличие от внутривенной химиотерапии, при которой гемцитабин вводится 1 р/нед в течение 7 нед, мы проводили циклы регионарного введения 1 р/мес. В случае прогрессирования при последующих инфузиях к гемцитабину добавляли оксалиплатин.

Мы объясняли больным необходимость регулярного, а не однократного проведения циклов РХТ. Однако у пациентов с множественными метастазами в печень и поражением внутрибрюшных лимфатических узлов было необходимо более частое введение химиопрепаратов, поэтому приходилось направлять их на системную химиотерапию. Это объясняет тот факт, что у 60% больных был проведен лишь один цикл ХИ.

В доступной литературе мы обнаружили только два исследования, которые обобщили опыт РХТ более чем у 50 больных неоперабельным и местнораспространенным РПЖ (Han G.H. et al., 2006; Mambrini A. et al., 2006). G.H. Han с соавт. (2006) провели рандомизированное исследование у 140 больных, получавших регионарную (n=70) и системную химиотерапию (n=70) по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомицин С). Авторы получили лучшие данные при внутриартериальном лечении: ответ опухоли наблюдался у 77% против 36%, клинический эффект у 96% против 36% соответственно. Медиана выживаемости больных с РХТ была выше, чем при системной химиотерапии: 13,5 (3-34) мес против 6,2 (1-13) мес, разница показателей была статистически значимой. Токсические осложнения также развились у меньшего числа пациентов: 41% против 49%. Летальный исход (n=1) и тяжелые

гематологические осложнения ($n=3$) наблюдались только в группе системной химиотерапии. Авторы пришли к выводу, что использование РХТ может улучшить качество жизни и показатели выживаемости больных РПЖ.

А. Mambrini с соавт. (2006) провели анализ результатов ХИ в ЧС по схеме FLEC (5-фторурацил, лейковорин, эпирубицин, карбоплатин) у 211 больных с нерезектабельным РПЖ. Гематологические осложнения II-IV степени имели место у 24%; один летальный исход был связан с сердечно-сосудистой патологией. Отмечены три осложнения ангиографии в виде повреждения интимы подвздошной артерии. Ответ на лечение в виде уменьшения или стабилизации роста опухоли получен у 58%. Медиана выживаемости составила 9,2 мес: 10,5 и 6,6 мес для стадий III и IV соответственно. Таким образом, схема FLEC при внутриартериальном введении была эффективна и хорошо переносилась больными нерезектабельным РПЖ.

В то же время другие авторы не обнаружили положительных эффектов ХИ: медиана выживаемости составила всего 4,2-6,0 мес (Cid-Arregui A., Juarez V., 2015). Возможно, неудовлетворительные результаты могли быть связаны с гиповаскулярным характером РПЖ. Кроме того, магистральные артерии ПЖ имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами. Такая особенность кровоснабжения определяет быстрое вымывание химиопрепарата из региона после внутриартериального введения.

В нашем исследовании СПЖ группы ХИ составила 11,7 и 8,3 мес у больных с нерезектабельным и метастатическим раком соответственно. Токсические реакции были не выше I-II степени и легко купировались. Лишь в одном наблюдении развилась кардиотоксичность III степени, потребовавшая лечения в условиях реанимации. В целом результаты выживаемости в нашей группе пациентов оказались сравнимы с данными А. Mambrini с соавт. (2006).

Показатели продолжительности жизни, полученные в нашем исследовании артериальной ХИ, конечно, оставляют желать лучшего. С другой стороны, мы полностью разделяем точку зрения Ю.И. Патютко с соавт. (2015): если лечение недостаточно эффективно, то оно должно быть, по крайней мере,

максимально комфортным для больного. С этой точки зрения ХИ в ЧС имеет серьезные преимущества перед системной химиотерапией: высокая частота симптоматического улучшения, низкая системная токсичность, не снижающая качество жизни, возможность введения препарата в 4 раза реже (и в сумме в 4 раза меньше по дозировке). Технически катетеризация ЧС – несложная процедура, не сопровождающаяся серьезными осложнениями, не требующая специальной квалификации интервенционного радиолога, суперсовременного рентгеновского аппарата и дорогостоящих инструментов. Все эти преимущества, по нашему мнению, перевешивают недостаток в виде необходимой 2-3-дневной госпитализации.

Исследование показало, что показатели выживаемости достоверно улучшаются, если пациенту проведено не менее чем три цикла ХИ, то есть она являлась основным методом противоопухолевого лечения. Это возможно лишь в ситуации, если на первый цикл терапии получены частичный ответ или стабилизация, сопровождающиеся клинической ремиссией. Поэтому следует, вероятно, разделять группы больных, получивших один и множественные циклы терапии. К сожалению, мы пока не нашли прогностических факторов, указывающих на то, будет лечение результативным или нет. В этом смысле первый цикл внутриартериальной терапии можно рассматривать именно как прогностический фактор: при достигнутом эффекте ХИ следует продолжать, при прогрессировании – переходить на системное или симптоматическое лечение. Если использовать данный алгоритм, то результаты артериальной ХИ выглядят вполне удовлетворительно: в группе из 17 пациентов с III стадией, получивших три и более циклов лечения СПЖ составила 17,5 мес, медиана 13,3 мес, 1-летняя выживаемость 58,8%; а при IV стадии 13,4 мес, 12,8 мес, 52,9%, соответственно.

По нашему мнению, дальнейшее улучшение результатов выживаемости в группе ХИ можно ожидать от разработок новых схем регионарной полихимиотерапии, в частности FOLFIRINOX, применении наб-паклитаксела в комбинации с гемцитабином, а также более широкого использования комбинации GEMOX.

В последние годы был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности РХТ (Nomma H. et al., 2000; Lorenz M. et al., 2000). Для снижения системного воздействия химиопрепарата инфузию в ЧС сочетали с гемофильтрацией (Muchmore J.H. et al., 1996). Перекрытие кровотока к нецелевым сосудам с помощью баллонных катетеров, перераспределительную эмболизацию панкреатических артерий (кроме каудальной) использовали с целью снизить быстрое вымывание химиопрепаратов (Davis J.L. et al., 2012). В доступной литературе мы обнаружили единичное наблюдение применения ХЭ с адриамицином и частицами желатиновой губки при низкодифференцированной местнораспространенной опухоли ПЖ IV стадии. После эндоваскулярного лечения пациентке провели 6 циклов системной химиотерапии с 5-фторурацилом и цисплатином и еще 14 циклов с метотрексатом и 5-фторурацилом; она прожила 24 мес (Kiba T. et al., 2001).

Новым способом лечения нерезектабельного РПЖ является МХЭ артерий ПЖ, которая была предложена и внедрена в РНЦ РХТ в 1999 г. (Гранов Д.А. и др., 2003; Павловский А.В. и др., 2000; Tarazov P.G. et al., 2001). Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью химиопрепарата гемцитабина с липиодолом. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия непосредственно в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинfiltrация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует повышению противоопухолевого эффекта. МХЭ позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер: длительной окклюзии артерий, питающих ПЖ, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения РХТ и не вызывает ишемического панкреатита.

Мы провели 109 циклов МХЭ ГДА у 52 пациентов с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов. В целом пациенты переносили МХЭ удовлетворительно. Токсические проявления включали болевой синдром разной интенсивности и гастроинтестинальные расстройства. Однако все эти явления были купированы в течение первых суток с помощью консервативной терапии. Гематологические осложнения I-II степени отмечались у 19 больных (36,5%) и не требовали дополнительного лечения. Не зарегистрировано ни одного случая возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический эффект терапии в виде увеличения массы тела и уменьшения болей был достигнут после двух циклов у большинства пациентов: 71,2% и 89,8% соответственно. СПЖ составила 10,6 (медиана 10,8) мес. У 14 больных, получивших три и более циклов, эти показатели были выше: 13,5 и 13,4 мес.

К сожалению, в нашем исследовании ответ на проведение МХЭ был получен не у всех больных. Мы связываем неоднозначные результаты с тем, что большинство пациентов имело запущенные формы РПЖ с инвазией в магистральные артерии, механической желтухой и пограничным статусом ECOG ближе к 3. Однако при достижении стабилизации после первых двух циклов регионарной химиотерапии частота симптоматического улучшения и показатели выживаемости были заметно выше. Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности МХЭ.

Методику масляной ХЭ при РПЖ стали применять и другие авторы. Так, В.Н. Яковлев с соавт. (2012) получили похожие результаты лечения у 15 больных, которым была выполнена ХЭ с препаратом гемцитабин 400 мг/м^2 : стабилизация опухолевого процесса достигнута у 3 (20%), частичный ответ у 6 (40%) пациентов, при этом СПЖ составила 13,7 мес.

Оригинальную методику сочетания ХИ с ХЭ применили Ш.И. Каримов с соавт. (2010). После установки микрокатетера в ГДА авторы выполняли регионарную ХИ гемцитабином 600 мг/м^2 в течение 60-80 мин. Затем выполняли ХЭ с использованием перераспределительной техники. Сначала в ГДА

устанавливали спираль, блокирующую кровоток в дистальных отделах артерии. После этого вводили суспензию гемцитабина 400 мг/м² в 5 мл сверхжидкого липиодола (1:3). Процедуру заканчивали окклюзированием проксимальной части ГДА спиралью для предотвращения быстрого вымывания препарата. При контрольном КТ и УЗИ (каждые 3, 6 и 12 мес после вмешательства) ни у одного из 16 больных прогрессирования не отмечено, определялось четкое отграничение опухоли от окружающих тканей. Частичный ответ зафиксирован у 12 пациентов (опухоль уменьшилась на 50%). Больные живы в течение 5-16 мес с качеством жизни по шкале Карновского 70-90%.

