

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.М. ГРАНОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

СТАЦЕНКО

Андрей Анатольевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ГОЛОВКИ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.17 – хирургия

14.01.12 – онкология

Научные руководители:

Павловский Александр Васильевич

Доктор медицинских наук

Поликарпов Алексей Александрович

Доктор медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Эпидемиология РПЖ .....	11
1.2 Хирургическое лечение ПАГПЖ .....	13
1.2.1 Развитие хирургического метода в лечении больных ПАГПЖ .....	13
1.2.2 Попытки улучшения отдаленных результатов .....	14
1.2.3 Стандартное хирургическое лечение рака головки поджелудочной железы .....	17
1.2.4 Факторы риска послеоперационных осложнений .....	18
1.2.5 Специфические осложнения пилоросохраняющих операций .....	19
1.3 Комбинированное лечение .....	21
1.3.1. Биологические особенности протоковой adenокарциномы поджелудочной железы .....	21
1.3.2 Адьювантная противоопухолевая терапия .....	23
1.3.3 Неоадьювантная противоопухолевая терапия .....	25
1.3.4 Nab-паклитаксел и гемцитабин .....	27
1.3.5 Регионарная химиотерапия .....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	31
2.1 Общая характеристика больных .....	31
2.2 Критерии отбора больных в группы исследований .....	32
2.3 Распределение больных в группах исследований .....	32
2.4 Методы билиарной декомпрессии .....	36
2.5 Лабораторная диагностика .....	37
2.6 Методы инструментального обследования .....	37
2.6.1 Мультиспиральная компьютерная томография .....	37
2.6.2 Эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли .....	38
2.6.3 Чрескожная трепан-биопсия .....	39

2.7 Оценка резектабельности опухоли.....	39
2.8 Бактериологическое исследование желчи.....	41
2.9 Методы лечения в основной группе .....	41
2.9.1 Предоперационная внутриартериальная масляная химиоэмболизация ..	42
2.10 Методы лечения в контрольной группе .....	47
2.10.1 Неоадъювантная системная химиотерапия.....	47
2.11 Методы оценки переносимости и нежелательных явлений неоадъювантной химиотерапии .....	48
2.12 Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция .....	48
2.13 Оценка течения послеоперационного периода.....	53
2.14 Патологоморфологическое исследование удаленного препарата .....	55
2.15. Методы статистической обработки данных.....	56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....	57
3.1 Непосредственные результаты неоадъювантной химиотерапии.....	57
3.2      Рентгенологический      контроль      внутриартериальной      масляной      химиоэмболизации.....	59
3.3 Особенности течения постэмболизационного периода .....	62
3.4 Непосредственные результаты хирургического лечения .....	64
3.5 Результаты патоморфологического исследования .....	67
3.6 Отдаленные результаты комбинированного лечения .....	71
3.6.1 Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости.....	71
3.6.2 Оценка общей выживаемости .....	77
3.6.3. Сравнительная оценка средней продолжительности жизни и медианы выживаемости в группах исследования .....	78
ОБСУЖДЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ .....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХТ	адъювантная химиотерапия
ВГН	верхняя граница нормы
ГПДР	гастропанкреатодуоденальная резекция
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МХЭ	масляная химиоэмболизация
НАХТ	неoadъювантная химиотерапия
ПАГПЖ	протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы
ПАПЖ	протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ПДА	панкреатодигестивный анастомоз
ПДР	панкреатодуоденальная резекция
ПЖ	поджелудочная железа
ППДР	пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция
РПЖ	рак поджелудочной железы
РХТ	регионарная химиотерапия
СХТ	системная химиотерапия
ТИАБ	тонкоигольная аспирационная биопсия
ХИ	химиоинфузия
nab-паклитаксел	нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой часто выявляемую злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта и занимает третье место после колоректального и рака желудка. В РФ РПЖ составляет 3,1% в структуре онкологических заболеваний. При этом заболеваемость продолжает расти: так, в 2008 г. на территории РФ было зарегистрировано 14 092 случая РПЖ, а в 2018 г. – 19 165 (Каприн А.Д. с соавт., 2018, Каприн А.Д. с соавт., 2019). Смертность от РПЖ крайне высока и почти равна показателю заболеваемости. В 2008 г. абсолютное число умерших от данной опухоли составило 14 808 человек, а к 2018 г. достигло 18 619, что составило 6,3 % в структуре смертности населения от злокачественных новообразований. Данная динамика также отражена в европейских и международных канцер-регистрах (Levi F. et al., 2003, Tavakkoli A. et al., 2020).

Наиболее часто встречающейся гистологической формой РПЖ является протоковая adenокарцинома, локализующаяся в 75% случаев в головке поджелудочной железы (ПЖ) (Путов Н.В. с соавт., 2005). Крайне агрессивное течение, высокий потенциал к метастазированию, а также отсутствие ранних, специфических симптомов заболевания обусловливают тот факт, что на момент установки диагноза протоковой adenокарциномы головки поджелудочной железы (ПАГПЖ) являются неоперабельными до 80-90% больных (Yu J. et al., 2015; Hidalgo M. et al., 2015; Prashanth R. et al., 2019).

Совершенствование хирургической техники и анестезиологического сопровождения позволили существенно снизить летальность после выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР). Так, к 1990-м годам, по данным разных авторов, этот показатель составил 16-25 % (Morrow M. et al., 1984; Michelassi F. et al., 1989). В настоящее время послеоперационная летальность, в зависимости от профиля медицинского учреждения, находится в пределах 3-20 %

(Рогаль М.Л. и соавт., 2016, Патютко И.Ю. и соавт., 2019). Одновременно с этими успехами стала очевидна несостоятельность хирургического подхода с точки зрения отдаленных результатов лечения. После стандартной ГПДР 5-летняя выживаемость составила 2-10 %, а медиана продолжительности жизни составила 7-20 мес (Ueno H., et al., 2009; Oettle H. et al., 2013; Патютко Ю.И. и соавт., 2019). При этом выживаемость более 5 лет была зарегистрирована только в группах больных с ранними стадиями, при условии отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, опухоли менее двух см и выполнения операции с отрицательным краем резекции (Carr et al., 1999; Wenger et al., 2000; Коханенко Н.Ю. и соавт., 2002, Патютко Ю.И. и соавт., 2004; Krysa et al., 2005).

Радикальная операция занимает важное место в лечении РПЖ, но для улучшения отдаленных результатов предпочтение отдается комбинированному подходу, включающему хирургическое вмешательство с периоперационной химиотерапией (Oettle H. et al., 2007, Tajima H. et al., 2019). Перспектива улучшения выживаемости лежит в плоскости периоперационной комбинированной терапии. В этой связи разработка новых лекарственных препаратов и способов их введения является одной из актуальных задач современной онкологии. При всей значимости поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности уже известных средств полностью не исчерпаны. Направленный транспорт химиопрепаратов в сочетании с изменением пути введения может повысить эффективность применяемых препаратов.

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения больных adenокарциномой головки поджелудочной железы путем комбинации панкреатодуоденальной резекции и неоадьювантного применения внутриартериальной масляной химиоэмболизации с нанодисперсным альбумин-стабилизированным паклитакселом.

Для достижения данной цели были поставлены и решены следующие **задачи**:

1. Разработан способ неоадьювантной селективной внутриартериальной масляной химиоэмболизации с применением препарата нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел. Изучены нежелательные явления,

определенены клинические и лабораторные критерии для выполнения хирургического этапа лечения.

2. Разработаны методы хирургической профилактики несостоятельности панкреатикоэнteroанастомоза.

3. Проведена сравнительная оценка безопасности панкреатодуоденальной резекции у пациентов после неоадьювантной химиотерапии с применением препарата нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел при внутривенном введении и внутриартериальной масляной химиоэмболизацией.

4. Оценена медиана безрецидивной и общей выживаемость в группах исследования.

### **Научная новизна**

1. Впервые доказана безопасность селективного внутриартериального введения препарата нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел в суспензии со сверхжидким липиодолом при масляной химиоэмболизации гастродуоденальной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы (Патент на изобретение RU 2706339 C1, 18.11.2019. Заявка № 2019124143 от 24.07.2019).

2. Впервые оценены морфологические изменения в протоковой adenокарциноме и непораженной опухолью ткани поджелудочной железы у больных после масляной химиоэмболизации гастродуоденальной артерии с препаратом нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел. В раннем постэмболационном периоде выявлены воспалительные изменения разной выраженности в ткани поджелудочной железы. В 17,6% зарегистрирован терапевтический патоморфоз в опухоли (Патент на изобретение RU 2706347 C1, 18.11.2019. Заявка № 2019124142 от 24.07.2019).

3. Впервые проведено сравнение безрецидивной и общей выживаемости при внутривенном введении химиопрепаратов и при внутриартериальной масляной химиоэмболизации. Получено достоверное увеличение средней

продолжительности жизни у больных, получивших внутриартериальную масляную химиоэмболизацию.

### **Практическая ценность работы**

1. Расширены клинические возможности применения нанодисперсного альбумин-стабилизированного паклитаксела в результате разработки дополнительного, внутриартериального селективного, пути введения препарата.
2. Предложена малотоксичная схема интенсивной и краткосрочной неоадъювантной терапии для больных с операбельной протоковой adenокарциномой головки поджелудочной железы.
3. Разработан эффективный метод хирургической профилактики несостоятельности панкреатикоэнteroанастомоза после неоадъювантной внутриартериальной масляной химиоэмболизации при комплексном лечении больных операбельной протоковой adenокарциномой головки поджелудочной железы.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Внутриартериальная масляная химиоэмболизация с препаратом нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел является безопасным и эффективным способом неоадъювантной химиотерапии у больных с операбельной протоковой adenокарциномой головки поджелудочной железы.
2. Расширение границы резекции на область тела поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции является эффективной хирургической профилактикой несостоятельности панкреатикоэнteroанастомоза после неоадъювантной масляной химиоэмболизации с препаратом нанодисперсный альбумин-стабилизированный паклитаксел.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены на заседании Хирургического общества Пирогова 10.03.2021.

## **Внедрения**

Внутриартериальная МХЭ у пациентов с ПАГПЖ препаратами паклитаксел и гемцитабин применяется в клинической практике в отделениях ангиографии и хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. Рекомендации по комбинированному лечения ПАГПЖ используются для обучения врачей-хирургов и онкологов на кафедре радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

## **Публикации**

Павловский, А. В. Влияние периоперационной внутриартериальной селективной химиотерапии на срок рецидивирования протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / А.В. Павловский, В.Е. Моисеенко, С.А. Попов, А.А. Поликарпов, **А.А. Стаценко** // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 23 (3). – С. 14-22.

Павловский, А. В. Первый опыт селективного внутриартериального введения нанодисперсного альбумин-стабилизированного паклитаксела (абраксана) у больных аденокарциномой поджелудочной железы / А.В. Павловский, **А.А. Стаценко**, С.А. Попов, А.А. Поликарпов, В.Е. Моисеенко, И.Г. Карданова // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2019. – № 13(1). – С. 59-64.

Павловский, А. В. Отдаленные результаты комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы с применением периоперационной химиотерапии препаратами оксалиплатин и гемцитабин / А.В. Павловский, А.А. Поликарпов, В.Е. Моисеенко, С.А. Попов, **А.А. Стаценко**, Д.А. Гранов // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 1. – С. 116-120.

Павловский, А. В. Отдаленные результаты периоперационной внутриартериальной химиотерапии у пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы / А.В. Павловский, В.Е. Моисеенко, С.А. Попов, **А.А. Стаценко** // Сборник научных работ III Петербургского международного

онкологического форума «Белые ночи 2017» / ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. – СПб., 2017. – С. 153.

**Стаценко, А. А.** Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом / А.А. Стаценко, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, С.А. Попов, А.А. Поликарпов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 20. – С. 15-20.

Павловский, А.В. Оценка безопасности предоперационной масляной химиоэмболизации с нанодисперсным альбумин-стабилизированным паклитакселом у больных adenокарциномой головки поджелудочной железы / А.В. Павловский, **А.А. Стаценко**, С.А. Попов, В.Е. Моисеенко, А.А. Поликарпов // Вест. Росс. воен. мед. акад. – 2020. – № 4 (72). – С. 67-72.

### **Объем и структура диссертации**

Работа выполнена на 108 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы, а также результаты собственных исследований, обсуждения, заключения, списка литературы, содержащего 162 работы: 45 – отечественных и 117 – иностранных авторов.

Диссертационная работа иллюстрирована 21 рисунком и 21 таблицей.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология РПЖ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) входит в число часто выявляемых злокачественных новообразований. По данным отечественных онкологических регистров, данная злокачественная опухоль составляет 3,1% в структуре онкологических заболеваний. При этом число больных продолжает расти: так, в 2008 г. на территории РФ было зарегистрировано 14 092 случая РПЖ, а в 2018 г. – 19 165, что соответствует приросту заболеваемости почти на 30%. При этом показатель смертности от РПЖ также крайне высок и приближается к числу заболевших. Так, в 2008 г. абсолютное число умерших от данной опухоли составило 14 808 человек, а к 2018 г. достигло 18 619, что составило 6,3 % в структуре смертности населения от злокачественных новообразований (Давыдов М.И. с соавт., 2014, Каприн А.Д. с соавт., 2018, Каприн А.Д. с соавт., 2019).

Данная тенденция прослежена и в результатах иностранных исследований. В США на 2018 г. зарегистрировано 55 440 случаев РПЖ при том, что число умерших от данной патологии составило 44 330 случаев. Общемировая смертность достигает 227 000 случаев в год (Siegel R.L. et al., 2018).

По данным международного онкологического регистра GLOBOCAN в мире, в 2018 г. было выявлено 458 918 новых случаев РПЖ, что составило 2,5% от всех случаев выявления ЗНО. Наибольшая заболеваемость на 100 тыс. населения зарегистрирована в Европе и Северной Америке и составила 7,7 и 7,6 случаев соответственно. Самый низкий показатель отмечен в странах Африки и составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения (Bray F. et al., 2018). Авторы не приходят к однозначному мнению о существенной разнице в заболеваемости в разных странах. Как возможные факторы риска рассматриваются: табакокурение, тип питания, ожирение, сахарный диабет. Также значимо большее число больных РПЖ в

развитых странах может объясняться более совершенными методами диагностики по сравнению с развивающимися странами (Willett W.C. et al., 2000; Ezzati M. et al., 2005; Jarosz M. et al., 2012; Wörmann S.M. et al., 2013).

Показатель заболеваемости, в том числе и в РФ, выше среди мужского населения, но за последние годы вырос, как среди мужчин, так и среди женщин. Так, по данным отечественных онкологических регистров, в 2018 г. частота выявления РПЖ среди мужского населения составила 9,2 случаев на 100 тыс., что значительно превысило показатель среди женщин, составивший 5,4 случая. Однозначного объяснения данной тенденции нет, но это может быть связано с более распространенным среди мужчин табакокурением с одной стороны, и меньшей подверженностью женского организма к факторам внешней среды, с другой. РПЖ можно отнести к патологии пожилых людей, так как редко диагностируется у пациентов моложе 55 лет, а наивысшие риски отмечаются у людей старше 70 лет (Bosetti C. et al., 2012; Prashanth R. et al., 2019). В РФ средний возраст заболевших в 2018 г. мужчин составляет 65,2, а женщин – 70,3 года (Каприн А.Д. с соавт., 2019).

По данным Американского онкологического общества, 5-летняя выживаемость среди больных РПЖ является одной из самых низких и на 2014 г. не превышала 6% для всех стадий заболевания. Несмотря на крайне низкий показатель, последние годы отмечается некоторое его повышение, который к 2018 г. составил уже 9% среди всех стадий, что говорит о высокой необходимости продолжения улучшения методов лечения больных РПЖ (Bray F. et al., 2018).

Показатель смертности от РПЖ в странах Западной Европы также крайне высок и составляет 7,6 на 100 тыс. населения, а в РФ на 2017 г. составил 6,58. За последние 10 лет отмечается прирост смертности на 6,2% от РПЖ на фоне снижения смертности от иных злокачественных новообразований. Более половины смертей от РПЖ приходится на наиболее развитые страны. Отмечается увеличение данного показателя с возрастом как среди мужчин, так и женщин, а почти 90% смертей зарегистрированы в возрасте более 55 лет (Ferlay J. et al., 2013; Malvezzi M. et al., 2016).

Локализация опухоли в головке ПЖ наблюдается у 75% больных, в теле – у 18% и в хвосте – у 7%, при этом в 85-92% случаев ЗНО гистологически представлено протоковой adenокарциномой. Крайне агрессивное течение, высокий потенциал к метастазированию, а также отсутствие ранних, специфических симптомов заболевания обусловливают тот факт, что до 80-90% больных на момент установки диагноза протоковой adenокарциномы головки поджелудочной железы (ПАГПЖ) являются неоперабельными. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от РПЖ фактически отражают таковые при протоковой adenокарциноме (Yu J. et al., 2015; Hidalgo M. et al., 2015; Prashanth R. et al., 2019).

## **1.2 Хирургическое лечение ПАГПЖ**

### **1.2.1 Развитие хирургического метода в лечении больных ПАГПЖ**

Активное развитие хирургического подхода в лечении злокачественных новообразований головки ПЖ началось в 1940 г. после выполнения А. Уипплом первой одномоментной ГПДР. В связи с крайне высокой сложностью оперативного вмешательства, послеоперационной летальностью, достигавшей 40%, на первых этапах усилия хирургов были направлены на улучшение непосредственных результатов (Пархисенко Ю.А. и соавт., 2015).

Исторически хирургический метод в лечении больных протоковой adenокарциномой поджелудочной железы (ПАПЖ) продолжает считаться единственным способом, который позволяет добиться 5-летней выживаемости. История хирургии РПЖ имеет 80-летний период. Так, после внесения ряда технических изменений, совершенствования хирургической техники и анестезиологического пособия в период 1970–1990-х гг., по данным разных авторов послеоперационная летальность после ГПДР снизилась с 40% до 16-25% (Morrow M. et al., 1984; Michelassi F. et al., 1989). При дальнейшем совершенствовании хирургической техники к 2000-м годам послеоперационная летальность перестала превышать 6% случаев (Патютко Ю.И. и соавт., 2019).

Одновременно с этими успехами стала очевидна несостоятельность хирургического подхода с точки зрения отдаленных результатов лечения. Результаты 5-летней выживаемости после стандартной ГПДР у больных с резектабельной ПАГПЖ в больших сериях оперированных больных оказались в пределах 2-6%, а медиана продолжительности жизни составляла 7-20 мес (Коханенко Н.Ю. и соавт., 2020; Ueno H. et al., 2009; Oettle H. et al., 2013; Патютко Ю.И. и соавт., 2019). При этом более 5 лет прожили оперированные больные в группе с ранними стадиями, при условии отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, опухоли менее двух см, при условии выполнении операции с отрицательным краем резекции (Carr et al., 1999; Wenger et al., 2000; Патютко Ю. И. и соавт., 2004; Krysa et al., 2005).

### **1.2.2 Попытки улучшения отдаленных результатов**

Одной из первых попыток модификации хирургического метода с целью улучшения отдаленного результата можно считать предложение J. Fortner с соавт. в 1977 году. Они сообщили об уровне послеоперационной летальности 5,3% и 5-летней выживаемости 33% после региональной панкреатэктомии при размерах опухоли менее 2,5 см (Fortner J.G. et al., 1977). При дальнейших исследованиях долгосрочной выживаемости было продемонстрировано отсутствие значимого увеличения продолжительности жизни пациентов с ПАПЖ, перенесших тотальную региональную панкреатэктомию по сравнению со стандартной ПДР. При этом проведение более обширных вмешательств сопровождалось более высоким уровнем осложнений и летальности (Smith C.D., et al., 1992; Karpoff H. et al., 2001). Предпосылками к внедрению тотальной панкреатэктомии стали возможность более широкого удаления парапанкреатических тканей для достижения отрицательного края резекции, а также исключения рисков, связанных с панкреатодигестивным анастомозом (ПДА) (Heidt D.G. et al., 2007). По современным представлениям, лучшие отдаленные результаты в случае полного удаления ПЖ могут быть объяснены наличием феномена периневральной инвазии,

характерного для ПАПЖ. Особое значение имеет так называемая «интрапанкреатическая внеопухоловая периневральная инвазия», впервые выявленная в фундаментальных работах японских исследователей (Takahashi T. et al., 1992). Подробное изучение данного феномена началось с середины 1970-х гг. в Японии в попытке улучшения отдаленных результатов хирургических методов лечения ПАПЖ. Предложенная концепция «агрессивного» хирургического подхода, а именно проведение расширенной ПДР, включала в себя удаление всех забрюшинных лимфатических коллекторов и клетчатки, всего крючковидного отростка и муфты верхней брыжеечной артерии. При этом производилось расширение границ резекции ПЖ до уровня тела органа с удалением в едином блоке портомезентериального сегмента с дальнейшей перевязкой селезеночной вены и наложением портомезентериального венозного анастомоза (Ishikawa O. et al., 1988; Nagakawa T. et al., 1993; Nimura Y., 2012).

A. Nakao с соавт. (1996) подробно изучил инвазию в периневральные ткани на материале 129 резецированных образцов РПЖ. В 90% случаев была выявлена внутрипанкреатическая периневральная инвазия, а поражение экстрапанкреатических нервных сплетений – в 62% случаев. Более того, между частотой, степенью инвазии в нервные сплетения и метастазированием в лимфатические узлы выявлена статистически значимая корреляция. Выживаемость более трех лет после операции наблюдалась только при отсутствии периневральной инвазии (Nakao A. et al., 1996).

По результатам патологоанатомических исследований T. Nagakawa с соавт (1992) выявил инвазию в экстрапанкреатические нервные сплетения в двух случаях опухоли, на стадии T1; T. Takahashi с соавт. (1997) – в двух образованиях, размером менее двух см, из 7 (Nagakawa T. et al., 1992; Takahashi T. et al., 1997). Другим автором описаны случаи интрапанкреатической периневральной инвазии, в двух случаях при опухолях размерами 4 и 2,6 мм, являющимися случайными находками при аутопсии (Kimura W. et al., 1998). Все высказанное подтверждает возможность развития периневральной инвазии на ранних стадиях канцерогенеза (Лядов В.К. и соавт., 2011).

В дальнейших исследованиях выявлены механизмы интрапанкреатической, внеопухолевой периневральной инвазии, при которых целесообразно расширение объема резекции ПЖ.

Но несмотря на объем операции, некоторое уменьшение частоты местных рецидивов, значимого улучшения отдаленных результатов и снижения частоты отдаленного метастазирования получено не было. В то же время значимо увеличивалось число послеоперационных осложнений, а также появление специфических осложнений, наиболее частой из которых являлась гипermоторная диарея, что в совокупности с низким общим статусом больных являлось противопоказанием для проведения адьюvantной химиотерапии (Yeo C.J. et al., 2002; Farnell M.B. et al., 2005; Касаткин, В. Ф. и соавт., 2005; Расулов Р.И. и соавт., 2008; Delitto D. et al., 2016; Патютко Ю.И. и соавт., 2019).

По данным M. Wagner и соавт. (2004), при анализе отдаленных результатов лечения больных ПАПЖ доказали, что критерий резекции R является доказанным независимым прогностическим фактором. Так, медиана выживаемости больных в группе операций с микроскопически отрицательным краем резекции составила 20 мес, в то время как медиана выживаемости при резекциях R1 и R2 – 15 и 10 мес соответственно. Схожие результаты были получены в ходе других исследований, выявивших разницу в выживаемости в группах больных с отрицательным и положительным краем резекции, составившую 6-8 мес (Kagroff H. et al., 2001; Wagner M. et al., 2004; Matsumoto G. et al., 2007; Лядов В.К. и соавт., 2010). В то же время точность оценки края резекции сильно зависит от протоколов гистологического исследования, принятого в конкретном центре. Так, при более углубленном исследовании препаратов с использованием иммуногистохимического метода, могут быть выявлены единичные опухолевые клетки, незарегистрированные по данным стандартного гистологического исследования. Более того, группой японских авторов I. Hirai с соавт. (2002) описан феномен прерывистой периневральной инвазии, что может являться причиной диагностики ложноотрицательного края резекции.

Хирургическое лечение больных ПАГПЖ на сегодняшний день остается основным этапом радикального лечения. По данным клинических рекомендаций, оптимальным объемом операции при ПАГПЖ является ГПДР со стандартным объемом лимфодиссекции, включающим удаление следующих лимфатических узлов: надпилорических и подпилорических, лимфоузлов по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлов вдоль общего желчного протока, лимфоузлов вокруг пузырного протока, ретропанкреатических лимфоузлов, лимфоузлов по нижнему краю головки ПЖ, лимфоузлов по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлов по верхнему краю головки ПЖ (Покатаев И.А. и соавт., 2020). В то же время рядом авторов отдается предпочтение проведению пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (ППДР) (Grace P.A. et al., 1990; Hani K.M.F. et al., 1986; Kozuschek W. et al., 1994; Takada T. et al., 1997; Коханенко Н. Ю. и соавт., 2014).

Дальнейшая эволюция подхода к лечению больных ПАГПЖ привела к появлению методики «no-touch», т.к. было высказано предположение, что непосредственная манипуляция с органокомплексом при мобилизации головки ПЖ может вызвать диссеминацию опухолевых клеток и увеличить частоту метастатического поражения печени. Однако эта методика не показала ожидаемого улучшения отдаленных результатов и только незначительно повышала медиану общей выживаемости до 22,5 мес (Hirota M. et al., 2010). Внедрение лапароскопических методик проведения ГДР при ПАГПЖ позволило снизить частоту послеоперационных осложнений, но на отдаленные результаты влияния не имело (Хатьков И.Е. и соавт., 2018).

