Клинические исследования инновационных технологий лечения рака поджелудочной железы: аналитический обзор

Г.Р. ХАЧАТРЯН[1]*, Р.В. ГОСТИЩЕВ[2]

Центр оценки технологий в здравоохранении (дир. — проф. В.В. Омельяновский) Института прикладных экономических исследований (дир. — д.э.н. А.Д. Радыгин) Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва

Clinical investigations of innovative technologies of pancreatic cancer treatment

G.R. KHACHATRYAN, R.V. GOSTISHCHEV

Center for Technology Assessment in Health Care (director — prof. V.V. Omel'yanovskii) of the Institute for Applied Economic Researches (director — A.D. Radygin) of the Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow

Ключевые слова: доказательная медицина, рак поджелудочной железы, аналитический обзор, инновационные технологии, клинические исследования, лапароскопическая хирургия с ручной ассистенцией, лапароскопически-ассистированная хирургия, неоадьювантная химиолучевая терапия, прогностические маркеры.

Key words: evidence-based medicine, pancreatic cancer, analytical report, innovative technologies, recent trials, hand-assisted laporoscopic surgery, laparoscopic-assisted surgery, neoadjuvant chemoradiotherapy, prognostic markers.

Использование принципов доказательной медицины является неотъемлемой частью оценки эффективности и безопасности инновационных технологий лечения при любом заболевании или клиническом состоянии. Рак поджелудочной железы (РПЖ) не является исключением из этого правила. В современной медицине врачи, принимая решение об использовании того или иного метода лечения для пациента с РПЖ, ориентируются и на собственный клинический опыт и на результаты клинических исследований, будь то метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) или обсервационные исследования. Несомненно, такой комплексный подход является необходимым гарантом выбора наиболее эффективного и безопасного лечения, назначаемого с учетом тяжести заболевания и распространенности опухолевого процесса при РПЖ.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы занимают значительную нишу в структуре онкологических заболеваний. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2012 г. первичная заболеваемость раком поджелудочной железы в структуре всех онкологических заболеваний в РФ составила 2,89% (15 193 человека), смертность от этого заболевания — уже 5,62% (16 185 человек), и по этому показателю РПЖ занимает четвертое место среди всех онкологических заболеваний в РФ за 2012 г. [1]. При этом более 80% случаев заболевания выявляются в запущенных стадиях: в 2012 г. 21,2% всех случаев РПЖ было выявлено на III стадии, 60,3% — на IV стадии. Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественной опухоли поджелудочной железы составила 68,1% [2]. Такие показатели подтверждают важность своевременной диагностики, а также комплексного лечения больных РПЖ с использованием всех доступных инновационных и современных технологий.

Сказанное выше определило актуальность выполнения аналитического обзора исследований 2010—2013 гг., отражающих инновационные подходы к лечению РПЖ.

Цель обзора — установить количество и выявить дизайн исследований инновационных технологий лечения больных РПЖ, а также рассмотреть основные результаты, полученные их авторами.

Методика обзора

В рамках настоящего обзора интерес представляли как завершенные (2010—2013 гг.), так и текущие исследования ключевых инновационных технологий, использованных в лечении при РПЖ.

Основным направлением поиска были исследования, выполняемые в ведущих медицинских центрах США и Западной Европы. Источниками данных служили вебсайты таких медицинских центров и реферативная база данных Medline. Ключевые инновационные технологии и поисковые запросы (сформулированные по результатам обсуждения с экспертами) представлены в **табл. 1**.

Список ведущих исследовательских медицинских центров США и Западной Европы, в которых проводятся исследования инновационных технологий лечения при РПЖ, представлен в **табл. 2**.

Поиск исследований и оценка их методологического качества были выполнены в соответствии со стандартными операционными процедурами Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. В **табл. 3** представлены уровни доказательности данных в зависимости от дизайна исследования.

© Г.Р. Хачатрян, Р.В. Гостишев, 2014

*e-mail: revenant87@yandex.ru

Таблица 1. **Ключевые инновационные технологии лечения при РПЖ и поисковые запросы**

Ключевые инновационные технологии	Поисковые запросы
Лапароскопическая хирургия	pancreatic + cancer + laparoscopic + surgery
	pancreatic + cancer + laparoscopy
Прогностические маркеры	pancreatic + cancer + molecular markers
	pancreatic + cancer + biomarkers
Панкреатоеюностомия	pancreatic + cancer + pancreatico-jejunal anastomosis
	pancreatic + cancer + pancreatico-jejunostomy
Резекция мезентериальных сосудов	pancreatic + cancer + mesenteric vessels resection
Лимфодиссекция	pancreatic + cancer + lymph node dissection
	pancreatic + cancer + lymphadenectomy
Панкреатэктомия, панкреатодуоденэктомия	pancreatic + cancer + pancreatectomy
	pancreatic + cancer + pancreaticoduodenectomy
Адъювантная химио- и химиолучевая терапия	pancreatic + cancer + adjuvant + chemotherapy
	pancreatic + cancer + adjuvant + chemoradiotherapy
Неоадъювантная химио- и химиолучевая терапия	pancreatic + cancer + neoadjuvant + chemotherapy
	pancreatic + cancer + neoadjuvant + chemoradiotherapy

