УДК 616.37-006.6

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Юлия Дмитриевна Костина, Константин Вадимович Павелец

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Юлия Дмитриевна Костина — аспирант кафедры факультетской хирургии имени проф. А. А. Русанова ГБОУ ВПО СПбГПМУ. E-mail: yulia_kostina88@mail.ru.

Резюме. Проблема лечения больных раком поджелудочной железы остается одной из наиболее сложных в современной онкологии. Отмечается неуклонный рост заболеваемости. При этом, несмотря на совершенствование методов диагностики и хирургической техники, в мировой статистике показатели смертности также остаются практически неизменными. Среди всех экзокринных новообразований поджелудочной железы 95% приходится на протоковую аденокарциному, которая имеет более злокачественное течение и неблагоприятный прогноз. Это отражается на эпидемиологии рака головки поджелудочной железы в целом. Основным методом лечения рака головки поджелудочной железы является хирургический. Однако, опухоль потенциально резектабельна лишь у 20% больных. Это объясняется тем, что рак головки поджелудочной железы диагностируется в поздних стадиях заболевания. Огромно значение диагностических методов визуализации в постановке диагноза на ранней стадии, предоперационном стадировании, определении дальнейшей тактики. Помимо рентгенологических и ультразвуковых методик на первое место в ранней диагностике опухоли поджелудочной железы и определении прогноза выходят биомаркеры. Некоторые из них показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях. Проведен ряд клинических исследований, которые указывают на улучшение отдаленных результатов при применении резекции поджелудочной железы и адъювантной химиотерапии. Влияние неоадъювантной химиотерапии продолжает изучаться, однако отмечено увеличение выживаемости при внедрении ее у больных с высоким риском R1 резекции. Лучевая терапия не показала значимого улучшения отдаленных результатов. На данном этапе продолжается поиск оптимальных схем комбинированного лечения. Однако прогноз остается серьезным, учитывая порой отсутствие чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Все это заставляет продолжать поиск новых стратегий в лечении и ранней диагностике рака головки поджелудочной железы.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, комбинированное лечение, проблема современной онкологии.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PANCREATIC CANCER THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Julia D. Kostina, Konstantin V. Pavelets

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2.

Contact Information: Julia D. Kostina — graduate student of the department of faculty surgery named after prof. A. A. Rusanov Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: yulia_kostina88@mail.ru.

Abstract. The problem of treating patients with pancreatic cancer remains one of the most difficult in modern oncology. There is a steady increase in the incidence. At the same time, despite the improvement of diagnostic methods and surgical techniques, in the world statistics, mortality data also remain almost unchanged. Among all exocrine tumors of the pancreas, 95% are ductal adenocarcinoma, which has a more malignant course and a poor prognosis. This is reflected in the

epidemiology of pancreatic head cancer in general. The main treatment for pancreatic head cancer is surgical. However, the tumor is potentially rezexlun only in 20% of patients. This is because pancreatic head cancer diagnoses in the later stages of the disease. The enormous importance of diagnostic imaging methods in the diagnosis at the early stage, preoperative staging, the definition of further tactics. In addition to x-ray and ultrasound techniques, biomarkers are in first place in the early diagnosis of pancreatic tumors and in determining the prognosis. Some of them have shown promising results in preclinical studies. A number of clinical studies has been conducted that indicate improved long-term results with the use of pancreatic resection and adjuvant chemotherapy. The effect of neoadjuvant chemotherapy continues to be studied, but to improve survival when it is introduced in patients with a high risk of R1 resection. Radiation therapy did not show a significant improvement in long-term results. At this stage, the search continues for optimal schemes of combined treatment. However, the prognosis remains serious, given the sometimes lack of sensitivity of the tumor to chemotherapy drugs. All this makes it necessary to continue the search in the diagnosis of pancreatic head cancer.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, combined treatment, the problem of modern oncology.

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы агрессивно протекающее онкологическое заболевание, чаще локализующееся в головке поджелудочной железы. Протоковая аденокарцинома составляет 95% экзокринных опухолей поджелудочной железы. Таким образом, данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в большей степени отражают статистические закономерности, характерные для протоковой аденокарциномы [1], которая остается одним из самых смертоносных видов рака [25].