### **1.2.3 Стандартное хирургическое лечение рака головки поджелудочной железы**

Как уже сказано выше, стандартной операцией при ПАГПЖ является ГПДР с лимфодиссекцией. В то же время рядом специалистов успешно применяется модифицированная операция с сохранением привратника – ППДР. Одними из

первых данные сравнительного анализа результатов лечения больных, перенесших ГПДР и ППДР, с участием 87 больных опубликовали американские авторы (Braasch J.W. et al., 1986). По опубликованным данным, было выявлено явное преимущество ППДР в сравнении с ГПДР в отношении непосредственных результатов хирургического лечения. Было продемонстрировано достоверное снижение времени операции и кровопотери, снижалась частота послеоперационных осложнений, отмечалось более быстрое послеоперационное восстановление больных, отсутствие постгастрорезекционного синдрома. С точки зрения онкологических результатов, операция также представлялась целесообразной, т.к. значимых различий отдаленных результатов в группах больных, перенесших разные модификации ПДР, получено не было (Braasch J.W. et al., 1991). По данным других авторов (Haarmann W et al., 1997), по результатам 127 резекций с сохранением привратника при опухолях головки ПЖ не выявили статистически достоверных различий в выживаемости пациентов. Результаты отечественных специалистов схожи с представленными выше. Так, Кубышкин В.А. и соавт. (2003) сообщили об отсутствии случаев рецидива опухоли в зоне культи двенадцатиперстной кишки или привратника по результатам 21 операции в объеме ППДР при ПАГПЖ. Другими авторами были получены схожие результаты, свидетельствующие об онкологической целесообразности ППДР, со значительно более высоким качеством жизни и быстрым восстановлением в послеоперационном периоде, что является особенно важным при реализации комбинированного подхода в лечении больных ПАГПЖ (Grace P.A. et al., 1990; Hani K.M.F. et al., 1986; Kozuschek W. et al., 1994; Takada T. et al., 1997; Коханенко Н. Ю. и соавт, 2014).

#### **1.2.4 Факторы риска послеоперационных осложнений**

Несмотря на высокие достижения современной хирургии, резекционные вмешательства на ПЖ сопровождаются специфическими послеоперационными осложнениями (до 54% случаев) и летальностью, составляющей, в зависимости от

квалификации медицинского учреждения при выполнении стандартных операций, по разным данным, 5-20% (Buchler M.W. et al., 2003; Tien Y.W. et al., 2005; Wayne M.G. et al., 2008).

Общим независимым фактором риска послеоперационной летальности и послеоперационных осложнений считается возраст пациентов. По результатам исследования, проведенного коллективом авторов из США, продемонстрирована значимо большая частота послеоперационных осложнений и 30-дневная смертность 4,1% против 1,7% среди пациентов 80-89 лет по сравнению с больными младше 80 лет (Makary M.A. et al., 2006). В других возрастных группах достоверных различий получено не было.

Ряд исследователей выявили наиболее значимые предиктивные факторы, влияющие на частоту осложнений и госпитальную летальность. Так, по данным Billingsley K.G. и соавт. (2003), имеют значение такие показатели, как альбумин и билирубин сыворотки, а также продолжительность операции. Adam U. и соавт. (2004) при многофакторном анализе с участием 301 пациента установил, что проведение предоперационного билиарного дренирования является фактором риска развития осложнений. Также независимым фактором риска может являться интраоперационная кровопотеря и диаметр главного панкреатического протока (Böttger T.C. et al., 1999).

### **1.2.5 Специфические осложнения пилоросохраняющих операций**

ППДР лишена ряда потенциально серьезных осложнений по сравнению с вариантом операции, включающим резекцию желудка. Так, при сохранении привратника почти отсутствуют такие осложнения, как демпинг-синдром, пептические язвы гастро-энтероанастомоза, синдром приводящей петли (Naritomi G. et al., 1996; Takada T. et al., 1997; Михайлова С.А., 2005; Коханенко Н.Ю. и соавт., 2015). С начала развития хирургии ГЖ ведущей причиной тяжелых послеоперационных осложнений и летальности остается несостоятельность ПДА, которая встречается, по данным разных авторов, в 5-40%

случаев. Несостоятельность ПДА в большинстве случаев вызывает ряд других осложнений, таких как формирование наружных панкреатических свищей, абсцессы брюшной полости, аррозивные кровотечения, сепсис, гастростаз (Munoz-Bongrand N. et al., 2004; Aranha G.V. et al., 2006; Kazanjian K.K. et al., 2005; Alghamdi A.A. et al., 2007; Paye F. et al., 2010). При попытках спрогнозировать вероятность осложнений со стороны ПДА авторы выявили, что старший возраст, наличие сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря являются факторами риска (Lin J.W. et al., 2004; Kazanjian K.K. et al., 2005). Основными же являются: плотность ткани ПЖ и диаметр главного панкреатического протока. Так, по результатам исследования, проведенного Tajima Y. и соавт. (2006) с участием 89 больных, установлено, что частота развития несостоятельности ПДА у пациентов без признаков фиброза ПЖ составила 23% против 3 % у больных с фиброзированной ПЖ. В том же исследовании была получена достоверно большая частота данного осложнения в группе оперированных с шириной главного панкреатического протока менее 3 мм, чем у больных с вирсунгэктомией, и составила 25% и 8% соответственно. В другом исследовании с участием 62 оперированных были получены схожие данные. При мультифакторном анализе выявлено только два фактора, влияющих на частоту несостоятельности ПДА. Так, частота данного осложнения у больных с размером главного панкреатического протока менее 3 мм составила 38,1% против 4,8% у пациентов с его расширением. У больных с мягкой ПЖ осложнение наблюдалось в 32,1% случаев, а у больных с фиброзированной остающейся частью ПЖ – всего в 2,94%. При этом не было выявлено эффективного метода консервативной терапии, в том числе и применение синтетических аналогов соматостатина не влияло на частоту несостоятельности ПДА (Yang Y.M. et al., 2005). В попытках преодолеть данную статистику позже было проведено множество исследований, направленных на выявление эффективных мер профилактики серьезных осложнений со стороны остающейся части ПЖ. К ним относятся разные варианты реконструкции: панкреатогастроанастомоз или панкреатоэноанастомоз, разные техники наложения ПДА: прецизионный

панкреатикоэнтероанастомоз или инвагинационный панкреатоэнтероанастомоз, использование местных адгезивных средств, стентирование главного панкреатического протока. Однако, однозначных эффективных методов не было найдено (Lowy A.M. et al., 2008). Ряд авторов отдают предпочтение радикальной профилактики данного осложнения в виде проведения тотальной панкреатэктомии (Егоров В.И. и соавт., 2012). Эта манипуляция сопряжена с высокими рисками в послеоперационном периоде, в первую очередь связанными с труднокорригируемыми нарушениями углеводного обмена.

Наиболее частым осложнением в раннем послеоперационном периоде после ППДР является гастростаз – нарушение эвакуации из желудка, которое может наблюдаться в 8-45% случаев после выполнения пилоросохраняющих вмешательств. При этом частота данного осложнения была выше в сравнении с пациентами, которые перенесли стандартную ГПДР (Balcom J.H. et al., 2001; Скипенко О.Г. и соавт., 2015).

За 80 лет развития оперативного лечения больных ПАГПЖ и попыток улучшения отдаленных результатов, хирургические методы достигли своего предела в отношении отдаленных результатов в лечении пациентов ПАГПЖ, а улучшение результатов возможно будет связано с реализацией комбинированного подхода.

### **1.3 Комбинированное лечение**

#### **1.3.1. Биологические особенности протоковой adenокарциномы поджелудочной железы**

ПАПЖ обладает рядом характеристик, обуславливающих ее крайне агрессивное течение, потенциал к раннему метастазированию и резистентность к лекарственной терапии. Одна из причин – выраженная десмопластическая реакция стромы опухоли, составляющая большую часть объема опухолевой ткани, которая является фактором защиты от химиопрепаратов, ухудшающим проникновение цитостатиков непосредственно к клеткам adenокарциномы (Müerköster S. et al.,

2004; Erkan M. et al., 2008; Fujita H. et al., 2010; Сетдикова Г.Р. с соавт., 2013). Другим фактором устойчивости к противоопухолевым препаратам является защита от апоптоза, реализующаяся через системы цитокинов (Wang C.Y. et al., 1999; Arlt A. et al., 2010; Ansari D. et al., 2017). Описанный ранее феномен периневральной инвазии, характерный для ПАПЖ, регистрируемый на ранних этапах развития заболевания, влияет на ранние рецидивы заболевания и быстрое метастазирование (Nakao A. et al., 1996; Takahashi T. et al., 1997; Лядов В.К. и соавт., 2011). Способность осуществления эпителиально-мезенхимального перехода и возможность сосудистой инвазии на ранних стадиях канцерогенеза также усугубляют агрессивность течения заболевания (Hackeng W.M. et al., 2016; Gaianigo N. et al., 2017). Более того, ПАГПЖ обладает выраженной генетической нестабильностью, что также определяет устойчивость к разным факторам воздействия (Liang W.S. et al., 2012).

ПАПЖ также резистентна к лучевой терапии, используемой в сочетании с системной химиотерапией (СХТ) при погранично резектабельной и нерезектабельной формах. Целесообразность применения химиолучевой терапии при резектабельных опухолях продолжает обсуждаться (Seshacharyulu P et al., 2017).

В последние годы таргетные препараты стали активно применяться при различных опухолевых заболеваниях. Ингибиторы EGFR и VEGF показали высокую эффективность при метастатическом колоректальном раке и при метастатическом раке почки. Высокие ожидания от применения данной группы препаратов в лечении РПЖ не оправдались. Так, единственным таргетным препаратом, показавшим эффективность у пациентов с метастатической и местнораспространенной ПАПЖ, остается эрлотиниб. По результатам исследования достигнуто статистически значимое повышение медианы выживаемости, которая составила 6,24 мес и 5,91 мес в группах эрлотиниб + гемцитабин по сравнению с монотерапией гемцитабином соответственно, при этом частота объективных ответов статистически не отличалась, в то время как нежелательных явлений было значимо больше в группе пациентов, проходивших

лечение по комбинированной схеме (Yang Z.Y., 2013). В соответствии с современными рекомендациями при лечении ПАПЖ остается актуальным применение стандартных химиопрепараторов. В качестве первой линии рекомендовано использование схем Gem-nab-Pac и FOLFIRINOX.

### **1.3.2 Адъювантная противоопухолевая терапия**

Очевидно, что улучшение результатов лечения больных ПАГПЖ связано с реализацией комбинированного подхода, заключающегося в сочетании хирургической операции и химиотерапии. Долгое время базовым препаратом в терапии больных ПАПЖ оставался гемцитабин. Он хорошо себя зарекомендовал при применении в паллиативном режиме, что проявлялось в выраженном симптоматическом эффекте, наблюдавшемся в 44% случаях, частичной регрессией опухоли – в 23% и высокой частотой стабилизации заболевания – у 64% больных (Нариманов М.Н., 2009). Схожая эффективность гемцитабина продемонстрирована и в более ранних работах. Так, группой американских авторов было показано преимущество гемцитабина над ранее применявшимся 5-фторурацилом, проявившееся в увеличении частоты клинического ответа, который составил 23,8% и 4,8% соответственно (Burris H.A. et al., 1997). Группой авторов в ходе крупного многоцентрового исследования с участием 368 больных ПАПЖ был продемонстрирован достоверный положительный эффект проводимой адъювантной системной монохимиотерапии гемцитабином, выражавшейся увеличением показателей безрецидивной и отдаленной выживаемости. По опубликованным результатам, медиана безрецидивной выживаемости после применения адъювантной терапии увеличилась до 13,4 мес, а 5-летняя выживаемость – до 22,5%, что превысило показатели контрольной группы, составившие 6,9 мес и 11,5%, соответственно (Oettle H. et al., 2007). По данным предварительных, а позже и окончательных результатов многоцентрового исследования ESPAC4, применение комбинации препаратов гемцитабин и капецитабин в адъювантном режиме продемонстрировало положительный эффект,

проявившийся увеличением общей выживаемости до 30,2 мес, а 5-летней выживаемости – до 28% в сравнении с монотерапией гемцитабином, для которой показатели составили 27,9 мес и 17,1%, соответственно (Neoptolemos J.P. et al., 2016; Jones R.P. et al., 2019). Эти результаты повысили интерес к адьювантной химиотерапии (АХТ) при ПАПЖ, что привело к ее внесению в стандарты лечения.

Значимыми достижениями последних лет является активное применение двух режимов полихимиотерапии в лечении больных ПАПЖ – FOLFIRINOX и комбинации nab-паклитаксела с гемцитабином. Оба режима в ходе многоцентровых исследований продемонстрировали достоверное превосходство над монотерапией гемцитабином по всем изученным параметрам эффективности (D.D. von Hoff et al., 2013; Базин И.С. и соавт., 2016; Tabernero J. et al., 2017; Ozaka M. et al., 2018). Эффективность данных схем дала повод рассматривать их как схемы АХТ. По данным международного исследования ARACT, применение комбинации препаратов nab-паклитаксел и гемцитабин в адьювантном режиме увеличивает время до прогрессирования до 16,6 мес и показатель общей выживаемости 40,5 мес, что превысило показатели контрольной группы, составившие 13,7 мес и 36,2 мес, соответственно, при удовлетворительной переносимости лечения (Reni M. et al., 2019). Применение в рамках клинических исследований схемы mFOLFIRINOX в адьювантном режиме продемонстрировали позитивные результаты в виде увеличения времени до прогрессирования до 21,6 мес и общей выживаемости до 54,4 мес, что значимо превысило показатели группы монотерапии гемцитабином. Частота нежелательных явлений Grade 3, 4 также были значительно выше и достигали 75,9%, что ограничивает ее применение у ряда больных (Conroy T. et al., 2018).

В то же время общее состояние больных, перенесших обширные хирургические вмешательства, высокая токсичность большинства схем химиотерапии не позволяют проводить послеоперационную химиотерапию у всех пациентов. Группой авторов проанализированы результаты лечения 1306 больных ПАПЖ и выявлено, что до 33% наблюдаемых не получили АХТ в связи с низким

общим статусом после операции, наличием послеоперационных осложнений, таких как панкреатические фистулы типа В и С (Mackay T.M. et al., 2020).

### **1.3.3 Неоадьювантная противоопухолевая терапия**

В ходе нескольких крупных исследований по изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с участием более 800 больных, страдающих резектабельными формами гастроэзофагиальных карцином, были получены обнадеживающие результаты, повысившие интерес к НАХТ, в том числе и при ПАПЖ (Cunningham D. et al., 2006; Shapiro J. et al., 2015). Несмотря на очевидный потенциал, НАХТ при ПАПЖ широкого распространения не получила, в отличие от АХТ, и реализуется только в рамках клинических исследований. Как и при АХТ, наибольшим интересом пользуются схемы FOLFIRINOX и комбинация nab-паклитаксела с гемцитабином.

В то же время, несмотря на полученные позитивные результаты, в отечественных и иностранных клинических рекомендациях отсутствует единый протокол НАХТ при погранично резектабельных и местнораспространенных опухолях ПЖ, а для локальных форм он и вовсе не рекомендован. Так, авторами (Tee M.C. et al., 2018; Del Chiaro M. et al., 2019) было показано преимущество НАХТ и оправдано ее сочетание с обширными оперативными вмешательствами, включающими в себя артериальную и венозную реконструкцию, в сравнении с паллиативными протоколами ведения больных ПАПЖ.

По мнению ряда авторов, основной задачей НАХТ является не попытка воздействия на первичную опухоль и уменьшение ее размеров, а контроль над микрометастазами (Oba A. et al., 2020).

J.E. Murphy с соавт. (2018) получили обнадеживающие результаты у больных с погранично резектабельной ПАГПЖ, перенесших НАХТ по схеме FOLFIRINOX и последующим оперативным лечением: медиана безрецидивной выживаемости составила 37,7 мес., а двухлетняя выживаемость достигла 56%, при этом частота R0 резекций составила 97% (Murphy J.E. et al., 2018). В другом исследовании,

включившем 77 больных местнораспространенной ПАПЖ, получившим НАХТ по схеме FOLFIRINOX, была достигнута резектабельность у 22 пациентов (36% случаев), при этом в 89% операций был получен отрицательный край резекции. При этом медиана выживаемости среди всей группы составила 22 мес. В то же время нежелательные явления многокомпонентных схем ограничивает их применение у больных старшего возраста и низким общим статусом (L. Marthey et al., 2015).

Применение комбинации nab-паклитаксела и гемцитабина у больных первоначально нерезектабельным РПЖ привело к уменьшению опухоли и позволило выполнить операции в радикальном объеме у 50% пациентов (Yamada S. et al., 2018). По данным многоцентрового исследования LAPACT, проведённого с участием 106 больных нерезектабельной ПАПЖ, возможность оперативного лечения была достигнута у 17 пациентов (16%), при этом переносимость и частота нежелательных явлений оставались приемлемыми (Hammel P. et al., 2019).

Опубликованных данных по применению НАХТ при резектабельной ПАГПЖ значительно меньше, т.к. данный вид лечения реализуется только в рамках клинических исследований. В анализ авторами Tajima H. et al., 2019 были включены операбельные больные ПАПЖ, получившие НАХТ схемами на основе гемцитабина (гемцитабин + nab-паклитаксел, монотерапия гемцитабином, гемцитабин и S-1). В качестве контрольной группы выступали первично оперированные пациенты. При проведении НАХТ значимых различий в переносимости и частоте нежелательных явлений выявлено не было. Разницы в частоте и тяжести интра- и послеоперационных осложнений при сравнении основной и контрольной групп также выявлено не было. При этом в группе больных ПАГПЖ, получивших НАХТ, медиана выживаемости составила 41,6 мес., что превысило данный показатель в группе контроля, составивший 24,5 мес. Достоверное повышение медианы общей выживаемости было достигнуто в группе пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и составило для группы НАХТ и контрольной 29,8 и 19,1 мес. соответственно.

Таким образом, отметим: внедрение двух схем химиотерапии – FOLFIRINOX и nab-паклитаксел и гемцитабин – в практику лечения больных ПАПЖ изменило

стандарты и дало перспективы для дальнейшего улучшения отдаленных результатов лечения в рамках комбинированного лечения.

### **1.3.4 Nab-паклитаксел и гемцитабин**

Комбинация препаратов nab-паклитаксела и гемцитабина, введенная в практику лечения ПАПЖ в 2014 г., показала свою эффективность, при хорошей переносимости у различных групп больных (D.D. von Hoff et al., 2013; Hammel P. et al., 2019; Tajima H. et al., 2019). При этом было продемонстрировано преимущество нанодисперсной формы препарата над стандартным паклитакселом, растворенным в кремофоре, – как в плане лучшей переносимости водорастворимой формы, так и в превосходящей эффективности (Dranitsaris G. et al., 2016). Nab-паклитаксела (Абраксан) представлен молекулой паклитаксела, стабилизированного человеческим альбумином в нанодисперсной форме. Механизм действия паклитаксела основан на его способности стимулировать сборку микротрубочек митотического веретена из димерных молекул тубулина и стабилизировать микротрубочки, подавляя их деполимеризацию. Это приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации микротубулярной сети в интерфазе митоза, а также вызывает образование аномальных скоплений микротрубочек на протяжении всего клеточного цикла и появление множественных звездообразных скоплений в фазе митоза. Препарат представлен наночастицами размером приблизительно 130 нм, в составе которых паклитаксел находится в некристаллическом (аморфном) состоянии. Известно, что альбумин регулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, и в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что присутствие альбумина в препарате nab-паклитаксела стимулирует транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия. Была высказана гипотеза о том, что трансэндотелиальный транспорт опосредован транспортером альбумина gp-60, и отмечается повышение кумуляции паклитаксела в опухоли вследствие наличия альбумин-связывающего белка – кислого секрецируемого белка, богатого цистеином (SPARC). В

экспериментальных исследованиях было продемонстрировано значительное уменьшение стромального компонента опухолевой ткани, одного из основных факторов химиорезистентности, на фоне применения nab-паклитаксела, что делает его перспективной комбинацией для препаратов группы антиметаболитов (Desai N. et al., 2006; von Hoff D.D., 2011; Giordano G. et al., 2017; Ottaiano A., 2017).

### **1.3.5 Регионарная химиотерапия**

Одним из направлений повышения эффективности существующих цитостатических средств и интенсификации лечения является изменение путей введения. Селективное внутриартериальное применение препаратов является одним из путей повышения эффективности противоопухолевого лечения за счет многократного увеличения локальной концентрации препарата, при снижении общей токсичности (Гранов А.М., Давыдов М.И., 2013; Гранов Д.А. и соавт., 2017). Интерес к проведению внутриартериальной терапии появился уже в 1980-х гг., когда были получены обнадеживающие результаты у больных, получавших паллиативную внутриартериальную химиотерапию по поводу продвинутых стадий ПАПЖ (Рыжков В.К. и др., 1988; Таразов П.Г., 2003; Beger H. et al., 1999; Cantore M. et al., 2000; Ji Z. et al., 2003).

В ряде исследований, отечественными авторами получены результаты, свидетельствующие о выраженном лечебном эффекте при проведении внутриартериальной химиотерапии у различных групп больных ПАПЖ. При этом, отмечена хорошая переносимость лечения цитостатическими препаратами. В некоторых случаях был зарегистрирован ответ на лечение, проявлявшийся переводом местнораспространенных форм заболевания в резектабельные (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; Таразов П.Г. и соавт., 2013; Rosemurgy A.S. et al., 2017; Козлов А.В. и соавт., 2019).

По данным немногочисленных иностранных исследований продемонстрирована эффективность регионарной химиотерапии (РХТ). При РХТ

Qiu B. et al. (2019) отметили отсутствие выраженных нежелательных явлений процедуры, при контроле над заболеванием у 62,6% пациентов. В другом исследовании с участием больных IV стадией ПАПЖ получили увеличение медианы выживаемости до 7 мес при благоприятном профиле токсичности и низкой частоте нежелательных явлений 3 – 4-й степени (Aigner K.R. et al., 2019).

Одним из частных вариантов РХТ является МХЭ, заключающаяся в введении в питающий сосуд опухоли смесь цитостатика и масляного рентгенконтрастного препарата. Данная методика была разработана в ЦНИРРИ в конце 1990-х гг., где впоследствии развивалась и активно применялась. Помимо регионарного действия химиопрепаратов и редукции кровотока при эмболизации осуществляется модификация фармакокинетики за счет масляных носителей с более длительной экспозицией лекарственного средства в опухолевой ткани, паратуморальных тканях и регионарных лимфатических узлах, что было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях (Поликарпов А.А., 2000; Павловский А.В., 2006; Гранов А.М., Давыдов М.И., 2013; Таразов П.Г. и соавт., 2016; Таразов П.Г. и соавт., 2017; Козлов А.В. и соавт., 2018). В дальнейших исследованиях была доказана возможность сочетания внутриартериальной МХЭ с оперативным лечением, что дало положительные отдаленные результаты (Моисеенко В.Е., 2018).

В то же время большинство современных химиопрепаратов не предназначены для внутриартериального применения, за исключением фторурацила. Безопасность внутриартериального введения противоопухолевых препаратов требует изучения.

В литературе описан единичный опыт внутриартериального применения препарата nab-паклитаксела. По данным Damascelli B. et al. (2007), 60 больным орофарингеальным раком была выполнена инфузия nab-паклитаксела в наружную сонную артерию в дозах 230 и 150 мг/м<sup>2</sup> 2-4 инфузии. При этом было отмечено отсутствие миелотоксичности, а частота объективного ответа составила 75%.

Учитывая все вышесказанное, проведение НАХТ, как системной, так и регионарной, у больных локализованными формами ПАПЖ представляет интерес

и требует дальнейшего изучения в крупных научных центрах, в рамках клинических исследований.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных

В открытое одноцентровое проспективное исследование включены 36 больных с гистологически верифицированным диагнозом неметастатической ПАГПЖ. Пациенты прошли комбинированное лечение в период с 2018 по 2020 год на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и в Ленинградском областном клиническом онкологическом диспансере. Основную группу составили 17 пациентов, получившие комбинированное лечение в объеме неоадьювантной внутриартериальной МХЭ опухоли головки ПЖ с использованием препаратов nab-паклитаксел и гемцитабин (1 цикл) с последующим оперативным лечением в объеме ППДР с расширенным краем резекции ПЖ.

В контрольную группу включены 19 больных, перенесших неоадьювантную СХТ nab-паклитакселом и гемцитабином с последующим проведением оперативного лечения в объеме ППДР с расширенным краем резекции ПЖ.

Первичным материалом послужили истории болезней, амбулаторные карты пациентов, получивших лечение в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и ЛОКОД.

Обследование всех больных начиналось с подробного сбора данных анамнеза, производили объективный осмотр, оценивали наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний. Всем пациентам на догоспитальном этапе выполнялась электрокардиография (ЭКГ) с последующим осмотром кардиолога, для оценки рисков комбинированного лечения. Не ранее чем за один месяц до начала лечения выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).

## **2.2 Критерии отбора больных в группы исследований**

Критериями включения в группы исследования были:

- 1) возраст больных – старше 18 лет;
- 2) письменное добровольное согласие пациента;
- 3) гистологическая верификация ПАГПЖ;
- 4) статус ECOG 0-2;
- 5) приемлемые лабораторные показатели:
  - a) – гемоглобин >90 г/л
  - b) – тромбоциты >100 000 / мм<sup>3</sup>
  - c) – уровень билирубина <1,5×верхняя граница нормы (ВГН)
  - d) – АСТ, АЛТ, ГГТП <2,0×ВГН
  - e) – креатинин сыворотки <1,5×ВГН
- 6) Отсутствие предшествующего лечения (химио- и лучевая терапия).