Таблица 2. **Медицинские центры США и Западной Европы**

Страна	Исследовательский медицинский центр
США	Mayo Clinic, John Hopkins University, MD Anderson Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Великобритания	Liverpool Cancer Centre
Франция	Clinique Ambroise Pare, L'Hôpital Paul Brousse, Beaujon Hospital
Германия	Hannover Medizinische Hochschule
Нидерланды	Academic Medical Center (Амстердам)
Швейцария	University Hospital of Zurich

Таблица 3. **Уровни доказательности данных в зависимости от дизайна исследования**

Дизайн исследования	Уровень доказательности
Систематический обзор, метаанализ	I
РКИ	II
Обсервационное исследование (исследование случай—контроль, серия случаев, когортное исследование)	III

Таблица 4. **Число найденных исследований различных инновационных технологий лечения при РПЖ**

Технология	Число найденных исследований
Лапароскопическая хирургия	15
Прогностические маркеры	11
Панкреатоеюностомия	4
Резекция мезентериальных сосудов	6
Лимфодиссекция	2
Панкреатэктомия, панкреатодуоденэктомия	7
Адъювантная химио- и химиолучевая терапия	5
Неоадъювантная химио- и химиолучевая терапия	13

В результате поиска было найдено 63 работы (20 систематических обзоров, 11 РКИ и 32 обсервационных исследования), из которых 56 были завершены и 7 являлись текущими исследованиями **(рис. 1)**. В **табл. 4** представлены количество найденных исследований, оценивающих инновационные технологии лечения при РПЖ, а также динамика их выполнения в период с 2010 г. по настоящее время **(рис. 2)**.

В ходе поиска мы обнаружили 15 работ, оценивающих применение лапароскопической хирургии в терапии РПЖ, в том числе 8 систематических обзоров [3, 26, 27, 41, 45, 52, 59, 64] и 7 обсервационных исследований [6, 14, 25, 29, 32, 51, 60]. Выводы авторов 8 систематических обзоров [3, 26, 27, 41, 45, 52, 59, 64] и 5 обсервационных исследований [6, 25, 29, 51, 60] однозначны: лапароскопическая дистальная панкреатэктомия (лапароскопическая панкреатодуоденэктомия) является осуществимым, эффективным и безопасным методом хирургического вмешательства при РПЖ. По данным обсервационного исследования [14], лапароскопическая тотальная панкреатэкто-



Рис. 1. **Результаты поиска: число завершенных и текущих исследований различного дизайна.**