Перспективным представляется применение МХЭ ПЖ в неoadьювантном и интраоперационном режимах. Предоперационная РХТ в ряде случаев позволяет уменьшить размеры новообразования и увеличить выживаемость. По данным исследования, выполненного в нашем центре, комбинация неoadьювантной МХЭ опухоли головки ПЖ, гастропанкреатодуоденальной резекции и адьювантной РХТ гемцитабином позволила достигнуть СПЖ 22,3 мес, а также 1-, 2- и 3-летней выживаемости 80%, 59% и 43%. Эти показатели были достоверно лучше, чем после гастропанкреатодуоденальной резекции без регионарной терапии: СПЖ=8,4 мес, а показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости 71%, 20%, и 13% соответственно ($p < 0,05$) (Поликарпов А.А. и др., 2013). Методика эмболизации ГДА во время операции обеспечивает абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного пролонгированного химиотерапевтического воздействия на регионарные микрометастазы опухоли (Шабунин А.В. и др., 2006).

Сравнительный анализ показателей выживаемости свидетельствует о том, что сочетание циклов ХЭ и ХИ оказалось наиболее эффективной методикой внутриартериальной терапии у больных с нерезектабельным РПЖ: медиана составила 15,6 мес против 11,7 мес и 10,8 мес при ХИ и ХЭ. При комбинированной химиотерапии лечение начинали с ХЭ, а в последующем продолжали по методике ХИ. Это происходило из-за прогрессирования сосудистой инвазии и невозможности последующей катетеризации ГДА. Следует

отметить, что хорошие результаты были получены в группе, где число циклов химиотерапии было равно или больше трех. Мы связываем эти данные с течением основного заболевания: прогрессирование развивалось только в первичной опухоли без отдаленного метастазирования, что увеличивало сроки продолжительности жизни.

Одномоментное проведение ХЭ с ХИ мы выполняли у больных с IV стадией заболевания. В первую очередь пролонгированный эффект эмболизации был направлен на лечение метастатического поражения печени, а ХИ в ЧС дополняла местное воздействие на первичную опухоль и область регионарных лимфоузлов. Результаты РХТ у пациентов с метастатическим раком оказались примерно одинаковыми, как при использовании одной ХИ, так и при комбинации ХЭ с ХИ: СПЖ и медиана составили 10,1 и 8,3 мес, против 10,9 и 7,5 мес. Эти данные не отличаются от результатов современных схем системной химиотерапии, однако токсичность лечения при внутриаартериальном введении была меньше. Обобщая данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что РХТ не следует применять рутинно для лечения метастатического РПЖ (Таразов П.Г., 2003; Davis J.L. et al., 2012; Liu F., et al., 2012). Решение об использовании ХИ и ХЭ у этих больных следует принимать с учетом возможности назначения СХТ, а в некоторых случаях – остановиться на поддерживающей терапии.

Известно, что возможность проведения ЛТ ограничивают жесткие гематологические критерии отбора пациентов. Недостаточная эффективность этого вида лечения связана также с развитием осложнений, в первую очередь повреждающим воздействием на соседние органы. Однако появление современных методик, таких как конформная, модулированная по интенсивности и контролируемая по изображению ЛТ (IMRT, IGRT), позволило подводить высокие туморицидные дозы на область опухоли и снижать токсичность лечения. По данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов выше, чем при использовании только одного из этих методов (Коханенко Н.Ю. и др., 2001; Yokoyama Y. et al., 2009).

В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания РХТ с облучением (Liu X. et al., 1999; Tanaka T. et al., 2007; Tanaka T. et al., 2011). Все эти исследования представлены из Японии и Китая, причем мы смогли обнаружить только две полные статьи на английском языке, а остальные представлены рефератами.

Т. Tanaka с соавт. (2007) провели химиолучевую терапию у 20 больных. Перед началом комбинированного лечения авторы выполняли КТ, совмещенную с прямой ангиографией, для оценки сосудистой анатомии и выявления внеорганного распространения опухоли. По результатам КТ-ангиографии, катетер устанавливали таким образом, чтобы осуществлять ХИ в сосуды опухоли ПЖ (при необходимости выполняли перераспределительную эмболизацию нецелевых артерий) и в печеночную артерию. Катетер соединяли с подкожно имплантированным портом. Внутривенно вводили 5-фторурацил в дозе $333 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ непрерывно в течение 5 сут/нед на протяжении 5 нед. Одновременно с ХИ проводили ЛТ на линейном ускорителе с энергией фотонного излучения 10 МэВ (Linear Accelerator ML 20МэВ, Mitsubishi) с применением 3-4 полей облучения до СОД 50 Гр, подводимой за 25 фракций в течение 5 нед. Клинический объем облучения включал опухоль ПЖ с запасом 0,5-1,0 см, панкреатодуоденальные и чревные лимфатические узлы. При метастатическом поражении парааортальных лимфатических узлов их также включали в поле облучения. После завершения артериальной ХИ систему «порт-катетер» удаляли. Через 1 мес после завершения комбинированного лечения проводили поддерживающую системную химиотерапию гемцитабином $0,7-1,0 \text{ г/м}^2$ (внутривенная инфузия 30 мин) на 1-е, 8-е и 15-е сут с 4-недельными интервалами до прогрессирования заболевания. Из 20 пациентов, включённых в исследование, 19 (95%) получили полный цикл комбинированной химиолучевой терапии. Частичный ответ был получен у 14 больных (70%). Уровень онкомаркера СА 19-9 снизился более чем на 50% у 16 из 18 пациентов (80%). 1- и 3-летняя выживаемость составила 40% и 17% соответственно при СПЖ 11 мес. Негематологическая токсичность III степени и выше наблюдалась у 11 пациентов

(55%), но угрожающих жизни токсических эффектов или осложнений не было. Авторы сделали вывод, что артериальная инфузия с одновременной ЛТ является относительно безопасным способом лечения больных нерезектабельным РПЖ с обнадеживающими показателями выживаемости.

В другом исследовании эти же авторы (Tanaka T. et al., 2011) приводят два наблюдения с использованием новой методики артериальной инфузии во время комбинированного лечения. ХИ проводили через артериальный катетер, соединённый с подкожным портом. В первом наблюдении внутриаrтериально вводили 1 г/м^2 5-фторурацила за 5 час, одновременно с внутривенным введением 1 г/м^2 гемцитабина за 30 мин на 1-е, 8-е и 15-е сут (цикл лечения составлял 28 сут). После 6 циклов провели конформную ЛТ до СОД=54 Гр за 18 фракций (3,6 нед). Затем была поддерживающая системная химиотерапия с гемцитабином, который через 21 мес заменили на паклитаксел. Продолжительность жизни составила 42 мес. Во втором наблюдении проведено 5 внутриаrтериальных и системных циклов химиотерапии, а затем облучение до 50 Гр за 25 фракций (5 нед) одновременно с внутривенной инфузией гемцитабина. Прогрессирование заболевания отмечено через 20 мес, назначена пероральная химиотерапия (тегафур). Больной умер через 38 мес от начала лечения.

Еще одна статья (Liu X. et al., 1999) представлена в поисковике PubMed также только в виде реферата на английском языке. Противоопухолевую терапию авторы проводили у 22 больных с местнораспространенным РПЖ в виде комбинации артериальной ХИ с ЛТ. Контрольная группа из 28 человек получала только облучение. В обеих группах была подведена СОД в 50-60 Гр за 5-6 нед, РОД=1,8-2,0 Гр 5 р/нед. ХИ осуществляли 1 р/4 нед с использованием 1 г 5-фторурацила, 10 мг митомицина С, 60 мг цисплатина (в среднем 2,3 цикла на больного). Ответ на лечение и 1-2-3-летняя выживаемость была выше в группе с комбинированной терапией: 68% против 36% и 75-37-25% против 51-23-9%, соответственно. Авторы пришли к заключению, что химиолучевая терапия с внутриаrтериальным введением цитостатиков является методом выбора в лечении больных местнораспространенным РПЖ.

Мы провели комбинированное химиолучевое лечение у 38 больных с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов. К настоящему времени это самый большой материал в мире. Нам удалось установить, что сочетание ЛТ с радиомодификацией ХИ гемцитабином в ЧС сопровождалось токсичностью не более I-II степени. Не было осложнений, в первую очередь гематологических, потребовавших прекращения облучения. Мы считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает возможностью регулировать объем области ионизирующего излучения и, соответственно, минимальным воздействием на соседние органы и ткани. Небольшое число побочных реакций мы также связываем с применением РОД= 3 Гр, что позволяет усилить противоопухолевой эффект и сократить число фракций облучения с 30 до 17. Сравнительный анализ купирования болевого синдрома в разных группах РХТ показал, что наиболее выраженный и длительный результат был достигнут именно при комбинированном химиолучевом лечении: снижение интенсивности боли наступало в среднем на 5 сут и сохранялось в течение 6 мес.

По мере накопления опыта специфического лечения больных после купирования механической желтухи, противопоказания к применению облучения и химиотерапии сужаются (Патютко Ю.И. и др., 2011; Strasberg S.M. et al., 2014; Takasawa O. et al., 2006). Так, получены клинические доказательства того, что внутриартериальная РХТ может быть проведена без осложнений после коррекции гипербилирубинемии (Гранов А.М. и др., 1988; Козлов А.В., 2005; Тибилов А.М., Байматов М.С., 2008; Mambrini A. et al., 2006). В нашем исследовании впервые на большом материале показана безопасность выполнения ХИ и ХЭ у больных РПЖ после купирования механической желтухи с помощью минимально инвазивных методов. Число осложнений химиотерапии было аналогичным группам с эндоваскулярным лечением без предыдущих вмешательств на желчных протоках. На основании полученных данных было установлено, что результаты проводимого лечения напрямую зависели от сроков восстановления пациентов после выполнения холангиодренирования. СПЖ и общая медиана у больных

с механической желтухой были меньше на время, затраченное для нормализации показателей билирубина по сравнению с общей группой.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность и безопасность методов интервенционной радиологии у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Наилучшие результаты были достигнуты при комбинации РХТ с ЛТ. Использование новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация цифровой ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией позволяет максимально точно оценить сосудистую инвазию при определении границ резектабельности рака поджелудочной железы: в выявлении поражения магистральных артерий и вен чувствительность составляет 95,0% и 100,0%; специфичность 99,4% и 99,3% соответственно.
2. Селективная масляная химиоэмболизация опухолевых сосудов поджелудочной железы технически осуществима в 91,3% случаев. Химиоинфузия в чревный ствол является оптимальным методом регионарной химиотерапии при злокачественном поражении тела и хвоста поджелудочной железы, когда имеется множество мелких питающих артерий, недоступных катетеризации.
3. Масляная химиоэмболизация и химиоинфузия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы способствует клиническому улучшению в виде уменьшения болевого синдрома или снижение дозы обезболивающих препаратов у 89,8% и 95,8%, повышение массы тела у 71,2% и 78,4%; после химиоэмболизации симптоматический эффект более длительный: 23 против 18 сут.
4. Регионарная химиотерапия характеризуется отсутствием летальности и низким числом осложнений, требующих дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации: токсические осложнения III степени по СТС NCIC развились у 2,8%; I-II степени купировались в первые сутки после процедуры.
5. У больных нерезектабельным раком поджелудочной железы установлено, что частичный ответ на лечение при химиоинфузии был значительно ниже по сравнению с химиолучевой терапией и сочетанием химиоэмболизации и химиоинфузии, но одинаковый с химиоэмболизацией в виде монотерапии. Частота прогрессирования после химиоэмболизации была равнозначной

с химиоинфузией и комбинацией двух методов, но значительно выше, чем при химиолучевом лечении. У больных с IV стадией стабилизация и прогрессирование были одинаковыми при химиоинфузии и сочетании двух методик.