Критерии невключения в группы:

- 1) гистологический тип непротоковой adenокарциномы;
- 2) механическая желтуха, разрешенная методами, отличными от чрескожного чреспеченоочного наружно-внутреннего холангиодренирования;
- 3) наличие клинико-лабораторных признаков острого панкреатита;
- 4) выявление в процессе подготовки к лечению и его осуществления отдаленных метастазов;
- 5) тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

## **2.3 Распределение больных в группах исследований**

В основной группе исследования преобладали мужчины 64,7% (n=11), женщин было 35,3% (n=6). Возраст самого молодого пациента составил 38 лет, самого пожилого – 74 года. Средний возраст больных составил  $56,9 \pm 9,5$  лет. Средний возраст женщин составил  $61,5 \pm 7,0$  лет, мужчин –  $54,4 \pm 9,8$  лет. Данные о

распределении больных по полу и возрасту в основной группе представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту (n=17)

Возраст	Мужчины	Женщины
30-39	1	
40-49	3	
50-59	4	2
60-69	3	2
70-79		2
Всего:	11	6

В контрольной группе исследования по полу больные распределены почти поровну: мужчины 52,6% (n=10), женщины 47,3% (n=9). Возраст самого молодого пациента составил 48 лет, самого пожилого – 73 года. Средний возраст больных составил  $60,7 \pm 7,0$  лет. Средний возраст женщин составил  $59,8 \pm 5,1$  лет, мужчин –  $61,5 \pm 8,3$  лет. Данные о распределении больных по полу и возрасту в контрольной группе представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту (n=19)

Возраст	Мужчины	Женщины
30-39		
40-49	1	1
50-59	3	2
60-69	4	6
70-79	2	
Всего:	10	9

Значимых различий возраста больных в основной и контрольной группах получено не было ( $p=0,211$ ).

На основании данных патологоанатомического исследования у больных как в основной, так и в контрольной группах наиболее часто отмечалась умеренная дифференцировка опухоли. Так, в основной группе умеренно-дифференцированная опухоль была выявлена у 11 (64,7%) пациентов, а в контрольной – у 14 (73,7%). Низкодифференцированные и высокодифференцированные опухоли в основной группе встречались в трех (17,6%) случаях. В контрольной группе низкодифференцированная опухоль выявлена у одного (5,26%) больного, высокодифференцированная – у трех (21,1%). Данные о степени дифференцировки опухоли в группах исследований представлены в таблице 3. Статистически значимых различий степени дифференцировки опухоли в основной и контрольной группах не получено.

Таблица 3 – Степень дифференцировки ПАГПЖ в группах исследования

Степень дифференцировки опухоли головки поджелудочной железы	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Низкодифференцированная протоковая аденокарцинома	3	17,6	1	5,26	1,524	0,22
Умеренно-дифференцированная протоковая аденокарцинома	11	64,7	14	73,7	0,118	0,73
Высокодифференцированная протоковая аденокарцинома	3	17,6	4	21,1	0,033	0,86
Всего:	17	100	19	100	-	-

Стадирование опухолевого процесса осуществлялось на основании TNM классификации РПЖ (8-е издание, 2017). В исследовании преобладали больные со стадией заболевания 2а как в основной, так и контрольной группах, и составили 10 (58,5%) и 8 (42,1%) чел. соответственно. Меньше всего больных имели стадию 1б (по 1 больному в основной и контрольной группах), что соответствует 5,9% и 5,3%. Данные о клинической стадии заболевания в группах исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных по стадиям опухолевого процесса в группах исследования

TNM	Стадия	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
		Абс. число	%	Абс. число	%		
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	I B стадия	1	5,9	1	5,3	0,014	0,906
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	II A стадия	10	58,8	8	42,1	1,303	0,254
T <sub>1-3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	II B стадия	4	23,5	7	36,8	0,579	0,447
T <sub>1-3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> T <sub>4</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	III стадия	2	11,8	3	15,8	0,082	0,775
	Всего:	17		19			

Достоверных различий стадий опухолевого процесса в группах исследований не получено (p>0,05).

Общее состояние больных до начала лечения оценивалось по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Young J. et al., 2015). Распределение больных в группах исследования в соответствии с показателем общего состояния приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Общий статус по шкале ECOG-ВОЗ у больных основной и контрольной групп

Статус ECOG-ВОЗ	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс. число	%	Абс. число	%		
0	10	58,8	11	57,9	0,055	0,816
I	5	29,4	6	31,6	0,002	0,969
II	2	11,8	2	10,5	0,03	0,864
Всего	17	100	19	100		

В исследование включены преимущественно больные с ECOG 0, как в основную группу – 10 (58,8%), так и в контрольную – 11 (57,9%) человек. Также

оценивались результаты лечения больных с более низким общим статусом. В основной группе количество пациентов, статус которых составил ECOG 1 и ECOG 2, было 5 (29,4%) и 2 (11,8%) соответственно. В контрольной группе количество больных с ECOG 1 и ECOG 2 было сопоставимо с таковым в основной группе и составило 5 (26,3%) и 3 (15,8%) человек соответственно. Из этого следует, что в двух группах абсолютное большинство составляли больные с нормальной или близкой к нормальной активностью, что соответствует 0-1 по шкале ECOG.

Статистически значимой разницы общего состояния больных по шкале ECOG в группах больных, включенных в исследование, получено не было.

Таким образом, пациенты в основной и контрольной группах рандомизированы по полу, возрасту, стадии заболевания, дифференцировке опухоли и общему статусу ECOG.

## **2.4 Методы билиарной декомпрессии**

Наиболее часто наблюдаемым клиническим проявлением ПАГПЖ была механическая желтуха. Она была зафиксирована у 34 (94,4%) пациентов. У двух (5,6%) человек основной группы механическая желтуха не наблюдалась, что было связано с локализацией опухоли в крючковидном отростке головки ПЖ. В догоспитальном периоде всем больным с клинико-лабораторными признаками механической желтухи применялись методики билиарной декомпрессии. В исследование включены только те больные, которым с целью билиарной декомпрессии производилось чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее холангиодренирование под контролем УЗИ или чрескожное чреспеченочное наружное холангиодренирование с последующем переводом дренажа в наружно-внутреннее положение.

## **2.5 Лабораторная диагностика**

На догоспитальном и госпитальном этапах всем пациентам проводили стандартные методы обследования, включающие в себя: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровня общего билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозы, амилазы, липазы. Концентрация опухолевого маркера СА 19-9 в сыворотке у больных основной группы исследования определялась трехкратно: непосредственно перед началом лечения, после проведения внутриартериальной МХЭ и после завершения оперативного лечения.

## **2.6 Методы инструментального обследования**

### **2.6.1 Мультиспиральная компьютерная томография**

Всем больным (n=36) до начала лечения выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости. Пациента укладывали на стол компьютерного томографа в положении лежа на спине. Сканирование проводилось на компьютерном томографе Aquilion ONE (Toshiba, Япония) при режиме 120kV, автоматическим изменением силы тока, с толщиной срезов 1 мм при питче 1 в нативную фазу на фоне перорального контрастирования, а также в артериальную и паренхиматозную фазы на фоне болясного внутривенного контрастирования нейронным йодсодержащим водорастворимым препаратом Омнипак 350 (Omnipaque, Ирландия) в объеме 100-150 мл, что соответствует дозировке 1-2 мл/кг. С целью перорального контрастирования применялся раствор, состоящий из питьевой негазированной воды в объеме 1000 мл и 76% раствор йодсодержащего контрастного препарата Новотризоат

(Novotrizoate, Индия) в объеме 20 мл, приготовленного ex tempore. Пероральное контрастирование начиналось за 60 мин до предполагаемого времени исследования.

На компьютерных томограммах оценивали очаговые образования ПЖ, их размеры, форму, отношение к окружающим тканям и магистральным сосудам, характер контрастирования в разные фазы, плотностные характеристики ПЖ и печени, ширину главного панкреатического протока, ширину общего желчного протока. Также оценивались регионарные лимфатические узлы головки ПЖ: выше и ниже головки и тела, передние панкреатодуodenальные, вокруг общего желчного протока, проксимальные брыжеечные, чревные. Описывались размер и структура лимфатических узлов, характер контрастирования с определением локализации.

Всем больным основной группы (n=17) в течение первых 24 часов после процедуры МХЭ выполнялась МСКТ брюшной полости с пероральным нейтральным контрастированием. По данным КТ оценивали распределение масляного эмболизата в опухолевой ткани, воспалительные изменения со стороны ПЖ, наличие выпота, инфильтрации парапанкреатической клетчатки.

## **2.6.2 Эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли**

Эндоскопическая ультрасонография была выполнена 31 (86,1%) больному. Для выполнения манипуляции использовали эндоскопический универсальный ультразвуковой центр Olympus EU-ME1 с ультразвуковым гастроскопом Olympus GF UC 140P-AL5 с конвексным УЗ-датчиком (Япония). В ходе исследования оценивали наличие и размеры опухоли головки ПЖ, ее отношение к магистральным сосудам и главному панкреатическому протоку, характеристики паренхимы ПЖ вне опухоли. По завершении диагностического этапа проводили мультифокусную тонкоигольную аспирационную биопсию (ТИАБ) с последующим цитологическим исследованием. При выполнении биопсии использовались иглы для эндоскопической тонкоигольной биопсии Echotip procure

(Cook medical, США) и Expect (Boston Scientific, США) диаметром G19 и G22, что соответствует 0,72 и 1,1 мм. После получения материала помимо стандартного цитологического исследования применялись методики жидкостной микроскопии и изготовление клеточных блоков с целью повышения чувствительности и специфичности метода.

### **2.6.3 Чреспокожная трепан-биопсия**

Чреспокожная трепан-биопсия опухоли была выполнена 5 (13,9%) больным. Манипуляцию проводили под местной анестезией биопсийным пистолетом Magnum (Bard, США) с использованием иглы гильотинного типа диаметром G18. Получали от одного до двух образцов ткани в зависимости от результатов визуальной оценки полученного материала. Гистологический материал фиксировался в формалине для дальнейшего стандартного морфологического исследования. Методы получения материала для морфологической верификации, применяемые в группах исследования, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Методы получения материала для морфологической верификации в группах

	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс. число	%	Абс. число	%		
ТИАБ	13	76,5	18	94,8	1,238	0,266
Чреспокожная трепан-биопсия	4	23,5	1	5,2	2,7	0,101
	17		19			

Значимой разницы в методах получения материала для морфологической верификации в основной и контрольной группах исследования получено не было.

### **2.7 Оценка резектабельности опухоли**

Оценка резектабельности опухоли производилась по результатам МСКТ органов брюшной полости в соответствии с критериями, принятыми

Американским онкологическим сообществом (Al-Hawary M.M. et al., 2014).

Результаты представлены в таблице 7.

Все больные, включенные в исследование, подходили под критерии резектабельных, т.е. не имели признаков вовлечения в опухолевый процесс верхней брыжеечной и общей печеночной артерий, признаков инвазии опухоли в воротную или верхнюю брыжеечную вены. Впоследствии критерии резектабельности, установленные по данным МСКТ, были подтверждены у всех больных по данным ЭУС, диагностической прямой артериографии и возвратной портографии.

Таблица 7 – Критерии оценки резектабельности опухоли ПЖ

	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 $180^\circ$
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 неизмененным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

## 2.8 Бактериологическое исследование желчи

Бактериологическое исследование выполнялось всем больным, которым на догоспитальном этапе проводилась установка чрескожных-чреспеченочных холангиодренажей ( $n=34$ ). В качестве материала для исследования производилось взятие желчи из наружного дренажа шприцом 2 мл. Забор осуществлялся в условиях, исключающих контаминацию материала, который помещали в транспортировочную среду Eswab (COPAN Diagnostics, Италия). Оценивали спектр патогенной флоры и ее устойчивость к антибактериальным препаратам.

## 2.9 Методы лечения в основной группе

Проводимое лечение в основной группе включало один цикл внутриартериальной МХЭ опухоли головки ПЖ с последующим оперативным лечением в объеме ГПДР с расширением края резекции ПЖ. Схема лечения представлена на рисунке 1.

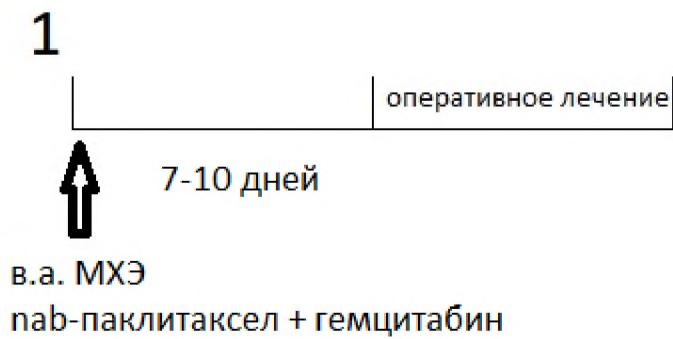


Рисунок 1 – Схема лечения больных в основной группе

## 2.9.1 Предоперационная внутриартериальная масляная химиоэмболизация

Внутриартериальная МХЭ опухоли была выполнена всем больным основной группы исследования ( $n=17$ ). Перед процедурой проводили стандартную предманипуляционную подготовку, заключавшуюся в отказе от приема пищи за 12 ч до процедуры, выбивании паховой области и передней поверхности бедер, очистке кишечника с применением осмотических слабительных препаратов, при необходимости. С целью профилактики постэмболизационного синдрома за 90 мин до МХЭ навзвинчали подкожное введение препарата октреотид 600 мкг, однократно, а за 15 мин до процедуры производили премедикацию наркотическими анальгетиками. Процедуру осуществляли в условиях рентгеноперационной с использованием ангиографического комплекса Toshiba Biplane INFX-8000V/EK (Япония), со следующими условиями рентгенографии: напряжение на трубке 90-100 кВт, сила тока 240-320 мА, выдержка 0,12 с. Расстояние фокус – детектор составляло 100 см. В качестве контрастного вещества использовали водорастворимый неионный трийодсодержащий препарат омнипак (Ирландия) с предельной дозой для одной процедуры, 300 мл при нормальной и 200 мл при сниженной функции почек.

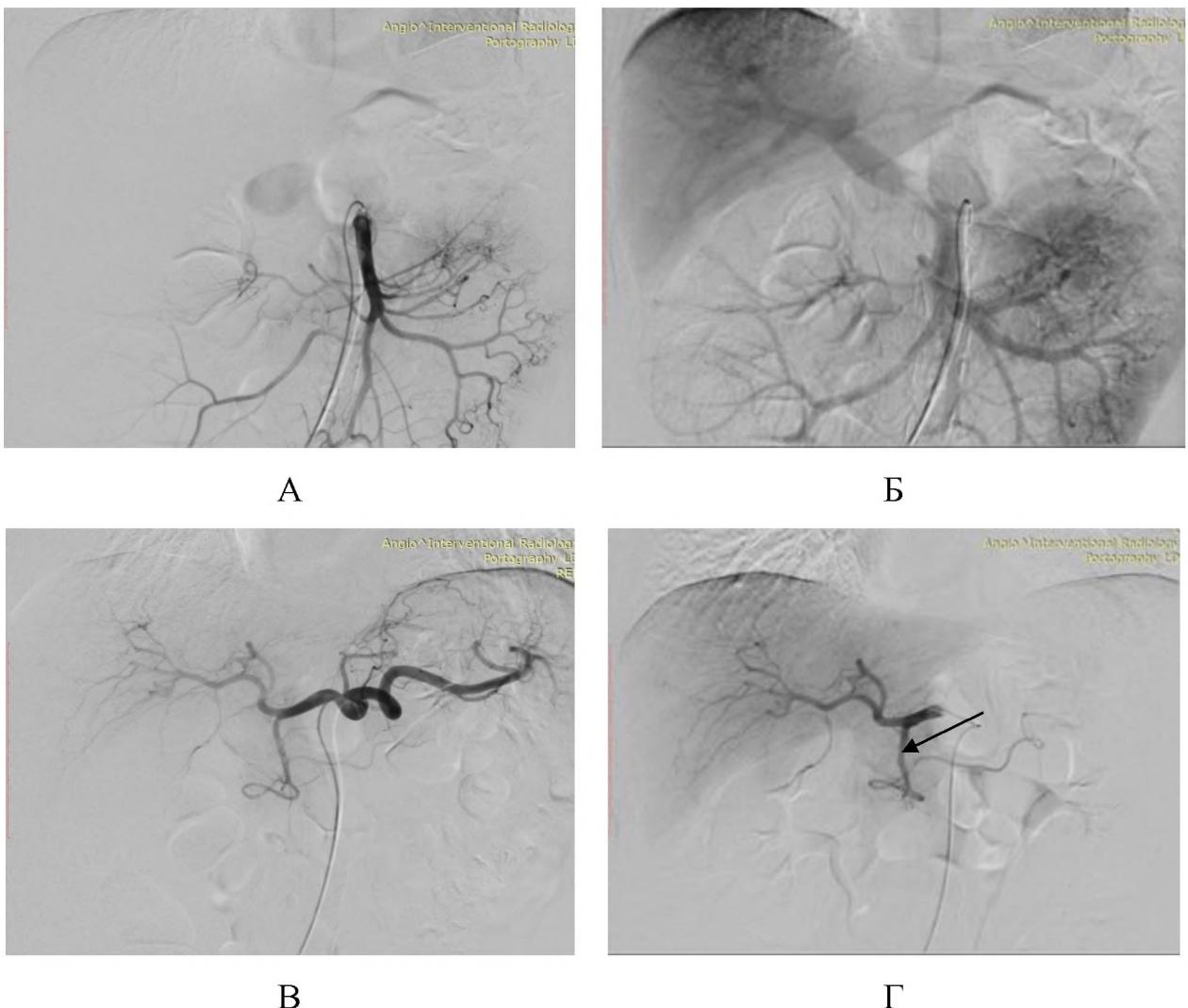
Артериальный доступ осуществлялся пункцией правой или левой бедренной артерии, под местной анестезией раствором лидокаина 1% в объеме 10 мл по методике Сельдингера. Из проводников наиболее часто применяли G-образные и прямые (Bentson, Cordis, США) диаметром 0,88-0,95 мм, а также полиэтиленовые Glidewire (Terumo, Япония), Roadrunner (Cook, США). На наружный конец проводника надевали катетер и вводили в бедренную артерию, а затем в аорту. Использовали висцеральные катетеры диаметром 4 F (1 F=0,3 мм) (Cordis, Cook, Terumo) (рисунок 2, 3). После этого проводник удаляли. Далее производили рентгенологический контроль положения инструмента в артерии.

После выполняли диагностическую ангиографию в объеме верхней мезентерикографии, целиакографии, возвратной портографии, селективной

ангиографии общей печеночной и гастродуodenальной артерий. Ангиограммы представлены на рисунках 2–4. На диагностическом этапе производили оценку сосудистой анатомии гастропанкреатобилиарной зоны, состояния верхней брыжеечной артерии, чревного ствола и его ветвей. Регистрировали размер и контуры артерий, отсутствие узурации, а также характер васкуляризации опухоли, определяли источники ее кровоснабжения, описывали верхнюю брыжеечную и воротную вену, отсутствие их сужений, дефектов контрастирования.

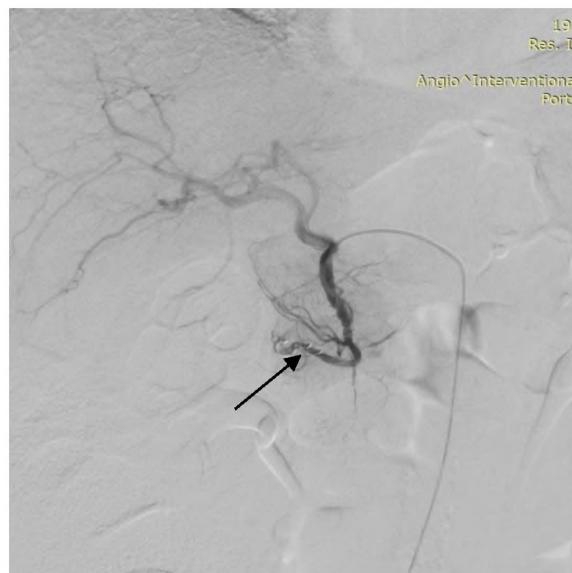
После завершения диагностического этапа переходили к процедуре МХЭ опухоли головки ПЖ. Выполнялась селективная катетеризация гастродуodenальной артерии. Для этого использовали стандартные диагностические катетеры диаметром 4 F Cook Hook и Cook Cobra у 14 (82%) больных, микрокатетер Progreat Terumo 2,4 F (Япония) – у 3 (18%) пациентов. До момента введения эмульсии химиопрепарата всем больным проводили механическую перераспределительную эмболизацию правой желудочно-сальниковой артерии с целью исключения нецелевого попадания химиоэмболизата. Для этого в устье правой желудочно-сальниковой артерии устанавливали эмболизирующие спирали MReye, COOK (США), HydroCoil, Тегумо (Япония). Далее в гастродуodenальную артерию вводили эмульсию 3-5 мл сверхжидкого липиодола (Guerbet, Франция) в вводном растворе nab-паклитаксела 50 мг/м<sup>2</sup>, приготовленную ex tempore, с последующей часовой инфузией гемцитабина 1000 мг/м<sup>2</sup> (рисунок 2).

Все больные получали инфузионную терапию в объеме до 2000 мл, спазмолитические, антисекреторные, гастропротективные, противовоспалительные препараты. За 90 минут до процедуры пациенты получали подкожную инъекцию октреотида 600 мкг и далее каждые 12 часов до нормализации уровня амилазы крови.



А – верхняя мезентерикография: верхняя брыжеечная артерия проходима, без признаков опухолевой инвазии ; Б – возвратная портомезентерикография: верхняя брыжеечная и воротная вены проходимы; В – целиакография: типичная анатомия артерий гепатопанкреатобилиарной зоны, без признаков опухолевой инвазии; Г – селективная ангиография общей печеночной артерии: локальная узуратия гастродуоденальной артерии (стрелка).

Рисунок 2 – Ангиограммы больного Г., 58 лет рак головки поджелудочной железы  
без механической желтухи



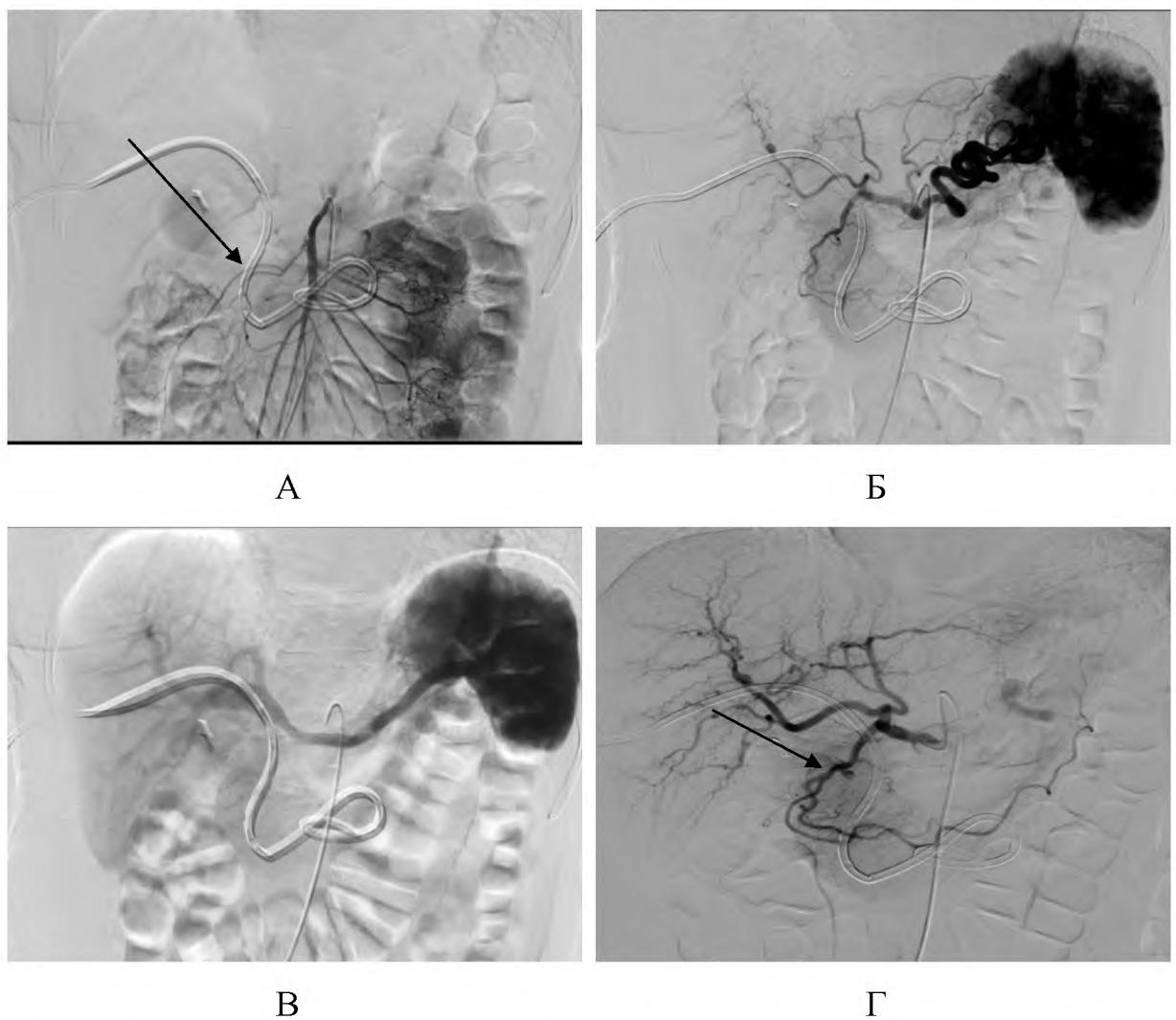
А



Б

А – механическая эмболизация правой желудочно-сальниковой артерии спиралями (стрелка); химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы; Б – контрольная ангиография общей печеночной артерии.

Рисунок 2 (продолжение) – Ангиограммы больного Г. 58 лет, рак головки поджелудочной железы без механической желтухи



А – верхняя мезентерикография: верхняя брыжеечная артерия проходима, без признаков опухолевой инвазии; в проекции желчных протоков визуализируется наружно-внутренний холангиодренаж (стрелка); Б – целиакография: типичная анатомия артерий гепатопанкреатобилиарной зоны, без признаков опухолевой инвазии; В – возвратная портомезентерикография: воротная вена проходима; Г – селективная ангиография общей печеночной артерии: узурация гастродуоденальной артерии (стрелка).