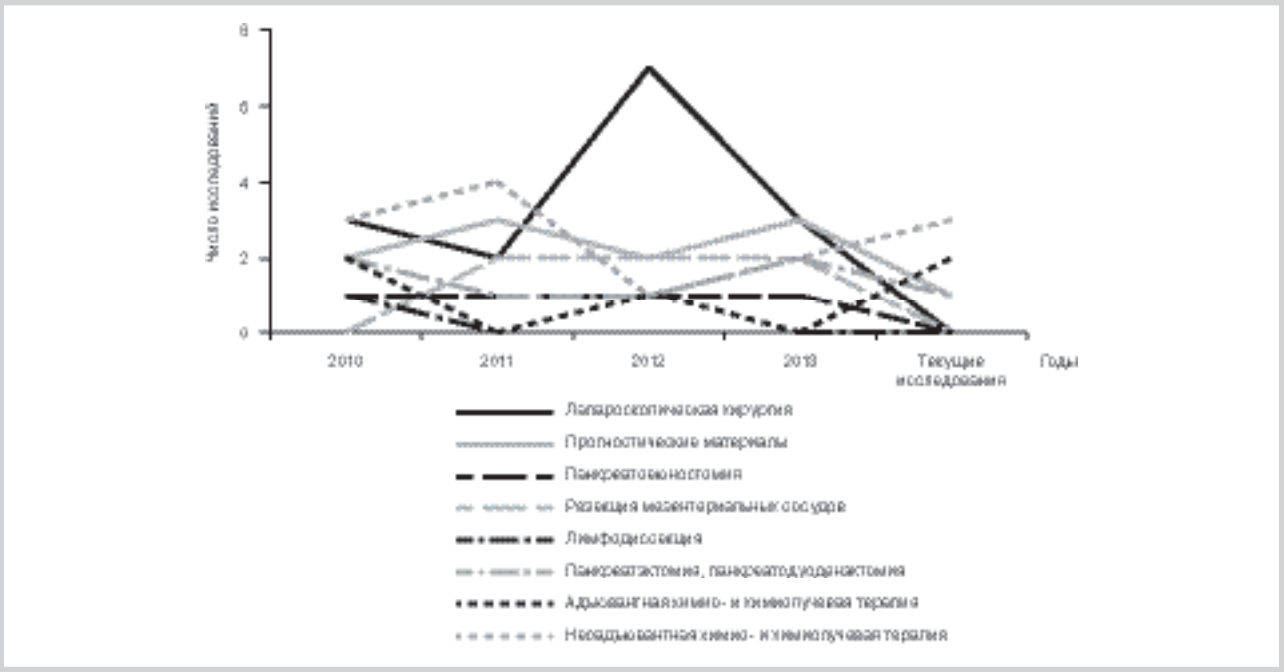


Рис. 2. **Динамика выполнения исследований инновационных технологий терапии РПЖ с 2010 г. по настоящее время.**

мия с ручной ассистенцией[1] («рукой помощи») является безопасным методом вмешательства при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Авторами еще одного обсервационного исследования [32] доказано, что лапароскопически-ассистированная[2] панкреатодуоденэктомия — это осуществимый на практике и безопасный метод вмешательства при онкологических заболеваниях периампулярной области.

Изучению прогностических маркеров РПЖ было посвящено в общей сложности 11 работ, в том числе 3 систематических обзора [4, 24, 50], 2 РКИ [9, 12] и 6 обсервационных исследований [10, 15, 19, 20, 61, 62].

В отличие от исследований, оценивающих применение лапароскопической хирургии при злокачественных опухолях поджелудочной железы, исследования прогностических маркеров течения заболевания и маркеров—предикторов ответа на лечение[3] не дают однозначных результатов (по заключениям авторов работ). Безусловно, такая ситуация свидетельствует о том, что эта проблема будет активно изучаться в будущем.

---

[1]Минимально инвазивная методика, заключающаяся во введении недоминантной руки хирурга с помощью устройства для доступа руки через специальный разрез с сохранением пневмоперитонеума.

[2]Методика, комбинирующая открытый доступ с лапароскопией; например, лапароскопически проводится этап мобилизации органа, а потом из минидоступа (открыто, без пневмоперитонеума) выполняется основной этап (резекция или др.).

[3]В ряде англоязычных публикаций авторы различают термины «prognostic» и «predictive», которые на русский язык обычно переводятся одинаково — «прогностический». Однако такой перевод неточен: «prognostic biomarker» — это прогностический биомаркер естественного течения заболевания (в отсутствие лечения), тогда как «predictive biomarker» — биомаркер, позволяющий предсказать исход лечения и определить субпопуляции пациентов, которые с высокой вероятностью ответят на лечение (маркер—предиктор ответа на лечение).

Таблица 5. **Информация об исследованиях, оценивающих применение адъювантной химио- и химиолучевой терапии при РПЖ после резекции опухоли**

Дизайн исследования	Статус исследования	Экспериментальная группа	Группа сравнения	Заключение авторов
РКИ [48]	Завершено (2010 г.)	Гемцитабин	Фторурацил + фолиновая кислота	Различий между сравниваемыми группами по критерию выживаемости не выявлено
РКИ [49]	Завершено (2012 г.)	Фторурацил + цисплатин + интерферон альфа-2b + лучевая терапия	Фторурацил	
Обсервационное [52]	Завершено (2010 г.)	Адъювантная химиолучевая терапия*	—	Увеличение выживаемости
РКИ [50]	Текущее	Гемцитабин	1) Гемцитабин + эрлотиниб 2) Гемцитабин + эрлотиниб + капецитабин + фторурацил + лучевая терапия	—
РКИ [51]	Текущее	Гемцитабин	Гемцитабин + эрлотиниб + лучевая терапия	—

Примечание. * — авторы исследования не привели подробной информации о применявшейся адъювантной терапии; группа сравнения в исследовании отсутствовала.

Так, авторы систематического обзора [4] не рекомендуют ни один из иммуногистохимических (молекулярных) маркеров к применению в рутинной клинической практике для прогноза выживаемости больных РПЖ. Однако результаты другого систематического обзора [50] показали, что фактор роста эндотелия сосудов является иммуногистохимическим маркером неблагоприятного прогноза у больных после резекции раковой опухоли поджелудочной железы. По итогам еще одного систематического обзора [24], опубликованного тоже в 2011 г., подтверждена значимость тканевых биомаркеров для прогноза выживаемости при панкреатической аденокарциноме. Два РКИ [9, 12] были посвящены изучению роли мутации гена *KRAS* в прогнозировании выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ, получающих эрлотиниб. Согласно результатам первого из них [9], мутация гена *KRAS* является скорее прогностическим маркером, чем маркером—предиктором ответа на лечение. Другое РКИ [12] показало, что мутация гена *KRAS* не является маркером—предиктором исхода лечения (увеличения выживаемости) больных распространенным РПЖ, получающих в первой линии терапии эрлотиниб в комбинации с гемцитабином.