6. Наилучшие отдаленные результаты регионарной химиотерапии при нерезектабельном раке поджелудочной железы получены при сочетании химиоэмболизации с химиоинфузией по сравнению с химиоинфузией или химиоэмболизацией в виде монотерапии: медиана выживаемости составляет 15,6 мес против 11,7 мес и 10,8 мес, соответственно. В то же время при наличии метастазов в печень медиана выживаемости была одинаковой как при сочетании двух методик, так и в группе химиоинфузии: 7,5 мес и 8,3 мес.
7. Комбинация химиоинфузии в чревный ствол с конформной лучевой терапией является безопасным и эффективным методом лечения больных нерезектабельным раком поджелудочной железы, позволяя достичь выраженного длительного обезболивающего эффекта (симптоматическое улучшение достигнуто у 76,3% в течение $5,6 \pm 0,4$ мес) при средней продолжительности жизни 15,4 мес и токсическими осложнениями не выше II степени по СТС NCIC.
8. Минимально инвазивные методы (наружно-внутреннее холангиодренирование или стентирование нитиноловыми эндопротезами) быстрее купируют механическую желтуху у больных нерезектабельным и метастатическим раком поджелудочной железы по сравнению с наложением хирургических обходных анастомозов: восстановительный период составляет $66,8 \pm 0,6$ сут против $160,2 \pm 0,9$ сут, соответственно ($p < 0,001$).
9. После холангиодренирования и купирования желтухи выраженность токсических осложнений регионарной химиотерапии не отличается от таковых у больных без гипербилирубинемии (осложнения III степени по СТС NCIC отмечены у 2,8%); однако средняя продолжительность жизни больных меньше по сравнению с пациентами без желтухи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинацию цифровой ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией следует выполнять при погранично резектабельном раке поджелудочной железы.
2. Учитывая высокую вероятность нетипичного варианта гепатопанкреатобилиарной зоны, целесообразно выполнять прямую ангиографию в дополнении к компьютерной томографии перед планируемой радикальной операцией.
3. Выполнение химиоэмболизации гастродуоденальной артерии, питающей опухоль головки поджелудочной железы, технически осуществимо в 84,6% случаев стандартными катетерами, при этом использование микрокатетерной техники требуется лишь у 6,7% пациентов. У остальных 8,7% возможна только катетеризация чревного ствола.
4. Для стойкого купирования болевого синдрома с помощью регионарной химиотерапии при поражении головки поджелудочной железы следует использовать масляную химиоэмболизацию гастродуоденальной артерии.
5. Конформную ЛТ в комбинации с химиоинфузией следует выполнять у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы и максимально выраженным болевым синдромом.
6. Для сокращения времени купирования желтухи целесообразно выполнять минимально инвазивные методы: наружно-внутреннее холангиодренирование или стентирование нитиноловыми эндопротезами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян, Р.Г. Чрескожные миниинвазивные вмешательства при стриктурах билиодигестивных и билиобилиарных анастомозов / Р.Г. Аванесян [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 55-63.
2. Алекян, Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная хирургия : нац. рук. : в 4 т. / под общ. ред. Б.Г. Алеяна. – М. : Литтерра, 2017. – 1-4 т.
3. Алентьев, С.А. Применение регионарной химиотерапии у больных с опухолевой механической желтухой / С.А. Алентьев, Б.Н. Котив, М.В. Лазуткин // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 203-204.
4. Алентьев, С.А. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больных с метастазами колоректального рака в печени / С.А. Алентьев [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 17-26.
5. Алентьев, С.А. Эндоваскулярные и эндобилиарные вмешательства в гепатобилиарной хирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17 / Алентьев Сергей Александрович; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2010. – 41 с.
6. Андреев, А.А. Локальный гемостаз при эндоваскулярных вмешательствах / А.А. Андреев [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 382-390.
7. Араблинский, А.В. Диагностика опухолей поджелудочной железы при помощи компьютерной и магнитно-резонансной томографии / А.В. Араблинский // *Мед. алфавит.* – 2013. – Т. 3-4, № 23. – С. 38-42.
8. Багненко, С.Ф. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко [и др.] // *Вестн. хирургии.* – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 86-92.

9. Базин, И.С. Лекарственная терапия в современном лечении рака поджелудочной железы / И.С. Базин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 24. – С. 30-34.
10. Базин, И.С. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И.С. Базин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 21, № 4 (S 1). – С. 68-74.
11. Балахнин, П.В. Значение вариантов в артериальной анатомии печени для выполнения интервенционно-радиологических вмешательств : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Балахнин Павел Васильевич; Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий – СПб., 2012. – 21 с.
12. Балахнин, П.В. Классификация вариантов артериального кровоснабжения печени для рентгенэндоваскулярных вмешательств: анализ результатов 3 756 ангиографий / П.В. Балахнин, П.Г. Таразов // Анналы хирург. гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 24-41.
13. Балахнин, П.В. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты / П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов // Практик. онкология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 129-153.
14. Барванян, Г.М. Паллиативные желчеотводящие вмешательства при раке поджелудочной железы и периампулярной зоны / Г.М. Барванян [и др.] // Вестн. нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 37-41.
15. Бондарь, Г.В. Непосредственные результаты регионарной химиотерапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы / Г.В. Бондарь [и др.] // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 321-323.
16. Борисов, А.Е. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи / А.Е. Борисов, Н.А. Борисова, В.С. Верховский. – СПб.: Эскулап, 1997. – 152 с.
17. Бунин, В.А. Объективизация выбора малоинвазивных дренирующих вмешательств у больных с механической желтухой опухолевого генеза :

- автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Бунин Владимир Александрович; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2011. – 20 с.
18. Василенко, О.Ю. Современные методы диагностики и лечения синдрома механической желтухи / О.Ю. Василенко [и др.] // Кремлевская медицина. Клин. вестн. – 2015. – № 3. – С. 34-39.
 19. Ветшева, Н.Н. Инструментальная диагностика солидных опухолей поджелудочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Ветшева Наталья Николаевна; Рос. науч. центр хир. им. акад. Б.В. Петровского РАМН. – М., 2017. – 37 с.
 20. Виршке, Э.Р. Рентгеноэндоваскулярные технологии в лечении больных со злокачественными опухолями печени и поджелудочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14, 14.00.19 / Виршке Эдуард Рейнгольдович; Рос. онкол. науч. центр им. Н. Н. Блохина. – М., 2009. – 42 с.
 21. Волков, Н.М. История иммунотерапии рака / Н.М. Волков, В.М. Моисеенко // Практик. онкология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 53-61.
 22. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э.И. Гальперин // Анналы хирург. гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 26-34.
 23. Гальперин, Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 8. – С. 33-40.
 24. Гершанович, М.Л. Осложнения противоопухолевой терапии / под общ. ред. М.Л. Гершановича, М.А. Бланка. – СПб.: Роза ветров, 2013. – 376 с.
 25. Гранов, А.М. Значение сосудистых реконструкций в онкологической практике у больных с выраженной сопутствующей патологией / А.М. Гранов [и др.] // Онкохирургия. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 4-9.
 26. Гранов, А.М. Интервенционная радиология в онкологии / под общ. ред. А.М. Гранова, М.И. Давыдова. – СПб.: Фолиант, 2013. – 560 с.

27. Гранов, А.М. Оперативные вмешательства на сосудах в онкологической практике / А.М. Гранов [и др.] // Мед. академический журн. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 70-74.
28. Гранов, А.М. Эмболизация печеночной артерии при лечении злокачественных опухолей печени, сопровождающихся желтухой / А.М. Гранов, П.Г. Таразов, В.К. Рыжков // Вестн. хирургии. – 1988. – № 7. – С. 36-39.
29. Гранов, Д.А. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы / Д.А. Гранов, А.В. Павловский, П.Г. Таразов // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 579-584.
30. Гранов, Д.А. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы / Д.А. Гранов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 54-59.
31. Гуло, А.С. Роль внутриартериальной химиотерапии гемцитабином при радикальном хирургическом лечении пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17, 14.01.13 / Гуло Алексей Сергеевич; Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – СПб., 2013. – 26 с.
32. Гурмиков, Б.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы : обзор литературы / Б.Н. Гурмиков, М.С. Болоков, Н.Л. Гурмикова // Кубанский науч. мед. вестн. – 2017. – № 2. – С. 142-147.
33. Деньгина, Н.В. Стереотаксическая лучевая терапия и локальная гипертермия в лечении опухолей различных локализаций / Н.В. Деньгина, Е.Я. Мозерова // Практик. онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 162-173.
34. Долгушин, Б.И. Интервенционная радиология в онкологии: история развития и современное состояние проблемы / Б.И. Долгушин // Практик. онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 119-130.

