

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://stuservis.ru/nauchno-issledovatel'skaya-rabota/14720>

**Тип работы:** Научно-исследовательская работа

**Предмет:** Медицина

Оглавление

Введение - 5 -

1 Обзор литературы - 11 -

1.1 Эпидемиология рака поджелудочной железы - 11 -

1.2 Морфологическая характеристика аденокарциномы головки поджелудочной железы - 12 -

1.3 Основные морфологические факторы РПЖ, имеющие связь с отделёнными результатами лечения - 13 -

1.3.1 Степень дифференцировки - 14 -

1.3.2 Перинеуральная инвазия - 15 -

1.3.4 Степень развития десмопластической стромы - 16 -

1.4 Развитие и современное состояние хирургического лечения, как этапа комбинированного лечения РГПЖ - 16 -

1.4.1 Панкреатодуоденальная резекция, её модификации и отдалённые результаты хирургического лечения - 17 -

1.5 Химиотерапия РПЖ - 19 -

1.5.1 Системная адъювантная химиотерапия РПЖ - 20 -

1.5.1.1 Монотерапия гемцитабином - 20 -

1.5.2 Гемцитабин и 5-Фтор-урацил (5ФУ) - 21 -

1.5.3 Гемцитабин и S-1 - 21 -

1.5.4 Гемцитабин и наб-паклитаксел в комбинированном лечении РПЖ - 21 -

1.5.5 Гемцитабин и оксалиплатин - 22 -

1.5.6 FOLFIRINOX в комбинированном лечении РПЖ - 23 -

2 Регионарная химиотерапия (РХТ) РПЖ - 24 -

2.1 Селективная внутриартериальная химиотерапия - 25 -

2.2 Селективная рентгеноконтрастная масляная химиоэмболизация (ХЭ) артерий при РПЖ - 26 -

3 Материалы и методы исследования - 27 -

3.1 Общая характеристика больных - 27 -

3.2 Распределение пациентов по общим критериям прогноза - 29 -

3.3 Оценка болевого синдрома - 36 -

3.4 Распределение пациентов основной группы по исследуемым морфологическим критериям - 37 -

3.5 Методы лабораторной диагностики - 38 -

3.6 Методы инструментальной и лучевой диагностики - 39 -

3.6.1 Ультразвуковое исследование - 41 -

3.6.2 Мультиспиральная компьютерная томография - 41 -

3.6.3 Магнитно-резонансная томография - 42 -

3.6.4 Фиброгастродуоденоскопия - 42 -

3.6.5 Эндоскопическое ультразвуковое исследование - 43 -

3.6.6 ПЭТ/КТ - 43 -

3.6.7 Рентгенологическое исследование - 44 -

3.6 Морфологическое исследование - 44 -

3.7 Диагностическая ангиография - 45 -

3.8 Методы лечения в основной группе - 48 -

3.8.1 Неоадъювантная химиоэмболизация головки поджелудочной железы, химиоинфузия в чревный ствол - 48 -

3.8.2 Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) - 53 -

3.8.3 Пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция - 54 -

3.8.4 Адъювантная химиоинфузия в чревный ствол - 55 -

3.9 Методы лечения в контрольной группе - 56 -

3.10 Критерии эффективности лечения -	56 -
3.11 Методы статистической обработки данных -	59 -
4 Непосредственные результаты комбинированного лечения РГПЖ -	60 -
4.1 Осложнения ангиографии в группах пациентов с периперационной РХТ -	60 -
4.2 Постэмболизационный панкреатит в группах пациентов с периперационной РХТ -	60 -
4.3 Результаты оценки нежелательных явлений РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин -	62 -
4.4 Анализ послеоперационных осложнений -	65 -
4.5 Отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с РГПЖ ...-	68 -
4.5.1 Характеристика выживаемости -	68 -
4.5.2 Выживаемость без прогрессирования (безрецидивный период) (БРП) ...-	71 -
4.5.3 Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ПАГПЖ -	73 -
4.5.4 Метаболический ответ РГПЖ при использовании РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин -	80 -
4.6 Анализ выживаемости пациентов основной группы в зависимости от анатомо-морфологических особенностей ПАГПЖ на фоне комбинированного лечения -	81 -
4.6.1 Степень гистологической дифференцировки опухоли -	81 -
4.6.2 Перинеуральная инвазия -	84 -
4.6.3 Выраженность десмопластической стромы -	85 -
5 Обсуждение -	88 -
Выводы -	93 -
Список литературы -	95 -

## Введение

Актуальность. Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 13 место в мире среди всех онкологических заболеваний и имеет тенденцию к увеличению заболеваемости (Parkin D.M. et al., 2005, Siegel R.L. et al., 2015). В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2012 году среди мужчин РПЖ составил 5,4 %, что соответствует 5-му месту после рака лёгких, желудка, толстой кишки, предстательной железы; среди женщин – 5,9 %, что также соответствует 5-му месту после рака молочной железы, толстой кишки, желудка и лёгких. Статистические данные свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от РПЖ в России (Беляев А.М. с соавт., 2016).

Гистологически в 85% случаев РПЖ представлен клетками протоковой аденокарциномы (Yu J et al., 2015). Протоковая аденокарцинома в большинстве случаев наблюдений (50-70%) локализуется преимущественно в головке поджелудочной железы. Тело и хвост железы поражаются значительно реже 23 и 7% наблюдений соответственно (Путов Н.В. с соавт., 2005).

## 1 Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиология рака поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 11 место в мире по встречаемости среди всех онкологических заболеваний (Ilic M. et al., 2016). Средний уровень заболеваемости колеблется в пределах от 10-15 на 100,000 в различных регионах Европы, до 1 на 100,000 в странах Африки и Азии (Torre L.A. et al., 2012, Ilic M. et al., 2016). Наиболее высокие цифры заболеваемости отмечены среди чернокожего населения США и народа маори в Новой Зеландии, наименьший уровень отмечен у рас, населяющих территорию Индии и Таиланда (Parkin D.M. et al., 1992). Связь заболеваемости РПЖ с регионом проживания и расовой принадлежностью не до конца установлена. Возможно, более высокий уровень заболеваемости в развитых странах отражает доступность диагностики, нежели, чем этнические и расовые предпосылки (Parkin D.M., 2004). Смертность от РПЖ стоит на седьмом месте, составляя 338,000 смертей во всем мире ежегодно (Ilic M et al., 2016). В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2012 году среди мужчин РПЖ составил 5,4 %, что соответствует 5-му месту после рака лёгких, желудка, толстой кишки, предстательной железы; среди женщин – 5,9 %, что также соответствует 5-му месту после рака молочной железы, толстой кишки, желудка и лёгких. В 2012 году в РФ зарегистрировано 15, 193 случая РПЖ, пик заболеваемости приходится на возраст от 55 до 69 лет у мужчин и от 70 до 84 лет у женщин (М.И. Давыдов, 2014). Нестандартизированные показатели смертности от РПЖ в России в 2012 году составили: среди

мужчин – 12,4, среди женщин – 10,4 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели смертности в России в 2012 году составили среди мужчин – 9,06, среди женщин – 4,72 на 100 тысяч населения. В Санкт-Петербурге в структуре онкологической заболеваемости населения в 2015 году, РПЖ стоит на десятом месте (А.М. Беляев с соавт., 2016).