Результаты обсервационного исследования [62] подтвердили прогностическое значение биомаркеров муцин-1 и мезотелин по критерию выживаемости больных РПЖ. В другом обсервационном исследовании [15] было показано, что белок теплового шока 70 является биомаркером ранней стадии РПЖ. По данным еще одного обсервационного обследования [10], фрагмент цитокератина 19 является сывороточным биомаркером—предиктором ответа на лечение (в том числе общей выживаемости) при распространенном РПЖ. Авторы обсервационных исследований [19, 20] установили, что антиген CA 19-9 и С-реактивный белок являются прогностически значимыми сывороточными маркерами выживаемости больных распространенным РПЖ, получающих паллиативную терапию. Кроме того, на данный момент в США проводится исследование [61], посвященное определению прогностической значимости таких биомаркеров, как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, по критерию выживаемости у пациентов с РПЖ.

Далее нам удалось найти 4 исследования, оценивающих последствия панкреатоеюностомии при РПЖ: 1 РКИ [55] и 3 обсервационных исследования [35, 36, 58]. В исследованиях, посвященных этой проблеме, обращает на себя внимание неоднозначность результатов по критерию частоты возникновения панкреатической фистулы. Так, по данным РКИ [55], при панкреатоеюностомии, выполняемой после панкреатодуоденэктомии больным раком головки поджелудочной железы, частота возникновения послеоперационной панкреатической фистулы выше, чем при панкреатогастростомии. Однако в опубликованном несколько ранее обсервационном исследовании [58] было показано, что в случае выполнения панкреатоеюностомии после центральной панкреатэктомии частота возникновения фистулы ниже, чем после панкреатогастростомии. В другом обсервационном исследовании [36] проводилось сравнение панкреатоеюностомии и панкреатогастростомии, выполняемых после панкреатодуоденэктомии: статистически значимых различий между этими двумя видами вмешательств по критериям частоты возникновения послеоперационных осложнений, фистул, острого панкреатита обнаружено не было. Авторы обсервационного исследования [35] не выявили преимуществ наложения бандажной лигатуры[4] при панкреатоеюностомии после панкреатодуоденэктомии по сравнению с традиционной панкреатоеюностомией по критериям частоты возникновения послеоперационных фистул и кровотечений.

Проведение резекции мезентериальных сосудов при РПЖ оценивалось в 6 работах, в том числе в 2 систематических обзорах [54, 66] и 4 обсервационных исследованиях [30, 38, 40, 56]. Выводы систематических обзоров [54, 66] совпадают: резекция портальной/верхней брыжеечной вены при панкреатэктомии является осуществимым и

[4]Методика подразумевает циркулярную демукозацию подготовленной петли тощей кишки, мобилизацию культи поджелудочной железы на протяжении 3 см с пересечением ветвей селезеночной артерии и вены, наложение непрерывного шва между краем культи поджелудочной железы и слизистой оболочкой кишки, погружение культи железы в просвет демукозированного участка кишки и наложение бандажной лигатуры, осуществляющей дозированную компрессию [66].

Таблица 6. **Информация об исследованиях, оценивающих применение неоадъювантной химио- и химиолучевой терапии у пациентов с раком поджелудочной железы**

Дизайн исследования	Статус исследования	Экспериментальная группа	Группа сравнения	Заключение авторов
Систематический обзор [53]	Завершено (2010 г.)	Неоадъювантная терапия (гемцитабин, фторурацил, митомицин С, таксаны и др.)	Адъювантная терапия (гемцитабин, фторурацил, митомицин С, таксаны и др.)	Различий между сравниваемыми группами по критерию выживаемости не выявлено
Систематический обзор [54]	Завершено (2011 г.)	Гемцитабин, фторурацил	—	Применение целесообразно у пациентов с местно-распространенной аденокарциномой (до разработки новых, более эффективных таргетных препаратов)
Систематический обзор [55]	Завершено (2011 г.)	Гемцитабин, фторурацил, капецитабин, цисплатин, лейковорин, доксетацел, оксалиплатин, паклитаксел, стрептозоцин и др.	—	1. Частота возникновения панкреатической фистулы и общее число хирургических осложнений не увеличиваются 2. Возрастает риск периоперативной смерти
РКИ [56]	Завершено (2010 г.)	Гемцитабин + лучевая терапия	Гемцитабин + фторурацил + цисплатин + лучевая терапия	Различий по критерию выживаемости между сравниваемыми группами не выявлено
Обсервационное [61]	Завершено (2010 г.)	Доцетаксел + лучевая терапия	—	1. Хорошая переносимость 2. Увеличение выживаемости
Обсервационное [58]	Завершено (2011 г.)	Неоадъювантная терапия*	Адъювантная терапия*	Улучшение выживаемости у пациентов, получавших неоадъювантную терапию
Обсервационное [62]	Завершено (2011 г.)	Гемцитабин + лучевая терапия	—	Снижение риска возникновения панкреатической фистулы после дистальной панкреатэктомии
Обсервационное [59]	Завершено (2012 г.)	Гемцитабин	—	Улучшает отдаленный прогноз после полной резекции местно-распространенной злокачественной опухоли
Обсервационное [60]	Завершено (2013 г.)	Гемцитабин + оксалиплатин + лучевая терапия	—	Осуществимый метод вмешательства (по критерию переносимости)
Обсервационное [63]	Завершено (2013 г.)	Гемцитабин + лучевая терапия	—	1. Ущерб послеоперационному нутритивному статусу 2. Негативное влияние на сроки начала адъювантной терапии у пациентов с резектабельным раком
РКИ [57]	Текущее	Неоадъювантно гемцитабин + оксалиплатин + адъювантно гемцитабин	Адъювантно гемцитабин	—
Обсервационное [64]	Текущее	Гемцитабин + эрлотиниб	—	—
Обсервационное [65]		Режим FOLFORINOX** + гемцитабин + лучевая терапия		