35. Долгушин, Б.И. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреато-дуоденальной зоны / Б.И. Долгушин [и др.] // *Практ. онкология.* – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 77-84.
36. Долгушин, Б.И. Чрескожная чреспеченочная пункционная холангиостомия: систематизация представлений / Б.И. Долгушин, А.В. Кукушкин, А.А. Хачатуров // *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 31-60.
37. Долгушин, Б.И. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / под общ. ред. Б.И. Долгушина. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 224 с.
38. Дронов, А.И. Криоабляционные технологии в комплексном лечении пациентов со злокачественной опухолью поджелудочной железы / А.И. Дронов [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа.* – 2017. – № 3. – С. 411-422.
39. Ившин, В.Г. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой (оснащение и техника выполнения) / В.Г. Ившин, О.Д. Лукичев. – Тула: Гриф и К, 2003. – 182 с.
40. Ившин, В.Г. Сравнительная характеристика различных методик чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных механической желтухой / В.Г. Ившин [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 14-18.
41. Ившин, В.Г. Чрескожные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.27 / Ившин Владислав Геннадьевич; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 2001. – 20 с.
42. Ионкин, Д.А. Технические особенности и результаты применения криодеструкции при раке поджелудочной железы / Д.А. Ионкин [и др.] // *Клин. практика.* – 2016. – № 3. – С. 24-35.
43. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой; Моск. науч.-исслед.

- онколог. ин-т им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ Нац. мед. исслед. радиол. центр МЗ РФ. – М., 2016. – 236 с.
44. Карев, А.В. Металлические эндопротезы в лечении доброкачественных стриктур билиарного тракта / А.В. Карев [и др.] // Вестн. рентгенологии. – 2004. – № 4. – С. 30-32.
 45. Каримов, Ш.И. Выбор хирургического лечения больных с периампулярными опухолями, осложненными механической желтухой / Ш.И. Каримов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 61-68.
 46. Каримов, Ш.И. Лечение осложнений чреспеченочных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе, обусловленной периампулярными опухолями / Ш.И. Каримов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 68-74.
 47. Каримов, Ш.И. Регионарная химиотерапия в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы / Ш.И. Каримов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 105-109.
 48. Кармазановский, Г.Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: протоколы лучевых исследований, дифференциальная диагностика (лекция, ч. 1) / Г. Г. Кармазановский // Мед. визуализация. – 2016. – № 4. – С. 54-63.
 49. Кармазановский, Г.Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: стадирование и резектабельность, критерии оценки прогрессирования опухолевого процесса после хирургического лечения (лекция, ч. 2) / Г.Г. Кармазановский // Мед. визуализация. – 2016. – № 5. – С. 43-49.
 50. Карпов, О.Э. Ультразвуковая абляция (HIFU) в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы / О.Э. Карпов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 17-23.
 51. Кит, О.И. Антеградные операции желчеотведения при механической желтухе / О.И. Кит [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 89-93.
 52. Козлов, А.В. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с механической желтухой опухолевой этиологии : автореф. дис. ... канд. мед.

- наук: 14.00.19 / Козлов Алексей Владимирович; Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. ин-т. – СПб., 2005. – 21 с.
53. Козлов, А.В. Способ лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы: пат. 2528881 Рос. Федерация: МПК 7 А61К31/198, А61К31/282, А61Р35/00, А61N5/00 / Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Васильев Г.Л., Попов С.А.; заявитель и правообладатель Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – № 2013121081/15; заявл. 07.05.13; опубл. 20.09.14, Бюл. № 26.
54. Коков, Л.С. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи : руководство / под общ. ред. Л.С. Кокова, Н.Р. Черной, Ю.В. Кулезневой. – М.: Радиология-пресс, 2010. – 288 с.
55. Корытова, Л.И. Возможности коррекции тромбоцитопении при комбинированном химиолучевом лечении онкологических пациентов / Л.И. Корытова [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 466-469.
56. Корытова, Л.И. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении рака поджелудочной железы / Л.И. Корытова [и др.] // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2013. – № 4. – С. 49-53.
57. Котельников, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы / А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, А.А. Трякин; Общерос. союз общ. объединений, Ассоц. онкологов России. – М., 2014. – 44 с.
58. Котив, Б.Н. Дренирование желчных протоков под контролем УЗИ при механической желтухе у онкологических больных / Б.Н. Котив [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 148.
59. Коханенко, Н.Ю. Имеет ли значение вариант панкреатодуоденальной резекции при оценке функциональных результатов операций? / Н.Ю. Коханенко [и др.] // *Фундам. исследования.* – 2015. – № 1-3. – С. 537-541.
60. Коханенко, Н.Ю. Результаты лучевого, комбинированного и комплексного лечения рака поджелудочной железы / Н.Ю. Коханенко [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 343-347.

61. Кубышкин, В.А. Рекомендации по обследованию и лечению больных протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы / В.А. Кубышкин; Ассоц. гепатобилиарных хирургов стран СНГ. – М., 2014. – 44 с.
62. Кулезнева, Ю.В. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы / Ю.В. Кулезнева [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 35-43.
63. Кулезнева, Ю.В. Чрескожные вмешательства в абдоминальной хирургии / под ред. Ю.В. Кулезневой. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 192 с.
64. Макаров, Е.С. Современные возможности лучевого лечения рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Е.С. Макаров, М.И. Нечушкин. – Практик. онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 135-144.
65. Михайлов, И.В. Результаты хирургического лечения рака головки поджелудочной железы в зависимости от выполнения предварительного билиарного дренирования / И.В. Михайлов [и др.] // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 286-291.
66. Напалков, П.Н. Принципы хирургического лечения обтурационной желтухи / П.Н. Напалков, Н.Н. Артемьева // Вестн. хирургии. – 1973. – № 3. – С. 100-104.
67. Орлова, Р.В. Клинический случай эффективного использования комплексного лечения пациента с метастатическим раком поджелудочной железы / Р.В. Орлова [и др.] // Клин. больница. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 44-47.
68. Орлова, Р.В. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы / Р.В. Орлова [и др.] // Вопр. онкологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 244-251.
69. Павловский, А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке / А.В. Павловский // Практик. онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 108-114.
70. Павловский, А.В. Обоснование селективной артериальной рентгеноконтрастной масляной химиоэмболизации в лечении рака поджелудочной железы : Экспериментальное и клиническое исследования :

- автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14, 14.00.19 / Павловский Александр Васильевич; Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. ин-т. – СПб., 2006. – 32 с.
71. Павловский, А.В. Радикальное хирургическое лечение больной с местнораспространённой аденокарциномой крючковидного отростка головки поджелудочной железы, осложнённой ретроперитонеальной перфорацией двенадцатиперстной кишки / А.В. Павловский [и др.] // Вестн. хирургии. – 2015. – Т. 174, № 6. – С. 91-93.
72. Павловский, А.В. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы: пат. 2156137 Рос. Федерация: МПК 7 А61К38/31, А61М5/00 / Павловский А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А.; заявитель и правообладатель Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. ин-т. – № 99120658/14; заявл. 05.10.99; опубл. 20.09.00. Бюл. № 33.
73. Патютко, Ю.И. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложнённых механической желтухой / Ю.И. Патютко // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 25-32.
74. Патютко, Ю.И. Необратимая электропорация нерезектабельного местнораспространенного рака поджелудочной железы / Ю.И. Патютко [и др.] // Современ. онкология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 58-63.
75. Патютко, Ю.И. Резекция чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы у больных с выраженным болевым синдромом / Ю.И. Патютко [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 8-18.
76. Патютко, Ю.И. Современные подходы к лечению больных резектабельных протоковым раком поджелудочной железы / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Н.Е. Кудашкин // Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны : сб. тр. участников науч.-практ. конф. – СПб., 2015. – С. 94-95.
77. Патютко, Ю.И. Хирургия протокового рака поджелудочной железы / Ю.И. Патютко [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 18-30.

78. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2017. – 688 с.
79. Покатаев, И.А. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Современная онкология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 20-24.
80. Поликарпов, А.А. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы / А.А. Поликарпов [и др.] // Вестн. хирургии. – 2013. – Т. 122, № 4. – С. 40-43.
81. Поликарпов, А.А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Поликарпов Алексей Александрович; Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. ин-т. – СПб., 2006. – 26 с.
82. Попов, С.А. Возможности чрескожной трепан – биопсии в дифференциальной диагностике объемных образований поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Попов Сергей Александрович; Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – СПб., 2014. – 23 с.
83. Попов, С.А. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы / С.А. Попов, А.В. Павловский, А.И. Урбанский // Вестн. хирургии. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 84-88.
84. Попова, А.С. Комбинированные режимы химиотерапии при раке поджелудочной железы / А.С. Попова, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Мед. совет. – 2017. – № 6. – С. 62-70.
85. Ракина, Ю.Ю. Морфологические и экспрессионные особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы / Ю.Ю. Ракина [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 26-31.
86. Ратников, В.А. Лучевая диагностика билиарной гипертензии, обусловленной патологией дистального отдела билиарного тракта / В.А. Ратников //

- Современные классификации RADS и принципы построения заключения : рук. для врачей / под ред. Т.Н. Трофимовой. – СПб., 2018. – С. 125-173.
87. Ратников, В.А. Методика высокопольной магнитно-резонансной томографии печени, билиарного тракта и поджелудочной железы / В.А. Ратников, В.М. Черемисин // Мед. визуализация. – 2001. – № 4. – С. 126-133.
88. Ратников, В.А. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока / В.А. Ратников, С.К. Скульский // Мед. визуализация. – 2016. – № 4. – С. 64-75.
89. Розен, В.В. Выбор метода билиарной декомпрессии в комплексном лечении пациентов с синдромом механической желтухи : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Розен Владимир Владимирович; Морд. гос. ун-т им. Н.П. Огарева. – Саранск, 2015. – 21 с.
90. Рыжков, В.К. Ангиография в диагностике и лечении злокачественных опухолей печени / В.К. Рыжков, П.Г. Таразов, В.П. Земляной // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 1988. – № 1. – С. 117-120.
91. Седтикова, Г.Р. Гистогенез эпителиального и стромального компонентов протоковой аденокарциномы поджелудочной железы / Г.Р. Седтикова [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 78-81.
92. Степанов, С.О. Комплексная лучевая диагностика злокачественных опухолей поджелудочной железы / С.О. Степанов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 52-58.
93. Степанов, С.О. Применение ультразвукового контрастного препарата в диагностике опухолей поджелудочной железы. Пилотное исследование / С.О. Степанов, Л.А. Митина, Э.В. Прозорова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 163-164.
94. Тавобилов, М.М. Применение неoadьвантной регионарной химиотерапии у больных с раком головки поджелудочной железы / М.М. Тавобилов,