Основываясь на оценках GLOBOCAN 2012, рак поджелудочной железы вызывает более 331000 смертельных исходов в год и составляет 4,0% в структуре общей смертности, занимая седьмое место среди причин смерти от онкопатологии в мире, 5-е место в Европе, 4-е место в США, а также 11-е место в структуре заболеваемости [20]. Пятилетняя выживаемость для рака поджелудочной железы составила менее 5%. Показатели заболеваемости и смертности от протоковой аденокарциномы во всем мире коррелировали с возрастом и были более высокие у мужчин, чем у женщин. В последние десятилетия смертность от рака поджелудочной железы возрастала у обоих полов (в Соединенных Штатах, европейских странах, Японии, Китае) [25, 27].

По оценкам Американского онкологического общества за последние десятилетия был достигнут небольшой прогресс с результатами 5-летней выживаемости, которая составила 7% (в США) [46], однако, даже для ранней стадии заболевания характерен высокий процент рецидива. По прогнозам, базирующимся на демографических и ежегодных процентных изменениях показателей заболеваемости и смертности, к 2030 г рак поджелудочной железы будет второй ведущей причиной смерти от онкопатологии в Соединенных Штатах Америки [47].

В структуре онкологических заболеваний населения России рак поджелудочной железы в 2015 г. составил 3,3%. Средний возраст заболевших мужчин — 64,6 года, женщин — 70,3 года. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин — 9,14, среди женщин — 5,16 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,39%, среди женщин — 14,95% [1].

В структуре смертности рак поджелудочной железы достиг 5,9%, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 5,6%, среди женщин — 7,61% [1].

Общий прогноз при данной патологии остается неутешительным, что свидетельствует о необходимости новых методов ранней диагностики и лечения [21].

ЦЕЛЬ

Представить информацию об особенностях диагностики и лечения рака головки поджелудочной железы на современном этапе, оценить перспективы дальнейшего развития новых методов лечения данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы, включая отечественные и зарубежные статьи. Освещены современные стандарты диагностики и лечения рака поджелудочной железы, а также представлены исследования, направленные на поиск новых эффективных методов раннего выявления и борьбы с представленной нозологией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностика рака поджелудочной железы представляет собой трудную задачу, т. к. на ранних стадиях заболевание может протекать бессимптомно. В настоящее время, как скрининг рекомендуется только для лиц с повышенным риском (наследственная, генетическая предрасположенность). Симптомы этого заболевания могут включать потерю веса, желтуху (около 60%), расстройство стула, боль (в 60–70% случаях), диспепсию, тошноту, рвоту, иногда заболевание проявляется клинической картиной панкреатита. Однако заподозрить карциному поджелудочной железы на начальных стадиях крайне сложно. Многочисленные исследования показали взаимосвязь между вновь возникшим неинсулинозависимым диабетом и развитием рака поджелудочной железы [13]. Поэтому впервые возникший диабет может быть признаком раннего рака поджелудочной железы.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

У пациента с РПЖ может наблюдаться хроническая гипохромная анемия, гипербилирубинемия при билиарной гипертензии. В настоящее время считается самым надежным и наиболее клинически значимым биомаркером для раннего выявления и наблюдения за раком поджелудочной железы — CA 19–9 (чувствительность от 79% до 81% и специфичность от 80% до 90%) [26]. Предоперационный уровень CA 19–9 коррелирует с распространенностью процесса и резектабельностью [30]. По последним клиническим рекомендациям следует измерять уровни CA 19–9 в сыворотке перед операцией, после операции, непосредственно перед ведением адъювантной терапии и в процессе наблюдения [15].

На сегодняшний день ведутся клинические исследования, направленные на идентификацию новых биомаркеров для раннего выявления этого сложного заболевания, а также интраоперационной диагностики. Например, такие маркеры, как Integrin αvβ6 и CEACAM5 в доклинических испытаниях показали высокий уровень экспрессии в случае РПЖ по сравнению с нормальной панкреатической тканью ($P=0,001$ и $P<0,001$ соответственно) и хроническим панкреатитом ($P=0,003$ и $P<0,001$ соответственно). Экспрессия Avβ6 и CEACAM5 успешно идентифицировала пораженные лимфатические узлы, что открывает огромные перспективы для дифференциации РПЖ в окружающих тканях и для идентификации метастазов. Эти биомаркеры являются перспективными мишенями для молекулярной визуализации РПЖ.