По данным статистической базы больных РПЖ в США, смертность от этой патологии в структуре всех онкологических заболеваний в этой стране занимает четвертое место, однако по некоторым подсчетам к 2030 году она будет находиться на втором месте (Haoqiang Y et al., 2016).

Рассматривая статистику заболеваемости РПЖ в России стоит отметить, что прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы за последние 3 года составил 7,63 % (А.М. Беляев с соавт., 2016).

Риск заболеваемости РПЖ в первые три-четыре декады жизни низок, однако резко возрастает после 50 лет. Средний возраст заболевших составляет от 50 до 80 лет, а средний возраст умерших от РПЖ мужчин – 64,4 года, женщин – 70,8 года. (Ma J. et al., 2013, М.И. Давыдов, 2014, А.М. Беляев с соавт., 2016). Лица мужского пола болеют РПЖ чаще женщин в среднем в 1-2 раза, однако в последнее время эта разница сокращается, что, возможно, связано с ростом потребления женщинами табачной и алкогольной продукции (Ma J. et al., 2013).

#### 1.4 Развитие и современное состояние хирургического лечения, как этапа комбинированного лечения РГПЖ

Первую успешно выполненную двухэтапную радикальную ПДР, проведенной у трех больных с ампулярной карциномой, описал в своей статье в 1935 году американский хирург Allen Oldfather Whipple. Первая подобная операция в нашей стране была проведена выдающимся советским хирургом В.Н.Шамовым в 1941 году (А.В. Шабунин с соавт., 2006).

##### 1.4.1 Панкреатодуоденальная резекция, её модификации и отдалённые результаты хирургического лечения

В зависимости от стадии заболевания панкреатодуоденальная ПДР выполняется в различных её модификациях. Выполнение гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) является самой распространенной операцией при РГПЖ (Ю.И. Патютко с соавт. 2006). При данном вмешательстве удалению подвергаются: 1/3 желудка, двенадцатиперстная кишка, головка и крючковидный отросток ПЖ, супраинфрапилорические, задние панкреатодуоденальные, идущие по ходу общей печеночной артерии, общего печеночного протока лимфатические узлы (Н.В. Путов с соавт., 2005, Коханенко Н.Ю. с соавт., 2006). Пилоруссохраняющая ПДР является модификацией ПДР, отличительной чертой которой является сохранение выходного отдела желудка и начальной порции двенадцатиперстной кишки. В реконструктивном этапе используется наложение дуоденоэюности (Dineen S. et al., 2008). На сегодняшний день продолжаются споры о том, какая модификация пилоруссохраняющая ПДР или ГПДР предпочтительнее. Сторонники ГПДР отмечают, что только при данном виде вмешательства возможна адекватная оценка состояния препилорических лимфоузлов, а также их полноценная диссекция, что возможно способствует улучшению отдаленных результатов хирургического лечения (Sharp K.W. et al. 1989). Сторонники проведения пилоруссохраняющей ПДР отмечают преимущества метода, которые выражаются в меньшем объеме интраоперационной кровопотери и, как следствие, сокращением сроков послеоперационного периода (Ohtsuka T et al., 2006). Проведенный мета-анализ, обобщающий результаты лечения 622 пациентов, выявил преимущества проведения пилоруссохраняющих операций при РГПЖ, выразившихся в уменьшении объема интраоперационной кровопотери, укорачиванием сроков пребывания пациента в стационаре (Yang C et al., 2014).

ПАГПЖ после выполнения операции склонна к раннему рецидиву и метастазированию (Beger H.C., et al. 1999).

Сначала рецидив заболевания возникает в проекции ложа удаленной железы и (или) в печени (62%), а также в виде обсеменения опухоли по брюшине (43%), метастазы в легкие и другие органы наблюдаются редко (Beger H.C., et al. 1999, Kure S., et al., 2005, Stocken D., et al., 2005).

### 3.1 Общая характеристика больных

В контролируемое открытое одноцентровое нерандомизированное ретроспективное исследование включены 157 пациентов с подтвержденным диагнозом ПАГПЖ, проходивших лечение в ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ в период с 1999 по 2016 год. Основную группу составили 52 пациента, получавшие комбинированную терапию- неоадъювантную ХЭ препаратами гемцитабин и оксалиплатин, операцию, а также до 6 курсов РХТ – химиоинфузия (ХИ) в чревной ствол препаратами гемцитабин, оксалиплатин в период с 2008 по 2016 год. Контрольная группа состояла из 54 человек, которым было выполнено хирургическое лечение и 51 пациента, получившего помимо операции курсы РХТ (неоадъювантную ХЭ и адъювантную химиоинфузию) препаратом гемцитабин в период с 1999 по 2008. Сбор данных, материала и опрос пациентов проводили после добровольного письменного согласия больных. Источниками информации служили: 1) история болезни; 2) амбулаторные карты; 3) журналы регистрации оперативных вмешательств; 4) компьютерная база данных отделения лабораторной диагностики и отделения интервенционной радиологии ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ.

Критериями включения в основной группе были:

1. Возраст больных – старше 18 лет;
2. Гистологическая верификация ПАГПЖ;
3. Статус ECOG 0-2;
4. Нормальные лабораторные показатели
  - a. - гемоглобин > 90 г/л
  - b. - тромбоциты > 100 000 / мм<sup>3</sup>
  - c. - уровень билирубина 1,5 x верхняя граница нормы (ВГН)
  - d. - АСТ, АЛТ, ГГТП 2,0 x ВГН
  - e. - Креатинин сыворотки 1,5 x ВГН.
5. Фертильные пациенты и их партнеры должны были использовать эффективную контрацепцию (барьерную, медикаментозную);
6. Возможность динамического мониторинга пациентов на всем протяжении лечения;
7. Отсутствие отдаленных метастазов на момент начала лечения;
8. Отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований за последние 20 лет;
9. Отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
10. Отсутствие предшествующего лечения (химио- и лучевая терапия).