- Д.А. Каприн, А.В. Шабунин // Московский хирург. журн. – 2016. – № 4. – С. 65-70.
95. Таразов, П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций / П.Г. Таразов // Практик. онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 131-139.
96. Таразов, П.Г. Регионарная химиотерапия при раке поджелудочной железы / П.Г. Таразов // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 139-151.
97. Таразов, П.Г. Эмболизация печеночной артерии при нетипичных анатомических вариантах ее строения у больных злокачественными опухолями печени / П.Г. Таразов // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1990. – № 2. – С. 28-32.
98. Таразов, П.Г. Эндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больного раком поджелудочной железы / П.Г. Таразов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 105-109.
99. Тибилов, А.М. Регионарная химиотерапия в лечении неоперабельного рака поджелудочной железы / А.М. Тибилов, М.С. Байматов // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 111-114.
100. Тибилов, А.М. Рентгенохирургические методы лечения неоперабельного рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой / А.М. Тибилов, М.С. Байматов // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 3. – С. 71-74.
101. Тибилов, А.М. Чрескожные эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи, обусловленной раком проксимальных отделов желчных протоков / А.М. Тибилов [и др.] // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 71.
102. Ткачев, С.И. Возможности стереотаксической лучевой терапии при паллиативном лечении больных раком поджелудочной железы / С.И. Ткачев [и др.] // Вопр. онкологии. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 121-124.
103. Тлостанова, М.С. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук:

- 14.00.19 / Тлостанова Марина Сергеевна; Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. ин-т. – СПб., 2006. – 19 с.
104. Тлостанова, М.С. Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в лучевой диагностике объемных образований поджелудочной железы / М.С. Тлостанова [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 439-444.
105. Тулин, А.И. Эндоскопическое и чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков / А.И. Тулин. Н. Зеравс, К. Купчс // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 53-61.
106. Усова, Е.В. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография с одномоментной мультиспиральной компьютерно-томографической возвратной портографией в предоперационном стадировании местнораспространенного рака поджелудочной железы [Электронный ресурс] / Е.В. Усова [и др.] // *Рос. электронный журн. лучевой диагностики.* – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 107-115. – Режим доступа: <http://www.rejr.ru>.
107. Фомичева, Н.В. Диагностика и лечение при синдроме механической желтухи / Н.В. Фомичева [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2017. – № 4. – С. 27-33.
108. Ханевич, М.Д. Хирургическое лечение опухолей печени и поджелудочной железы с использованием криохирургической техники / под ред. М.Д. Ханевича. – СПб.: Аграф+, 2017. – 128 с.
109. Хачатуров, А.А. Актуальные вопросы чреспеченочного эндобилиарного стентирования при злокачественных блоках желчеотделения / А.А. Хачатуров [и др.] // *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 33-47.
110. Циммерман, Я.С. Рак поджелудочной железы: Terra incognita современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман // *Вестн. клуба панкреатологов.* – 2016. – № 3. – С. 8-16.

111. Чжао, А.В. Мониторинг иммунного статуса при криодеструкции злокачественных опухолей поджелудочной железы / А.В. Чжао [и др.] // Высокотехнологическая медицина. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 5-11.
112. Шабунин, А.В. Пути улучшения результатов панкреатодуоденальной резекции панкреатодуоденальной резекции у больных с опухолями периампулярной зоны / А.В. Шабунин [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 69-76.
113. Шевченко, Ю.Л. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 9-15.
114. Шима, В. Аденокарцинома поджелудочной железы: выявление, определение стадии и дифференциальная диагностика / В. Шима, К. Кауэлбллингер // Мед. визуализация. – 2015. – № 5. – С. 52-72.
115. Яковлев, В.Н. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиоэмболизации и химиоиммуноэмболизации в условиях многопрофильной больницы / В.Н. Яковлев [и др.] // Клин. медицина. – 2012. – № 12. – С. 65-69.
116. Яшина, Н.И. Компьютерно-томографическая оценка панкреатодуоденальной зоны и ее значение в диагностике хронического панкреатита и аденокарциномы головки поджелудочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Яшина Нина Ивановна; Рос. науч. центр рентгенорадиол. – М., 2011. – 36 с.
117. Aigner, K.R. Celiac axis infusion and microembolization for advanced stage III/IV pancreatic cancer – a phase II study on 265 cases / K.R. Aigner, S. Gailhofer // Anticancer Res. – 2005. – Vol. 25. – P. 4407-4412.
118. Aigner, K.R. Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study / K.R. Aigner, S. Gailhofer, S. Kopp // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45, N 22. – P. 1125-1129.

119. Akerberg, D. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas / D. Akerberg, D. Ansari, R. Andersson // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 28. – P. 6424-6433.
120. Almhanna, K. A phase II study of antibody-drug conjugate, TAK-264 (MLN0264) in previously treated patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma expressing guanylyl cyclase C / K. Almhanna [et al.] // *Invest. New Drugs.* – 2017. – Vol. 35, N 5. – P. 634-641.
121. Amanam, I. Targeted therapies for pancreatic cancer / I. Amanam, V. Chung // *Cancers.* – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. E36.
122. Andren-Sandberg, A. Prognostic factors in pancreatic cancer / A. Andren-Sandberg // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 4. – P. 9-12.
123. Ansari, D. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow / D. Ansari [et al.] // *Future Oncol.* – 2016. – Vol. 12, N 16. – P. 1929-1946.
124. Appleton, G.V. The value of angiography in the surgical management of pancreatic disease / G.V. Appleton [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1989. – Vol. 71, N 2. – P. 92-96.
125. Aroldi, F. Pancreatic cancer: new hopes after first line treatment / F. Aroldi [et al.] // *World. J. Gastrointest. Oncol.* – 2016. – Vol. 8, N 9. – P. 682-687.
126. Balaban, E.P. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary / E.P. Balaban, P.B. Mangu, N.S. Yee // *J. Oncol. Pract.* – 2017. – Vol. 13, N 4. – P. 265-269.
127. Banerjee, K. Emerging trends in the immunotherapy of pancreatic cancer / K. Banerjee [et al.] // *Cancer. Lett.* – 2018. – Vol. 417. – P. 35-46.
128. Banks, P.A. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Electronic resource] / P.A. Banks [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 102-111. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
129. Barletta, E. Second-line intra-arterial chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma / E. Barletta [et al.] // *Front. biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 782-787.

130. Bayar, S. Regional chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma / S. Bayar [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – Vol. 50. – P. 550-552.
131. Beger, H.C. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction and occurrence of liver metastasis / H.C. Beger [et al.] // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23, N 9. – P. 946-949.
132. Bipat, S. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma / S. Bipat [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – Vol. 29. – P. 438-445.
133. Boniol, M. Incretin-based therapies and the short-term risk of pancreatic cancer: results from two retrospective cohort studies / M. Boniol [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, N 2. – P. 286-292.
134. Bosman, F.T. WHO classification of tumors of the digestive system / F.T. Bosman [et al.]. – 4th ed. – Lyon: IARC Press, 2010. – 470 p.
135. Boulay, B.R. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy / B.R. Boulay, M. Parepally // *World. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 28. – P. 9345-9353.
136. Brunner, T.B. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma / T.B. Brunner, M. Scott-Brown // *Radiat. Oncol.* – 2010. – Vol. 8, N 5. – P. 64.
137. Buchs, N.C. Vascular invasion in pancreatic cancer: imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management / N.C. Buchs [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 7. – P. 818-831.
138. Burris, H.A. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial / H.A. Burris [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2403-2413.
139. Cameron, J.L. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies / J.L. Cameron, J. He // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – Vol. 220, N 4. – P. 530-536.
140. Cantore, M. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer / M. Cantore [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11, N 5. – P. 569-573.

141. Caparello, C. FOLFIRINOX and translational studies: towards personalized therapy in pancreatic cancer / C. Caparello [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 31. – P. 6987-7005.
142. Cartwright, T.H. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer / T.H. Cartwright [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 160-164.
143. Chauffert, B. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study / B. Chauffert [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19, N 9. – P. 1592-1599.
144. Chen, H. Target hepatic artery regional chemotherapy and bevacizumab perfusion in liver metastatic colorectal cancer after failure of first-line or second-line systemic chemotherapy / H. Chen [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 118-126.
145. Chen, Y.G. Impact of comorbidity and age on determinants therapeutic strategies in advanced pancreatic head cancer patients with obstructive jaundices / Y.G. Chen [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 94, N 31. – P. e1298.
146. Chua, T.C. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review / T.C. Chua, A. Saxena // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 14, N 9. – P. 1442-1452.
147. Cid-Arregui, A. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma / A. Cid-Arregui, V. Juarez // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 9297-9316.
148. Conroy, T. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer / T. Conroy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 19. – P. 1817-1825.
149. Cooperman, A.M. Prevention and early detection of pancreatic cancer / A.M. Cooperman [et al.] // *Surg. Clin. North. Am.* – 2018. – Vol. 98, N 1. – P. 1-12.