Также исследуются генетические предрасположенности. С целью выявления локусов риска рака поджелудочной железы, было запущено крупномасштабное исследование GWAS протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) в популяциях европейского происхождения с участием 9040 пациентов и 12 496, составляющих контрольную группу с европейской родословной. Эти исследования, а именно PanScan I12, PanScan II13, PanScan III14,15 и PanC416, привели к идентификации 13 геномных локусов, отвечающих за риск развития рака поджелудочной железы.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Основным методом предварительного стадирования, а также определения резектабельности РПЖ является визуализация с помощью инструментальной диагностики [11].

1) УЗИ — рутинный метод визуализации образования поджелудочной железы и оценки наличия метастазов, существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов. Женщинам рекомендуется дополнительное УЗИ органов малого таза в связи с риском метастазирования в придатки матки.
2) КТ позволяет оценить размеры опухоли, ее связь с близлежащими органами и крупными сосудами, выявить метастазы опухоли. В идеальных условиях необходима КТ-ангиография с использованием двухфазного протокола поджелудочной железы, с изображениями, полученными в панкреатической и портальной венозной фазе. Исследования показали, что в среднем у 70%–85% больных резектабельность опухоли, выявленной с помощью КТ-визуализации, подтверждалась интраоперационно и считается золотым стандартом диагностики РПЖ [11].
3) МРТ поджелудочной железы с контрастом может быть дополнением к КТ для характеристики поражений печени и подозревае-

мой первичной опухоли, не установленной по данным КТ. МРХПГ позволяет судить о природе стриктуры панкреатического протока, внутри- и внепеченочных желчных протоков, что делает необязательным дальнейшее выполнение ЭРХПГ [43].

4) Эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS) для постановки диагноза РПЖ Т1–Т2 обладает чувствительностью и специфичностью 72 и 90% соответственно; для Т3–Т4 составляет 90% и 72% [31]. Основная роль EUS заключается в тонкоигольной биопсии ткани опухоли для цитологического диагноза, EUS предоставляет дополнительную информацию для пациентов, чьи первоначальные исследования не выявляют опухолевого образования, или имеет место подозрение на метастатическое поражение лимфоузлов [16]. EUS-ТАБ является очень точной и надежной методикой для определения злокачественности. Если биопсия не подтверждает злокачественность, необходимо выполнить по крайней мере 1 повторную биопсию. Перед назначением химиотерапии необходимо гистологическое подтверждение, что не требуется перед хирургическим вмешательством для резектабельного или пограничено резектабельного РПЖ. Биопсия не должна задерживать радикальную операцию при наличии обоснованного клинического подозрения на рак поджелудочной железы.
5) ЭГДС — обязательный метод, позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза ДПК.
6) Роль эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP) в основном терапевтическая и используется для разрешения желтухи в отдельных случаях при необходимости стентирования. МРТ/магнитно-резонансная холангиопанкреатография считается эквивалентной EUS/ERCP по диагностической ценности [17, 34].
7) Диагностическая лапароскопия может идентифицировать канцероманоз или другие отдаленные метастазы, пропущенные с помощью инструментальных методик. Основная цель — избежать ненужной лапаротомии, которая возможна у 23% пациентов. Рутинное использование лапароскопии является спорным, данный метод не должен заменять качественного предоперационного стадирования [8]. Проведение лапароскопии возможно для пациентов с резектабельным РПЖ и повышенным риском распространения диссеминированного процесса (например, при значительном повышении СА 19–9), и для пациентов с пограничено резектабельной опухолью до начала неоадъювантной терапии.
8) ПЭТ КТ рекомендуется при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования, а также если подтверждение наличия отдаленных mts изменит тактику дальнейшего лечения. Добавление данного метода к стандартному протоколу увеличивает чувствительность инструментальной диагностики отдаленных метастазов от 57 до 87% [42].