Общими критериями отбора больных в контрольной группе были:

1. Возраст больных – старше 18 лет;
2. Гистологическая верификация ПАГПЖ;
3. Статус ECOG 0-2;
4. Отсутствие отдаленных метастазов на момент начала лечения;
5. Отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований;
6. Отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;

### 2.5.7 Рентгенологическое исследование

Рентген исследование желудка выполняли на рентгенодиагностическом комплексе Sireograph CF (Siemens, Германия). В качестве рентгеноконтрастного вещества использовали взвесь сернокислого бария. Оценивали контуры, проходимость двенадцатиперстной кишки, степень сдавления ее опухолью. Обращали внимание на признаки прорастания опухолью стенки двенадцатиперстной кишки.

### 3.6 Морфологическое исследование

Патоморфологическое исследование проводили на маркированном нефиксированном биопсийном (либо операционном) материале. После фиксации кусочков материала в гистологических кассетах в 10% растворе формалина подвергали стандартной гистологической обработке в аппарате закрытого типа. Готовые микропрепараты исследовали на микроскопе Imager.A2 (Zeiss, Германия), после чего производили цифровые копии на сканирующем микроскопе (Leica, SCN 400, Германия). Оценивали наличие опухоли, степень ее дифференцировки, инвазии окружающих органов, крупных сосудов

(если таковые имелись в присланном материале), опухолевых эмболов в сосудах, а также исследовали все присланные лимфатические узлы на предмет наличия в них микрометастазов опухоли, изучали проксимальный и дистальный края резекции удаленного комплекса.

### 3.7 Диагностическая ангиография

У всех больных с гистологически подтвержденным РГПЖ (стадии Ib-III), после проведения стандартного комплекса обследований, выполняли диагностическую ангиографию (верхнюю мезентерикографию, целиакографию с целью изучения сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны, выявления характера васкуляризации опухоли и источников ее кровоснабжения. Проводили оценку сосудистой анатомии органов гепатобилиарной зоны.

В основной группе пациентов ангиография выполнена у 52 (100%) человек.

Диагностическую ангиографию проводили в специализированной рентгеноперационной с соблюдением условий стерильности. Накануне исследования в истории болезни составляли предоперационный эпикриз, включавший подробную информацию о анамнезе заболевания, данные лабораторно-инструментальных исследований, сведения о имеющихся аллергических реакциях на медикаменты, в том числе на контрастные препараты, вносились записи из консультативного заключения и допуска к процедуре от терапевта и/или кардиолога. В обязательном порядке пациента знакомили с информационным листом согласия. Процедура выполнялась только с добровольного письменного согласия пациента. За 20 минут до подачи в операционную выполняли премедикацию наркотическими анальгетиками, а также препарат октреотид 0,1 мг п\к с целью профилактики постэмболизационного панкреатита.

В условиях ангиографического кабинета пациента укладывали в горизонтальном положении на столе ангиографического комплекса «Angiostar» Siemens (Германия). Условия рентгенографии соответствовали рекомендациям производителя: напряжение на трубке 90-100 кВт, сила тока 240-320 мА, выдержка 0,12 с. Расстояние фокус - детектор составляло 100 см. Сериография включала от 1 до 60 снимков в интервале от 1 до 24 с. На пленку форматом 35x35 см. В качестве контрастного вещества использовали водорастворимый йодсодержащий контрастный препарат (Ultravist, Германия; Optiray, Канада) от 240 до 370 мг/мл. На одну инъекцию расходовали от 10-15 (при суперселективном введении) до 40-60 мл (возвратная мезентерикопортография, целиакография) контрастного вещества, считая предельной дозой для одной процедуры 300 мл при нормальной и 150 мл при нарушенной функции почек. Скорость введения автоматическим шприцем варьировала от 1 до 6 мл/с и выбиралась с учетом скорости кровотока в исследуемом сосуде.

#### 3.8.1 Неоадвантная химиоэмболизация головки поджелудочной железы, химиоинфузия в чревный ствол

В основной группе пациентов (n=52) на первом этапе комбинированного лечения проводили селективную артериальную масляную ХЭ, регионарную ХИ с последующим удалением опухоли. ХЭ опухоли ГПЖ впервые применена в клинике ФГБУ «РНЦ РХТ» МЗ РФ в 1999 г (Павловский А.В. и соавт., 1999).

Методика основана на селективном внутрисосудистом введении в опухоль ГПЖ суспензии цитостатика и сверхжидкого масляного рентгеноконтрастного препарата. После этапа диагностической ангиографии проводили оценку возможности селективной катетеризации артерий, непосредственно кровоснабжающих опухоль. Из устья гастродуоденальной артерии вводили химиоэмболизат, представляющий собой суспензию препаратов гемцитабин (300-600 мг/м<sup>2</sup>), оксалиплатин (20- 40 мг/м<sup>2</sup>), растворенных в 10-15 мл сверхжидкого липиодола. Попадание эмболизата в артерии тела и хвоста поджелудочной железы удавалось избежать за счет перераспределительной эмболизации сосудов зоны. Установка висцерального катетера в чревный ствол, выполнение ангиографии показана на рисунке 8.

#### 3.8.2 Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР)

Хирургический этап проведен у 52 пациентов основной группы, у 16 (31%) пациентов выполнили ГПДР, пПДР проведена у 36(69%) пациентов. В контрольной группе у 105 пациентов операция ГПДР выполнена у 73 (70%) объеме ГПДР, пПДР - у 32 (30%). Показанием для выполнения ГПДР являлось наличие признаков инвазии опухоли в проксимальный конец двенадцатиперстной кишки и \ или выходного отдела желудка. Операция в объеме ГПДР включала следующие этапы: этап мобилизации, этап резекции, реконструктивный

этап.