Рисунок 3 – Ангиограммы больной М. 68 года, рак головки поджелудочной железы, осложненный механической желтухой

В первые сутки постэмболизационного периода больные находились под наблюдением дежурного хирурга, производился осмотр, сбор жалоб, оценивались локализация и выраженность болевого синдрома. Лабораторная диагностика заключалась в контроле клинического анализа крови, биохимического анализа

крови с определением амилазы сыворотки, общего анализа мочи и уровня диастазы мочи в первые 24 часа после процедуры. При регистрации повышения уровня амилазы сыворотки выше референсных значений проводился повторный контроль – каждые 24 часа, до нормализации показателя. Консервативная терапия корректировалась с учетом результатов лабораторных обследований, данных объективного осмотра и предъявляемых жалоб.

## **2.10 Методы лечения в контрольной группе**

### **2.10.1 Неоадьювантная системная химиотерапия**

Всем больным контрольной группы ( $n=19$ ) была проведена неоадьювантная внутривенная химиотерапия препаратами гемцитабин и nab-паклитаксел. Противоопухолевое лечение заключалось в трехкратном введении гемцитабина в дозе  $1000 \text{ mg/m}^2$  и nab-паклитаксела  $125 \text{ mg/m}^2$  в 1, 8 и 15-й дни цикла. Лечение проводилось на фоне поддерживающей терапии, антиэметической, симптоматической профилактики венозных тромбоэмбологических осложнений. Всем пациентам в сроки 22-28 дней от начала лечения было проведено оперативное лечение (рисунок 4).

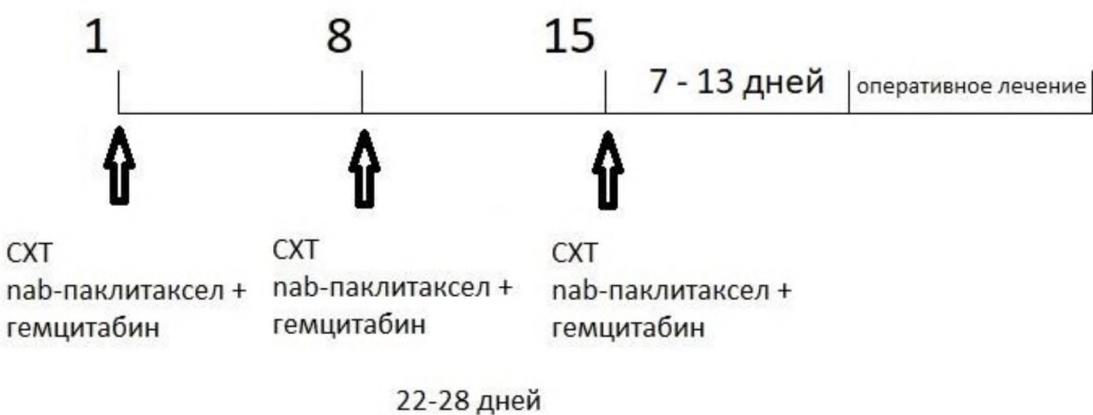


Рисунок 4 – Схема лечения больных в контрольной группе

Различия в проводимой неоадьювантной терапии в группах исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Неоадъювантная терапия в группах исследования

Группа исследования	Путь введения ХП	Дни введения ХП	Разовая дозировка	Курсовая дозировка
Основная	Селективный внутриартериальный	1 день	ХЭ nab-паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> липиодол 3 – 5 мл ХИ гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup>	
Контрольная	Внутривенный	1, 8, 15 дни	nab-паклитаксел 125 мг/м <sup>2</sup> гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup>	nab-паклитаксел 375 мг/м <sup>2</sup> гемцитабин 3000 мг/м <sup>2</sup>

## **2.11 Методы оценки переносимости и нежелательных явлений неоадъювантной химиотерапии**

Оценку нежелательных явлений производили на основании данных объективного обследования, жалоб и результатов лабораторных обследований. Нежелательные явления регистрировались и классифицировались в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0.

## **2.12 Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция**

Хирургический этап лечения проведен у всех больных основной и контрольной групп в полном объеме. Объем операции у всех пациентов составил ППДР.

Оперативное вмешательство у всех больных выполнено при анестезиологическом пособии, включающем комбинированный наркоз и перидуральную анестезию.

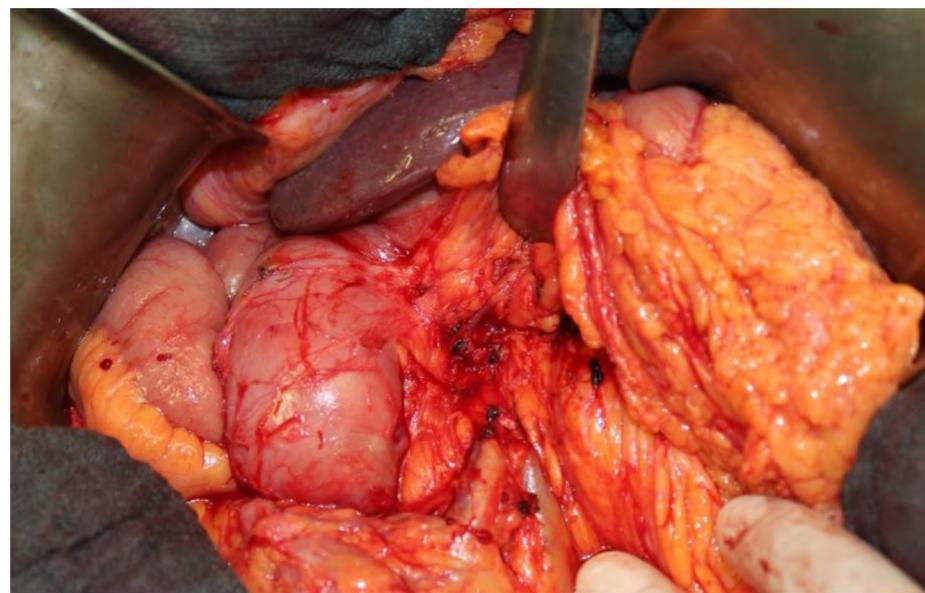
Операционный доступ осуществлялся путем срединной лапаротомии. При ревизии брюшной полости регистрировалось наличие выпота в брюшной полости, состояние париетальной и висцеральной брюшины, данные визуального и пальпаторного обследований печени. При дальнейшей ревизии оценивались размеры и локализация опухоли головки ПЖ, ее отношение к верхней брыжеечной, общей печеночной артериям. Первым этапом производили мобилизацию

панкреатодуodenального комплекса. Производилось вскрытие полости сальниковой сумки, визуализировалась передняя поверхность ПЖ (рисунок 5).

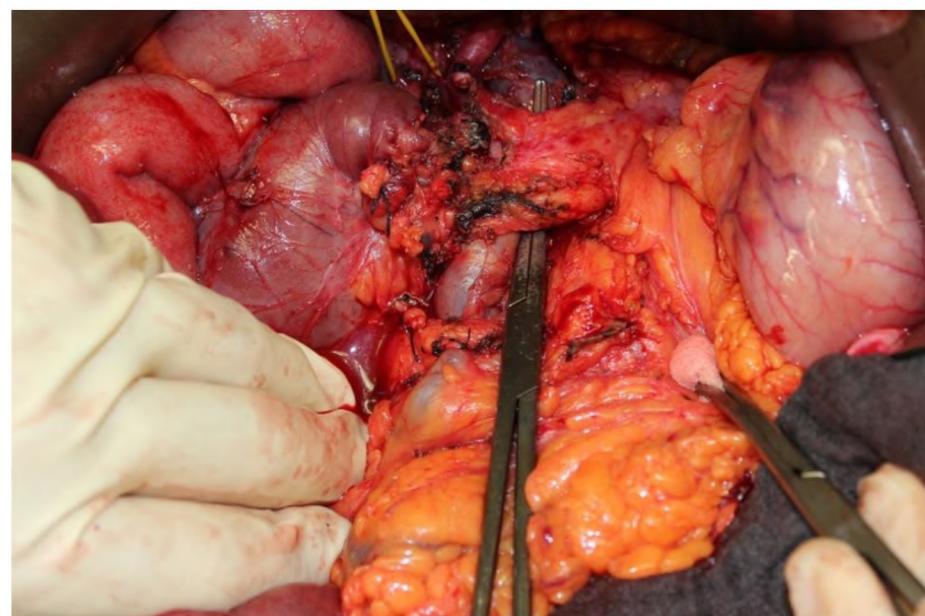
При интраоперационной ревизии у всех больных основной группы, т.е. перенесших МХЭ, отмечался отек головки ПЖ. У 4 (23,5%) больных с выраженным постэмболизационным синдромом отмечались очаги стеатонекрозов. Производилась мобилизация верхнего и нижнего краев ПЖ на уровне головки – тела. В дальнейшем производили мобилизацию двенадцативерстной кишки по методике Кохера, с последующим выделением элементов печеночно-двенадцативерстной связки и пересечением общего желчного протока. Пересечение двенадцативерстной кишки осуществлялось на 2 см дистальнее пилорического жома с помощью линейного сшивающего аппарата с ножом 55 мм (Ethicon, США). Тощая киш카 пересекалась на 15 см дистальнее связки Трейтца.

ПЖ мобилизовалась на уровне перешейка, производилось туннелирование парапанкреатических тканей над верхними брыжеечными сосудами (рисунок 5). В дальнейшем производилось определение уровня транссекции ПЖ. Анатомическим ориентиром для выбора уровня пересечения служил медиальный край верхней брыжеечной вены. Определение уровня пересечения выполнялось с помощью заранее изготовленного шаблона, представляющего собой фрагмент гидрофобного стерильного пленочного материала шириной 25 мм и длиной 70-100 мм (рисунок 6).

После визуализации медиального края верхней брыжеечной вены, в ранее созданный туннель под перешейком ПЖ устанавливался шаблон для определения уровня пересечения. При этом латеральный край шаблона устанавливался на уровне внутреннего края верхней брыжеечной вены, а наружный медиальный соответствовал линии пересечения (рисунок 6). Линия транссекции ПЖ маркировалась швами-держалками, выполненными нитью Vicril 3-0. Пересечение ПЖ осуществлялось на уровне перешейка острым путем. Вид ПЖ после пересечения представлен на рисунке 6.



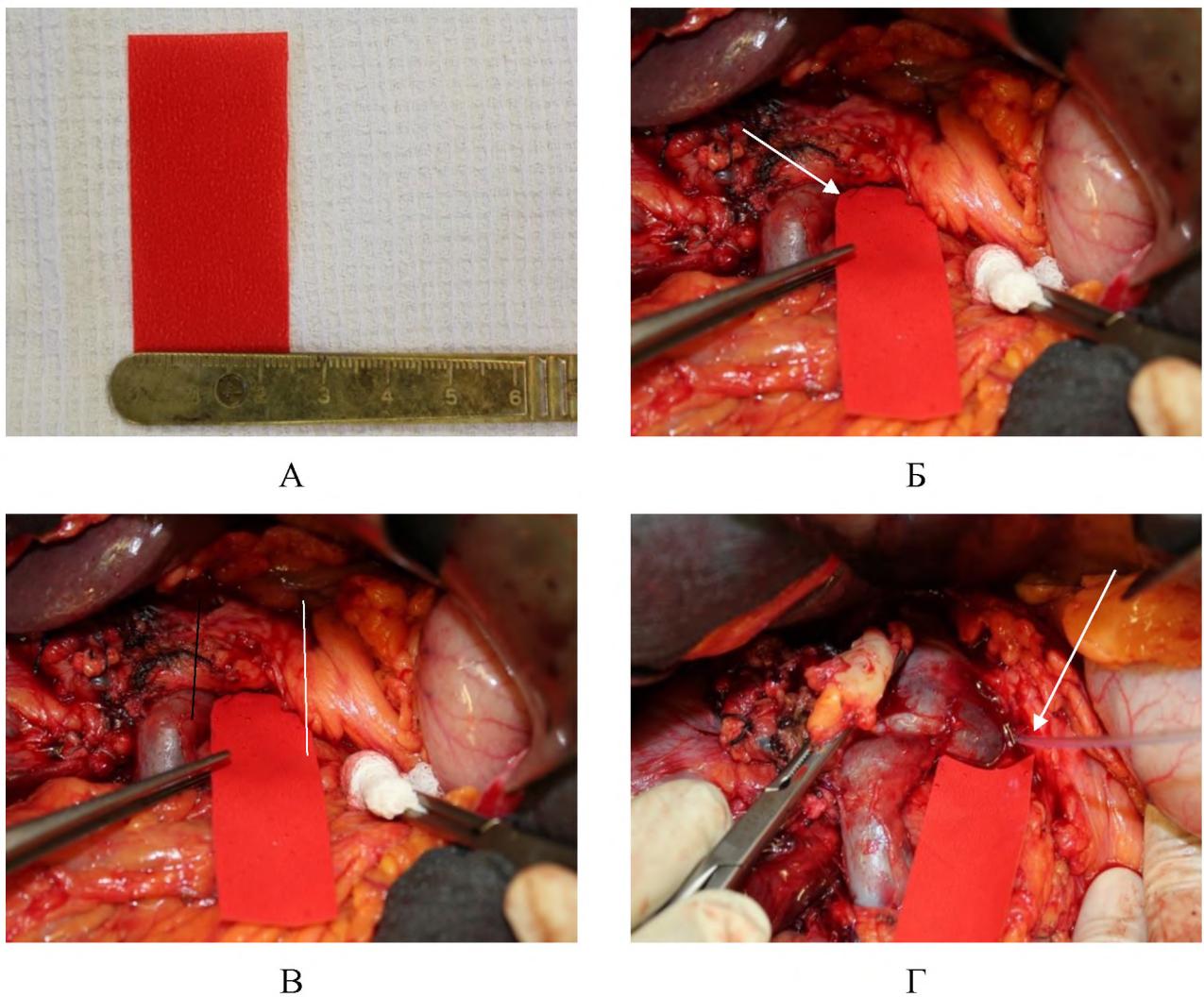
А



Б

А – вид поджелудочной железы с опухолью, после частичной мобилизации панкреатодуodenального комплекса; Б – мобилизация перешейка поджелудочной железы, этап туннелизации, зажим проведен под перешеек поджелудочной железы.

Рисунок 5 – Этапы операции ППДР



А – шаблон шириной 25 мм для определения уровня пересечения поджелудочной железы; Б – установка шаблона под перешеек поджелудочной железы: наружный край шаблона установлен по краю верхней брыжеечной вены (стрелка); В – стандартный уровень пересечения поджелудочной железы (черная линия) и расширенный (белая линия); Г – вид поджелудочной железы после пересечения: установлен дренаж в главный панкреатический проток (стрелка).

Рисунок 6 – Определение уровня резекции и пересечение  
поджелудочной железы

Реконструктивный этап операции осуществлялся по принятой методике и заключался в последовательном наложении панкреатикоэнteroанастомоза, гепатикоэнteroанастомоза, дуоденоэнteroанастомоза. Первым формировался панкреатикоэнteroанастомоз на дренаже, путем наложения двухрядного шва. Первый ряд формировался по принципу «проток к слизистой» нитью PDS 5-0, второй ряд серосерозных швов – рассасывающимся швовым материалом. Оперативное вмешательство завершалось дренированием брюшной полости с установкой дренажей по верхнему краю ПЖ через Винслово отверстие, к нижнему краю культи ПЖ, в малый таз, с последующим послойным ушиванием послеоперационной раны. Производилась оценка длительности операции, объема интраоперационной кровопотери и длительности госпитального периода после операции в группах исследования.

Весь операционный материал направлялся на патологоморфологическое исследование, после предварительной вырезки, маркировки и фиксации (рисунок 7).

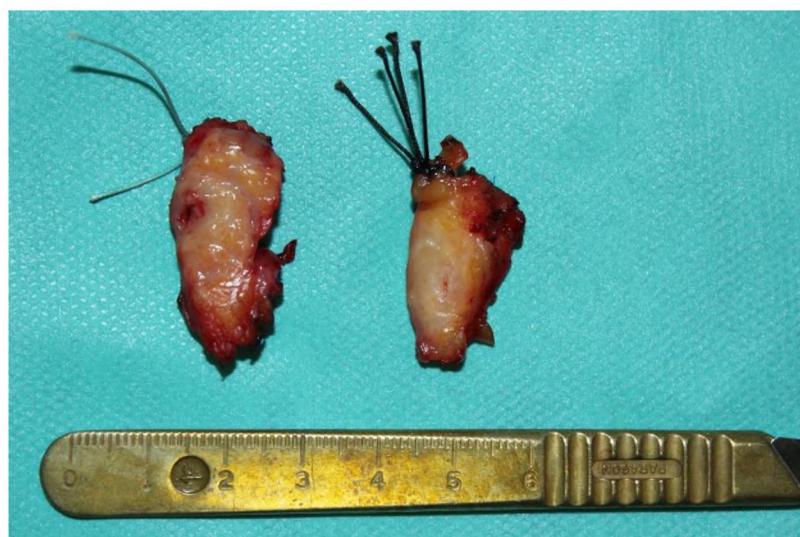


Рисунок 7 – Подготовка и маркировка послеоперационного материала

## 2.13 Оценка течения послеоперационного периода

Тяжесть послеоперационных осложнений в группах исследования оценивалась в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo (The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications, 2004) от 2004 года и представлена в таблице 9 (Clavien P.A. et al., 1992; Dindo D. et al., 2004).

Таблица 9 – Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степени	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных радиологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующие: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, «купированную у постели больного»
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства
Степень III-а	Вмешательство без общей анестезии
Степень III-б	Вмешательство под общей анестезией
Степень IV	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате
Степень IV-а	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)
Степень IV-б	Полиорганская недостаточность
Степень V	Смерть пациента

Послеоперационные осложнения, представленные панкреатическими свищами, градировались в соответствии с классификацией послеоперационных панкреатических свищей, принятой международной исследовательской группой, и представлены в таблице 10 (Bassi C. et al., 2005).

Таблица 10 – Классификация послеоперационных панкреатических свищей (ISGPF, 2005)

Критерии	Нет свища	Тип А	Тип В	Тип С
Содержание амилазы в отделяемом по дренажу	<3 раз превышает нормальную амилазу в сыворотке крови	>3 раз превышает нормальную амилазу в сыворотке крови	>3 раз превышает нормальную амилазу в сыворотке крови	>3 раз превышает нормальную амилазу в сыворотке крови
Клиническое состояние больного	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Средней степени тяжести	Тяжелое
Специфическое лечение	да	да	да/нет	да
УЗИ и КТ признаки панкреатита	нет	нет	да/нет	да
Дренаж более 3-х недель	нет	нет	да	да
Признаки инфекции	нет	нет	да	да
Повторная госпитализация	нет	нет	да/нет	да/нет
Тяжелый сепсис	нет	нет	нет	да
Необходимость повторной операции	нет	нет	нет	да
Летальный исход	нет	нет	нет	да

## **2.14 Патологоморфологическое исследование удаленного препарата**

Патологоморфологическое исследование послеоперационного материала выполнялось всем пациентам, включенным в анализ. Исследование выполнялось на вакуумизированном препарате, после его фиксации в 10% растворе формалина, с последующим изготовлением микропрепаратов. Готовые микропрепараты исследовали на микроскопе Imader.A2 (Zeiss, Германия), после чего производили цифровые копии на сканирующем микроскопе (Leica, SCN 400, Германия).

Помимо стандартного протокола патологоморфологического исследования, включающего в себя исследование опухоли с оценкой степени дифференцировки, терапевтического патоморфоза, степень инвазии в парапанкреатические ткани и оценку регионарных лимфатических узлов на предмет наличия опухолевых элементов, дополнительно исследовалась паренхима ПЖ на разных уровнях. Нами были выделены три дополнительных необходимых среза при исследовании ПЖ: граница опухоль – паренхима ПЖ; стандартный край резекции ПЖ на уровне перешейка; расширенный край резекции на уровне тела ПЖ. В дополнительных срезах производилась оценка постэмболизационных изменений, заключающаяся в выявлении очагов некрозов, отека ткани ПЖ, не вовлеченной в опухолевый процесс. С целью оценки постэмболизационных изменений в дистальных отделах, удаленной части ПЖ, после завершения операции производился забор участка органа. Для этого производился забор участка ткани ПЖ от края резекции проксимальнее, с последующей обязательной маркировкой дистального и проксимального краев. Протяженность участка рассчитывалась по формуле  $25+d/2$  мм, где  $d/2$  – половина диаметра верхней брыжеечной вены. При таком варианте вырезки препарата, проксимальный участок подготовленного фрагмента соответствовал стандартному уровню пересечения ПЖ в проекции верхней брыжеечной вены, а дистальный – смещенным на 25 мм (рисунок 8).

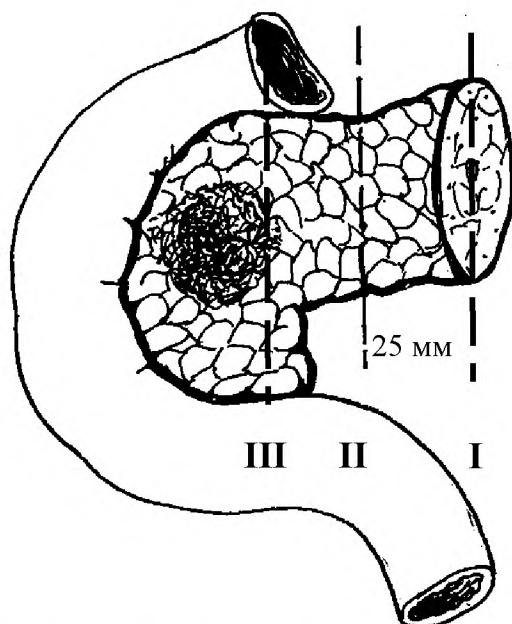


Рисунок 8 – Схема определения уровня поперечных срезов для дополнительного патологоморфологического исследования: I уровень – край резекции (тело ПЖ); II уровень – 25 мм от края резекции (перешеек ПЖ); III уровень – ткань ПЖ на границе с опухолью (головка ПЖ)

## 2.15. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 12. Достоверность результатов в группах определялась путем сравнительного анализа по критерию Пирсона  $\chi^2$ , точного метода Фишера, достоверность средних значений определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни и критерия Стьюдента (Герасимов А.Н., 2007). Общую и безрецидивную выживаемость, медиану общей и безрецидивной выживаемости, рассчитывали прямым методом и по методу Каплана-Мейера (Kaplan E.L., Meier P., 1958).

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### **3.1 Непосредственные результаты неоадъювантной химиотерапии**

Всем больным, включенным в исследование ( $n=36$ ), лечение было проведено в запланированном объеме.

Не было отмечено осложнений, связанных с процедурой введения химиопрепараторов, как при внутриартериальном, так и при внутривенном введении. В одном случае (5,8%) после процедуры МХЭ отмечалось формирование клинически незначимой гематомы в области пункции правой бедренной артерии, не повлекшей изменения плана лечения.

При оценке безопасности проводимого противоопухолевого лечения цитостатическими препаратами в обеих группах исследования отмечались гематологические и негематологические нежелательные явления. В группах исследования не было выявлено ни одного нежелательного явления Grade 4 и выше. Наиболее часто отмечались: анемия, тошнота, рвота, повышение уровня ГГТП, АЛТ, АСТ, тромбоцитопения. Сравнительная оценка нежелательных явлений неоадъювантной химиотерапии представлена в таблице 11.

Как следует из таблицы, наиболее часто выявляемым гематологическим нежелательным явлением была анемия Grade 1-2, которая наблюдалась в основной группе у 4 (23,5%), а в контрольной – у 16 (84,2%) больных. Частота анемии в контрольной группе была достоверно выше ( $\chi^2=13,38$ ,  $p=0,001$ ). Тромбоцитопения была отмечена у трех пациентов как основной, так и контрольной группы, что составило 17,6% и 15,8% соответственно. Статистически значимой разницы в частоте данного нежелательного явления в группах исследования выявлено не было ( $\chi^2=0,022$ ;  $p=0,882$ ).

Таблица 11 – Нежелательные явления неоадьюванной терапии в группах исследования

Вид и степень нежелательных явлений	Основная (n=17)	Контрольная (n=19)	$\chi^2$	P
	Абс. (%)	Абс. (%)		
<b>I Гематологические</b>				
Анемия (Grade 1-2)	4 (23,5)	16 (84,2)	13,38	0,001
Нейтропения (Grade 1-2)	0(0)	6 (31,6)	6,442	0,012
Нейтропения (Grade 3)	0(0)	2 (10,5)	1,895	0,169
Фебрильная нейтропения (Grade 3)	0(0)	1 (5,3)	0,920	0,338
Тромбоцитопения (Grade 1-2)	3 (17,6)	3 (15,8)	0,022	0,882
<b>II Негематологические</b>				
Повышение амилазы сыворотки (Grade 1-2)	2 (11,8)	0(0)	2,367	0,124
Повышение амилазы сыворотки (Grade 3)	2 (11,8)	0(0)	2,367	0,124
Повышение АЛТ/АСТ сыворотки (Grade 1-2)	4 (23,5)	6 (31,6)	0,290	0,591
Повышение ГГТП сыворотки (Grade 1-2)	5 (29,4)	5 (26,3)	0,043	0,836
<b>III Негематологические</b>				
Тошнота (Grade 1-2)	10 (58,8)	10 (52,6)	0,139	0,709
Рвота (Grade 1-2)	6 (35,3)	7 (36,8)	0,009	0,924
Диарея (Grade 1-2)	0(0)	10 (52,6)	12,389	0,001

Ряд гематологических нежелательных явлений были выявлены только в контрольной группе исследования. Так, нейтропения Grade 3 – у двух (10,5%) ( $\chi^2=1,895$ ,  $p=0,169$ ), фебрильная нейтропения – у одного (5,3%) больного ( $\chi^2=0,92$ ,  $p=0,338$ ). Среди негематологических нежелательных явлений чаще всего в обеих группах были зарегистрированы тошнота Grade 1-2 ( $\chi^2 =0,139$ ,  $p=0,709$ ), рвота Grade 1-2 ( $\chi^2 =0,009$ ,  $p=0,924$ ), повышение АЛТ/АСТ Grade 1-2 ( $\chi^2 =0,20$ ,  $p=0,591$ ), повышение ГГТП Grade 1-2 ( $\chi^2 =0,043$ ,  $p=0,836$ ), при этом статистически

достоверной разницы в частоте их возникновения получено не было. Нейтропения Grade 1-2 была зарегистрирована только у 6 (31,6%) в контрольной группе, что достоверно чаще в сравнении с основной группой исследования ( $\chi^2=6,44$ ,  $p=0,012$ ). Диарея Grade 1-2 была характерна только для больных контрольной группы и была выявлена у 10 (52,6%) больных, что статистически чаще в сравнении с основной группой ( $\chi^2=12,389$ ,  $p=0,001$ ).