Примечание. * — авторы публикации не привели подробной информации о применявшейся терапии; ** — режим химиотерапии, включающей фолиновую кислоту, фторурацил, иринотекан и оксалиплатин.

безопасным вмешательством, уменьшающим риск периоперационных осложнений и улучшающим выживаемость пациентов панкреатической карциномой. Сходные данные были получены в обсервационном исследовании [38], показавшем, что резекция портальной/верхней брыжеечной вены при панкреатэктомии из заднего доступа является безопасным методом. Также в обсервационном исследовании [30] было выявлено, что резекция портальной/верхней брыжеечной вены при лапароскопической панкреатодуоденэктомии является осуществимым на практике вмешательством. В работе [56] установлено увеличение выживаемости больных панкреатической аденокарциномой, которым была проведена резекция портальной вены при панкреатодуоденэктомии, по сравнению с больными, которым резекция не была осуществлена. Еще в одном обсервационном исследовании [40] наблюдалось увеличение выживаемости больных карциномой головки поджелудочной железы, которым была произведена резекция портальной или верхней брыжеечной вены в сочетании с адъювантной химиотерапией.

Лимфодиссекция (лимфаденэктомия) у больных РПЖ оценивалась в 2 работах: 1 РКИ [43] и 1 обсервационном исследовании [48]. В РКИ [43] проводилась оценка расширенной лимфаденэктомии по сравнению со стандартной при радикальной панкреатодуоденэктомии у больных раком головки поджелудочной железы: преиму-

щества первого метода вмешательства по критерию выживаемости выявлено не было. Авторами обсервационного исследования [48] было установлено, что радикальная панкреатодуоденэктомия с лимфодиссекцией увеличивает выживаемость при раке головки поджелудочной железы по сравнению с классической панкреатодуоденэктомией (операцией Уиппла).

По проблеме панкреатэктомии (панкреатодуоденэктомии) при РПЖ было найдено 7 работ [8, 11, 13, 23, 39, 63, 65]: 4 систематических обзора [11, 13, 23, 65], 1 РКИ [39] и 2 обсервационных исследования [8, 63]. Согласно результатам двух систематических обзоров [23, 65], центральная панкреатэктомия является осуществимым и безопасным вмешательством, а также имеет преимущество по сравнению с дистальной панкреатэктомией по критерию отдаленных исходов у больных со злокачественными опухолями поджелудочной железы. Авторы систематического обзора [11] не обнаружили различий по критерию выживаемости между расширенной панкреатодуоденэктомией с резекцией сосудов и стандартной панкреатодуоденэктомией у больных РПЖ. В другом систематическом обзоре [13] также не было установлено различий по критерию выживаемости между панкреатодуоденэктомией с сохранением пилорического жома и классической панкреатодуоденэктомией (операция Уиппла) у пациентов с панкреатической карциномой. Авторы обсервационного исследования [63] наблюдали повышение выживаемости и улучшение качества жизни больных карциномой тела/хвоста поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии с резекцией чревного ствола. По данным еще одного обсервационного исследования [8], при ушивании панкреатической культи после дистальной панкреатэктомии с помощью степлера частота образования фистул ниже, чем при ушивании без степлера. На данный момент в США проводится РКИ [39], цель которого сравнение двух методов (TissueLink[5]и Seamguard[6]) обработки культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии в зависимости от частоты возникновения истечения панкреатического сока.

Оценке применения адъювантной химио- и химиолучевой терапии у больных РПЖ было посвящено 5 работ, включавших 4 РКИ [18, 42, 46, 47] и 1 обсервационное исследование [37]. Подробная информация об этих работах, а также выводы авторов исследований [18, 37, 42, 46, 47] представлены в **табл. 5**.