При мобилизации после ревизии органов брюшной полости вскрывали полость сальниковой сумки, рассекая желудочно-толстокишечную связку (lig. gastrocolicum). После вскрытия последней визуализировали полость сумки, пальпаторно определяли размеры опухоли, её отношение к близлежащим органам и сосудам. Далее проводили мобилизацию двенадцатиперстной кишки по методике Кохера, с последующим маневром, позволяющим пальпаторно оценить состояние забрюшинного пространства за головкой железы, и отношение опухоли к верхнему брыжеечному сосуду (a. mesenterica superior, v. mesenterica superior). Далее выполняли холецистэктомию. В печеночно-двенадцатиперстной связке при наличии увеличенных лимфатических узлов производили их удаление, визуализировали общий желчный проток (duct. choledochus), собственную печеночную артерию (a. hepatica propria) и воротную вену (v. porta). Следующим этапом пересекали общий желчный проток (с обязательным отправлением края резекции на срочное гистологическое исследование), производили дистальную резекцию желудка (порядка 30-40% органа), на уровне отхождения первой тонкокишечной артерии (a. jejunalis) резецировали тонкую кишку (на расстоянии 23-30 см от связки Трейца). После предшествующей скелетизации общей печеночной артерии (a. hepatica communis), находили место отхождения гастродуоденальной артерии (a. gastroduodenalis) и выполняли её перевязку.

### 3.11 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных в исследовании данных осуществлялся с использованием программы Statistica for Windows (v.6.0 statsoft) для обработки электронных таблиц. Достоверность результатов в группах определялась путём сравнительного анализа по Фишеру. Расчет отдалённых результатов лечения проводился по методу Kaplan-Meier. Графики накопленного риска морфологических показателей оценивались при помощи критерия Кокса (Герасимов А.Н., 2007).

## 4 Непосредственные результаты комбинированного лечения РГПЖ

### 4.1 Осложнения ангиографии в группах пациентов с периперационной РХТ

В нашем исследовании в группах пациентов, получавших периперационную РХТ (103 человека) нами не было отмечено ни одного жизнеугрожающего осложнения ангиографии. У 13 человек (13%) в течение первых суток после выполнения пункции сосудов зарегистрирована неосложненная гематома в области вмешательства, ведение которой проводилось консервативно.

### 4.2 Постэмболизационный панкреатит в группах пациентов с периперационной РХТ

Постэмболизационный панкреатит различной степени выраженности в течение первых суток после выполнения ХЭ возник у 16 (30%) пациентов основной группы. У 4 (7,5%) пациентов выявлено слабо выраженное увеличение уровня активности амилазы в крови и моче, однако, значения не превысили верхней границы нормы. Боль, не превышавшая 3 баллов по шкале ВАШ зарегистрирована у 4 (7,5%) больных основной группы, это представлено в таблице 8.

### 4.4 Анализ послеоперационных осложнений

Всем 52 пациентам основной группы на 7-8 сутки с максимальным интервалом до 11 суток после ХЭ выполняли операцию в объеме ГПДР или пПДР.

Послеоперационные осложнения в основной группе возникли у 28 (54%) и не превышали II степень по классификации Clavien-Dindo. Структура послеоперационных осложнений представлена в табл.3.

Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений во всех группах пациентов отображена на диаграмме рисунка 13.

Как следует из таблицы наиболее частым послеоперационным осложнением в основной группе пациентов являлось нагноение послеоперационной раны, которое возникло у 18 (34%) больных. Острый послеоперационный панкреатит осложнил течение послеоперационного периода у 4 больных. У всех 4 человек изменения со стороны железы были признаны незначительными и панкреатит был купирован консервативно в течение 3-7 суток. Очаговый панкреонекроз зарегистрирован у одного больного, лапаротомия не проводилась, ведение данного осложнения также проводилось консервативно. Кровотечение из острых гастродуоденальных язв отмечено в раннем послеоперационном периоде у одного пациента. Остановка кровотечения проводилась эндоскопически и консервативно. Жизнеугрожающее осложнение в виде аррозивного кровотечения из культи гастродуоденальной артерии развилось у одного пациента основной группы. Остановка кровотечения выполнена эндоваскулярно путём эмболизации сосудов. Несостоятельность анастомоза возникла в основной группе у 2 (4%) пациентов. Тромбоз воротной вены зарегистрирован у одного больного. Проводилась консервативная терапия с исходом в реканализацию.

#### 4.5 Отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с РГПЖ

##### 4.5.1 Характеристика выживаемости

База данных пациентов основной группы закрыта для анализа 06.02.2017 г. После выполнения первого этапа лечения (ХЭ и оперативного лечения) от 3 до 6 курсов адьювантной ХИ получили 48 (92%) пациентов. Менее 3 курсов ХИ получили, соответственно 4 (8%) больных. Причинами завершения терапии явились: 3 – обострение сопутствующей соматической патологии, 1- письменный отказ больного от продолжения лечения. Тем не менее все пациенты были включены в расчет показателей выживаемости, продолжительности безрецидивного периода и метаболического ответа опухоли. Медиана времени наблюдения составила 35 месяцев. К моменту начала статистического анализа умерло 39 (75%) пациентов основной группы, 13 (25 %) человек живы, без признаков рецидива и прогрессирования заболевания. Минимальный срок продолжительности жизни составил 5 месяцев, максимальный – 65 месяцев. Средняя продолжительность жизни составила 27 месяцев. Графическое распределение средней продолжительности жизни представлено на риунке 15.

##### 4.5.2 Выживаемость без прогрессирования (безрецидивный период) (БРП)

В основной группе прогрессирование РГПЖ в различные сроки зарегистрировано у 29 (56%) больных. Структура и сроки возникновения рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов основной группы представлены в таблице 10.

В исследованной группе пациентов на фоне курсов адьювантной ХИ в сроки от 6 до 30 месяцев местный рецидив в области культи поджелудочной железы выявлен у 10 (19%) больных. Прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени отмечено у 17 (32%) человек по прошествии 12 месяцев с момента начала комбинированного лечения, а канцероматоз брюшины диагностирован у 6 (11%) больных также по прошествии 12 месяцев с момента начала лечения. Отдаленные метастазы в легкие выявлены всего у 2 (4%) пациентов.

Продолжительность БРП пациентов основной группы отображена на рисунке 17.

Кривая продолжительности БРП на фоне комбинированного лечения характеризовалась крутым спуском в период от 7 до 20 месяцев наблюдения, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода для данной группы пациентов в данный временной промежуток. Относительное «плато» графика отмечено на протяжении с 20 по 48 месяцев наблюдения.

Как следует из графика, медиана продолжительности БРП в основной группе составила 12 месяцев.