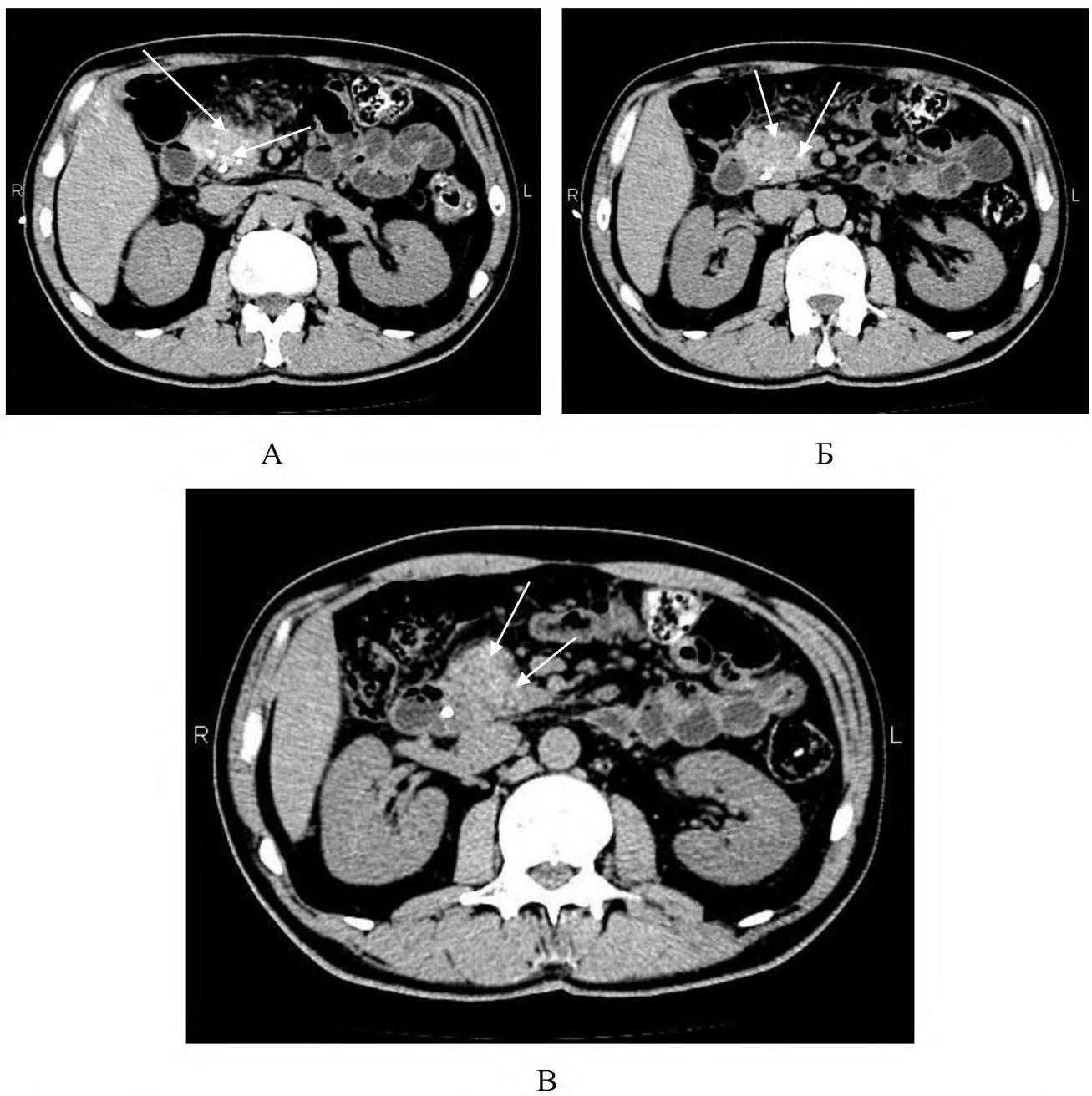
Специфическим нежелательным явлением, зарегистрированном только в основной группе, являлось повышение амилазы сыворотки, которое достигало Grade 3. У двух (11,8%) больных степень повышения амилазы соответствовала Grade 1-2 ( $\chi^2=2,367$ ,  $p=0,124$ ), еще у двух (11,8%) – Grade 3 ( $\chi^2=2,367$ ,  $p=0,124$ ). Статистически достоверной разницы в частоте возникновения данного осложнения в сравнении с группой контроля получено не было.

Нежелательные явления, соответствующие Grade 2 и ниже, являлись клинически незначимыми, не требовали проведения специфической терапии и не повлияли на план лечения. Больным с зарегистрированными нежелательными явлениями Grade 3 проводилась стандартная терапия, соответствующая их состоянию, не повлекшая впоследствии изменения сроков или плана лечения.

### **3.2 Рентгенологический контроль внутриартериальной масляной химиоэмболизации**

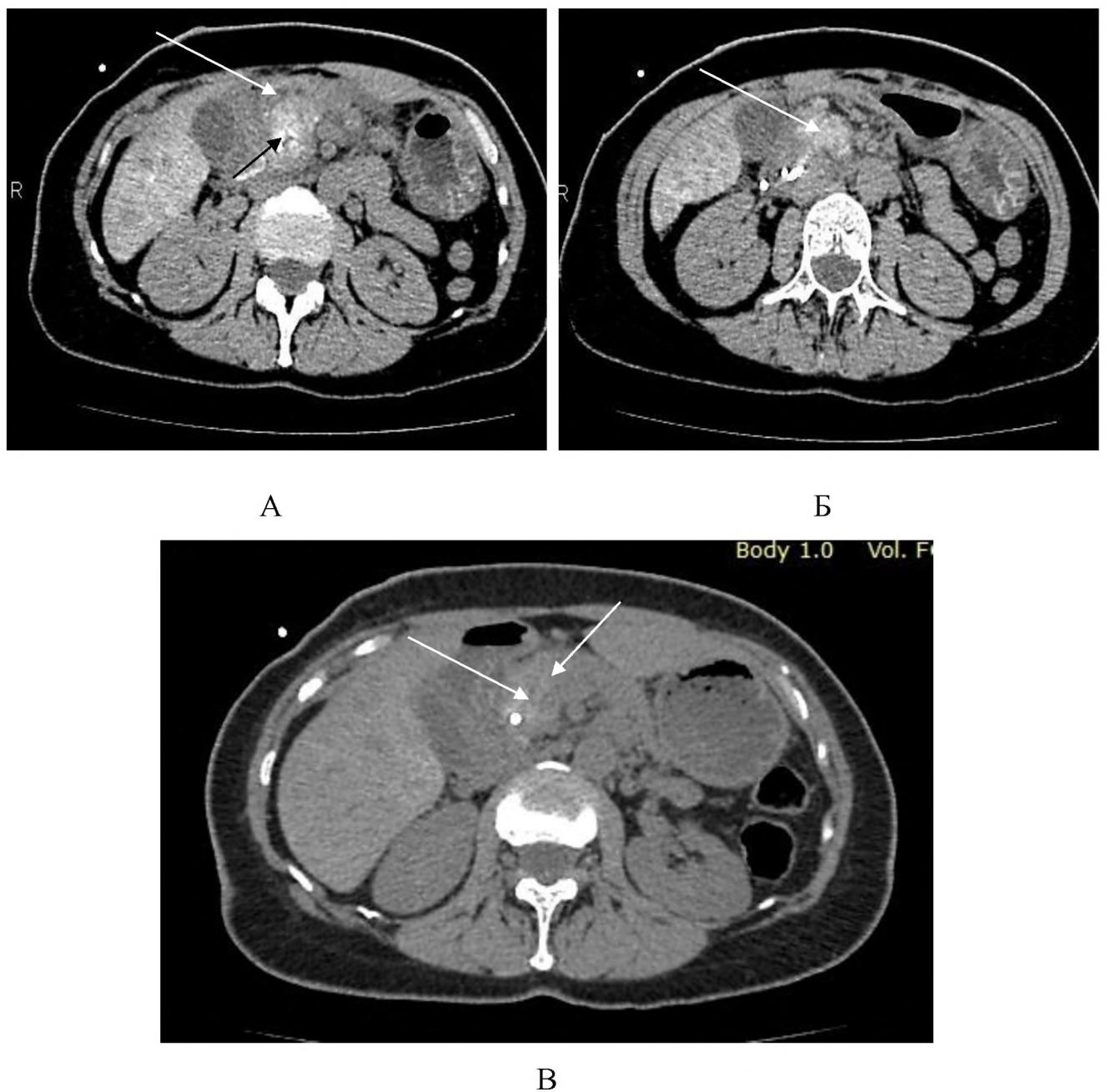
Всем больным основной группы ( $n=17$ ) в первые сутки после процедуры МХЭ выполнили МСКТ органов брюшной полости. У всех обследованных зарегистрировано гомогенное контрастирование опухолевой и интактной тканей ПЖ, обусловленное наличием в этих тканях химиоэмболизата, содержащего масляный рентгеноконтрастный препарат липиодол (рисунок 9).

Во всех случаях масляный рентгеноконтрастный препарат обнаруживался только в проекции опухоли и головке ПЖ до уровня перешейка, не было выявлено его попадание в другие отделы ПЖ, что представлено на рисунках 10, 11.



А, Б, В – гомогенное контрастирование опухоли поджелудочной железы и высокоплотностные капли жирорастворимого контрастного вещества в опухоли (стрелки)

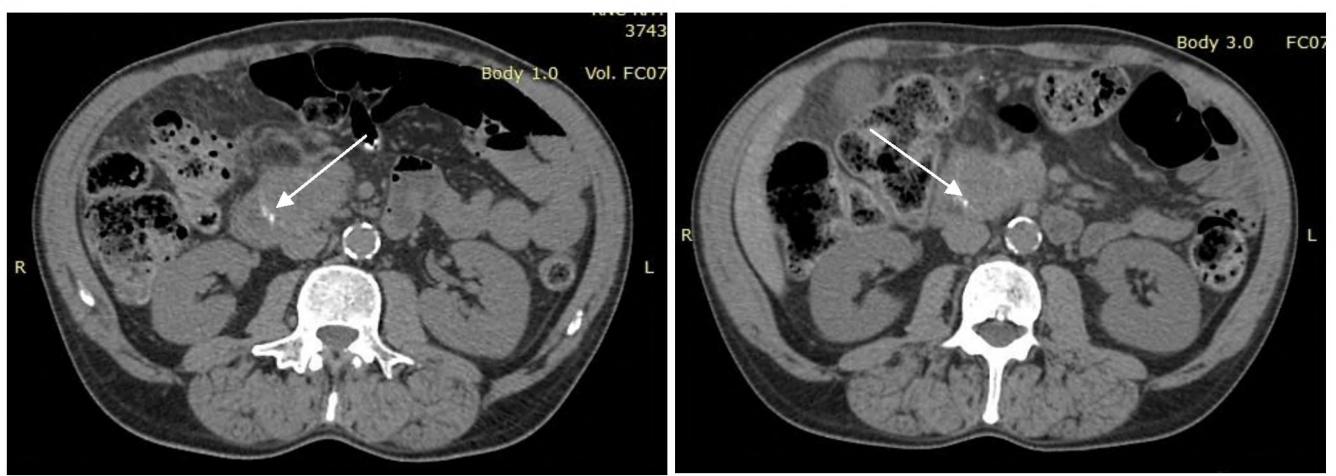
Рисунок 9 – Больной З. 1-е сутки после МХЭ. МСКТ на разных уровнях сканирования



А – на уровне тела поджелудочной железы: гомогенно контрастирована ткань опухоли (черная стрелка). Кпереди от тела полоска жидкости (белая стрелка); Б – на уровне крючковидного отростка: липиодол равномерно наполняет ткань опухоли (белая стрелка); В – наличие липиодола только в головке поджелудочной железы (белая стрелка)

Рисунок 10 – Больная Ф. 1-е сутки после МХЭ. МСКТ на разных уровнях сканирования

При проведении обследований в динамике выявлено длительное нахождение химиоэмболизата в опухолевой ткани, что представлено на рисунке 11.



А

Б

А – 1-е сутки после масляной химиоэмболизации: липиодол в опухоли головки поджелудочной железы (стрелка); Б – 5-е сутки после масляной химиоэмболизации липиодол в опухоли головки поджелудочной железы (стрелка).

Рисунок 11 – Больной Г., МСКТ на разных сроках после МХЭ

### **3.3 Особенности течения постэмболизационного периода**

При обследовании после МХЭ, характерным нежелательным явлением было повышение амилазы крови. У всех больных с зарегистрированным повышением амилазы сыворотки выше ВГН – пик концентрации отмечен в первые 24 часа.

Наиболее частым наблюдаемым лабораторным изменением в основной группе была тенденция к изменению уровня амилазы сыворотки крови. Повышение показателя регистрировалось на первые сутки после процедуры с последующим снижением, начиная со вторых суток. Оно было прослежено во всех случаях, однако у большинства больных (76,4%) показатели амилазы сыворотки оставались в пределах референсных значений, при этом они были выше относительно исходного уровня. Изменения носили следующий характер – относительное повышение показателя в пределах референсных значений, составившее в

сравнении с исходным показателем от 10 до 75%. Наиболее выраженные изменения отмечены в 4-х случаях (23,5%): отмечено превышение ВГН, при этом в одном случае превышение составило менее  $1,5 \times$  ВГН, в одном случае – менее  $4 \times$  ВГН, что классифицировано соответственно, как нежелательные явления Grade 1 и 2 (CTCAE v.5.0). У двух больных было зарегистрировано пятикратное превышение ВГН, что соответствует Grade 3. Абсолютные максимально зарегистрированные уровни амилазы сыворотки у данных больных находились в пределах от 145 до 624 ед./мл. При оценке уровня амилазы на вторые сутки после МХЭ наблюдалось снижение уровня, а к 3-4-м суткам возвращались к исходному уровню, на фоне проведения консервативной терапии. Динамика амилазы сыворотки у больных с зарегистрированным повышением уровня показателя выше ВГН представлена на рисунке 12.

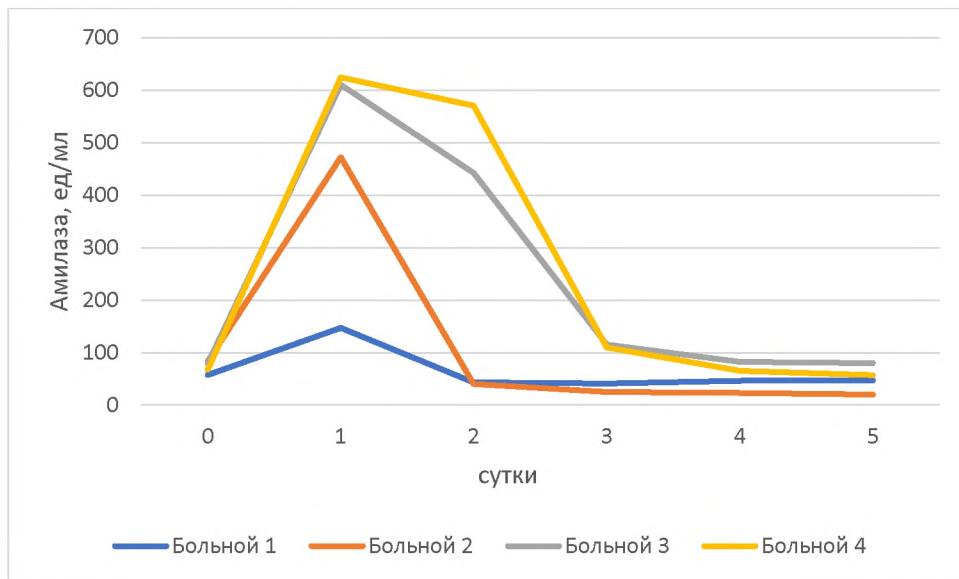


Рисунок 12 – Динамика амилазы сыворотки после МХЭ у больных с повышением ВГН

Из представленных графиков следует, что динамика повышения амилазы у больных с превышением ВГН имела схожую тенденцию. Так, максимальный уровень показателя регистрировался к концу первых суток после процедуры, с последующим возвращением к исходным показателям к 3 – 4-м суткам.

### 3.4 Непосредственные результаты хирургического лечения

Всем больным (n=36), включенным в исследование, оперативное лечение проведено в полном объеме в период 7-10 суток после завершения неоадьювантной химиотерапии. Проведено сравнение интраоперационной кровопотери, длительности оперативного вмешательства и госпитального послеоперационного периода в группах исследования. Результаты сравнительной оценки представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Длительность операции, кровопотеря и длительность госпитального периода после операции в группах исследования

	Основная (n=17)	Контрольная (n=19)	U эмп.	p
Длительность операции, мин	470±52,78	452,53±58,76	132	0,358
Кровопотеря, мл	708,82±231,51	605,26±191,87	119	0,179
Длительность п/о периода, сут	21,65±10,14	19,58±4,95	159	0,949

Как следует из таблицы 12, длительность операции составила 470±52,78 минут в основной группе и 452,53±58,76 минут в контрольной группе, при этом значимой разницы между данными значениями выявлено не было (p=0,358). При оценке интраоперационной кровопотери показатель составил в основной группе 708,82±231,51 мл, в контрольной – 605,26±191,87 мл. Статистически значимой разницы получено не было (p=0,179). Длительность госпитального послеоперационного периода составила в основной и контрольной группах 21,65±10,14 суток и 19,58±4,95 суток соответственно. Достоверных различий в длительности послеоперационного периода не получено (p=0,949).

Результаты сравнительной оценки послеоперационных осложнений отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Осложнения в послеоперационном периоде в группах

Осложнения	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Панкреатическая фистула, тип А и В	3	17,6	2	10,6	0,305	0,581
Панкреатическая фистула, тип А	2	11,8	1	5,3	0,496	0,482
Панкреатическая фистула, тип В	1	5,8	1	5,3	0,007	0,936
Нагноение послеоперационной раны	5	29,4	7	36,8	0,223	0,637
Послеоперационный панкреатит	4	23,5	6	31,6	0,29	0,591
Кровотечение из острых язв	2	11,8	1	5,3	0,496	0,482
Гастростаз	1	5,8	3	15,8	0,892	0,346
Интраабдоминальный абсцесс	0	0	1	5,3	0,920	0,338

Как видно из таблицы 13, наиболее частым осложнением в обеих группах было нагноение послеоперационной раны, которое отмечено в основной группе у 5 (29,4%), в контрольной – у 7 (36,8%) больных ( $\chi^2 = 0,223$ ,  $p = 0,637$ ). Осложнение в виде послеоперационного панкреатита отмечались у 4 (23,5%) человек основной группы и у 6 (31,5%) – контрольной ( $\chi^2 = 0,29$ ,  $p = 0,591$ ). Проявления гастростаза были зарегистрированы в обеих группах исследования: в основной – у одного (5,8%) больного, в контрольной – у трех (15,8%) ( $\chi^2 = 0,892$ ,  $p = 0,346$ ). Вышеперечисленные осложнения у всех пациентов были купированы на фоне проведения консервативной терапии. Характерным осложнением для выполненного объема операций являлось формирование наружных панкреатических свищей. Таким образом, наличие в послеоперационном периоде панкреатической фистулы было зарегистрировано в основной группе у трех (17,4%) больных, в контрольной – у двух (10,4%). В обеих группах были зарегистрированы панкреатические свищи типа А и В, при этом тип В отмечался у одного пациента (5,8%) в основной группе и также у одного (5,2%) – в контрольной группе ( $\chi^2 = 0,007$ ,  $p = 0,936$ ). Панкреатический свищ типа А в основной группе

выявлен у двух (11,6%) больных, в контрольной – у одного (5,2%) ( $\chi^2=0,496$ ,  $p=0,482$ ). У всех пациентов данное осложнение было разрешено без проведения оперативных вмешательств путем более длительного сохранения дренажа из брюшной полости, установленного интраоперационно к области панкреатикоэнteroанастомоза, на фоне консервативной терапии. В фазе разрешения свища производили смену дренажных трубок с поэтапным уменьшением диаметра. Все ранее описанные осложнения соответствовали 1-й и 2-й степеням тяжести по классификации Clavien-Dindo.

Единственным осложнением, зарегистрированным в обеих группах исследования, потребовавшим эндоскопического вмешательства, являлись кровотечения из острых язв органов желудочно-кишечного тракта, что соответствует 3-й степени тяжести по классификации Clavien-Dindo.

Из таблицы 13 следует, что в основной группе данное осложнение выявлено у двух (11,8%) больных, а в контрольной – у одного (5,3%) ( $\chi^2=0,496$ ,  $p=0,482$ ). У всех больных кровотечение было купировано с помощью методик эндоскопического гемостаза, на фоне проведения консервативной антисекреторной и гемостатической терапии.

Единственным осложнением, наблюдавшимся только в контрольной группе, являлся интраабдоминальный абсцесс у одного больного (5,3%), потребовавший проведения чрескожного дренирования под ультразвуковым контролем и продления сроков проведения антибактериальной терапии. Достоверных различий в частоте данного осложнения, в сравнении с основной группой, выявлено не было ( $\chi^2=0,920$ ,  $p=0,338$ ).

Сравнительная характеристика степеней тяжести послеоперационных осложнений представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Тяжесть послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах исследования

Степень осложнения	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
I	5	29,4	7	36,8	0,223	0,637
II	8	47,1	11	57,9	0,385	0,535
III	2	11,8	2	10,5	0,014	0,907

При проведении сравнительной оценки частоты возникновения, типа и степени тяжести вышеописанных послеоперационных осложнений статистически значимой разницы выявлено не было ( $p>0,05$ ). Ни одно из осложнений в группах исследования не потребовало проведения повторной лапаротомии.

### 3.5 Результаты патоморфологического исследования

По результатам патоморфологического исследования у всех больных ( $n=36$ ) был подтвержден ранее установленный диагноз ПАГПЖ. В основной группе у трех (17,6%) пациентов был выявлен лечебный патоморфоз, при этом в двух случаях (11,8%) он соответствовал 1-й степени, в одном случае (5,8%) – 2-й степени. Признаки лечебного патоморфоза в контрольной группе выявлены не были. Отмечена тенденция к увеличению частоты лечебного патоморфоза в основной группе, но достоверных различий получено не было ( $\chi^2=3,658$ ,  $p=0,056$ ).

У 15 (82,3%) больных основной группы при исследовании дополнительных срезов на уровне стандартной линии резекции – перешейка ПЖ – отмечались острые воспалительные изменения, характеризующиеся отеком, умеренной лейкоцитарной инфильтрацией. При исследовании срезов на уровне III наиболее значимые изменения выявлены у 4 (23,5%) больных. У данных наблюдаемых отмечено превышение уровня ВГН амилазы сыворотки в постэмболизационном периоде. В данной группе наблюдения, помимо отека и клеточной инфильтрации

ткани головки ПЖ, отмечены единичные микроочаги некрозов ацинарной ткани ПЖ (рисунок 13 А). В контрольной группе воспалительные изменения были выявлены на уровне III у 5 (26,3%) больных, а на уровне II только у одного (5,3%). При этом более выраженных изменений отмечено не было (рисунок 13 Б).