Неоадъювантная химио- и химиолучевая терапия оценивалась в 13 исследованиях, в том числе 3 систематических обзорах [7, 17, 34], 2 РКИ [22, 33], 8 обсервационных исследованиях. Информация об этих исследованиях и выводы авторов представлены в **табл. 6**.

В данном аналитическом обзоре мы постарались осветить весь спектр исследований инновационных технологий, применяемых в лечении РПЖ. Согласно полученным результатам, наиболее востребованной исследователями темой оказалась неоадъювантная химио- и химиолучевая терапия. Активно исследуются возможности использования прогностических маркеров злокачественных поражений поджелудочной железы. Также не были обойдены вниманием ученых такие инновационные технологии лечения РПЖ, как лапароскопически-ассистированная хирургия и лапароскопическая хирургия с ручной ассистенцией. Нельзя не подчеркнуть значительное число работ высокого методологического качества: общее число найденных систематических обзоров, посвященных оценке тех или иных инновационных технологий, применяемых для лечения больных РПЖ, составило 20 (31,8% от всех включенных в настоящий обзор работ). Неоднозначность полученных результатов по некоторым из ключевых технологий (прогностические маркеры, панкреатоеюностомия, неоадъювантная и адъювантная химиолучевая терапия) свидетельствует о потенциальной необходимости более подробного и глубокого анализа соответствующих исследований. Такая работа позволит выявить причины несовпадения результатов, полученных в сопоставимых исследованиях, чего трудно добиться, оставаясь в рамках формата аналитического обзора, который не предусматривает всестороннего изучения полнотекстовых версий публикаций исследований. Тем не менее количество и разнообразие представленных в данном обзоре работ позволяют с уверенностью говорить об устойчивом интересе ученых всего мира к различным инновационным (в том числе хирургическим) методам лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы, а также о том, что оценка и сравнение этих методов между собой происходят на основе соблюдения принципов доказательной медицины.

[5]Аппарат, позволяющий проводить одновременно радиочастотную диссекцию и коагуляцию, что дает возможность минимизировать кровопотерю по линии разреза и прикрыть струпом раневую поверхность.

[6]Рассасывающийся усиливающий материал по линии швов при формировании культи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России 2014; 250: ISBN 978-5-85502-197-42.
2. *Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. М: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России 2013; 232: ISBN 978-5-85502-187-5.
3. *Ammori B.J., Ayiomamitis G.D.* Laparoscopic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: a UK experience and a systematic review of the literature. Surg Endosc 2011; 25: 7: 2084—2099: doi: 10.1007/s00464-010-1538-4. Epub 2011 Feb 7.
4. *Ansari D., Rosendahl A., Elebro J. et al.* Systematic review of immunohistochemical biomarkers to identify prognostic subgroups of patients with pancreatic cancer. Br J Surg 2011; 98: 8: 1041—1055: doi: 10.1002/bjs.7574. Epub 2011 Jun 6.
5. *Artinyan A., Anaya D.A., McKenzie S. et al.* Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2011; 117: 10: 2044—2209: doi: 10.1002/cncr.25763.
6. *Asbun H.J., Stauffer J.A.* Laparoscopic approach to distal and subtotal pancreatectomy: a clockwise technique. Surg Endosc 2011; 25: 8: 2643—2649: doi: 10.1007/s00464-011-1618-0.
7. *Assifi M.M., Lu X., Eibl G. et al.* Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. Surgery 2011; 150: 3: 466—473: doi: 10.1016/j.surg.2011.07.006.
8. *Ban D., Shimada K., Konishi M. et al.* Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retro-

spective analysis of 388 patients. World J Surg 2012; 36: 8: 1866—1873: doi: 10.1007/s00268-012-1595-z.