##### 4.5.3 Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ПАГПЖ

Базы данных пациентов групп контроля закрыты для анализа 05.12.2014 г. В группу пациентов, получивших только оперативное лечение отнесены 54 человека, в группу пациентов, которым помимо операции была выполнена РХТ в адьювантном и неадьювантном режимах с препаратом гемцитабин – 51. К моменту

анализа все пациенты обеих групп контроля умерли. Анализ проводился ретроспективно. В группе пациентов, получивших РХТ препаратом гемцитабин, максимальное количество курсов адъювантной ХИ выполнено 32 (62%) больным. Минимальное количество курсов ХИ проведено только 3 (6%) пациентам, причинами этого стали: письменный отказ одного пациента и смерть от прогрессирования сопутствующей патологии у двоих больных.

#### 4.5.4 Метаболический ответ РГПЖ при использовании РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин

Из 52 пациентов, у которых выполняли РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин, у 42 (80%) человек на догоспитальном этапе выявлено увеличение значений исследованных онкомаркеров: у 39 (75%) – СА 19-9, у 17(32%) – РЭА. У 37 (71%) отмечалось увеличение двух показателей одновременно. Сравнение уровня онкомаркеров на фоне различных вариантов лечения представлено в таблице 11.

#### 4.6.1 Степень гистологической дифференцировки опухоли

В нашем исследовании у большей части пациентов основной группы (18 человек) с III стадией заболевания гистологически выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Низко и умеренно-дифференцированная аденокарцинома диагностирована у 7 и 7 пациентов соответственно. Статистический анализ связи дифференцировки опухоли с отдаленными результатами лечения отображена на рис 25.

Рисунок 25 - Выживаемость пациентов основной группы в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли на фоне РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин. (Каплан- Майер) ( $p \leq 0,01$ )

Как следует из графика, наиболее благоприятный прогноз продолжительности жизни на фоне комбинированного лечения с применением РХТ GemOx отмечен у больных с высокодифференцированной аденокарциномой. Худший прогноз у пациентов с низкодифференцированными формами аденокарциномы. Также в нашем исследовании мы провели статистическую оценку риска наступления летального исхода в зависимости от степени гистологической дифференцировки на рисунке 26.

Рисунок 26 - Функция риска фактора степени гистологической дифференцировки опухоли (метод Кокса)

В группах пациентов с умеренно и высокодифференцированной аденокарциномой риск летального исхода на фоне комбинированного лечения ниже, чем у больных с низкодифференцированной формой ПАГПЖ.

Выводы

1. Непосредственные результаты эмболизации препаратом гемцитабин и комбинации гемцитабин и оксалиплатин оказались сопоставимы (частота постэмболизационного панкреатита составила 25% в группе пациентов, которым была выполнена эмболизация препаратом гемцитабин и 30% в группе препаратов гемцитабин и оксалиплатин. Степень выраженности постэмболизационного панкреатита не превышала I стадию по классификации Atlanta.
2. Комбинация препаратов гемцитабин и оксалиплатин при внутриартериальном применении обладает невысокой токсичностью (нежелательные гематологические эффекты возникали у небольшого количества пациентов и не превышали 2 баллов СТС, общие осложнения также выявлены у небольшого количества пациентов и не превысили 2 баллов СТС.

## Список литературы

### Отечественная литература

1. Беляев, А.М. Манихас Г.М., Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Второй выпуск/ А.М. Беляев, Г.М. Манихас, В.М. Мерабишвили; под ред. А.М. Беяева, Г.М. Манихаса. – Санкт-Петербург: Экспресс-информация, 2016. - 300 с.
2. Быков, В.Л., Частная гистология человека (краткий обзорный курс) / В.Л. Быков. - 2-е изд. – Санкт Петербург: СОТИС, 1997. – 301 с.
3. Велигоцкий, Н.Н. Опыт 200 панкреатодуоденэктомий: оценка различных вариантов анастомозов/ Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий, С.Э. Арутюнов// Анналы хирургической гепатологии. - 2015- Т. 20, № 1.- С. 100-106.
4. Гарин, А.М Рак поджелудочной железы: состояние, проблемы. В кн.: X Российский онкологический конгресс, Москва, 2006: материалы. Москва, 2006. С.35-37.
5. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. - 475 с.
6. 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. - Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант»,

2013. - 560 с.

7. Гранов, Д.А. Первый опыт лечения рака поджелудочной железы методом масляной артериальной химиоэмболизации/ Д.А. Гранов, А.В. Павловский, П.Г. Таразов // *Анналы хирургической гепатологии* – 2004. - Т.9, № 1. – С. 150-155.
8. Гуло, А.С. Роль внутриартериальной химиотерапии гемцитабином при радикальном хирургическом лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17/ Гуло Алексей Сергеевич. СПб. 2013. – 126 с.
9. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М.И. Давыдов М.И., Е.М. Аксель. – Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. - 226 с.
10. Егоров В.И., Петров Р.В., Старостина Н.С. Результаты тотальной панкреатэктомии при злокачественных опухолях поджелудочной железы. / Тезисы 41-й научной сессии ЦНИИГ // *Гастроэнтерология*. – 2015.- №2 (103).- Часть II.- С.48.
11. Корман, Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов/ Д.Б. Корман. - Москва: Практическая медицина, 2014. - 336 с.
12. Коханенко Н.Ю. Трудности панкреатодуоденальной резекции при раке головки поджелудочной железы/ Н.Ю. Коханенко [и др.] // *Современные технологии в хирургии*. В кн.: Сборник научных трудов к юбилейной конференции, посвященной 120-летию кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского СПб МАПО, Санкт –Петербург, 2006: материалы. Санкт-Петербург, издательство МАПО, 2006. С.154-156.
13. Лядов, В.К. Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы/ В.К.Лядов, Й.-М. Лёр, О. Андерсен-Сандберг. - Москва: ИД «Медпрактика – М», 2010. - 148 с.
14. Михайлов, И.В. Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы/И.В Михайлов, В.М. Бондаренко, В.А. Кудряшов // *Проблемы здоровья и экологии-2014*. №1.- С.46-51.
15. Моисеенко, В.М. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / В. М. Моисеенко, Н.М. Волков. - Санкт -Петербург: Центр Томм, 2014. – 320 с.
16. Нариманов, М.Н. Результаты химиотерапии нерезектабельного местнораспространенного рака поджелудочной железы/ М.Н. Нариманов, И.А. Фанштейн И.А., Тюляндин С.А.// *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. -2009- Т.20, № 1. – С. 43-46.
17. Павловский, А.В. Обоснование селективной артериальной рентгенконтрастной масляной химиоэмболизации в лечении рака поджелудочной железы (экспериментальное и клиническое исследования): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14/ Павловский Александр Васильевич. СПб. 2006. – 163 с.
18. Патент РФ № 2156137. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы. // Патент России № 2122745. 2000. Бюл. № 33. / Павловский А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А.
19. Патютко, Ю.И. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы/ Ю.И. Патютко, И.В. Сайгадак // *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН*. - 2006. Т.17, №.2. – С. 37-38.
20. Патютко, Ю.И. Протоковый рак головки поджелудочной железы: есть ли успехи? / Ю.И. Патютко [и др.]// *Анналы хирургической гепатологии* -2008. - Т.13, №4. – С.10-18.
21. Патютко, Ю.И. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе/ Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников // *Анналы хирургической гепатологии* - 1998. - Т.3, №1. – С.96-111.
22. Патютко, Ю.И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных с экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периампиллярной зоны/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян // *Практическая онкология*. - 2004.- Т.5, №. 2.- С. 94-107.
23. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/ Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова; под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. - Москва: Практическая медицина, 2017. - 686 с.
24. Попов, С.А. Возможности чрескожной трепан-биопсии в дифференциальной диагностике объемных образований поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17/ Попов Сергей Александрович. СПб. 2014. - 126 с.
25. Путов, Н.В. Рак поджелудочной железы/ Н.В. Путов, Н.Н. Артемьева, Н.Ю. Коханенко. Санкт- Петербург: Питер, 2005. - 416 с.
26. Сетдикова, Г.Р. Гистогенез эпителиального и стромального компонентов протоковой аденокарциномы поджелудочной железы/ Г.Р. Сетдикова [и др.]// *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*- 2013. - Т.8, №4. – С.78-81.
27. Собинин, Л.Х. TNM: Классификация злокачественных опухолей/ Л.Х. Собинин, А.И. Щёголев, Е.А. Дубова; под ред. К.А. Павлова. - Москва: Логосфера, 2011. - 216-с. - Перевод изд. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed.
28. Таразов, П.Г. Эндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении большого раком