ЛЕЧЕНИЕ

Единственным радикальным методом лечения рака поджелудочной железы является операция в объеме резекции [42] (ПДР, либо дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы в зависимости от локализации процесса). Однако более чем 80% пациентов страдают нерезектабельной формой рака данной локализации. Даже в оптимальных условиях проспективных клинических испытаний медиана выживаемости, перенесших радикальную операцию и последующую адъювантную терапию, колеблется от 20,1 до 28,0 месяцев [35, 36]. При резектабельном раке поджелудочной железы I–III стадий (T1-3N0-1M0) первым этапом рекомендуется проводить хирургическое лечение при отсутствии абсолютных противопоказаний [4, 5]. При сомнительной резектабельности и нерезектабельном раке (T3-4N0-1M0) оценка возможности удаления опухоли должна проводиться в крупных хирургических центрах с участием мультидисциплинарной группы специалистов [3].

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА (БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ)

Основные цели предоперационного билиарного дренирования — облегчить симптомы механической желтухи (зуда и холангита, снизить риск печеночной недостаточности), предотвратить послеоперационные осложнения. Стентирование/ дренирование билиарной системы может улучшить функцию печени, но до конца неясно, могут ли эти изменения снизить смертность, связанную с операцией Уиппла. В настоящее время в ряде проспективных и ретроспективных исследований не было отмечено снижения смертности у пациентов с предоперационной декомпрессией желчного дерева.

[39, 49]. Билиарная декомпрессия требуется до проведения неоадъювантной терапии для пациентов с желтухой [52, 53].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ

Согласно стандартам лечения рака поджелудочной железы, NCCN 2017 г., рекомендуется проводить резекции поджелудочной железы в учреждениях, которые выполняют большое количество (не менее 15–20) резекций поджелудочной железы ежегодно, с участием мультидисциплинарной группы специалистов, осуществляющих отбор больных для хирургического вмешательства. Были определены критерии резектабельности опухоли, что позволило увеличить вероятность резекции R0. [7, 12]. Резектабельность определяется на основании оценки вовлечения в опухолевый процесс верхней брыжеечной, печеночной артерии, чревного ствола, а также верхней брыжеечной и воротной вены. Опухолевая инфильтрация ≤180° (половина или менее) окружности ВБА, периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии), вовлечение короткого сегмента воротной или ВБВ 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 КТ), все вышеперечисленное говорит о пограничной резектабельности опухоли, при этом хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией. При отсутствии данных признаков опухоль резектабельна. К нерезектабельным новообразованиям относят опухоли с инфильтрацией ВБА более 180°, печеночной артерии, чревного ствола и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за вовлечения чревного ствола на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или распространения на проксимальный отдел чревного ствола, полной окклюзии и отсутствия перспектив реконструкции ВБВ, воротной вены. На основании этого опухоли классифицируются как 1) подлежащие резекции, 2) пограничо резектабельные и 3) нерезектабельные (т. е. местно-распространенные или метастатические формы заболевания) [48, 50].

При функционально операбельном и резектабельном раке поджелудочной железы характер и масштаб вмешательства зависит от местоположения и размера опухоли. Пациенты с опухолями в головке поджелудочной железы подвергаются открытой или лапароскопической ПДР (операции Уиппла с пересечением поджелудочной железы слева от верхних брыжеечных сосудов) [45, 54]. Резекция R0, небольшой размер опухоли и отсутствие метастазов в лимфатических узлах являются наиболее важными прогностическими показателями долгосрочной выживаемости пациентов. [9, 24, 28]. Данные из нескольких рандомизированных клинических исследований не показали какого-либо преимущества относительно выживаемости проведения расширенной региональной лимфаденэктомии в дополнение к стандартной панкреатодуоденэктомии [45]. Хотя исследование аортокавальных лимфоузлов и лимфоузлов печеночной артерии позволяет оценить выживаемость, т. к. метастазирование в описанные коллекторы значимо ухудшает прогноз [14, 44]. Больным с высоким риском R1 резекции показано выполнение неоадьювантной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности. При функционально неоперабельном раке поджелудочной железы (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного медикаментозного лечения, миниинвазивных процедур (например, ЧЧХС, стентирование общего желчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии.