9. *Boeck S., Jung A., Laubender R.P. et al.* KRAS mutation status is not predictive for objective response to anti-EGFR treatment with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. J Gastroenterol 2013; 48: 4: 544—548: doi: 10.1007/s00535-013-0767-4.
10. *Boeck S., Wittwer C., Heinemann V. et al.* Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2013; 108: 8: 1684—1694: doi: 10.1038/bjc.2013.158.
11. *Chua T.C., Saxena A.* Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. J Gastrointest Surg 2010; 14: 9: 1442—1452: doi: 10.1007/s11605-009-1129-7.
12. *Da Cunha Santos G., Dhani N., Tu D. et al.* Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. Cancer 2010; 116: 24: 5599—5607: doi: 10.1002/cncr.25393.
13. *Diener M.K., Fitzmaurice C., Schwarzer G. et al.* Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2011; 5: CD006053. doi: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
14. *Dokmak S., Aussilhou B., Sauvanet A. et al.* Hand-assisted laparoscopic total pancreatectomy: a report of two cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2013; 23: 6: 539—544: doi: 10.1089/lap.2012.0459.
15. *Dutta S.K., Girotra M., Singla M. et al.* Serum HSP70: a novel biomarker for early detection of pancreatic cancer. Pancreas 2012; 41: 4: 530—534: doi: 10.1097/MPA.0b013e3182374ace.
16. *Fleming J.B.* A phase II study of preoperative gemcitabine and erlotinib plus pancreatectomy and postoperative gemcitabine and erlotinib for patients with operable pancreatic adenocarcinoma. MD Anderson Cancer Centre. MDACC Study No ACOSOGZ5041, NCT00733746.
17. *Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Büschenfelde C. et al.* 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.
18. *Goodman K.A., Allen P.J., O'Reilly E.M.* A phase III trial evaluating both erlotinib and chemoradiation as adjuvant treatment for patients with resected pancreatic cancer. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, protocol 10-083.
19. *Haas M., Heinemann V., Kullmann F. et al.* Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 4: 681—689: doi: 10.1007/s00432-012-1371-3.
20. *Haas M., Laubender R.P., Stieber P. et al.* Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. Tumour Biol 2010; 31: 4: 351—357: doi: 10.1007/s13277-010-0044-6.
21. *Habermehl D., Kessel K., Welzel T. et al.* Neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Radiat Oncol 2012; 7: 28: doi: 10.1186/1748-717X-7-28.
22. *Heinrich S., Pestalozzi B., Lesurtel M. et al.* Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). BMC Cancer 2011; 11: 346: doi: 10.1186/1471-2407-11-346.
23. *Iacono C., Verlato G., Ruzzenente A. et al.* Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. Br J Surg 2013; 100: 7: 873—885: doi: 10.1002/bjs.9136.
24. *Jamieson N.B., Carter C.R., McKay C.J. et al.* Tissue biomarkers for prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Cancer Res 2011; 17: 10: 3316—3331:doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3284.
25. *Jayaraman S., Gonen M., Brennan M.F. et al.* Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution. J Am Coll Surg 2010: 211: 4: 503—509: doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.06.010.
26. *Jin T., Altaf K., Xiong J.J. et al.* A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal pancreatectomy. HPB (Oxford) 2012; 14: 11: 711—724: doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00531.x.
27. *Jusoh A.C., Ammori B.J.* Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. Surg Endosc 2012; 26: 4: 904—913: doi: 10.1007/s00464-011-2016-3. Epub 2011 Nov 15.
28. *Katz M.H.* Neoadjuvant folfirinox and chemoradiation followed by definitive surgery and postoperative gemcitabine for patients with borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: An Intergroup Single-Arm Pilot Study. MDACC Study No ALLIANCE-A021101, NCT01821612.
29. *Kendrick M.L., Cusati D.* Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. Arch Surg 2010; 145: 1: 19—23: doi: 10.1001/archsurg.2009.243.
30. *Kendrick M.L., Sclabas G.M.* Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. HPB (Oxford) 2011; 13: 7: 454—458: doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00323.x.
31. *Kim E.J., Ben-Josef E., Herman J.M. et al.* A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Cancer 2013; 119: 15: 2692—2700: doi: 10.1002/cncr.28117.
32. *Kuroki T., Adachi T., Okamoto T. et al.* A non-randomized comparative study of laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology 2012; 59: 114: 570—573: doi: 10.5754/hge11351.
33. *Landry J., Catalano P.J., Staley C. et al.* Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. J Surg Oncol 2010; 101: 7: 587—592: doi: 10.1002/jso.21527.
34. *Laurence J.M., Tran P.D., Morarji K. et al.* A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2011; 15: 11: 2059—2069:doi: 10.1007/s11605-011-1659-7.
35. *Maggiori L., Sauvanet A., Nagarajan G. et al.* Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a case-matched study. J Gastrointest Surg 2010; 14: 9: 1395—1400: doi: 10.1007/s11605-010-1212-0.
36. *Makni A., Bedioui H., Jouini M. et al.* Pancreaticojejunostomy vs. pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy: results of comparative study. Minerva Chir 2011; 66: 4: 295—302.
37. *Mayo S.C., Austin D.F., Sheppard B.C, et al.* Adjuvant therapy and survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a population-based analysis. Cancer 2010; 116: 12: 2932—2940: doi: 10.1002/cncr.25082.
38. *Moldovan S.C., Moldovan A.M., Dumitraæcu T. et al.* The advantages of retropancreatic vascular dissection for pancreatic head cancer with portal/superior mesenteric vein invasion: posterior approach pancreatico-duodenectomy technique and the mesopancreas theory. Chirurgia (Bucur) 2012; 107: 5: 571—578.
39. Multicenter Mayo-initiated randomized controlled trial comparing pancreatic leaks after TissueLink vs Seamguard after distal pancreatectomy (PLATS). Mayo Clinic, Rochester. NCT01051856.
40. *Murakami Y., Uemura K., Sudo T. et al.* Benefit of portal or superior mesenteric vein resection with adjuvant chemotherapy for patients with pancreatic head carcinoma. J Surg Oncol 2013; 107: 4: 414—421: doi: 10.1002/jso.23229.
41. *Nakamura M., Nakashima H.* Laparoscopic distal pancreatectomy and pancreatoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20: 4: 421—428: doi: 10.1007/s00534-012-0578-7.
42. *Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. et al.* Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 10: 1073—1081: doi: 10.1001/jama.2010.1275.
43. *Nimura Y., Nagino M., Takao S. et al.* Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 3: 230—241: doi: 10.1007/s00534-011-0466-6.
44. *Peng S.Y., Wang J.W., Li J.T. et al.* Binding pancreaticojejunostomy — a safe and reliable anastomosis procedure. HPB (Oxford) 2004; 6: 3: 154—160.