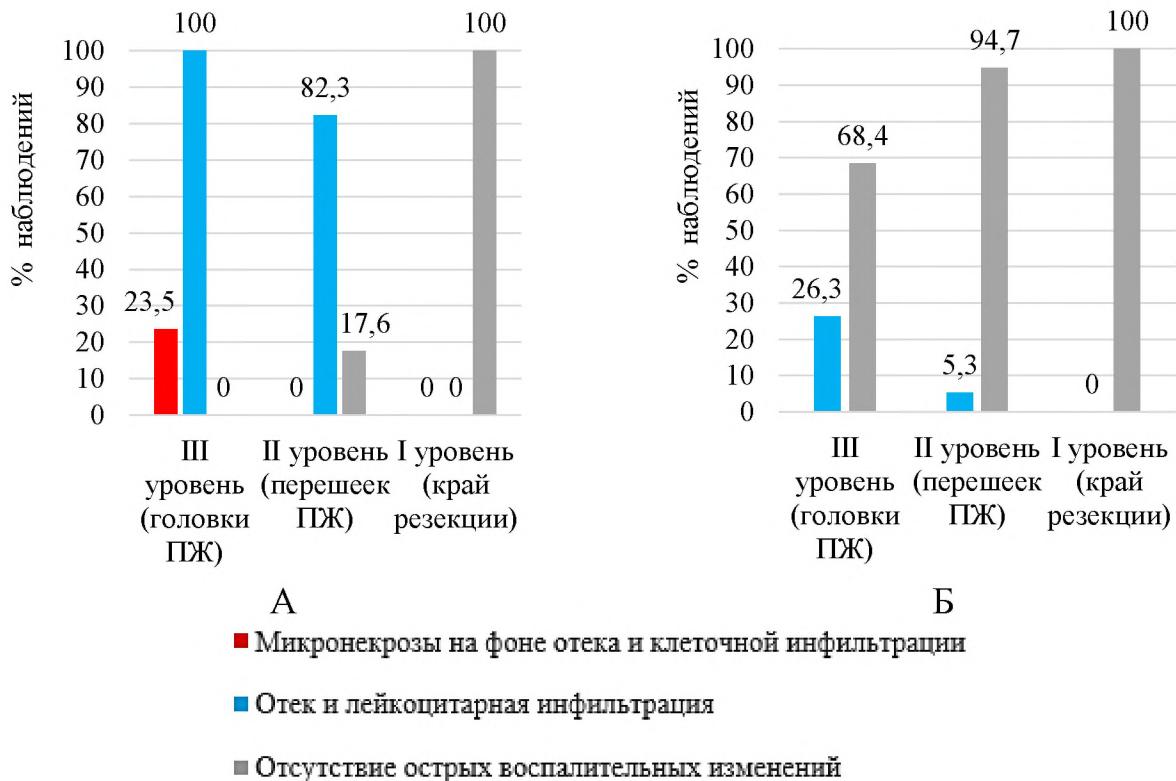
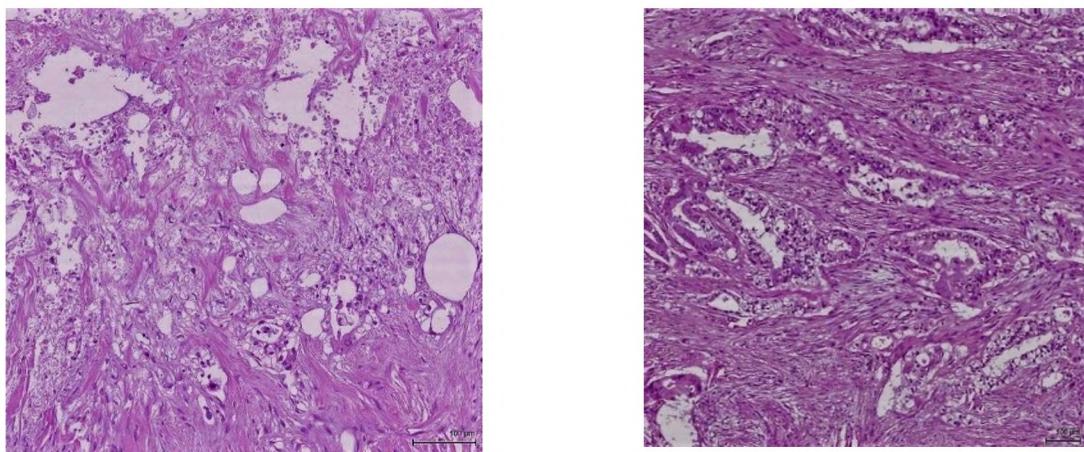


Рисунок 13 – Изменения в ткани поджелудочной железы на разных уровнях у больных основной (А) и контрольной (Б) групп

При исследовании края резекции ПЖ, смещенного относительно стандартной методики выполнения ППДР на 25 мм, острых воспалительных изменений выявлено не было. Из этого следует, что у всех больных линия пересечения ПЖ проходила по макро- и микроскопически интактной паренхиме ПЖ. Микрофотографии паренхимы ПЖ и опухоли на разных уровнях исследования представлены на рисунках 14, 15.



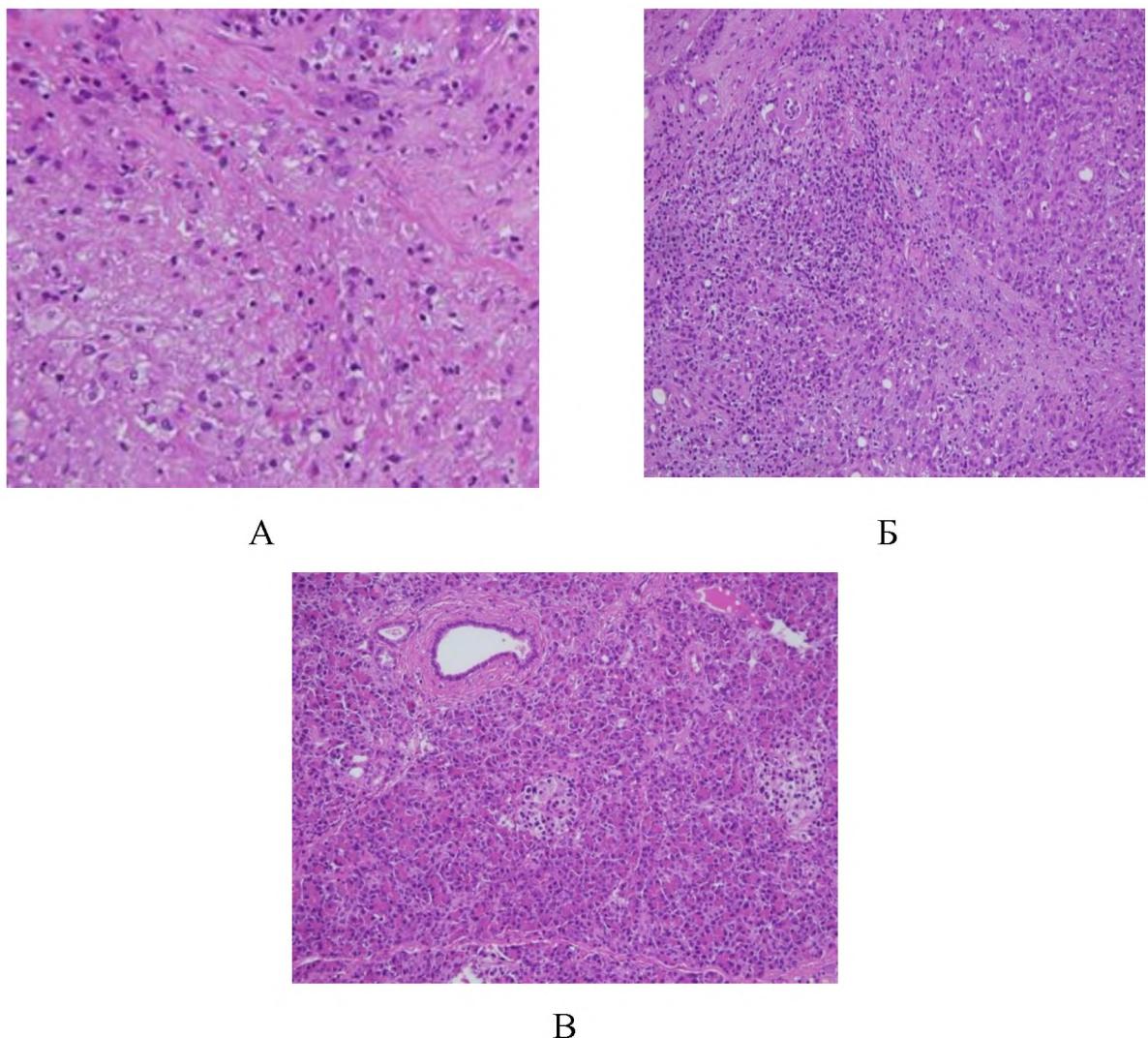
А

Б

Больная Ф., 61 г., диагноз: низкодифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы Т<sub>3</sub>Н<sub>1</sub>М<sub>0</sub>. Панкреатодуоденальная резекция на 10-е сутки после неоадъювантной МХЭ nab-паклитакселом.

А – участки некроза в опухолевой ткани; Б – неизмененная ткань на уровне тела поджелудочной железы (край резекции).

Рисунок 14 – Патоморфологическое исследование препарата поджелудочной железы на разных уровнях, ув. ×400, окраска гематоксилином и эозином



Больной М., 58 лет. Диагноз: умеренно дифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы Т<sub>3</sub>Н<sub>0</sub>М<sub>0</sub>. Панкреатодуоденальная резекция на 7-е сутки после неоадьювантной МХЭ nab-паклитакселом.

А – участки некроза в ткани головки поджелудочной железы вне опухоли; Б – отек, клеточная инфильтрация на уровне перешейка ПЖ; В – неизмененная ткань на уровне тела поджелудочной железы (край резекции).

Рисунок 15 – Патоморфологическое исследование препарата поджелудочной железы на разных уровнях, ув. ×400,  
окраска гематоксилином и эозином

### **3.6 Отдаленные результаты комбинированного лечения**

База данных пациентов групп исследования закрыта для анализа в декабре 2020 года. Оценка результатов лечения производилась от момента начала комбинированного лечения. Медиана времени наблюдения в основной группе составила 25 мес (от 6 до 35 мес), а в контрольной 15 мес (от 6 до 24 мес) ( $p=0,00$ ). К моменту проведения статистической обработки данных у 28 (77,8%) больных, включенных в исследование, выявлены признаки прогрессирования заболевания, 18 (50%) из которых умерли, 8 (22,2%) человек живы, без признаков рецидива заболевания. Минимальная зарегистрированная продолжительность жизни составила 6 мес, максимальная – 35 мес. При оценке отдаленных результатов в группах, в основной группе к моменту завершения исследования умерли 8 (47,1%) человек, без признаков рецидива наблюдаются три (17,6%). Максимальная продолжительность жизни в основной группе 35 мес. В контрольной группе к моменту статистической обработки умерли 10 (52,6%) больных, без признаков рецидива заболевания наблюдаются 5 (26,3%) человек, при этом максимальная продолжительность жизни составила 24 мес.

#### **3.6.1 Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости**

При статистической обработке данных рецидив заболевания был зарегистрирован у 14 (82,4%) человек в основной группе и у 14 (73,7%) – в контрольной. Однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 70,6%, а в контрольной 52,6%. Достоверных различий данного показателя достигнуто не было ( $\chi^2=1,217$ ,  $p=0,270$ ).

К моменту первой контрольной точки – 6 мес после завершения комбинированного лечения – метастазы выявлены у двух (11,8%) пациентов основной, 4 (21,1%) – контрольной группы. Сравнение числа случаев рецидива заболевания представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная оценка течения заболевания через 6 месяцев после завершения комбинированного лечения в группах исследования

	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Стабилизация	15	88,2	15	78,9	0,557	0,456
Прогрессирование	2	11,8	4	21,1		

Из таблицы 15 следует, что достоверности различий в числе случаев рецидива заболевания через 6 мес зафиксировано не было ( $\chi^2=0,557$ ,  $p=0,456$ ).

Локализация рецидива заболевания в группах исследования представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Локализация рецидива в группах исследования через 6 месяцев после завершения комбинированного лечения

	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Местный рецидив	-	-	1	5,3	0,920	0,338
Метастазы в печень	2	11,8	3	15,8	0,122	0,728

Из таблицы следует, что через 6 мес наблюдался рецидив заболевания только в виде метастатического поражения печени и рецидива в области операции. При этом в группе больных, получивших МХЭ, местный рецидив не наблюдался, а метастатическое поражение печени было зарегистрировано у двух (11,8%) больных. В контрольной группе метастазы в печени выявлены у трех (15,8%) пациентов, что статистически не достоверно в сравнении с основной группой ( $\chi^2=0,122$ ,  $p=0,728$ ). Помимо этого, в контрольной группе у одного (5,3%) больного выявлен рецидив в зоне операции (рисунок 16).

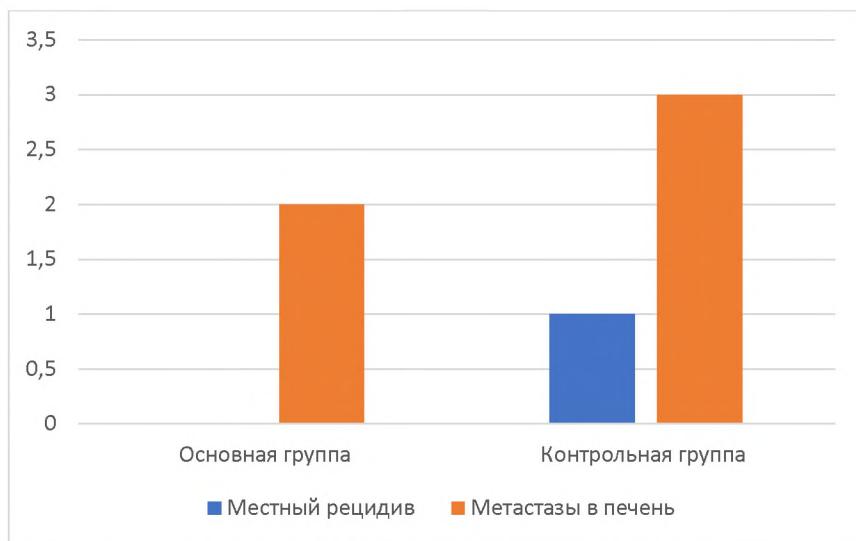


Рисунок 16 – Локализация рецидива заболевания в группах исследования через 6 месяцев после завершения комбинированного лечения

В ходе сравнительной оценки структуры рецидива на второй контрольной точке – 12 мес, прогрессирование заболевания выявлено в основной группе у 8 (47,1%) больных, в контрольной – у 13 (68,4%). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная оценка течения заболевания через 12 месяцев после завершения комбинированного лечения в группах исследования

	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Стабилизация	9	52,9	6	31,6		
Прогрессирование	8	47,1	13	68,4	1,685	0,195

Из таблицы 17 следует, что в контрольной точке 12 мес после завершения лечения не было выявлено достоверной разницы в частоте возникновения прогрессирования ( $\chi^2 = 1,685$ ,  $p=0,195$ ).

Сравнительная оценка локализации рецидива через 12 мес представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Локализация рецидива в группах исследования через 12 месяцев после завершения комбинированного лечения

	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=19)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Местный рецидив	0	0	3	15,8	3,603	0,047
Метастазы в печень	3	17,6	6	31,6	0,929	0,336
Канцероматоз брюшины	2	11,8	2	10,5	0,014	0,907
Метастазы в легкие	1	5,9	0	0	1,150	0,284
Метастазы в абдоминальные лимфатические узлы	1	5,9	2	10,5	0,253	0,615
Метастазы во внутригрудные лимфатические узлы	1	5,9	0	0	1,150	0,284

Из таблицы 18 видно, что наиболее частыми локализациями прогрессирования заболевания в основной группе являлись: метастатическое поражение печени и диссеминация по брюшине, реже выявлялись поражение легких, внутригрудных и абдоминальных лимфатических узлов. Рецидивов в области операции в группе больных, перенесших МХЭ, выявлено не было. Таким образом, к 12 мес у трех (17,6%) человек выявлены метастазы в печени, у двух (11,8%) – канцероматоз брюшины, у одного – (5,9%) метастазы в легких, у одного (5,9%) – метастазы в абдоминальных лимфатических узлах и также у одного (5,9%) – метастазы во внутригрудных лимфатических узлах.

В контрольной группе наиболее часто наблюдалась метастатическое поражение печени и рецидив в зоне операции, реже – поражение брюшины и абдоминальных лимфатических узлов. У больных контрольной группы в срок 12 мес метастазы в печени выявлены у 6 (31,6%), местный рецидив – у трех (15,8), перитонеальный канцероматоз – у двух (10,5%) и метастазы в абдоминальные лимфатические узлы – также у двух (10,5%) человек (рисунок 17).

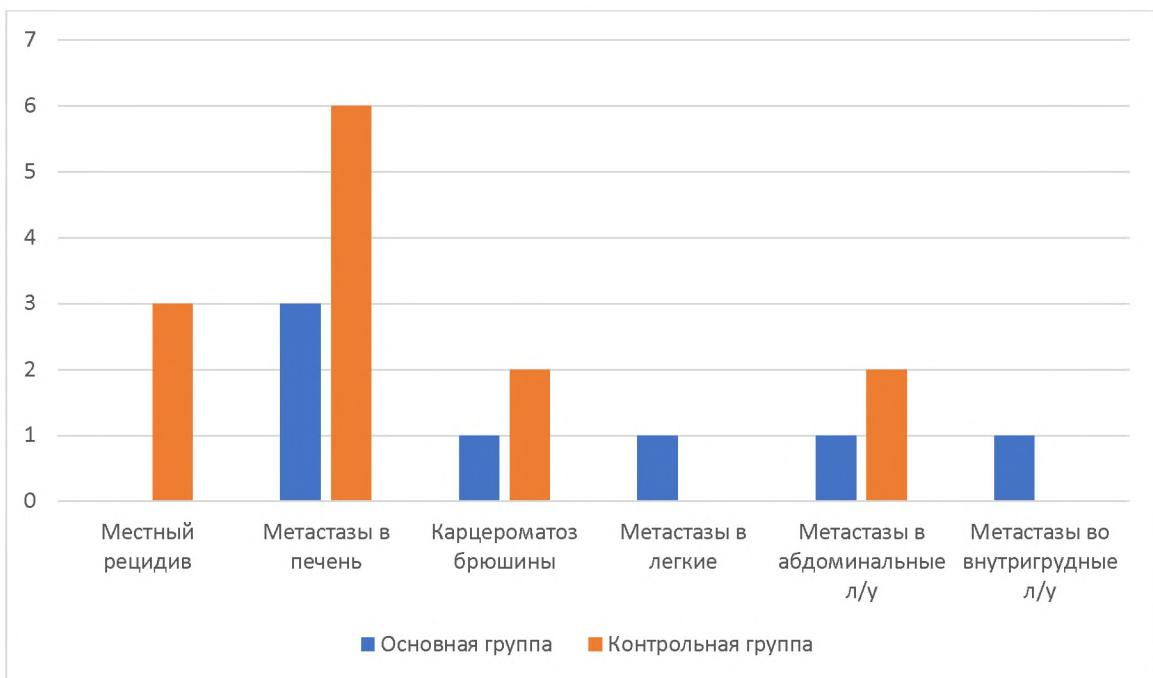


Рисунок 17 – Локализация рецидива в группах исследования через 12 месяцев после завершения комбинированного лечения

Из представленного графика видно, что статистически значимые различия достигнуты в частоте возникновения местного рецидива, с лучшим показателем в основной группе, где местный рецидив выявлен не был в сравнении с группой больных, получавших СХТ, где данное состояние зарегистрировано у трех (15,8 %) больных ( $\chi^2 = 3,603$ ,  $p=0,045$ ). Частота других локализаций рецидива заболевания в группах исследования статистически не различалась ( $p>0,05$ ). Также в контрольной группе отмечена тенденция к увеличению числа больных с метастатическим поражением печени. В то же время в основной группе исследования зарегистрированы метастазы в легкие и внутригрудные лимфатические узлы, не зарегистрированные в контрольной группе. Из этого следует, что больные, получавшие СХТ, более склонны к появлению локо-регионарных рецидивов, в отличие от больных, перенесших МХЭ.

В основной группе средняя продолжительность безрецидивного периода составила  $15,8 \pm 2,1$  мес, а в контрольной  $12,8 \pm 1,6$ , при этом статистически значимой разницы не выявлено ( $\chi^2 = 0,109$ ;  $p=0,741$ ). Сравнительная характеристика средней продолжительности и медианы безрецидивного периода представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Средние значения и медианы времени до возникновения рецидива заболевания

	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=19)	$\chi^2$	p
Средняя продолжительность безрецидивного периода, мес.	$15,8 \pm 2,1$	$12,8 \pm 1,6$	0,109	0,741
Медиана безрецидивного периода, мес.	$13,0 \pm 1,0$	$11,0 \pm 3,2$		

График продолжительности безрецидивного периода представлен на рисунке 18.

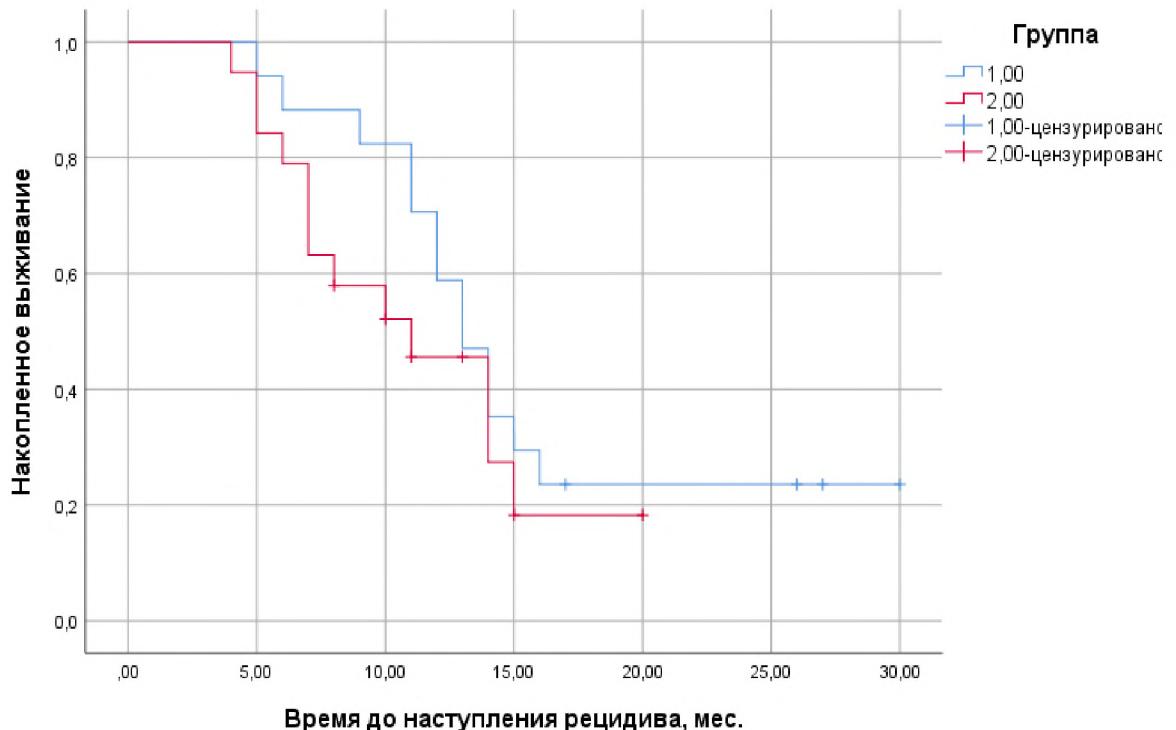


Рисунок 18 – Время до наступления рецидива заболевания в группах исследования

### 3.6.2 Оценка общей выживаемости

При сравнительной оценке однолетней выживаемости не было получено статистически достоверных различий в группах исследования (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная оценка прямой однолетней выживаемости в группах

	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=19)	p
Умерли до истечения 1 года	2	7	$p<0,04$
Живы по истечению 1 года	15	12	

К концу первого года, после завершения комбинированного лечения, в основной группе умерло два человека, а в основной 7. Таким образом, более одного года прожили в основной группе 88,2 %, а в контрольной 63,2% больных ( $p<0,04$ ) (рисунок 19). Из этого следует, что в основной группе однолетняя выживаемость достоверно выше.

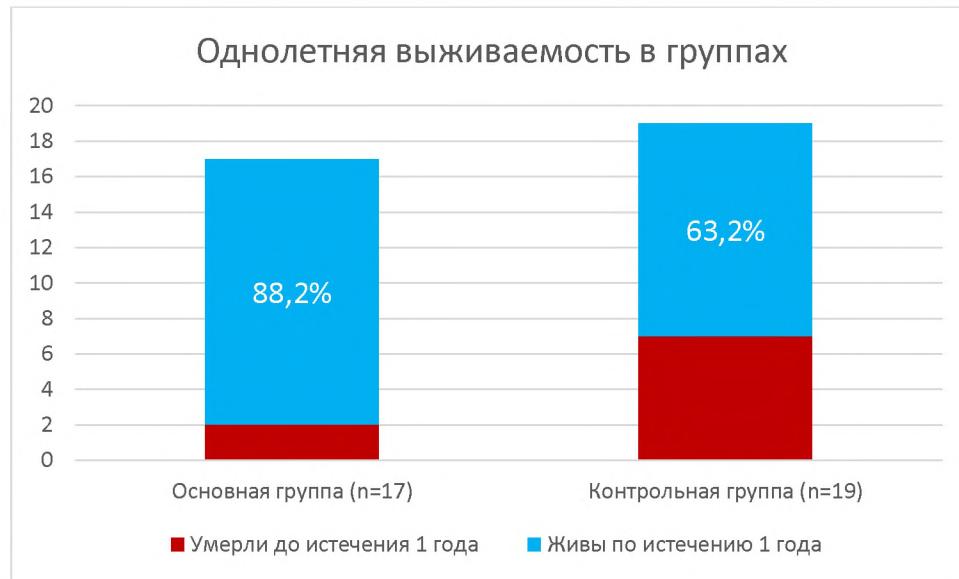


Рисунок 19 – Однолетняя выживаемость в группах исследования

При анализе двухлетней общей выживаемости данный показатель составил в основной группе 60,7%, а в контрольной 43,1%, при этом достоверной значимости зарегистрировано не было ( $\chi^2=1,092$ ;  $p=0,296$ ).

### 3.6.3. Сравнительная оценка средней продолжительности жизни и медианы выживаемости в группах исследования

При оценке средней продолжительности жизни в группах исследований была достигнута статистически значимая разница с лучшим показателем в основной группе ( $\chi^2 = 3,972$ ;  $p=0,045$ ). Данные сравнительного анализа средней продолжительности жизни представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Средние значения и медианы времени выживания

Группа	Средняя продолжительность жизни, мес	95% доверительный интервал		Медиана выживания, мес
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Основная	27,1±2,6	22,0	32,3	32,3±3,1
Контрольная	16,9±1,5	13,9	20,1	16,0±1,6

Из таблицы видно, что средняя продолжительность жизни в основной группе составила  $27,1\pm2,6$  мес, а в контрольной –  $16,9\pm1,5$  мес (рисунок 20).