В настоящее время рецидив заболевания после панкреатодуоденальной резекции возникает более чем у 80% больных, а 5-летняя выживаемость больных с резектабельной опухолью не превышает 15–20% [38]. Данные доклинических исследований, свидетельствующие о том, что рак поджелудочной железы является системным заболеванием, указывают на возможную выгоду раннего назначения системной терапии у этих пациентов [22]. Такой взгляд на проблему также может объяснить низкие показатели выживаемости больных раком головки поджелудочной железы, несмотря на перенесенную радикальную операцию с удалением регионарных лимфоколлекторов. Поэтому для всех пациентов с резецированной аденокарциномой поджелудочной железы требуется дополнительная терапия.

АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

С 1985 г. на основании крупного рандомизированного исследования GITSG ученые стали отмечать преимущества комбинированного лечения рака поджелудочной железы (в данном случае с применением 5-фторурацила), по сравнению с только хирургическим методом [22]. О положительном влиянии адъювантной терапии свидетельствует и исследование CONKO-00115, в котором после радикальной операции, определения стадии заболевания, состояния регионарных узлов и края резекции пациенты были рандомно распределены на 2 группы, одна из которых получала адъювантную терапию гемцитабином в течение 6 месяцев и контрольную группу наблюдения. Полученные результаты продемонстрировали достоверное увеличение медианы выживаемости до 22,8 месяцев в группе, получавшей химиотерапию, по сравнению с 20,2 месяцами в группе, перенесшей только хирургическое лечение (P=0,01) [37].

Результаты ряда последующих исследований также показали, что адъювантная терапия улучшает результаты у пациентов, перенесших радикальную операцию. При этом медиана выживаемости для пациентов в группе с адъювантной ХТ в различных исследованиях была сопоставима: в группе с применением гемцитабина в исследовании CONKO-001 медиана составила 22,8 месяца, в группе гемцитабина в исследовании RTOG9704 — 20,5 месяцев, в группе с болюсным введением 5-FU/лейковорина в исследовании ESPAC-1 — 20,1 месяца, в группах гемцитабина и 5-FU/лейковорина исследования ESPAC-3 — 23,6 и 23,0 месяца соответственно. Только результаты рандомизированного исследования ESPAC-4 III фазы, в котором гемцитабин в сочетании с капецитабином сравнивали с монотерапией гемцитабином в режиме адъювантной терапии, показали, что медиана выживаемости была выше для участников с комбинированным режимом адъювантной терапии (28,0 месяца), по сравнению с монотерапией гемцитабином (25,5 месяца).

Стандарт адъювантной терапии рака поджелудочной железы еще не определен, однако, основываясь на вышеописанных данных в качестве клинических рекомендаций в различных источниках упоминаются следующие варианты: химиотерапия только с гемцитабином, 5-FU + лейковорин, гемцитабин +капецитабин или непрерывная инфузия 5-FU, а также монотерапия капецитабином [6, 22, 32]. Рекомендуемая общая продолжительность химиотерапии неметастатического рака поджелудочной железы составляет 6 месяцев. При применении предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим лечением, после операции рекомендовано применение адъювантной химиотерапии таким образом, чтобы общая продолжительность химиотерапии составила 6 месяцев. При проведении неоадъювантной терапии в течение 6 мес в послеоперационном периоде достаточно динамического наблюдения [33]. Роль адъювантной ЛТ в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях. Эффект химиолучевой терапии в адъювантном режиме по данным последних исследований остается спорным, т. к. преимуществ перед адъювантной химиотерапией выявлено не было [22].

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Единого протокола неоадъювантной терапии не существует. Однако считается целесообразным применение данного метода в случае опухоли с пограничной резектабельностью у больных с высоким риском резекции R1 [29]. Данная терапия целесообразна для отдельных пациентов, у которых новообразование представляется технически резектабильным, но имеют место плохие прогностические признаки (повышение уровня CA 19–9, крупная первичная опухоль, большие региональные лимфатические узлы, чрезмерная потеря веса, сильная боль) [32]. Основным методом лечения остается химиотерапия, сходная с режимами лечения метастатического рака поджелудочной железы (FOLFIRINOX, nab-паклитаксел). Длительность определяется достижением максимального эффекта. Оценка производится каждые 6–8 недель по данным КТ/МРТ. При отсутствии положительной динамики по данным двух последних исследований продолжение интенсивной комбинированной ХТ нецелесообразно. При достижении резектабельности рекомендуется хирургическое лечение в максимально короткие сроки. При сохранении нерезектабельной карциномы после окончания неоадъювантной терапии рекомендуется либо лучевая терапия, либо назначение поддерживающей ХТ (монохимиотерапия 5-FU или гемцитабином). Лучевая терапия иногда включается в неоадъювантном режиме после химиотерапии, по данным некоторых небольших исследований, это способно увеличить вероятность достижения резектабельности [6]. Несколько метаанализов, которые включали пациентов