45. *Pericleous S., Middleton N., McKay S.C. et al.* Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? Pancreas 2012; 41: 7: 993—1000: doi: 10.1097/MPA.0b013e31824f3669.

46. Phase III trial evaluating both erlotinib and chemoradiation as adjuvant treatment for patients with resected head of pancreas adenocarcinoma. Mayo Clinic, Rochester. NCT01013649

47. *Schmidt J., Abel U., Debus J. et al.* Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2012; 30: 33: 4077—4083: doi: 10.1200/JCO.2011.38.2960.

48. *Shao Q.S., Ye Z.Y.* Clinical significance of nerve, lymph node and soft tissue dissection in retroperitoneum in radical resection of ductal adenocarcinoma in pancreatic head. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2010; 90: 28: 1966—1969.

49. *Sho M., Akahori T., Tanaka T. et al.* Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20: 2: 197—205: doi: 10.1007/s00534-012-0532-8.

50. *Smith R.A., Tang J., Tudur-Smith C. et al.* Meta-analysis of immunohistochemical prognostic markers in resected pancreatic cancer. Br J Cancer 2011; 104: 9: 1440—1451: doi: 10.1038/bjc.2011.110.

51. *Stauffer J.A., Rosales-Velderrain A., Goldberg R.F. et al.* Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. HPB (Oxford) 2013; 15: 2: 149—155: doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00603.x.

52. *Sui C.J., Li B., Yang J.M. et al.* Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a meta-analysis. Asian J Surg 2012; 35: 1: 1—8: doi: 10.1016/j.asjsur.2012.04.001.

53. *Takahashi H., Ogawa H., Ohigashi H. et al.* Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. Surgery 2011; 150: 3: 547—556: doi: 10.1016/j.surg.2011.03.001.

54. *Tang D., Zhang J.Q., Wang D.R.* Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review. Hepatogastroenterology 2011; 58: 106: 623—631.

55. *Topal B., Fieuws S., Aerts R. et al.* Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol 2013; 14: 7: 655—662: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70126-8.

56. *Turrini O., Ewald J., Barbier L. et al.* Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? Ann Surg 2013; 257: 4: 726—730:. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d23c.

57. *Turrini O., Ychou M., Moureau-Zabotto L. et al.* Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. Eur J Surg Oncol 2010; 36: 10: 987—992: doi: 10.1016/j.ejso.2010.07.003.

58. *Venara A., de Franco V., Mucci S. et al.* Central pancreatectomy: comparison of results according to the type of anastomosis. J Visc Surg 2012; 149: 2: 153—158: doi: 10.1016/j.jviscsurg.2012.01.002.

59. *Venkat R., Edil B.H., Schulick R.D. 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: 6: 1048—1059: doi: 10.1097/SLA.0b013e318251ee09.

60. *Vijan S.S., Ahmed K.A., Harmsen W.S. et al.* Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. Arch Surg 2010; 145: 7: 616—621: doi: 10.1001/archsurg.2010.120.

61. *Wang X.S.* A feasibility study for identifying the role of symptom outcomes and biomarkers in survival of patients with pancreatic cancer. MD Anderson Cancer Centre. MDACC Study No 2008-0582, NCT00805688.

62. *Winter J.M., Tang L.H., Klimstra D.S. et al.* A novel survival-based tissue microarray of pancreatic cancer validates MUC1 and mesothelin as biomarkers. PLoS One 2012; 7: 7: 40157: doi: 10.1371/journal.pone.0040157.

63. *Wu X., Tao R., Lei R. et al.* Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. Ann Surg Oncol 2010; 17: 5: 1359—1366: doi: 10.1245/s10434-009-0840-7.

64. *Xie K., Zhu Y.P., Xu X.W. et al.* Laparoscopic distal pancreatectomy is as safe and feasible as open procedure: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2012; 18: 16: 1959—1967: doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1959.

65. *Xu S.B., Zhu Y.P., Zhou W. et al.* Patients get more long-term benefit from central pancreatectomy than distal resection: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2013; 39: 6: 567—574: doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.003.

66. *Zhou Y., Zhang Z., Liu Y. et al.* Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. World J Surg 2012; 36: 4: 884—891: doi: 10.1007/s00268-012-1461-z.

Поступила 18.05.14