150. Covey, A.M. Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients / A.M. Covey [et al.] // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224, N 2. – P. 542-547.
151. Cunningham, D. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer / D. Cunningham [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5513-5518.
152. Davis, J.L. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: the role of regional chemotherapy / J.L. Davis [et al.] // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41, N 5. – P. 678-684.
153. Dohopolski, M.J. Stereotactic body radiotherapy for locally-advanced unresectable pancreatic cancer – patterns of care and overall survival / M.J. Dohopolski [et al.] // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2017. – Vol. 8, N 5. – P. 766-777.
154. Dooley, W.C. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? / W.C. Dooley [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 211, N 6. – P. 649-654.
155. Dusch, N. Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience / N. Dusch [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Vol. 18, N 4. – P. 674-681.
156. Egorov, V.I. Computed tomography-based diagnostics might be insufficient in the determination of pancreatic cancer unresectability / V.I. Egorov [et al.] // *World. J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 83-96.
157. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 45, N 2. – P. 228-247.
158. Eriksen, R. Dynamic contrast-enhanced CT in patients with pancreatic cancer / R. Eriksen [et al.] // *Diagnostics*. – 2016. – Vol. 6, N 3. – 15 p.
159. Filippiadis, D.K. CIRSE quality assurance document and standards for classification of complications: the CIRSE classification system / D.K. Filippiadis [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2017. – Vol. 40, N 8. – P. 1141-1146.
160. Fiorentini, G. Intra-aortic stop-flow infusion (IASFI) with hypoxic abdominal perfusion (HAP) in UICC stage III/IV pancreatic carcinoma (PC): report of a phase

- II study / G. Fiorentini [et al.] // *Regional Cancer Treatment*. – 1996. – N 9. – P. 88-91.
161. Fokas, E. Pancreatic ductal adenocarcinoma: from genetics to biology to radiobiology to oncoimmunology and all the way back to the clinic / E. Fokas [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – Vol. 1855, N 1. – P. 61-82.
162. Foster, B.R. Revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a pictorial essay / B.R. Foster [et al.] // *Radiographics*. – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 675-687.
163. Garces-Descovich, A. Applicability of current NCCN Guidelines for pancreatic adenocarcinoma resectability: analysis and pitfalls / A. Garces-Descovich [et al.] // *Abdom. Radiol.* – 2018. – Vol. 43, N 2. – P. 314-322.
164. Ghaneh, P. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18 fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer / P. Ghaneh [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2018. – Vol. 22, N 7. – P. 131-148.
165. Giorgio, P.D. Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction / P.D. Giorgio, L.D. Luca // *World. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, N 8. – P. 1212-1214.
166. Gouma, D.J. Stent versus surgery / D.J. Gouma // *HPB*. – 2007. – Vol. 9, N 6. – P. 408-413.
167. Guadagni, S. Hypoxic abdominal stop-flow perfusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a phase II evaluation/trial / S. Guadagni [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33, N 1. – P. 72-78.
168. Hackeng, W.M. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms / W.M. Hackeng [et al.] // *Diagn. Pathol.* – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 47-50.
169. Hackert, T. Current state of vascular resections in pancreatic cancer surgery / T. Hackert, L. Schneider, M.W. Büchler // *Gastroenterol. Res. Prac.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 120207.

170. Han, G.H. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma / G.H. Han [et al.] // *Chin. J. Dig. Dis.* – 2006. – Vol. 7. – P. 45-48.
171. Hanks, G.W. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations / G.W. Hanks [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 84, N 5. – P. 587-593.
172. Hartwig, W. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer / W. Hartwig [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2016. – Vol. 103, N 12. – P. 1683-1694.
173. Hatzidakis, A.A. Nitinol stents for palliative treatment of malignant obstructive jaundice: should we stent the sphincter of Oddi in every case? / A.A. Hatzidakis [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2001. – Vol. 24, N 3. – P. 245-248.
174. Hawker, G.A. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G.A. Hawker [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63, N 11. – P. 240-252.
175. He, J. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? / J. He [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 9. – P. 2255-2266.
176. Herman, J.M. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma / J.M. Herman [et al.] // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121, N 7. – P. 1128-1137.
177. Higuera, O. Management of pancreatic cancer in the elderly / O. Higuera [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 2. – P. 764-775.
178. Homma, H. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via

- superselective embolization / H. Homma [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89, N 2. – P. 303-313.
179. Hong, S.K. Comparison of clinical outcome and cost-effectiveness after various preoperative biliary drainage methods in periampullary cancer with obstructive jaundice / S.K. Hong [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 356-362.
180. Hong, S.M. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases / S.M. Hong [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 235-241.
181. Hsueh, C.-T. Nanovectors for anti-cancer drug delivery in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma / C.-T. Hsueh, J.H. Selim, J.Y. Tsai // *World. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 31. – P. 7080-7090.
182. Huguet, F. Radiation therapy of pancreatic cancer [article in French] / F. Huguet, F. Mornex, A. Orthuon // *Cancer Radiother.* – 2016. – Vol. 20. – P. 169-173.
183. Ierardi, A.M. Percutaneous ablation therapies of inoperable pancreatic cancer: a systematic review / A.M. Ierardi [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28, N 4. – P. 431-439.
184. Igayama, H. Biliary self-expandable metallic stent for unresectable malignant distant biliary obstruction; which is better: covered or uncovered? / H. Igayama [et al.] // *Digestive Endoscopy.* – 2013. – Vol. 25, N 2. – P. 71-74.
185. Ikeda, O. Comparison of intrahepatic and pancreatic perfusion on fusion images using a combined SPECT/CT system and assessment of efficacy of combined continuous arterial infusion and systemic chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma / O. Ikeda [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2007. – Vol. 30, N 5. – P. 912-921.
186. Ilic, M. Epidemiology of pancreatic cancer / M. Ilic, I. Ilic // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 44. – P. 9694-9705.

187. Insulander, J. Prognosis following surgical bypass compared with laparotomy alone in unresectable pancreatic adenocarcinoma / J. Insulander [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2016. – Vol. 103, N 9. – P. 1200-1208.
188. Isaji, S. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017 / S. Isaji [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 2-11.
189. Isayama, H. A prospective randomised study of «covered» versus «uncovered» diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction / H. Isayama [et al.] // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, N 5. – P. 729-734.
190. Ishii, K. Endoscopic removal and trimming of distal self-expandable metallic biliary stents / K. Ishii [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2652-2657.
191. Ishikawa, T. Is it relevant that intra-arterial chemotherapy may be effective for advanced pancreatic cancer? / T. Ishikawa // *World. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 32. – P. 4306-4309.
192. Ito, K. Reintervention for occluded biliary metal stent for patients with malignant distal biliary structure / K. Ito [et al.] // *Digestive Endoscopy.* – 2013. – Vol. 25, N 2. – P. 126-131.
193. Itoi, T. Current status and issues regarding biliary stenting in unresectable biliary obstruction / T. Itoi [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2013. – Vol. 25, N 2. – P. 63-70.
194. Jeurnink, S.M. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review / S.M. Jeurnink [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – N 7. – P. 18.
195. Ji, Z. Peripancreatic artery ligation and artery infusion chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma / Z. Ji [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2003. – Vol. 116, N 1. – P. 89-92.
196. Jin, Z. Assessing the resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma: comparison of dual-phase helical CT arterial portography with conventional angiography / Z. Jin, X. Li, L. Cai // *Chin. Med. Sci. J.* – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 40-45.

197. Jo, J.-H. Suprapapillary versus transpapillary stent placement for malignant biliary obstruction: which is better? / J.-H. Jo, B.-H. Park // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2015. – Vol. 26, N 4. – P. 573-582.
198. Kang, M.J. Surgical resection of pancreatic head cancer: what is the optimal extent of surgery? / M.J. Kang, J.Y. Jang, S.W. Kim // *Cancer Lett.* – 2016. – Vol. 382, N 2. – P. 259-265.
199. Karim, S. Uptake and effectiveness of FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer: a population-based study / S. Karim [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 30, N 1. – P. 16-21.
200. Kasuga, A. Positive relationship between subsequent chemotherapy and overall survival in pancreatic cancer: meta-analysis of postprogression survival for first-line chemotherapy / A. Kasuga, E. Hamamoto, A. Takeuchi // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 79, N 3. – P. 595-602.
201. Kasumova, G.G. The role of venous and arterial resection in pancreatic cancer surgery / G.G. Kasumova, W.C. Conway, J.F. Tseng // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, N 1. – P. 51-58.
202. Katz, M.H.G. Should fear of adverse events influence the decision to administer preoperative therapy to patients with pancreatic cancer? / M.H.G. Katz // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, N 3. – P. 588-590.
203. Kelly, C.M. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies / C.M. Kelly, A. Shahrokni // *J. Oncol.* – 2016. – Vol. 2016. – 13 p.
204. Kiba, T. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy / T. Kiba [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 41, N 48. – P. 1499-1503.
205. Kikuyama, M. New 14-mm diameter Niti-S biliary uncovered metal stent for unresectable distal biliary malignant obstruction / M. Kikuyama [et al.] // *World. J. Gastrointest. Endosc.* – 2018. – Vol. 10, N 1. – P. 16-22.

206. Kim, H.J. Incremental role of pancreatic magnetic resonance imaging after staging computed tomography to evaluate patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [Electronic resource] / H.J. Kim [et al.] // *Cancer. Res. Treat.* – 2018. – Available at: <https://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2017.404>.
207. Kim, H.O. Quality of survival in patients treated for malignant biliary obstruction caused by unresectable pancreatic head cancer: surgical versus non-surgical palliation / H.O. Kim [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2008. – Vol. 7, N 6. – P. 643-648.
208. Kim, P.T. Planned versus unplanned portal vein resections during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma / P.T. Kim [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100, N 10. – P. 1349-1356.
209. Klapdor, R. Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced/metastasized pancreatic cancer with a combination of mitomycin-C and gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers / R. Klapdor [et al.] // *Anticancer res.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2459-2469.
210. Kluger, M.D. Resection of locally advanced pancreatic cancer without regression of arterial encasement after modern-era neoadjuvant therapy / M.D. Kluger [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2018. – Vol. 22, N 2. – P. 235-241.
211. Kozak, G.M. Common hepatic artery abutment or encasement is an adverse prognostic factor in patients with borderline and unresectable pancreatic cancer / G.M. Kozak [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2018. – Vol. 22, N 2. – P. 288-294.
212. Krejs, G.J. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors / G.J. Krejs // *Dig. Dis.* – 2010. – Vol. 28, N 2. – P. 355-358.
213. Krska, Z. Pancreatic cancer diagnostics and treatment – current state / Z. Krska [et al.] // *Prague Med. Rep.* – 2015. – Vol. 116, N 4. – P. 253-267.
214. Kubota, K. Recent advances and limitations of surgical treatment for pancreatic cancer / K. Kubota // *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 10, N 5. – P. 225-228.
215. Laing, F.C. Choledocholithiasis and cystic duct obstruction: difficult ultrasonographic diagnosis / F.C. Laing, R.B. Jr. Jeffrey // *Radiology.* – 1983. – Vol. 146, N 2. – P. 475-479.