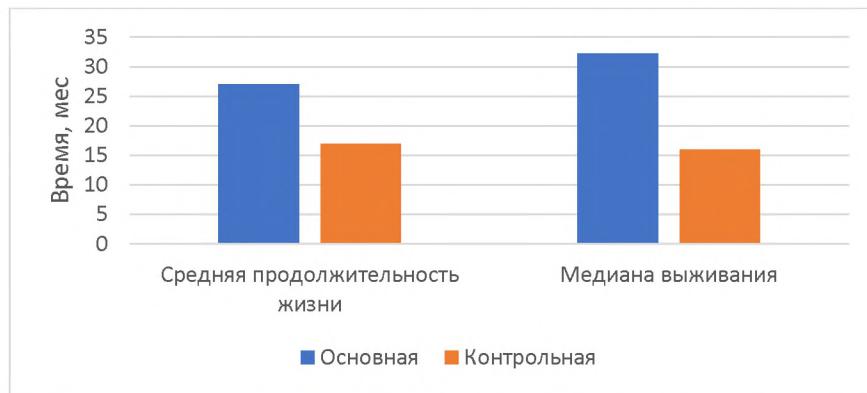


Рисунок 20 – Средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости в группах исследования

При оценке медианы выживаемости были получены следующие результаты: в основной группе показатель составил  $32,3\pm3,1$  мес, в сравнении с  $16,0\pm1,6$  мес в контрольной, при этом данные значения достоверно различались ( $\chi^2 = 4,371$ ;  $p=0,038$ ) (рисунок 21).

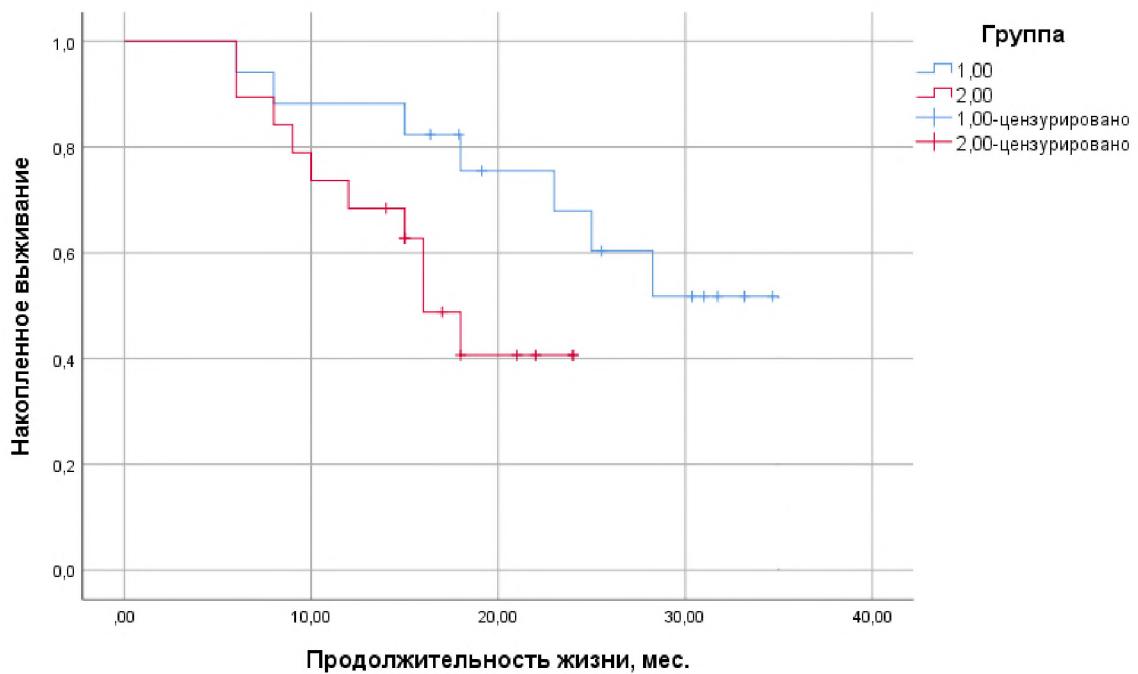


Рисунок 21 – Общая выживаемость в группах исследования

Исходя из представленного графика, отмечена тенденция к улучшению показателя общей выживаемости в основной группе исследования. Таким образом, проведение МХЭ nab-паклитакселом позволяет улучшить отдаленные результаты при комбинированном лечении ПАГПЖ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинация хирургического метода лечения и противоопухолевой терапии является наиболее эффективной стратегией при ЗНО с высоким риском послеоперационного рецидива опухоли (D.D. von Hoff et al., 2013; Базин И.С. и соавт., 2016; Jones R.P. et al., 2019). Вместе с тем, при РПЖ такой подход не получил широкого применения даже в специализированных хирургических отделениях онкологических клиник. В международные и национальные рекомендации комбинация радикального хирургического удаления протоковой аденокарциномы и адьювантной терапии включена только с 2018 года, а применение неоадьювантного лечения не включено до настоящего времени (Покатаев И.А. и соавт., 2020).

Такое положение вещей обусловлено рядом причин. Прежде всего, успехи панкреатической и сосудистой хирургии привели к расширенным показаниям к лечению больных местнораспространёнными ЗНО поджелудочной железы с применением реконструкций венозных и артериальных сосудов брюшной полости (Nimura Y., 2012). Другой крайностью явилась тактика применения консервативной терапии у пациентов с неметастатическими формами заболевания. Последние исследования показали, что наилучшие отдаленные показатели лечения больных неметастатическими формами ПАПЖ можно добиться только при условии комбинированного лечения (Базин И.С. и соавт., 2016; Tabernero J. et al., 2017; Tajima H. et al., 2019).

Общепринятый стандарт первой линии химиотерапии ПАПЖ сегодня представлен двумя близкими по эффективности схемами: FOLFIRINOX и GemNabPac (Tee M.C. et al., 2018; Del Chiaro M. et al., 2019). Высокая степень токсичности полихимиотерапии является общим недостатком обоих вариантов терапии, она ограничивает их клиническое применение, особенно в комбинации с обширными операциями. Важным обстоятельством является и биологическая

устойчивость ПАПЖ к проводимой терапии (Сетдикова Г.Р. с соавт., 2013, Ansari D. et al., 2017, Gaianigo N. et al., 2017).

По мнению ряда сторонников неоадьювантного лечения, курс химиотерапии должен длиться не менее 4-6 мес. Их оппоненты считают данную тактику неприемлемой ввиду риска прогрессирования заболевания при недостаточной чувствительности опухоли к терапии и упущенной возможности радикального хирургического лечения у первично операбельных больных.

С другой стороны, тактика продолжительной НАХТ позволяет выявить крайне агрессивные формы ПАПЖ, проявляющиеся ранним послеоперационным прогрессированием. При этом пациент избегает стресса, рисков и ухудшения качества жизни, связанного с операцией и послеоперационными осложнениями (Oba A. et al., 2020). Кроме того, противоопухолевая терапия в послеоперационном периоде может быть начата с большим запозданием или вообще невозможна вследствие неудовлетворительного для проведения интенсивной химиотерапии общего статуса больного, связанного с длительным восстановлением после обширного хирургического вмешательства или его осложнений (Mackay T.M. et al., 2020).

Хирургическое вмешательство вызывает диссеминацию клеток опухоли по системе воротной вены, лимфатическим сосудам и брюшине (Hackeng W.M. et al., 2016). Неоадьювантный подход направлен на уменьшение потенциала диссеминации опухоли и воздействие на микрометастазы. Метод рентгеноконтрастной МХЭ имеет уникальную фармакокинетику, что обеспечивает пролонгированное влияние высокой концентрации химиопрепарата как на первичное новообразование, так и на микрометастазы в лимфатических коллекторах и системе воротной вены. Существенное повышение концентрации цитостатического препарата в опухолевом очаге при меньшей системной дозе обуславливает приемлемую переносимость при сохранении противоопухолевого эффекта. Метод изначально создан для неоадьювантного применения у пациентов с ЗНО головки ПЖ. В качестве базового состава рекомендовано применение суспензии сверхжидкого липиодола и гемцитабина. Это обязательные компоненты

с доказанной безопасностью, они могут быть дополнены как водо-, так и жирорастворимым химиопрепаратором. (Павловский А.В., 2006; Патент РФ № 2156137, 2000). Клиническое исследование неоадьювантного применения МХЭ с добавлением водорастворимого препарата оксалиплатин, проведенное в нашей клинике, показало улучшение отдаленных результатов в сравнении с монотерапией. Однолетняя выживаемость составила – 80,2%, безрецидивный период –  $23,2 \pm 2,2$  мес, общая –  $26,1 \pm 2,4$  мес (Моисеенко В.Е., 2018).

Паклитаксел, несмотря на противоопухолевую активность по отношению к протоковой adenокарциноме, имел крайне ограниченное клиническое применение по причине высокой токсичности препарата и местнораздражающего действия его растворителя – кремафора. Новая форма препарата – nab-паклитаксела – не содержит кремафора, а наночастицы химиопрепарата окружены оболочкой из молекул человеческого альбумина.

Потенциал способов регионарной химиотерапии и МХЭ в первую очередь проявляется в снижении токсичности химиопрепараторов в сравнении со стандартными путями введения. Так, в нашем исследовании были получены данные, демонстрирующие безопасность МХЭ даже при применении лекарственных препаратов с выраженным местно-раздражающим действием, таким как nab-паклитаксел. При сравнительной оценке нами была получена статистически достоверная разница в частоте и степени тяжести нежелательных явлений при МХЭ и внутривенном введении. Анемия в группе больных, перенесших регионарное введение, была зарегистрирована только у 4 (24%) больных, а в контрольной – у 16 (80%) ( $\chi^2 = 13,38$ ,  $p=0,001$ ). При этом ряд нежелательных явлений, таких как анемия (Grade 3), нейтропения (Grade 1-3), фебрильная нейтропения (Grade 3), диарея (Grade 1-2) при лечении предложенным нами способом совсем не наблюдались, но в тоже время были зарегистрированы при СХТ.

При изучении литературы нами было обнаружено только одно клиническое исследование по селективному внутриартериальному введению nab-паклитаксела: Damascelli B. et al. (2007) проводили инфузию препарата в наружную сонную

артерию у больных с орофарингеальным раком. Применение МХЭ с препаратом nab-паклитаксел ранее не проводилось, однако применение этой новой комбинации на ограниченной группе пациентов с неоперабельным РПЖ продемонстрировало хорошую переносимость (Патент РФ № 2706341, 2019). Постэмболизационный период сопровождался умеренными нежелательными явлениями со стороны ПЖ, которые хорошо купировались на фоне стандартной терапии.

Длительное депонирование паклитаксела в опухоли и окружающих тканях после МХЭ головки ПЖ, усиливает его местный токсический эффект и вызывает воспалительные изменения окружающих тканей. При неоадьювантном применении данное нежелательное явление может увеличить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. Наиболее значимые осложнения при ППДР связаны с несостоительностью панкреатикоэнteroанастомоза, поэтому мы уделили повышенной внимание к морфологическому исследованию операционного материала и провели анализ течения послеоперационного периода в группах с системным введением химиопрепарата и при МХЭ (Aranha G.V. et al., 2006; Alghamdi A.A. et al., 2007; Paye F. et al., 2010). Предложенная нами методика основывается на характере кровоснабжения различных отделов ПЖ и техническими аспектами процедуры МХЭ. Так, в связи с множественными источниками кровоснабжения органа, эмболизация ГДА ведет к изменениям только на уровне головки ПЖ и частично перешейка, при этом в теле ПЖ острых изменений, вызванных лечением, не наблюдалось.

Проведённое нами морфологическое исследование препаратов ПЖ у пациентов после МХЭ на 7-10 сутки от начала лечения обнаружило наличие острых воспалительных изменений в зонах ПЖ, подвергшихся МХЭ. На уровне плоскости среза выше 25 мм кнутри от внутреннего края ВБВ такие изменения отсутствовали. Результаты исследований позволили разработать меры хирургической профилактики. Основываясь на этом, методика расширения границы резекции ПЖ при проведении ППДР позволяет произвести наложение ПДА в идеальных, с точки зрения состояния ткани ПЖ, условиях. Проведение модифицированной ППДР в сочетании с неоадьювантным применением nab-

паклитаксела продемонстрировало отсутствие достоверных различий в течение послеоперационного периода в группах исследования. Мы продемонстрировали отсутствие значимых различий в таких показателях, как интраоперационная кровопотеря, длительность операции и продолжительность послеоперационного периода в группах больных перенесшие неоадьювантную МХЭ и СХТ. Послеоперационные осложнения в группах также статистически не различались.

При оценке противоопухолевого эффекта лечение с применением МХЭ позволило достичь терапевтического патоморфоза у трех (17,6%) пациентов, который при этом в двух случаях (11,8%) соответствовал 1-й степени, в одном (5,8%) случае – 2-й степени, что не было зарегистрировано в группе сравнения.

При оценке отдаленных результатов статистически значимая разница выявлена в частоте возникновения рецидива на контрольной точке 12 мес после завершения лечения, с лучшим значением данного показателя в основной группе. Несмотря на отсутствие достоверных различий в сроках наступления рецидива заболевания, выявлена тенденция к улучшению данного показателей в основной группе. Так, средняя продолжительность безрецидивного периода составила  $15,8 \pm 2,1$  мес, а в контрольной –  $13,0 \pm 1,0$ , при этом медиана безрецидивной выживаемости была  $13,0 \pm 1,0$  мес и  $11,0 \pm 3,2$  мес соответственно ( $\chi^2 = 0,109$ ;  $p=0,741$ ). При оценке локализации рецидива были получены достоверные различия в частоте локальных рецидивов с лучшим показателем в основной группе ( $p<0,05$ ). Несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте метастатического поражения печени, отмечена тенденция к уменьшению данного показателя в основной группе исследования. Меньшая частота локорегионарных рецидивов в группе больных, получивших МХЭ, может говорить о ее эффективности при профилактике микрометастазов. Однолетняя выживаемость в группах исследования, рассчитанная прямым методом, достоверно различалась и составила в основной – 88,2%, а в контрольной – 63,2% ( $p<0,04$ ).

При оценке средней продолжительности жизни были получены достоверные различия: так, в основной группе данный показатель составил  $27,1 \pm 2,6$  мес, а в

контрольной –  $16,9 \pm 1,5$  мес ( $\chi^2 = 3,972$ ;  $p=0,045$ ). При оценке медианы выживаемости были достигнуты достоверные различия ( $\chi^2 = 4,371$ ;  $p=0,038$ ), с лучшим показателем в основной группе, где он составил  $32,3 \pm 3,1$  мес в сравнении с  $16,0 \pm 1,6$  мес в контрольной.

На основании проведенного исследования можно судить о безопасности проведения комбинированного лечения с применением внутриартериальной МХЭ препаратами nab-паклитаксел и гемцитабин в сочетании с хирургическим лечением. Расширение границы резекции ПЖ позволяет избежать тяжелых осложнений, связанных с несостоятельностью панкреатикоэнteroанастомоза. Сокращение сроков лечения, т.е. более раннее проведение хирургической операции также является преимуществом данного типа лечения. Меньшая токсичность РХТ в сравнении с СХТ является крайне важным аспектом у больных ПАГПЖ, позволяющим провести лечение в полном объеме. Проведенный анализ отделенных результатов в сочетании с зарегистрированным лечебным патоморфозом в опухоли, говорит об эффективности противоопухолевого лечения в объеме МХЭ препаратами nab-паклитаксел и гемцитабин в сравнении со стандартной СХТ данными препаратами.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинация неоадьювантной внутриартериальной МХЭ с nab-паклитакселом и ППДР является безопасной. Длительность операции, объем интраоперационной кровопотери и продолжительность послеоперационного периода в основной группе и группе контроля достоверно не различались ( $p>0,05$ ). Не выявлено статистически значимой разницы в частоте и тяжести послеоперационных осложнений. Так, осложнения первой, второй и третьей степени в соответствии с классификацией Clavien-Dindo в основной группе были выявлены у 5 (29,4%), 8 (47,1%) и двух (11,8%), а в контрольной у 7 (36,8%), 11 (57,9%) и двух (10,5%) больных соответственно ( $p>0,05$ ).

2. Внутриартериальная МХЭ с nab-паклитакселом сопровождается кратковременным (1-4 сут) постэмболизационным синдромом. Гематологические и негематологические нежелательные явления в основной группе не превышали 3 степени (по CTCAE v5.0) и наблюдались у 23,5% больных в отличии от 84,2% в группе контроля ( $p=0,001$ ).

3. Расширение границы резекции на тело поджелудочной железы при ППДР после неоадьювантной МХЭ обеспечивает хирургическую профилактику несостоятельности панкреатикоэнteroанастомоза. По данным морфологического исследования острых воспалительных изменений в крае резекции ПЖ выявлено не было. Частота возникновения и тяжесть панкреатических фистул в основной и контрольной группах достоверно не различались и составили 17,4% и 10,4% соответственно ( $p>0,50$ ).

4. При комбинированном лечении средняя продолжительность безрецидивного периода составила  $15,8\pm2,1$  мес и  $13,0\pm1,0$  мес в основной и контрольной группе соответственно, при этом медиана безрецидивной выживаемости была  $13,0\pm1,0$  мес и  $11,0\pm3,2$  мес ( $p>0,70$ ). Были получены достоверные различия в частоте локальных рецидивов с лучшим показателем в

основной группе ( $p<0,05$ ). Лучший показатель однолетней выживаемости достигнут в основной группе и составил – 88,2%, а в контрольной – 63,2% ( $p<0,04$ ). Средняя продолжительность жизни в основной и контрольной группах были  $27,1\pm2,6$  мес и  $16,0\pm1,6$  мес соответственно ( $p<0,05$ ). Медиана выживаемости была достоверно выше в основной группе и составила  $32,3\pm3,1$  мес в сравнении с  $16,0\pm1,6$  мес в контрольной ( $p<0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Перед началом НАХТ обязательно назначение ингибиторов протонной помпы не менее чем за 5 суток. Эндоскопический контроль состояния желудка и двенадцатиперстной кишки целесообразно выполнять за 5 суток до начала комбинированного лечения.

2. При выполнении внутриартериальной МХЭ с nab-паклитакселом необходима редукция кровотока по правой желудочно-сальниковой артерии путем установки эмболизирующих спиралей, что обеспечивает профилактику нецелевого распределения химиоэмболизата и развитию артериальных коллатералей для улучшения перфузии тела и хвоста ПЖ.

3. В первые 48 часов после внутриартериальной МХЭ необходимо проведение внутривенной инфузионной терапии в объеме 2000-2500 мл кристаллоидных растворов с назначением спазмолитических препаратов и анальгетиков, подкожное введение октреатида 600 мг 2 раза в сутки. При сохранении повышения уровня амилазы крови выше референсных значений необходимо продолжение консервативной терапии до его нормализации. Необходим ежедневный контроль уровня амилазы крови до двухкратного уровня показателя в пределах нормальных значений.

4. После неоадьювантной селективной внутриартериальной масляной химиоэмболизации с применением препарата nab-паклитаксел, ГПДР может быть выполнена на 7-10 сутки. Основным критерием возможности проведения операции является отсутствие клинических и лабораторных признаков острого панкреатита в течении последних 48 часов.

5. Для эффективной профилактики несостоятельности панкреатикоэнteroанастомоза необходимо расширить границу резекции на тело поджелудочной железы не менее чем на 25 мм от медиального края верхней брыжеечной вены.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базин, И.С. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, А.С. Попова, И.В. Базина, Я.Е. Чихарева // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 20-25.
2. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 475 с.
3. Гранов, Д.А. Неoadьювантная внутриартериальная масляная химиоэмболизация и адьювантная регионарная химиоинфузия в комбинированном лечении рака поджелудочной железы / Д.А. Гранов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2008. – № 15 (4). – С. 501-503.
4. Гранов, Д.А. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении adenокарциномы головки поджелудочной железы / Д.А. Гранов, А.А. Поликарпов, А.В. Павловский, В.Е. Моисеенко, С.А. Попов // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – № 22(2). – С. 54-59.
5. Гранов, А.М. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) / А.М. Гранов, М.И. Давыдов; под общ. ред. А.М. Гранова, М.И. Давыдова. – СПб. : Фолиант, 2013. – 560 с.
6. Гуло, А.С. Роль внутриартериальной химиотерапии гемцитабином при радикальном хирургическом лечении пациентов с adenокарциномой 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.
7. Давыдов, М.И. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М. : РОНЦ, 2014. – 226 с.
8. Егоров, В.И. Отдаленные результаты и прогноз протоковой adenокарциномы головки поджелудочной железы после стандартной и

расширенной панкреатодуodenальной резекции / В.И. Егоров, О.В. Мелехина, В.А. Вишневский, Т.В. Шевченко // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – № 15 (1). – С. 62-73.

9. Егоров, В.И. Тотальная панкреатэктомия (Обзор) / В.И. Егоров, В.А. Вишневский, З.А. Коваленко, А.Н. Лебедева, О.И. Мелехина // Хирургия. – 2012. – № 7. – С. 85–92.

10. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – М., 2018. – 250 с.

11. Каприн, А.Д. Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – М., 2019. – 250 с.

12. Касаткин, В.Ф. Тотальная дуоденопанкреатосplenэктомия в хирургии рака поджелудочной железы и желудка / В.Ф. Касаткин, Д.В. Кучер, Р.Е. Громыко // Хирургия. – 2005. – № 11. – С. 28-31.

13. Козлов, А.В. Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, Д.А. Гранов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский, Л.И. Корытова, А.А. Поликарпов, С.А. Попов, Е.В. Розенгауз // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24. – № 3. – С.73-86.

14. Козлов, А.В. Артериальная химиоэмболизация у больных местно-распространенным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177. – № 1. – С. 31-36.

15. Коханенко, Н.Ю. Особенности послеоперационного периода при гастропанкреатодуodenальной резекции и панкреатодуodenальной резекции с сохранением привратник / Н.Ю. Коханенко, К.В. Павелец, Ю.Н. Ширяев, Ю.В. Радионов, А.А. Кашинцев, С.В. Петрик // Вестник СПбГУ. – Сер. 11. – 2014. – Вып. 4. – С. 107-113.

16. Коханенко, Н.Ю. Имеет ли значение вариант панкреатодуodenальной резекции при оценке функциональных результатов операций? / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Фундам. исследования. – 2015. – № 1-3. – С. 537-541.
17. Коханенко, Н.Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы / Н.Ю. Коханенко, А.М. Игнатов, Б.Г. Лисочкин, В.М. Саврасов // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7 №1. – С. 37-43.
18. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский – М. : ИД Медпрактика-М, 2003. – 386 с.
19. Лядов, В.К. Механизмы метастазирования и прогностическое значение периневральной инвазии при раке поджелудочной железы / В.К. Лядов, В.Н. Егиев, А. Андерсен-Санберг // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16. – № 1. – С. 92-98.
20. Михайлова, С.А. Сравнительная оценка результатов пиlorосохраняющих и стандартных вариантов панкреатодуodenальной резекции / С.А. Михайлова // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 3 (15). – С. 11-14
21. Моисеенко, В.Е. Обоснование применения периоперационной регионарной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин в комбинированном лечении протоковой adenокарциномы головки поджелудочной железы: дис. канд. мед. наук / ФГУ «РНЦ РХТ им. ак. А.М. Гранова». – СПб., 2018.
22. Нариманов, М.Н. Результаты химиотерапии нерезектабельного местнораспространенного рака поджелудочной железы / М.Н. Нариманов, И.А. Фанштейн, С.А. Тюляндина // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2009. – Т. 20. – № 1. – С. 43-46.
23. Павловский, А.В. Обоснование селективной артериальной рентгеноконтрастной масляной химиоэмболизации в лечении рака поджелудочной железы (экспериментальной и клиническое исследование): дис. д-ра мед. наук / ФГУ «Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт». – СПб., 2006.

24. Пархисенко, Ю.А. Хирургические операции на печени, желчных путях и поджелудочной железе. Часть III. Хирургия поджелудочной железы / Ю.А. Пархисенко, А.И. Жданов, В.Ю. Пархисенко, Р.С. Калашник // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20. – № 2.
25. Патент РФ № 2156137 Российская Федерация, МПК A61K 38/31 (2000. 09) A61M 5/00 (2000. 09) Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы № 2156137 заявл. 05.10.1999 : опубл. 20.09.2000 / Павловский А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А. ; Заявитель ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова». – 8 с. : ил. – Текст : непосредственный.
26. Патютко, Ю.И. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, А.Н. Поляков, Д.В. Подлужный // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24. – № 3.
27. Патютко, Ю.И. Хирургия протокового рака поджелудочной железы / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Е.В. Ястребова, И.С. Прокуряков, А.А. Пономаренко [и др]. // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22. – № 4.
28. Патютко, Ю. И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периампулярной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, М. Г. Абгарян // Практ. онкол. – 2004. – Т. 5. – № 2. – С. 94–107.
29. Покатаев, И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, О.А. Гладков, В.Е. Загайнов, Н.Е. Кудашкин, В.К. Лядов, Ю.И. Патютко [и соавт]. // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO. – 2020. – Т. 10. – С. 492–506.
30. Поликарпов, А.А. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой adenокарциномой поджелудочной железы / А.А. Поликарпов [и др.] // Вестн. хирургии. – 2013. – Т. 122, № 4. – С. 40-43.
31. Путов, Н.В. Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. Рак поджелудочной железы // СПб.: Питер, 2005. – 416 с.

32. Расулов, Р.И. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция: углубленный клинический и патологоанатомический анализ / Р.И. Расулов, А.В. Шелехов, Т.Л. Манькова, В.Г. Неустроев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – № 19 (1). – С. 64–70.
33. Рогаль, М.Л. Результаты выполнения панкреатодуоденальной резекции в специализированном отделении многопрофильного стационара / М.Л. Рогаль, П.А. Иванов, П.А. Ярцев, А.Н. Смоляр, Е. А. Киселев // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2016. – №1. – С. 54-58.
34. Рыжков, В.К. Ангиография в диагностике и лечении злокачественных опухолей печени / В.К. Рыжков, П.Г. Таразов, В.П. Земляной // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1988. – № 1. – С. 117-120.
35. Сетдикова, Г.Р. Гистогенез эпителиального и стромального компонентов протоковой аденокарциномы поджелудочной железы / Г.Р. Сетдикова, О.В. Паклина, И.А. Чекмарева, Е.Н. Гордиенко // Гены и клетки. – 2013. – № 4.
36. Скипенко, О.Г. Профилактика гастростаза после панкреатодуоденальной резекции: новый способ формирования гастроэнтероанастомоза / О.Г. Скипенко, А.Л. Беджанян, Г.А. Шатверян, Н.Н. Багмет, Н.К. Чардаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 4. – С. 17-30.
37. Тавобилов, М.М. Применение неoadъвантной 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.
38. Таразов, П.Г. Регионарная химиотерапия при раке поджелудочной железы / П.Г. Таразов // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 139-151.
39. Таразов, П.Г. Артериальная химиоинфузия у больных с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, Д.А. Гранов, А.В. Павловский, А.А. Поликарпов,

Е.В. Розенгауз [и др]. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 5. – С. 36-40.