с погранично резектабельной опухолью, получавших лечение в неоадъювантном режиме, не показали увеличение выживаемости по сравнению с результатами при хирургическом вмешательстве и адъювантной химиотерапии. Причиной подобных результатов могло служить отсутствие четких критериев пограничной резектабельности в разных учреждениях [10, 23]. В то же время по данным ретроспективного анализа Колумбийского университета за период с 1992 г. по 2011 г. среди пациентов, страдающих погранично резектабельным раком поджелудочной железы, нуждающихся в резекции сосудов, частота резекции R1 была ниже в неоадъювантной группе по сравнению с контрольной, а медиана выживаемости была более продолжительной для пациентов, получавших неоадъювантную терапию (27,3 месяца против 19,7 месяца, $P<0,05$) [18]. Таким образом, применение неоадъювантной терапии в лечении рака поджелудочной железы требует дальнейшего изучения, на данном этапе продолжаются исследования по оценке эффективности применения различных схем химиотерапии в неоадъювантном режиме у больных раком поджелудочной железы [32]. Ограниченная чувствительность карциномы поджелудочной железы к химиотерапии вынуждает искать новые стратегии лечения для преодоления этой проблемы [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ; 2014: 226.
2. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина; 2007: 287.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е., Агафонова М.Г. Резекция сосудов в хирургии рака поджелудочной железы. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2012; N3: 21–32.
4. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Гепатопанкреатодуоденальная резекция — есть ли перспективы? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; N8: 41–46.
5. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н., Абиров К.А., Подлужный Д.В. Проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением тела. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; N2: 70–73.
6. Покатаев И.А., Алиева С. Б, Гладков О.А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017; Т. 7: 367–379.
7. Al-Hawary MM., Francis IR., Chari ST. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Gastroenterology 2014; 146: 291–304. doi:10.1053/j. gastro. 2013.11.004.
8. Allen VB., Gurusamy KS., Takwoingi Y., et al Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009323. doi: 10.1002/14651858. CD009323. pub[2].
9. Allison DC., Piantadosi S., Hruban RH. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998; 67: 151–159.
10. Andriulli A. et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. Ann. Surg. Oncol. 2012; 19: 1644–1662.
11. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727–1733.
12. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727–173.
13. Chari ST., Leibson CL., Rabe KG., et al Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129: 504–511.
14. Cordera F., Arciero CA, Li T. et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2330–2336.
15. Daly M., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. V. 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15 (1): 9–20.
16. Deerenberg EB., Poley JW., Hermans JJ. et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. Dig Surg 2011; 28: 398–403.
17. Dolejs S., Zarzaur BL., Zyromski NJ. et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? J Gastrointest Surg. 2017; 21: 647–656.
18. Epelboym, I. et al. Neoadjuvant therapy and vascular resection during pancreaticoduodenectomy: shifting the survival curve for patients with locally advanced pancreatic cancer. World J. Surg. 2014; 38: 1184–1195.
19. Farma JM., Santillan AA., Melis M. et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. Ann Surg Oncol. 2008; 15 (9): 2465–71.

20. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Accessed 2018–03-04).
21. Garrido-Laguna I., Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2015; 12: 319–34.
22. Garrido-Laguna I., Manuel Hidalgo. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. Nature Reviews Clinical Oncology. 2015; 12; 319–334.
23. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Büschenfelde, C., Friess H. & Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med. 2010; 7 (4): e1000267. doi: 10.1371/journal. pmed. 1000267.
24. Howard TJ., Krug JE., Yu J. et al A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2006; 10: 1338–1345.
25. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse SF., Kosary CL., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/. (Accessed 2018–05-06).
26. Huang Z., Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19–9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014; 35: 7459–7465.
27. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016; 22 (44): 9694–9705.
28. John TA., Yeo CJ., Cameron JL. et al Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg. 2000; 4: 567–579.
29. Katz MH., Crane CH., Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol. 2014; 24: 105–112.
30. Kondo N., Murakami Y., Uemura K. et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19–9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2321–2329.
31. Li JH., He R., Li YM. et al Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg. 2014; 31: 297–305.
32. Margaret A., Tempero MD., Mokenge P., Malafa MD., Mahmoud Al-Hawary MD. et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15: 1028–1061.
33. Massucco P., Capussotti L., Magnino A. et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. Ann Surg Oncol. 2006; 13 (9): 1201–1203.
34. Mezhir JJ., Brennan MF., Baser RE. et al A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 2163–2169.
35. Neoptolemos JP., Palmer DH., Ghaneh P. et al Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 1011–1024.
36. Neoptolemos JP., Stocken DD., Bassi C. et al Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 304: 1073–1081.
37. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA. 2013; 310: 1473–1481.
38. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007; 297: 267–277.
39. Pitt HA., Gomes AS., Lois JF. et al Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg. 1985; 201: 545–553.
40. Rahib L., Smith B., Aizenberg R., Rosenzweig AB., Flreshman JM., Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res. 2014; 74: 2913–21.
41. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? World J Gastroenterol. 2010; 16: 4883–4887. 79.
42. Ryan DP., Hong TS., Bardeesy N.: Pancreatic adenocarcinoma N Engl J Med. 2014; 371: 1039–1049.
43. Schima W., Ba-Ssalamah A., Goetzinger P. et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. Top Magn Reson Imaging. 2007; 18: 421–429.
44. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. J Am Coll Surg. 2006; 203: 345–352.
45. Shrikhande SV., Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: an appraisal of the current evidence. World J Gastrointest Surg. 2010; 2: 39–46
46. Siegel RL., Miller KD. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 7–30.

47. Siegel R. L., Miller K. D. and Jemal, A. (2017), Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67: 7–30. doi:10.3322/caac. 21387 9.
48. Talamonti M Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1019–1020.
49. Thomas JH., Connor CS., Pierce GE. et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. Am J Surg. 1984; 148: 727–731.
50. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1035–1046.
51. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1035–1046.
52. Varadhachary GR., Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? Oncology. 2011; 24: 1335–1336.
53. Varadhachary GR., Wolff RA., Crane CH. et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol. 2008; 26: 3487–3495. 64.
54. Venkat R., Edil BH., Schulick RD. et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2012; 255: 1048–1059.

REFERENCE

1. Davydov M. I., Aksel' E. M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012]. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2014: 226. (in Russian).
2. Patyutko Yu. I., Kotel'nikov A. G. Khirurgiya raka organov biliopankreatoduodenal'noy zony. [Surgery of cancer of the organs of the biliopancreatoduodenal zone]. M.: Meditsina; 2007: 287. (in Russian).
3. Patyutko Yu. I., Kotel'nikov A. G., Kudashkin N. E., Agafonova M. G. Rezektsiya sosudov v khirurgii raka podzheludochnoy zhelezy. [Vascular resection in pancreatic cancer surgery].Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii. 2012; N3: 21–32. (in Russian).
4. Patyutko Yu. I., Kudashkin N. E., Kotel'nikov A. G. Gepatopankreatoduodenal'naya rezektsiya — est' li perspektivy? [Hepatopancreatoduodenal resection — are there any prospects?]. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2011; N8: 41–46. (in Russian).
5. Patyutko Yu. I., Kudashkin N. E., Polyakov A. N., Abirov K. A., Podluzhnyy D. V. Proksimal'naya i distal'naya rezektsiya podzheludochnoy zhelezy s sokhraneniem tela. [Proximal and distal resection of the pancreas with preservation of the body]. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2012; N2: 70–73. (in Russian).
6. Pokataev I. A., Alieva S. B, Gladkov O. A., Zagaynov V. E., Kudashkin N. E., Patyutko Yu. I. i soavt. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka podzheludochnoy zhelezy. [Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer]. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2017; T. 7: 367–379. (in Russian).
7. Al-Hawary MM., Francis IR., Chari ST. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Gastroenterology 2014; 146: 291–304. doi:10.1053/j. gastro. 2013.11.004.
8. Allen VB., Gurusamy KS., Takwoingi Y., et al Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009323. doi: 10.1002/14651858. CD009323. pub^2.
9. Allison DC., Piantadosi S., Hruban RH. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998; 67: 151–159.
10. Andriulli A. et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. Ann. Surg. Oncol. 2012; 19: 1644–1662.
11. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727–1733.
12. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727–173.
13. Chari ST., Leibson CL., Rabe KG., et al Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129: 504–511.
14. Cordera F., Arciero CA, Li T. et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2330–2336.
15. Daly M., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. V. 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15 (1): 9–20.
16. Deerenberg EB., Poley JW., Hermans JJ. et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. Dig Surg 2011; 28: 398–403.
17. Dolejs S., Zarzaur BL., Zyromski NJ. et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? J Gastrointest Surg. 2017; 21: 647–656.