216. Le, N. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma/ N. Le [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 223-230.
217. Lee, D.H. Percutaneous placement of self-expandable metallic biliary stents in malignant extrahepatic strictures: indications of transpapillary and suprapapillary methods / D.H. Lee [et al.] // *Korean. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 1, N 2. – P. 65-72.
218. Lee, H.S. Systemic chemotherapy in advanced pancreatic cancer / H.S. Lee [et al.] // *Gut Liver.* – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 340-334.
219. Lee, J.K. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma / J.K. Lee [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 73, N 2. – P. 310-316.
220. Li, H. Pancreatic adenocarcinoma: signs of vascular invasion determined by multi-detector row CT / H. Li [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2006. – Vol. 79. – P. 880-887.
221. Li, M. Percutaneous transhepatic biliary metal stent for malignant hilar obstruction: results and predictive factor for efficacy in 159 patients from a single center / M. Li [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2015. – Vol. 38, N 3. – P. 709-721.
222. Link, K.H. Palliative and adjuvant regional chemotherapy in pancreatic cancer / K.H. Link [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 23, N 5. – P. 409-414.
223. Liu, F. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 7. – P. e40847.
224. Liu, G.F. Efficacy and toxicity of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: a network meta-analysis / G.F. Liu, G.J. Li, H. Zhao // *J. Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 119, N 1. – P. 511-523.
225. Liu, X. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer [article in Chinese] / X. Liu, J. Chen, W. Yao // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 1999. – Vol. 21, N 5. – P. 369-370.

226. Liu, X. Gemcitabine-based regional intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma / X. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, N 11. – P. e3098.
227. Lorenz, M. Isolated hypoxic perfusion with mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer / M. Lorenz [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 24, N 6. – P. 542-547.
228. Lorenz, M. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer – is it relevant? / M. Lorenz [et al.] // *Europ. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36, N 8. – P. 957-965.
229. Louvet, C. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial / C. Louvet [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 15. – P. 3509-3516.
230. Maemura, K. Gemcitabine and S-1 induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancers / K. Maemura [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37, N 1. – P. 233-237.
231. Mahipal, A. Management of borderline resectable pancreatic cancer / A. Mahipal [et al.] // *World. J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – Vol. 7, N 10. – P. 241-249.
232. Mambrini, A. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: result of a ten-year experience / A. Mambrini [et al.] // *In Vivo*. – 2006. – Vol. 20. – P. 751-756.
233. Marsh, R.W. Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions / R.W. Marsh [et al.] // *Cancer Med.* – 2015. – Vol. 4, N 6. – P. 853-863.
234. Maurer, C.A. Celiac axis infusion chemotherapy in advanced nonresectable pancreatic cancer / C.A. Maurer [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 1998. – Vol. 23, N 3. – P. 181-186.
235. Meyer, F. Results of regional chemotherapy using the aortic stop-flow technique in advanced pancreatic carcinoma / F. Meyer [et al.] // *Surg. today*. – 2006. – Vol. 36, N 2. – P. 155-161.

236. Milandri, C. Intra-arterial chemotherapy of advanced pancreatic cancer: A single center experience / C. Milandri [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – Vol. 54, N 80. – P. 2373-2377.
237. Mirkin, K.A. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base / K.A. Mirkin, C.S. Hollenbeak, J. Wong // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 34. – P. 96-102.
238. Moore, M.J. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group / M.J. Moore [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 22, N 31. – P. 1960-1966.
239. Muchmore, J.H. Regional chemotherapy: overview / J.H. Muchmore, H.J. Wanebo // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 17, N 4. – P. 709-730.
240. Muchmore, J.H. Regional chemotherapy with hemofiltration: a rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer / J.H. Muchmore [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol. 43, N 8. – P. 346-355.
241. Nakchbandi, W. Prospective study on warfarin and regional chemotherapy in patients with pancreatic carcinoma / W. Nakchbandi [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 17, N 3. – P. 285-290.
242. Neuzillet, C. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC) / C. Neuzillet [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2018. – Vol. 12, N 50. – P. 1257-1271.
243. Nishiofuku, H. Locally advanced pancreatic cancer successfully treated by arterial infusion chemotherapy combined with stereotactic radiotherapy: a case report / H. Nishiofuku [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2010. – Vol. 37, N 12. – P. 2315-2318.
244. Niu, H.-T. Risk factors for percutaneous transhepatic biliary drainage – related cholangitis in patients with malignant obstructive jaundice: a prospective study / H.-T. Niu [et al.] // *Clin. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 45, N 10. – P. 964-968.

245. Ohigashi, H. Evaluation of radiation therapy combined with intra-arterial infusion chemotherapy in patients with non-resectable pancreatic cancer / H. Ohigashi [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1992. – Vol. 19, N 10. – P. 1682-1684.
246. Ohigashi, H. Intra-arterial infusion chemotherapy with angiotensin II for locally advanced and nonresectable pancreatic adenocarcinoma: further evaluation and prognostic implications / H. Ohigashi [et al.] // *Ann. surg. oncol.* – 2003. – Vol. 10, N 8. – P. 927-934.
247. Okamoto, T. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis / T. Okamoto [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 63, N 6. – P. 792-796.
248. Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Electronic resource] / PDQ Adult Treatment Editorial Board // *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. – Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2018. – 20 p. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65957/>.
249. Payne, M. Biliary stenting in patients with pancreatic cancer: results from a population-based cohort study / M. Payne [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, N 1. – P. 80-86.
250. Pedrazzoli, S. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging / S. Pedrazzoli // *Cancer Treat. Rev.* – 2015. – Vol. 41, N 7. – P. 577-587.
251. Pettersson, N. Automatic patient positioning and gating window settings in respiratory-gated stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer using fluoroscopic imaging / N. Pettersson [et al.] // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – Vol. 19, N 2. – P. 74-82.
252. Philip, P.A. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? / P.A. Philip // *World. J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4066-4068.
253. Qian, X.-J. Treatment of malignant biliary obstruction by combined percutaneous transhepatic biliary drainage with local tumor treatment / X.-J. Qian [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 152 – P. 331-335.

254. Rahib, L. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States / L. Rahib [et al.] // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, N 11. – P. 2913-2921.
255. Rahn, S. Diabetes as risk factor for pancreatic cancer: Hyperglycemia promotes epithelial-mesenchymal-transition and stem cell properties in pancreatic ductal epithelial cells / S. Rahn [et al.] // *Cancer. Lett.* – 2018. – Vol. 415. – P. 129-150.
256. Rao, A.D. Multiplex proximity ligation assay to identify potential prognostic biomarkers for improved survival in locally advanced pancreatic cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy / A.D. Rao [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2018. – Vol. 100, N 2. – P. 486-489.
257. Reni, M. A randomized phase II trial of two different 4-drug combinations in advanced pancreatic adenocarcinoma: cisplatin, capecitabine, gemcitabine plus either epirubicin or docetaxel (PEXG or PDXG regimen) / M. Reni [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 69. – P. 115-123.
258. Rhim, A.D. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation / A.D. Rhim [et al.] // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, N 1-2. – P. 349-361.
259. Rong, D. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for differentiating metastatic and non-metastatic lymph nodes in pancreatic ductal adenocarcinoma / D. Rong [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28, N 7. – P. 2781-2789.
260. Ruarus, A. Locally advanced pancreatic cancer: a review of local ablative therapies / A. Ruarus [et al.] // *Cancers.* – 2018. – Vol. 10, N 1. – P. e16.
261. Sagami, R. Utility of endoscopic ultrasonography screening for small pancreatic cancer and proposal for a new scoring system for screening / R. Sagami [et al.] // *Pancreas.* – 2018. – Vol. 47, N 2. – P. 257-264.
262. Salinas, G.D. Pancreatic cancer management and treatment landscape awareness of gastroenterologists: results from us physician surveys conducted in 2013 and 2015 / G.D. Salinas [et al.] // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2018. – Vol. 49, N 1. – P. 41-49.

263. Sampaziotis, F. A retrospective study assessing fully covered metal stents as first-line treatment for malignant biliary strictures / F. Sampaziotis [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 27, N 11. – P. 1347-1353.
264. Sasada, T. Intra-arterial infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in advanced pancreatic cancer: a feasibility study / T. Sasada [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 31, N 1. – P. 71-78.
265. Schober, M. New advances in the treatment of metastatic pancreatic cancer / M. Schober [et al.] // *Digestion.* – 2015. – Vol. 92, N 3. – P. 175-184.
266. Seppanen, H. The results of pancreatic resections and long-term survival for pancreatic ductal adenocarcinoma: a single-institution experience / H. Seppanen [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2016. – Vol. 106, N 1. – P. 54-61.
267. Shaikh, T. Predictors of hematologic toxicity and chemotherapy dose intensity in patients undergoing chemoradiation for pancreatic cancer / T. Shaikh [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 41, N 1. – P. 59-64.
268. Shim, D.J. Percutaneous metallic stent placement for palliative management of malignant biliary hilar obstruction / D.J. Shim [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2018. – Vol. 19, N 4. – P. 597-605.
269. Shimizu, J. Patency of Vater's papilla and biliary tract infection after expandable metallic stenting in the cases of malignant biliary obstruction [article in Japanese] / J. Shimizu [et al.] // *J. Jpn. Biliary Assoc.* – 1999. – Vol. 13, N 1. – P. 32-38.
270. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2018 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, N 1. – P. 7-30.
271. Singh, S. Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma / S. Singh [et al.] // *Hepatobiliary. Pancreat. Dis. Int.* – 2008. – Vol. 3, N 7. – P. 308-312.
272. Singh, T. Improving survival of pancreatic cancer. What have we learnt? / T. Singh, A. Chaudhary // *Indian. J. Surg.* – 2015. – Vol. 77, N 5. – P. 436-445.
273. Sohal, D.P.S. Metastatic pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary / D.P.S. Sohal, P.B. Mangu, D. Laheru // *J. Oncol. Pract.* – 2017. – Vol. 13, N 4. – P. 261-264.