поджелудочной железы / П.Г. Таразов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии* - 2009. - Т.15, №1. - С.105-109.

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

30. Шабунин, А.В. Формирование панкреатоеюноанастомоза при выполнении панкреатодуоденальной резекции/ А.В. Шабунин, И.Н. Лебединский, К.А. Ходателев К.А. - Москва: Методические рекомендации, 2006. - 10 с.

31. Tarazov P., Pavlovskij A.V., Granov D.A. Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2001, 41(2), 156-160.

32. Polikarpov A.A., Pavlovskij A.V., Tarazov P.G., Granov D.A. Transcatheter arterial oily chemoembolization (TAOCE) in the treatment of pancreatic cancer: First experience. *Ann Oncol*, 2000, 11, 144 -148.

33. Granov D.A., Pavlovsky A.V., Shapoval S.V., Popov S.A., Gulo A.S. Neoadjuvant arterial oil chemoembolization and celiac axis chemoinfusion following curative resection of pancreatic carcinoma. Preliminary results. *Hepato-gastroenterol*, 2007, 57(62), 27-30.

### Зарубежная литература

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // *World J Gastroenterol.*- 2016.- Vol. 22(44).- P. 9694-9705.

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

3. Andrén-Sandberg A. Prognostic factors in pancreatic cancer // *N. Am.J. Med. Sci.* - 2012. - Vol.4. - P.9-12.

4. Seppänen H.M., Juuti A., Mustonen C. et al. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience // *Scandinavian journal of surgery.* - 2016. - Vol.106 (1). - P.54-61.

5. Sperti C., Pasquali C., Piccoli A. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas // *World J. Surg.* - 1997. - Vol.21.- P.195-200.

6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K., Mc Kenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.* - 1987. - Vol. 40 (5). - P. 373-383.

7. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann. Surg.* - 2004. - Vol. 240 (2). - P. 205-213.

8. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis -2012: revision of Atlanta classification and definition by international consensus // *Gut.* - 2013. - Vol. 62 (1). - P.102-11.

9. Oken M., Creech R., Tormey D. et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* - 1982. - Vol. 5. - P.649-655.

10. Tempero M., Malafa M., Behrman S. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2014. Featured updates to the NCCN guidelines // *JNCCN.* - 2014.

11. Hackeng W. M., Hruban R. H., Offerhaus G. J. A., Lodewijk A. A. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms // *Diagn. Pathol.* - 2016. - Vol. 11(1). - P. 47-50.

12. Kaba H., Fukuda H., Yamamoto S., Ohashi Y. Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0 // *Gan. To Kagaku. Ryoho.* -2004. - Vol. 31(8). - P.1187-92.

13. Bosman F.L., Carneiro F., Hruban R.H. WHO classification of tumors of the digestive system // *World Health Organization.*- 2010. P 470.

14. Hong S.M., Goggins M., Wolfgang C.L. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2012.- Vol. 36. - P. 235-241.

15. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M. et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation // *Cell.*- 2012.- Vol. 148.- P. 349-361.

16. Moffitt R.A., Marayati R., Flate E.L. et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Nat. Genet.*- 2015.-Vol. 47.- P.1168-1178.

17. Liang W.S., Craig D.W., Carpten J. et al. Genome-wide characterization of pancreatic adenocarcinoma patients using next generation sequencing // *PLoS One.*- 2012.- Vol. 7.- P. 431-492.