40. Таразов, П.Г. Химиоинфузия и химиоэмболизация у больных местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. В сборнике: Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, Д.А. Гранов, А.В. Павловский, А.А. Поликарпов [и др]. // Под редакцией В.А. Вишневского, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. – 2017. – С. 146-147.

41. Таразов, П.Г. Регионарная химиотерапия местнораспространенного рака поджелудочной железы / П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, А.В. Павловский, А.В. Козлов, Д.А. Гранов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 77-78

42. Тарасов, В.А. Роль и перспективы тотальной панкреатэктомии в лечении рака поджелудочной железы / В.А. Тарасов, Е.С. Побегалов, В.В. Ставровицкий, М.Б. Блюм // Практическая онкология. – 2004. – № 5 (2). – С. 115-125.

43. Тиболов, А.М. Регионарная химиотерапия при неоперабельном раке поджелудочной железы / А.М. Тиболов, М.С. Байматов // Диагностика и интервенционная радиология. – 2007. – Т. 1. – № 3. – С. 40-43.

44. Ханевич, М.Д. Криохирургия в лечение рака поджелудочной железы / М.Д. Ханевич, Г.М. Манихас, С.М. Вашкуров, Ш.М. Багаутдинов, Р.В. Фадеев, А.В. Анисимова, М.С. Диникин, // Вестник Международной академии холода. - 2011. - № 2. - С. 45-49.

45. Хатьков, И.Е. Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция: эволюция результатов 215 операций / И.Е.Хатьков, В.В. Цвиркун, Р.Е. Израилов, О.С. Васнев, М.Э. Байчоров, П.С. Тютюнник, А.А. Хисамов, А.В. Андрианов, М.В. Михневич // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, №1. – С. 47-54.

46. Adam, U. Risk factors for complications after pancreatic head resection / U. Adam, F. Makowiec, H. Riediger, W.D. Schareck, S. Benz, U.T. Hopt // Am J Surg. – 2004. – Vol. 187(2). – P. 201-208.
47. Aigner, K.R. Intra-arterial infusion chemotherapy versus isolated upper abdominal perfusion for advanced pancreatic cancer: a retrospective cohort study on 454 patients / K.R. Aigner, S. Gailhofer, E. Selak, K. Aigner // J Cancer Res Clin Oncol. – 2019. – Vol. 145(11). – P. 2855-2862.
48. Alghamdi, A.A. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis / A.A. Alghamdi, A.M. Jawas, R.S. Hart // Can. J. Surg. – 2007. – Vol. 50 (6). – P. 459-466.
49. Al-Hawary, M.M. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association / M.M. Al-Hawary, I.R. Francis, S.T. Chari, E.K. Fishman, D.M. Hough [et al]. // Radiology. – 2014. – Vol. 270. – P. 248-260.
50. Ansari, D. Pancreatic cancer stroma: controversies and current insights / D. Ansari, M. Carvajo, M. Bauden, R. Andersson // Scand J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 52(6-7). – P. 641-646.
51. Aranha, G.V. Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / G.V. Aranha, J.M. Aaron, M. Shoup, J. Pickleman // Surgery. – 2006. – Vol. 140 (4). – P. 561–568.
52. Are, Ch. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers / Ch. Are, M. Dhir, L. Ravipati // Offic. J. Int. Hepato-Pancreato-Biliary Ass. – 2011. – Vol. 13 (6). – P. 377–384.
53. Arlt, A. Inhibition of NF-κB sensitizes human pancreatic carcinoma cells to apoptosis induced by etoposide (VP16) and doxorubicin / A. Arlt, J. Vorndamm, M. Breitenbroich, U. R. Fölsch, H. Kalthoff [et al]. // Oncogene. – 2001. – Vol. 20. – P. 859-868.
54. Balcom, J.H. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization / J.H. Balcom 4th,

D.W. Rattner, A.L. Warshaw, Y. Chang, C. Fernandez-del Castillo// Arch Surg. – 2001. – Vol. 136 (4). – P. 391-398.

55. Bassi, C. Post-operative pancreatic fistula – and international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Bultirini, A. Fingerhut, C. Yeo [et al]. // Surgery. – 2005. – Vol. 138 (1). – P. 8–13.

56. Beger, H.C. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction and occurrence of liver metastasis / H.C. Beger, F. Gansauge, M.W. Buchler, K.H. Link // World J. Surg. – 1999. – Vol. 23. – P. 946-949.

57. Beger, H.G. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction in occurrence of liver metastasis / H.G. Beger, F. Gansauge, M.W. Büchler, K.H. Link // World J Surg. – 1999. – Vol. 23(9). – P. 946-994.

58. Billingsley, K.G. Outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: an analysis from the Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program / K.G. Billingsley, K. Hur, W.G. Henderson, J. Daley, S.F. Khuri, R.H. Bell Jr. // J Gastrointest Surg. – 2003. – Vol. 7(4). – P. 484-491.

59. Bosetti, C. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology / C. Bosetti, P. Bertuccio, E. Negri, C. La Vecchia, M.P. Zeegers, P. Boffetta // Mol Carcinog. – 2012. – Vol. 51(1). – P. 3-13.

60. Böttger, T.C. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections / T.C. Böttger, T. Junginger // World J Surg. – 1999. – Vol. 23(2). – P. 164-71;

61. Braasch, J.W. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy - technical aspects / J.W. Braasch, M. Gagner // Langenbecks Arch. Chir. – 1991. – Vol. 376. – P. 50-58.

62. Braasch, J.W. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection: Experience with 87 patients / J.W. Braasch, R.L. Rossi, E. Watkins Jr. [et al]. // Ann. – 1986. – Vol. 204. – № 4. –P. 411-419.

63. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394424.
64. Buchler, M.W. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy / M.W. Buchler, M. Wagner, B.M. Schmied [et al]. // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. (12). – P. 1310–1314.
65. 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 3rd, M.J. Moore, J. Andersen, M.R. Green, M.L. Rothenberg [et al]. // J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 15(6). – P. 2403-2413.
66. Cantore, M. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer / M. Cantore, P. Pederzoli, G. Cornalba [et al]. // Ann. Oncol. – 2000. –Vol. 11. – P. 569-573.
67. Carr, J. A. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: effects of surgical and nonsurgical therapy on survival a ten-year experience / J.A. Carr, M. Ajlouni, I. Wollner, D. Wong, V. Velanovich // Am Surg. – 1999. – Vol. 65(12). – P. 1143-1149.
68. Clavien, P.A. Sanabria Y.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy / P.A. Clavien, Y.R. Sanabria, S.M. Strasberg // Surgery. – 1992. – Vol. 3 – P. 518-526.
69. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. – 2017. – Vol. 27. – p. 147.
70. Conroy, T. Folfirinox or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer / T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A.C. Wei, J.L. Raoul, [et al]. // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379. – P. 2395-2406.
71. Cunningham, D. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning, J.N. Thompson, Van de Velde C.J., Nicolson M., [et al]. // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 11–20.

72. Damascelli, B. Feasibility and efficacy of percutaneous transcatheter intraarterial chemotherapy with paclitaxel albumin nanoparticles for advanced squamous-cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and hypopharynx / B. Damascelli, G. Patelli, V. Tichá [et al]. // J Vasc Interv Radiol. – 2007. – Vol. 18(11). – P. 1395-1403.
73. Daniel D Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine / Daniel D. Von Hoff, Thomas Ervin, Francis P. Arena, Gabriela Chiorean, Jeffrey Infante et al. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369(18). – P. 1691-1703.
74. Del Chiaro, M. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer / Del Chiaro M., Rangelova E., Halimi A., Ateeb Z., Scandavini C., Valente R., [et al]. // HPB. – 2019. – Vol. 21. – P. 219–225.
75. Delitto, D. Standardization of surgical care in high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer / Delitto D., Black B.S., Cunningham H.B., Sliesoraitis S., Lu X. [et al]. // Am. J. Surg. – 2016. – Vol. 212 (2). – P. 195–201.
76. Desai, N. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel / N. Desai, V. Trieu, Z. Yao [et al]. // Clin Cancer Res. – 2006. – Vol. 1 (4) – P. 1317-1324.
77. Dindo, D. Classification of Surgical Complications. A new proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a survey / Dindo D., Nicolas D., Clavien P.A. // Ann. Surg. – 2004. – Vol. 240. – P. 205-231.
78. Dranitsaris, G. Abraxane versus Taxol for patients with advanced breast cancer: A prospective time and motion analysis from a Chinese health care perspective. / G. Dranitsaris, B. Yu, L. Wang [et al]. // J Oncol Pharm Pract. – 2016. – Vol. 2. – P. 205-211.
79. Erkan, M. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma / Erkan M., Michalski C.W., Rieder S. [et al]. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 1155-1161.

80. Ezzati, M. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs / Ezzati M., Henley S.J., Lopez A.D., Thun M.J. // Int J Cancer. – 2005. – Vol. 116(6). – P. 963-971.
81. Farnell, M.B. A prospective randomized trial comparing standard pancreateoduodenectomy with pancreateoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma / Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G., DiMagno E.P., Burgart L.J. [et al]. // Surgery. – 2005. – Vol. 138 (4). – P. 618–628.
82. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W. [et al]. // Eur J Cancer. – 2013. – Vol. 49(6). – P. 1374-1403.
83. Fortner, J.G. Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection / Fortner J.G., Kim D.K., Cubilla A., Turnbull A., Pahnke L.D., Shils M.E. // Ann Surg. – 1977. – Vol. 186. – P. 42–50.
84. Fujita, H.  $\alpha$ -Smooth muscle actin expressing stroma promotes an aggressive tumor biology in pancreatic ductal adenocarcinoma / Fujita H., Ohuchida K., Mizumoto K. [et al]. // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P. 1254–1262.
85. Gaianigo, N. Carbone C. EMT and Treatment Resistance in Pancreatic Cancer / Gaianigo N., Melisi D., // Cancers (Basel). – 2017. – Vol. 9(9). – P. 122–139.
86. Gerdes, B. Oncologic risk in pylorus preservation in resection of ductal pancreas carcinoma / Gerdes B., Ramaswamy A., Bartsch D., Rolhmund M. // Langenbecks Arch. Chir. – 1997. – Vol. 114. – P. 1087-1089.
87. Giordano, G. Nano albumin bound-paclitaxel in pancreatic cancer: Current evidences and future directions / G. Giordano, M. Pancione, N. Olivieri [et al]. // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23. (32) – P. 5875-5886.
88. Grace, P.A. Longmire W.P. Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas / Grace P.A., Pitt H.A., // Br. J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 968-974.
89. Haarmann, W. The oncological approach to pylorus preserving pancreateoduodenectomy (PPPD) in pancreas malignancies / Haarmann W., Büsing M., Reith H.B., Wysocki P., Kozuschek W. // Wiad Lek. – 1997. – Vol. 50. – P. 140-144.

90. Hackeng, W.M. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms / Hackeng W.M., Hruban R.H., Offerhaus G.J.A., Lodewijk A.A. // Diagn. Pathol. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 47-50.
91. Hani, K.M.F. Pylorus-preserving pancreateoduodenectomy: A clinical and physiologic appraisal / Hani K.M.F., Coleman R.E., Akwari O.E., Meyers W.C. // Ann. Surg. – 1986. – Vol. 204. – P. 655-664.
92. Heidt, D.G. Total Pancreatectomy: Indications, Operative Technique, and Postoperative Sequelae / Heidt D.G., Burant C., Simeone D.M. // J Gastrointest Surg. – 2007. – Vol.11. – P. 209–216.
93. Hidalgo, M. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes / Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Lohr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., [et al]. // Pancreatology. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 8-18.
94. Hirota, M. K Pancreateoduodenectomy using a no-touch isolation technique / Hirota M., K. Kanemitsu, H. Takamori [et al]. // Am. J. Surg. – 2010. – Vol. 199. – P.65–68.
95. Ishikawa, O. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head / Ishikawa O., Ohhigashi H., Sasaki Y., Kabuto T., Fukuda I., Furukawa H., [et al]. // Ann Surg. – 1988. – Vol. 206. – P. 215–220.
96. Jarosz, M. Influence of diet and tobacco smoking on pancreatic cancer incidence in poland in 1960-2008 / Jarosz M., Sekula W., Rychlik E. // Gastroenterol Res Pract. – 2012. – Vol. 2012. – P. 682156.
97. Ji Z., Peripancreatic artery ligation and artery infusion chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma / Ji Z., Wang Y., Chen X., Wu T. // Chin. Med. J. – 2003. – Vol. 116. – P. 89–92.
98. Jones, R.P. European Study Group for Pancreatic Cancer. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial / Jones R.P., Psarelli E.E., Jackson R., Ghaneh P., Halloran C.M., [et al]. // JAMA Surg. – 2019. – Vol. 154(11). – P. 1038-1048.

99. Karpoff, H. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas / Karpoff H., Klimstra D.S., Brennan M.F., Conlon K.C. // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136. – P. 44–47.
100. Kaplan, E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // J. Amer. Stat. Ass., –1958. – vol. 53. – p. 457-481.
101. Kazanjian, K.K. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients / Kazanjian K.K., Hines O.J., Eibl G., Reber H.A. // Arch Surg. – 2005. – Vol. 140(9). – P. 849-854.
102. Kimura, W. Histologic and biologic patterns of microscopic pancreatic ductal adenocarcinomas detected incidentally at autopsy / Kimura W., Morikane K., Esaki Y., Chan W.C., Pour P.M. // Cancer. – 1998. – Vol. 82(10). – P. 1839-1849.
103. Kozuschek, W. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus-preserving pancreateoduodenectomy / Kozuschek W., Reith KB., WaleczekH. [et al]. // J. Am. Coll. Surg. – 1994. – Vol. 178. – № 5. – P. 443-453.
104. Krysa, J. Pancreatic cancer is an aggressive approach justified? / Krysa J., Miller M., Kukreja N., Steger A.// Ann R Coll Surg Engl. – 2005. – Vol. 87(3). – P. 163-166.
105. Levi, F. Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic / Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. // Pancreas. – 2003. – Vol. 27(2). – P. 139-142.
106. Liang, W.S. Genome-wide characterization of pancreatic adenocarcinoma patients using next generation sequencing Liang W.S., Craig D.W., Carpten J., Borad M.J., Demeure M.J., [et al]. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(10). – P. e43192.
107. Lin, J.W. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula / Lin J.W., Cameron J.L., Yeo C.J., Riall T.S., Lillemoe K.D. // J Gastrointest Surg. – 2004. – Vol. 8(8). – P. 951-959.
108. Lowy, A.M. Pancreatic cancer Lowy A.M., Leach S.D., Philip P.A. // Springer. Boston, MA. – 2008. – P. 744.
109. Mackay, T.M. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis / Mackay T.M.,

Smits F.J., Roos D., Bonsing B.A., Bosscha K., Busch O.R., et al.// HPB (Oxford). – 2020. – Vol. 22(2). – P. 233-240.

110. Makary, M.A. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly / Makary M.A., Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., Chang D., [et al]. // J Gastrointest Surg. – 2006. – Vol. 10(3). – P. 347-356.

111. Malvezzi, M. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias / Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P., Rosso T., Boffetta P., Levi F., [et al]. // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27(4). – P. 725-731.

112. Marthey, L. FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results of an AGEO Multicenter Prospective Observational Cohort / Marthey L., Sa-Cunha A., Blanc J.F., Gauthier M., Cueff A., [et al]. // Annals of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 22. – P. 295–301.

113. Michelassi, F. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and common bile duct / Michelassi F., Erroi F., Dawson P.J., Pietrabissa A., Noda S., [et al]. // Ann. Surg. – 1989. – Vol. 210 (4). – P. 544–556.

114. Morrow, M. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation, and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975–1980 / Morrow M., Hilaris B., Brennan M.F. // Ann. Surg. – 1984. – Vol. 199 (1). – P. 1–5.

115. Müerköster, S. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta / Müerköster S., Wegehenkel K., Arlt A. // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64(4). – P. 1331–1337.

116. Munoz-Bongrand, N. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy / Munoz-Bongrand N., Sauvanet A., Denys A., [et al]. // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – Vol. 199 (2). – P. 198–203.

117. Murphy, J.E. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial / Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., Jiang W., Yeap B.Y., Drapek L.C. [et al]. // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4(7). – P. 963-969.

118. Nagakawa, T. Clinicopathological study on neural invasion to the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer / Nagakawa T., Kayahara M., Ueno K., Ohta T., Konishi I., Miyazaki I. // Hepatogastroenterology. – 1992. – Vol. 39(1). – P. 51-55.
119. Nagakawa, T. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract / Nagakawa T., Mori K., Nakano T., Kadoya M., Kobayashi H., Akiyama T., [et al]. // Br J Surg. – 1993. – Vol. 80. – P. 619–621.
120. Nakao, A. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer / Nakao A., Harada A., Nonami T., Kaneko T., Takagi H. // Pancreas. – 1996. – Vol. 12(4). – P. 357-361.
121. Naritomi, G. Pancreatic head resection with and without preservation of the duodenum: different postoperative gastric motility / Naritomi G., Tanaka M., Matsunaga H. [et al]. // Surgery. – 1996. – Vol. 120. – P. 831-837.
122. Neoptolemos, J.P. ESPAC-4: A multicenter, international, openlabel randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma / Neoptolemos J.P. [et al]. // ASCO Annual Meeting Proceedings. – 2016. – Vol. 34 (18). – LBA4006.
123. Nimura, Y. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the / Nimura Y., Nagino M., Takao S., Takada T., Miyazaki K., Kawarada Y., [et al]. // JHBPS. – 2012. – Vol. 19. – C. 230–41.
124. Oba, A. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer / Oba A., Ho F., Bao Q.R., Al-Musawi M.H., Schulick R.D., Del Chiaro M.// Front Oncol. – 2020. – Vol. 10. – P. 245.
125. Oettle, H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial / Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., [et al]. // JAMA. – 2013. – Vol. 310 (14). – P. 1473–1481.

126. Oettle, H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial Oettle H., Post S., Neuhaus P., Gellert K., Langrehr J., Ridwelski K., [et al]. // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 267–277.
127. Ottaiano, A. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer: The One-year Experience of the National Cancer Institute of Naples / A. Ottaiano [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 4 (37). – P. 1975-1978.
128. Ozaka, M. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer / Ozaka M., Ishii H., Sato T., Ueno M., Ikeda M., Uesugi K., [et al]. // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81(6). – P. 1017-1023.
129. Parkin, D.M. Global cancer statistics, 2002 / Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. // *CA Cancer J Clin.* – 2005. – Vol. 55(2). – P. 74-108.
130. Paye, F. The pancreatic stump after pancreatoduodenectomy: The “Achille heel” revisited / Paye F // *J. Visc. Surg.* – 2010. – Vol. 147. – P. e13–20.
131. Pedrazzoli, S. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. A multicenter, prospective, randomized study / Pedrazzoli S., di Carlo V., Dionigi R. [et al]. // *Ann. Surg.* – 1998. – V. 228. – P. 508–517.
132. Prashanth, R. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors / Prashanth Rawlaa, Tagore Sunkarab, Vinaya Gaduputic. // *World J Oncol.* – 2019. – Vol. 10(1). – P. 10-27.
133. Qiu, B. Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review / Qiu B., Zhang X., Tsauo J., Zhao H., Gong T., [et al]. // *Abdom Radiol (NY)*. – 2019. – Vol. 44(8). – P. 2801-2808.
134. Reni, M. An international, randomized, open-label, phase III trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine vs gemcitabine alone for surgically resected pancreatic adenocarcinoma (APACT): primary analysis and quality of life outcomes / Reni M., Riess H., O'Reilly E., Santoro A., Park J., [et al]. // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30 (4). – P. iv126.

135. Robert, T. Cancer Statistics, 2000 / Reni M., Riess H., O'Reilly E., Santoro A., Park J., [et al]. // CA Cancer J Clin. – 2000. – Vol. 50. – P. 7-33.
136. Rosemurgy, A.S. Safety Study of Targeted and Localized Intra-Arterial Delivery of Gemcitabine in Patients with Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma / Rosemurgy A.S., Ross S.B., Vitulli P.L., Malek R., Li J., Agah R. // J Pancreat Cancer. – 2017. – Vol. 3(1). – P. 58-65.
137. Seshacharyulu, P. Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer / Seshacharyulu, P, Baine MJ, Soucek JJ, Menning M, Kaur S, Yan Y, Ouellette MM, Jain M, Lin C, Batra SK. // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2017. – 1868(1). – P. 69-92.
138. Shapiro, J. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial / Shapiro J., van Lanschot J.J.B., Hulshof M., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., [et al]. // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – P. 1090–1098.
139. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2018 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68(1). – P. 7-30.
140. Smith, C.D. Completion pancreatectomy following pancreaticoduodenectomy: clinical experience / C.D. Smith, M.G. Sarr, J.A. van Heerden // World J Surg. – 1992. – Vol. 16(3). – P. 521–524.
141. Tabernero, J. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: a subgroup analysis of the Western European cohort of the MPACT trial / J. Tabernero, V. Kunzmann, W. Scheithauer, M. Reni, Shiansong Li J. [et al] // Onco Targets Ther. – 2017. – Vol. 10. – P. 591-596.
142. Tajima, H. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-based regimens improves the prognosis of node positive resectable pancreatic head cancer / H. Tajima, T. Ohta, M. Okazaki, T. Yamaguchi, Y. Ohbatake [et al]. // Mol Clin Oncol. – 2019. – Vol. 11(2). – P. 157–166.
143. Tajima, Y. Risk factors for pancreatic anastomotic leakage: the significance of preoperative dynamic magnetic resonance imaging of the pancreas as a predictor of

leakage / Y. Tajima, T. Kuroki, R. Tsutsumi [et al] // J Am Coll Surg. – 2006. – Vol. 202(5). – P. 723-731.

144. Takada, T. Results of a pylorus-preserving pancreateoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure / T. Takada, H. Yasuda, H. Amano [et al]. // Hepatogasroenterol. – 1997. – Vol. 44 (18). – P. 1536-1540.

145. Takahashi, T. Intra-pancreatic, extra-tumoral perineural invasion (nex). An indicator for the presence of retroperitoneal neural plexus invasion by pancreas carcinoma / T. Takahashi, H. Ishikura, H. Kato, T. Tanabe, T. Yoshiki // Acta Pathol Jpn. – 1992. – Vol. 42(2). – P. 99-103.

146. Takahashi, T. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas / T. Takahashi, H. Ishikura, T. Motohara [et al.]// J Surg Oncol. – 1997. – Vol. 65(3). – P. 164-170.

147. Tan, H.P. Pancreatic adenocarcinoma: An update / H.P. Tan, J. Smith, C.A. Garberoglio // J. Am. Coll. Surg. – 1996. – Vol. 183 (2). – P. 164–184.

148. Tavakkoli, A. Racial disparities and trends in pancreatic cancer incidence and mortality in the United States / A. Tavakkoli, A.G. Singal, A.K. Waljee, B.J. Elmunzer, S.L. Pruitt [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 171–178

149. Tee, M.C. Indications and perioperative outcomes for pancreatectomy with arterial resection / M.C. Tee, A.C. Krajewski, R.T. Groeschl, M.B. Farnell, D.M. Nagorney [et al]. // J Am Coll Surg. – 2018. – Vol. 227. – P. 255–269.

150. Tien, Y.W. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy / Y.W. Tien, P.H. Lee, C.Y. Yang [et al]. // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – Vol. 201 (4). – P. 554–559.

151. Ueno, H. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer / H. Ueno, T. Kosuge, Y. Matsuyama, J. Yamamoto, A. Nakao [et al]. // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 101(6). – P. 908–915.

152. Von Hoff, D.D. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine / D.D. Von Hoff, T. Ervin, F.P. Arena [et al]. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369(18). – P. 1691-1703.
153. Von Hoff, D.D. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial / D. D. Von Hoff [et al.] // J ClinOncol. – 2011. – Vol. 29 (34) – P. 4548-4554.
154. Wayne, M.G. Alternative reconstruction after pancreaticoduodenectomy / M.G. Wayne, I.A. Jorge, A.M. Cooperman // World J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 6. – P. 9.
155. Wenger, F.A. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas / F.A. Wenger, F. Peter, J. Zieren, A. Steiert, C.A. Jacobi, J.M. Müller // Dig Surg. – 2000. – Vol. 17(1). – P. 29-35.
156. Willett, W.C. Diet and cancer / W.C. Willett // Oncologist. – 2000. – Vol. 5(5). – P. 393-404.
157. Wörmann, S.M. Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer / S.M. Wörmann, H. Algül // Front Oncol. – 2013. – Vol. 3. – P. 282.
158. Yang, Y.M. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy / Y.M. Yang, X.D. Tian, Y. Zhuang, W.M. Wang, Y.L. Wan, Y.T. Huang // World J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11(16). – P. 2456-2461.
159. Yang, Z.Y. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis / Z.Y. Yang, J.Q. Yuan, M.Y. Di, D.Y. Zheng, J.Z. Chen, H. Ding [et al]. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(3). – P. e57528.
160. Yeo, C.J. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for peri ampul lary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality / C.J. Yeo, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe, T.A. Sohn, K.A. Campbell, P.K. Sauter [et al]. // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236(3). – P. 355–366.
161. Young, J. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status / J. Young, T. Badgery-Parker, T. Dobbins [et al]. // J Pain Symptom Manage. – 2015. – Vol. 49(2). – P. 258-264.

162. Yu, J. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumor stages / J. Yu, A.L. Blackford, M. Dal Molin [et al]. // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1783–1789.