18. Epelboym, I. et al. Neoadjuvant therapy and vascular resection during pancreaticoduodenectomy: shifting the survival curve for patients with locally advanced pancreatic cancer. World J. Surg. 2014; 38: 1184–1195.
19. Farma JM., Santillan AA., Melis M. et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. Ann Surg Oncol. 2008; 15 (9): 2465–71.
20. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Accessed 2018–03-04).
21. Garrido-Laguna I., Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2015; 12: 319–34.
22. Garrido-Laguna I., Manuel Hidalgo. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. Nature Reviews Clinical Oncology. 2015; 12; 319–334.
23. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Büschenfelde, C., Friess H. & Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med. 2010; 7 (4): e1000267. doi: 10.1371/journal. pmed. 1000267.
24. Howard TJ., Krug JE., Yu J. et al A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2006; 10: 1338–1345.
25. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse SF., Kosary CL., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/. (Accessed 2018–05-06).
26. Huang Z., Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19–9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014; 35: 7459–7465.
27. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016; 22 (44): 9694–9705.
28. John TA., Yeo CJ., Cameron JL. et al Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg. 2000; 4: 567–579.
29. Katz MH., Crane CH., Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol. 2014; 24: 105–112.
30. Kondo N., Murakami Y., Uemura K. et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19–9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2321–2329.
31. Li JH., He R., Li YM. et al Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg. 2014; 31: 297–305.
32. Margaret A., Tempero MD., Mokenge P., Malafa MD., Mahmoud Al-Hawary MD. et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15: 1028–1061.
33. Massucco P., Capussotti L., Magnino A. et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. Ann Surg Oncol. 2006; 13 (9): 1201–1203.
34. Mezhir JJ., Brennan MF., Baser RE. et al A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 2163–2169.
35. Neoptolemos JP., Palmer DH., Ghaneh P. et al Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 1011–1024.
36. Neoptolemos JP., Stocken DD., Bassi C. et al Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 304: 1073–1081.
37. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA. 2013; 310: 1473–1481.
38. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007; 297: 267–277.
39. Pitt HA., Gomes AS., Lois JF. et al Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg. 1985; 201: 545–553.
40. Rahib L., Smith B., Aizenberg R., Rosenzweig AB., Flreshman JM., Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res. 2014; 74: 2913–21.
41. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? World J Gastroenterol. 2010; 16: 4883–4887. 79.
42. Ryan DP., Hong TS., Bardeesy N.: Pancreatic adenocarcinoma N Engl J Med. 2014; 371: 1039–1049.
43. Schima W., Ba-Ssalamah A., Goetzinger P. et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. Top Magn Reson Imaging. 2007; 18: 421–429.
44. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. J Am Coll Surg. 2006; 203: 345–352.

45. Shrikhande SV., Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: an appraisal of the current evidence. World J Gastrointest Surg. 2010; 2: 39–46
46. Siegel RL., Miller KD. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 7–30.
47. Siegel R. L., Miller K. D. and Jemal, A. (2017), Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67: 7–30. doi:10.3322/caac. 21387 9.
48. Talamonti M Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1019–1020.
49. Thomas JH., Connor CS., Pierce GE. et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. Am J Surg. 1984; 148: 727–731.
50. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1035–1046.
51. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1035–1046.
52. Varadhachary GR., Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? Oncology. 2011; 24: 1335–1336.
53. Varadhachary GR., Wolff RA., Crane CH. et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol. 2008; 26: 3487–3495. 64.
54. Venkat R., Edil BH., Schulick RD. et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2012; 255: 1048–1059.