18. Beger H.C., Gansauge F., Buchler M.W., Link K.H. Intraarterial adjuvant chemotherapy after

- pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction and occurrence of liver metastasis // *World J. Surg.*- 1999.- Vol. 23.- P. 946-949.
19. Kure S., Kaneko T., Takeda S. Analysis of long-term survivors after surgical resection of invasive pancreatic cancer // *HPB. Surg.* - 2005. - Vol. 7.- P. 129- 134.
  20. Stocken D., Buchler M., Dervenis C. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer // *Brit. J. Cancer.*- 2005.- Vol. 92.- P. 1372-1381.
  21. Haoqiang Y., Prasenjit D., Wantong Y. et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Genes Dev.*- 2016.- Vol. 30(4). - P. 355-385.
  22. Kubota K. Recent advances and limitations of surgical treatment for pancreatic cancer // *World J. Clin. Oncol.* - 2011.- Vol.10 (5).- P. 225-228.
  23. Pedrazzoli S. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging // *Cancer Treat. Rev.*- 2015.- Vol.41(7).- P.577-587.
  24. Lavu H, Mascaro A., Grenda D. et al. Margin positive pancreaticoduodenectomy is superior to palliative bypass in locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* - 2009.- Vol. 13.- P.1937-1946.
  25. Cubilla A.L. , Fortner J., Fitzgerald P.J. et al. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area // *Cancer.*- 1978.- Vol.41. - P.880-887.
  26. Fortner J. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results // *Ann. Surg.*- 1984.- Vol.199.- P.418-425.
  27. Ishikawa O., Ohhigashi H., Sasaki Y. et al. // *Ann. Surg.* - 1988.- Vol. 208(2).-P. 215-20.
  28. Gall F.P., Kessler H., Hermanek P. Surgical treatment of ductal pancreatic carcinoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 1991.- Vol. 17(2).- P.173-81.
  29. Satake K., Nishiwaki H., Yokomatsu H. et al. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas // *Surg. Gynecol. Obstet.* - 1992.- Vol.175(3). - P. 259-65.
  30. Ke K., Chen W., Chen Y. Standard and extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head: a meta-analysis and systematic review // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 2014 . - Vol.29(3).- P.453-62.
  31. Svoronos C., Tsoulfas G., Katsourakis A. et al. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis // *Ann. J. Surg.* - 2014.- Vol.84(10).- P.706-11.
  32. Xinbao X., Hui Z., Ping Z., Lei C. Meta-analysis of the efficacy of pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic cancer // *World. J. Surg. Oncol.* - 2013.- Vol. 11.- P. 311.
  33. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *J. Clin. Cancer.*- 2015.- Vol. 65(87).- P. 100 - 108.
  34. Manabe T. Radical pancreatectomy for ductal cell adenocarcinoma of the head of the pancreas // *Cancer.*- 1989.- Vol. 64(5).- P. 1132-1137.
  35. Kang M.J., Jang J.Y., Kim S.W. Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery? // *Cancer Lett.* - 2016. - Vol. 29.- P.314.
  36. Dineen S., Roland C., Schwarz R. Pancreatoduodenectomy with or without pyloric preservation: a clinical outcomes comparison // *HPB. Surg.* - 2008. - Vol.2008. - P.719.
  37. Sharp K., Ross C., Halter S. et al. Pancreatoduodenectomy with pyloric preservation for carcinoma of the pancreas: a cautionary note // *Surg.* - 1989.- Vol. 105. - P. 645-653.
  38. Ohtsuka T., Tanaka M., Miyazaki K. Gastrointestinal function and quality of life after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* - 2006. -Vol.13. - P. 218-224.
  39. Yang C., Wu S., Chen L. et al. Pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy for periampullary and pancreatic carcinoma: a meta-analysis // *PLoS ONE.*- 2014.- Vol.9(3). P. 90316.
  40. Srinarmwong C., Luechakietisak P., Prasitvilai W. Standard Whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study // *J. Med. Assoc. Thai.* - 2008.- Vol. 91.- P. 693-6.
  41. Hassanen O., Ghieda U., Eltomey A.M. Assessment of vascular invasion in pancreatic carcinoma by MDCT. *The Egyptian Journal of Rad. and Nuc. Med.* -2014.-Vol. 45(2).- P. 271-277.
  42. Hackert T., Lutz S., Büchler M. Current state of vascular resections in pancreatic cancer surgery // *Gastroenter. Res. and Prac.* - 2015. Article ID 120207.
  43. Zhou Y., Zhang Z., Liu Y. et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis // *W. J. Surg.*-2012.- Vol. 36 (4).- P. 884-891.
  44. Kim P. T., Wei A., Atenafu E. Planned versus unplanned portal vein resections during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma // *B. J. Surg.* -2013. - Vol. 100 (10). - P. - 1349-1356.
  45. Chua T., Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review // *J. Gastroint. Surg.*- 2011.- Vol. 14 (9). - P. 1442-1452.

46. Glanemann M., Shi B., Liang F. et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? // *W. J. Surg. Oncol.*- 2008.- Vol. 6.- P. 123.
47. Cameron J.L., He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies // *J. Am. Coll. Surg.* - 2015.- Vol. 220(4).- P. 530-36.
48. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A. et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience // *J. Gastrointest. Surg.* - 2006. - Vol.10(9).- P.1199-1210.
49. Wagner M., Redaelli C., Lietz M. et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma // *Br. J. Surg.* - 2004.- Vol. 91(5).- P. 586-594.
50. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma // *World. J. Gastroenterol.* - 2015. - Vol. 21(31).- P. 9297-9316.
51. Puleo F. New challenges in perioperative management of pancreatic cancer // *World J. Gastroenterol.* - 2015.- Vol. 21(8).- P. 2281-2293.
52. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P.267-277.
53. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial // *JAMA.* - 2013. - Vol. 310. - P. 1473-1481.
54. Sultana A., Smith C.T., Cunningham D. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2007.- Vol. 25(18). -P. 2607-2615.
55. Goodman M., Saif M. Adjuvant therapy for pancreatic cancer // *JOP.*- 2014.- Vol.15.- P.87-90.
56. Sudo K., Nakamura K., Yamaguchi T. S-1 in the treatment of pancreatic cancer // *World J. Gastroenterol.*- 2014.- Vol.20(41).- P.15110-8.
57. Fukutomi A., Uesaka K., Boku N. et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2013.- Vol. 31.- ab. 4008.
58. Chuah B., Goh B.C., Lee S.C. et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 between Caucasian and East Asian patients // *Cancer Sci.* - 2011.- Vol.102.- P. 478-48.
59. Louvet C., Labianca R., Hammel P. et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial // *J. Clin. Oncol.* - 2005.-Vol. 23(15).- P.3509-16.
60. O'Reilly E.M., Perelshteyn A., Jarnagin W.R. et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma // *Ann. Surg.* -2014 Vol. 260. P.142-148.
61. Almhanna K., Kim R. Second-line therapy for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: is there a standard? // *Oncology.* - 2008.- Vol.22.- P.1176-1183.
62. Wong J., Solomon N., Hsueh C.T. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic adenocarcinoma // *World J. Clin. Oncol.* - 2016.- Vol. 7(1). - P. 1-8.
63. Conroy T., Paillot B., Francois E. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer - a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study // *J. Clin. Oncol.*- 2005.- Vol.23(6).- P.1228-1236.
64. Peddi P.F., Lubner S., McWilliams E. et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma // *JOP.*- 2012.- Vol.13.- P. 497-501.
65. Christians K., Tsai S., Mahmoud A. et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? // *Oncologist.*- 2014.- Vol.19.- P.266-274.
66. Bendell J., Britton S., Green M. et al. Immediate impact of the FOLFIRINOX phase III data reported at the 2010 ASCO Annual Meeting on prescribing plans of American oncology physicians for patients with metastatic pancreas cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2011.- Vol.29. - P. 2011.
67. Marsh R., Talamonti M., Katz M., Herman J. Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions // *Cancer Med.*- 2015.-Vol.4(6). -P. 853-863.
68. Neoptolemos J., Stocken D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // *JAMA.*- 2010.- Vol. 304. -P.1073-1081.
69. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial // *JAMA.* - 2013.- Vol. 310. - P.1473-1481.