274. Sol, Y.L. Early infectious complications of percutaneous metallic stent insertion for malignant biliary obstructions / Y.L. Sol [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2010. – Vol. 194, N 2. – P. 261-265.
275. Spadi, R. Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: a review for clinicians / R. Spadi [et al.] // *World J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 10. – P. 27-43.
276. Squillaci, E. Vascular involvement in pancreatic neoplasm: a comparison between spiral CT and DSA / E. Squillaci [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48, N 3. – P. 449-458.
277. Stathis, A. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges / A. Stathis, M.J. Moore // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 7, N 3. – P. 163-172.
278. Strasberg, S.M. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas / S.M. Strasberg [et al.] // *HPB.* – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. 150-156.
279. Taieb, J. What treatment in 2017 for inoperable pancreatic cancers? / J. Taieb [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, N 7. – P. 1473-1483.
280. Tajima, H. Pilot study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for patients with postoperative liver metastases from pancreatic cancer / H. Tajima [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2011. – Vol. 2, N 2. – P. 265-269.
281. Takahashi, S. How to treat borderline resectable pancreatic cancer: current challenges and future directions / S. Takahashi // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48, N 3. – P. 205-213.
282. Takamori, H. 5-fluorouracil intra-arterial infusion combined with systemic gemcitabine for unresectable pancreatic cancer / H. Takamori [et al.] // *Pancreas.* – 2005. – Vol. 30, N 3. – P. 223-226.
283. Takasawa, O. Endoscopic biliary drainage for patients with unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice who are to undergo gemcitabine chemotherapy / O. Takasawa [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 45. – P. 7299-7303.

284. Tanaka, T. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: results from a pilot study / T. Tanaka [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol. 189, N 2. – P. 421-428.
285. Tanaka, T. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer / T. Tanaka [et al.] // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31, N 11. – P. 3909-3912.
286. Tarazov, P.G. Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma / P.G. Tarazov, A.V. Pavlovskij, D.A. Granov // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2001. – Vol. 24, N 6. – P. 424-426.
287. Taylor, M.C. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis / M.C. Taylor, R.S. McLeod, B. Langer // *Liver. Transpl.* – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 302-308.
288. Tchelebi, L. Stereotactic body radiation therapy in the management of upper GI malignancies / L. Tchelebi, N. Zaorsky, H. Mackley // *Biomedicines.* – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. e7.
289. Tempero, M.A. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines / M.A. Tempero [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2014. – Vol. 12, N 8. – P. 1083-1093.
290. Terashima, T. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: a region-wide analysis / T. Terashima [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48, N 11. – P. 966-973.
291. Tesfaye, A.A. The evolution into personalized therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: challenges and opportunities / A.A. Tesfaye [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2018. – Vol. 18, N 2. – P. 131-148.
292. Thibodeau, S. FOLFIRINOX chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of retrospective and phase II studies / S. Thibodeau, I.A. Voutsadakis // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7, N 1. – P. e7.
293. Tomizawa, Y. Combined interventional radiology followed by endoscopic therapy as a single procedure for patients with failed initial endoscopic biliary access / Y. Tomizawa [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59, N 2. – P. 451-458.

294. Torphy, R.J. Screening of patients at risk for familial pancreatic cancer: what is beneficial? / R.J. Torphy, R.D. Schulick // *Surg. Clin. North. Am.* – 2018. – Vol. 98, N 1. – P. 25-35.
295. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87-108.
296. Unal, A.E. Regional chemotherapy-induced cure for pancreatic head carcinoma / A.E. Unal [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol. 49, N 44. – P. 556-557.
297. Uwagawa, T. A phase I study of full-dose gemcitabine and regional arterial infusion of nafamostat mesilate for advanced pancreatic cancer / T. Uwagawa [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 239-243.
298. Van Ijken, M.G. Balloon catheter hypoxic abdominal perfusion with Mitomycin C and Melphalan for locally advanced pancreatic cancer: a phase I–II trial / M.G. Van Ijken [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 30, N 6. – P. 671-680.
299. Varadhachary, G.R. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy / G.R. Varadhachary [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, N 8. – P. 1035-1046.
300. Vogl, T.J. Microwave ablation of pancreatic tumors / T.J. Vogl [et al.] // *Minim. Invasive Ther. Allied. Technol.* – 2018. – Vol. 27, N 1. – P. 33-40.
301. Vogl, T.J. Transarterial chemoembolization in pancreatic adenocarcinoma with liver metastases: MR-based tumor response evaluation, apparent diffusion coefficient (ADC) patterns, and survival rates / T.J. Vogl [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 94-99.
302. Von Hoff, D.D. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine / D.D. Von Hoff, E. Thomas, F.P. Arena // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, N 18. – P. 1691-1703.
303. Wei, Q. Advances of stereotactic body radiotherapy in pancreatic cancer / Q. Wei [et al.] // *Chin. J. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 27, N 4. – P. 349-357.
304. Winther, S.B. S-1 (Teysuno) and gemcitabine in Caucasian patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma / S.B. Winther [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81, N 3. – P. 573-578.

305. Wu, J. Efficacy of percutaneous transhepatic cholangiodrainage (PTCD) in patients with unresectable pancreatic cancer / J. Wu [et al.] // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, N 3. – P. 2753-2757.
306. Wysocka, O. Adjuvant, neoadjuvant, and experimental regimens in overcoming pancreatic ductal adenocarcinoma / O. Wysocka, J. Kulbacka, J. Saczko // *Prz. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. 155-162.
307. Yamada, M. Microscopic venous invasion in pancreatic cancer / M. Yamada [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, N 4. – P. 1043-1051.
308. Yamao, K. Outcomes of endoscopic biliary drainage in pancreatic cancer patients with an indwelling gastroduodenal stent: a multicenter cohort study in west Japan / K. Yamao [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2018. – Vol. 88, N 1. – P. 66-75.
309. Yamazaki, H. Dummy run for a phase II multi-institute trial of chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer: inter-observer variance in contour delineation / H. Yamazaki [et al.] // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2965-2972.
310. Yang, S.-H. Perspectives on the combination of radiotherapy and targeted therapy with DNA repair inhibitors in the treatment of pancreatic cancer / S.-H. Yang [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 32. – P. 7275-7288.
311. Yao, J. The advances of Midkine with peripheral invasion in pancreatic cancer / J. Yao, W.Y. Li, S.G. Gao // *Am. J. Cancer. Res.* – 2015. – Vol. 5, N 9. – P. 2912-2917.
312. Ying, H. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma / H. Ying [et al.] // *Genes. Dev.* – 2016. – Vol. 30, N 4. – P. 355-385.
313. Yoon, D.M. Predictors of analgesic efficacy of neurolytic celiac plexus block in patients with unresectable pancreatic cancer: the importance of timing / D.M. Yoon [et al.] // *Support. Care Cancer.* – 2018. – Vol. 26, N 6. – P. 2023-2030.
314. Yu, J. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumor stages / J. Yu [et al.] // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, N 11. – P. 1783-1789.
315. Zarzavadjian Le Bian, A. Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status / A. Zarzavadjian Le Bian [et al.] // *Surg. Today.* – 2018. – Vol. 48, N 4. – P. 371-379.

316. Zhang, S.H. Efficacy of different chemotherapy regimens in treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: a network meta-analysis / S.H. Zhang [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2018. – Vol. 233, N 4. – P. 3352-3374.
317. Zhang, Y. Novel agents for pancreatic ductal adenocarcinoma: emerging therapeutics and future directions / Y. Zhang [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 14.
318. Zhang, Y. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, N 7. – P. 11683-11691.
319. Zhao, X. Precision design of nanomedicines to restore gemcitabine chemosensitivity for personalized pancreatic ductal adenocarcinoma treatment / X. Zhao [et al.] // *Biomaterials.* – 2018. – Vol. 158. – P. 44-55.
320. Zhong, J. Chemotherapy with or without definitive radiation therapy in inoperable pancreatic cancer / J. Zhong [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, N 4. – P. 1026-1033.
321. Zhou, Y. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis / Y. Zhou [et al.] // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36, N 4. – P. 884-891.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

*Патент на изобретение № 2528881***РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ****ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2528881

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО
НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Патентообладатель(ли): **ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ /ФГБУ "РНЦРХТ"
Минздрава России/ (RU)**

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № **2013121081**

Приоритет изобретения **07 мая 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **25 июля 2014 г.**

Срок действия патента истекает **07 мая 2033 г.**

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 528 881**⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61N 5/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013121081/15, 07.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.05.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.05.2013

(45) Опубликовано: 20.09.2014 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2436605 C1 20.12.2011. RU2234962 C2 27.08.2004. KR 20130025336 A 11.03.2013. ВАЖЕНИН А.В. и др. "Современные проблемы лучевого и лекарственного лечения рака поджелудочной железы (обзор литературы)". Сибирский онкологический журнал, 2006, N4(20), [найдено 14.03.2014], найдено из Интернет: oncology.tomsk.runii/journal/2006/4/information. KOMATSU H. (см. прод.)

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ"
Минздрава России, Черепановой Валентине
Павловне

(72) Автор(ы):

Козлов Алексей Владимирович (RU),
Таразов Павел Гадельгареевич (RU),
Корытова Луиза Ибрагомовна (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (RU),
Васильев Григорий Львович (RU),
Попов Сергей Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ /ФГБУ "РНЦРХТ"
Минздрава России/ (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и касается лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы. Для этого осуществляют артериальную химиоинфузию с использованием препаратов гемзар 1000 мг/м²/30 мин и элоксатин 50 мг/м²/120. Инфузию проводят циклами с интервалом между ними не менее 2-х мес. При этом от 1 до 4-х циклов артериальной химиоинфузии проводят до лучевой терапии и не позднее чем через 3 мес. в тех же режимах - после

лучевой терапии до прогрессирования заболевания. Лучевую терапию осуществляют конформно не ранее чем через 1 мес. после первых 1-4-х циклов артериальной химиоинфузии с разовой очаговой дозой 3 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 51 Гр. Такой режим химио- и лучевой терапии обеспечивает эффективное лечение при отсутствии гематологических и общетоксических осложнений и удовлетворительное качество жизни больных в процессе всего курса лечения. 2 пр.

RU 2 528 881 C 1

RU 2 528 881 C 1