70. Lim K., Chung E., Khan A. et. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? // *Oncologist*. – 2012.- Vol.17.- P.192–200.
71. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine // *N. Engl. J. Med.*- 2013.-Vol.369(18).- P.1691-703.
72. Ashraf S., Loizidou M., Crowe R. et al. Blood vessels in liver metastases from both sarcoma and carcinoma lack perivascular innervation and smooth muscle cells // *Clin. Exp. Metastasis*. – 1997.- Vol. 15.- P. 484-498.
73. Parkin M.D., Muir C.S. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data // *IARC. Sci. Publ.* - 1992. - Vol. 120.- P. 45-173.
74. Aginer K.P., Gailhofer S., Kopp S. Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A randomized study// *Hepatogastroenterology*.-1998.- Vol.45.- P. 1125-1129.
75. Demols A., Peeters M., Polus M. et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study // *B. J. of Can.* – 2006.- Vol. 94.- P.481-485.
76. Uwagawa T., Misawa T., Sakamoto T. et al. A phase I study of full-dose gemcitabine and regional arterial infusion of nafamostat mesilate for advanced pancreatic cancer // *Ann.Oncol.*- 2009.- Vol. 20(2).- P. 239-243.
77. Liu F., Yong T., Junwei S. et al. Regional Intra-Arterial vs. Systemic Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One*. - 2012.- V.7(7).- P. 408-17.
78. Ishida T., Chou M., Chou J. et al. Absence of hepatic extraction of pancreatic polypeptide in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* - 1983. - Vol.245 (4). - P. 401-9.
79. Cantore M., Pederzoli P., Cornalba G. et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // *Ann. Oncol.* - 2000. -Vol.11. - P. 569-573.
80. Lygidakis N.J., Ziras N., Kyparidou E., et al. Combined immunopharmaceutical therapy of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma // *Hepatogastroenterology*. - 1995. – Vol. 42. – P.1039-1052.
81. Muchmore J., Preslan J., George W. Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma // *Cancer*. – 1996. – Vol. 78. – P. 664-673.
82. Ishikawa T. It is relevant that intra-arterial chemotherapy may be effective for advanced pancreatic cancer ? (Editorial) // *World J. Gastroenterol.* – 2007. - Vol.13(32).- P. 4306-4309.
83. Milandri C., Calzolari F., Passardi A. et al. Intra-arterial chemotherapy of advanced pancreatic cancer: A single center experience // *Hepatogastroenterology*. – 2007. -Vol. 54(80). - P. 2373-2377.
84. Parkin M.D. International variation // *Oncogene*. - 2004. - Vol. 23. – P. 6329-6340.
85. Warnick S., Velanovich V. Correlation of patient-delivered utility values and quality of life after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006.- V.202(6)-P. 906-911.
86. Ji Z., Wang Y., Chen X., Wu T. Peripancreatic artery ligation and artery infusion chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma // *Chin. Med. J.* – 2003. - Vol.116. – P. 89-92.
87. Liu F., Tang Y., Sun J. et al. Regional Intra-Arterial vs. Systemic Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoSOne*. – 2012. – Vol.7(7). – e.40847.
88. Sinn M., Nicolaou A., Gebauer B. et al. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: a phase II study // *Dig Dis Sci*. – 2013. – Vol.58 (8). – P.2399-405.
89. Akeberg D., Ansari D., Andersson R. Re- evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol.22 (28). – P.6424-33.
90. Tannapfel A., Wittekind C., Hefeld G. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. Histopatological features and prognosis // *Int.J.Pancreatology*. -1992. – Vol.12. – P. 145-52.
91. Gebhardt C., Meyer W., Reichel M., Wunsch P.H. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic adenocarcinoma // *Langenbeck`s Arch. Surg.* – 2000. – Vol.385. – P. 114-20.
92. Ma J., Siegel R., Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009 // *J Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol.105 (22). – P. 1694-700.
93. Cameron J.L., Crist D.W., Sitzmann J.V., et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Am. J. Surg.* – 1991.- Vol. 161. – P. 120-4.
94. Geer R., Brenmann M. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Surg.* – 1993/ - Vol.165. – P.68-72.
95. Matsuno S., Egawa S., Fukuyama S. et al. Pancreatic cancer registry in Japan. 20 years of experience // *Pancreas*. – 2004. – Vol. 28. – P.219-30.
96. Dusch N., Weiss C., Ströbel P. et al. Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. - Vol.18(4). – P.674-81.

97. Fokas E., O'Neill E., Gordon-Weeks A. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: From genetics to biology to radiobiology to oncoimmunology and all the way back to the clinic // Biochim. Biophys. Acta. – 2015.- Vol.1855. –P.61-82.
98. Nakatsura T., Hasebe T., Tsubono Y. et al. Histological prognostic parameters for adenocarcinoma of the pancreatic head. Proposal for a scoring system for prediction of outcome // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 1997. – Vol. 4. – P.441-8.
99. Wang L.M., Silva M.A., D'Costa Z. et al. The prognostic role of desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma // Oncotarget. – 2016. –Vol. 7(4). – P. 4183-4194.
100. Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J.et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur. J. Cancer. – 2009. - Vol. 45(2). – P. 228-47.
101. Campbell W., Lewis S. Visual analogue measurement of pain // Ulster Med. J. – 1990. – Vol. 59 (2). – P.149-154.
102. Foster B., Jensen K., Bakis G. et al. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay // Radiographics. – 2016. – Vol.36 (3). – P.675-87.

*Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:*

<https://stuservis.ru/nauchno-issledovatel'skaya-rabota/14720>