

Комбинированное лечение больных пожилого и старческого возраста с локализованным раком поджелудочной железы

Л.И. Москвичева✉, ludamed16@mail.ru, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Введение. Золотым стандартом лечения больных локализованной формой рака поджелудочной железы является радикальное оперативное вмешательство, характеризующееся высокой частотой развития послеоперационных осложнений и не реализующееся у пациентов с ослабленным общим функциональным статусом и наличием множественной тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Цель. Оценить безопасность и эффективность комбинированного лечения с включением монокимиотерапии препаратом гемцитабин и HIFU-терапии у больных пожилого и старческого возраста с локализованным аденогенным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 15 больных в возрасте 60 лет и старше с IIA- (T3N0M0) и IIB- (T3N1M0) стадией рака поджелудочной железы, общим функциональным статусом 2 балла по ECOG и высоким операционно-анестезиологическим риском, получавших паллиативное комбинированное лечение на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2017 по 2020 г. HIFU-терапия проводилась на аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.), количество сеансов локального лечения составляло 3–8 за курс, они проводились ежедневно в промежутках между днями внутривенного введения гемцитабина в дозировке 1 000 мг/м² (1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.).

Результаты. Нежелательные явления при проведении системной лекарственной терапии были отмечены у 9 (60%) больных, местные осложнения HIFU-терапии – у 6 (37,5%) пациентов. Через 6 мес. после начала лечения контроль болевого синдрома был достигнут у 87,5% пациентов, локальное прогрессирование заболевания выявлено в 2 (13,3%) случаях, частичный ответ опухоли определен у 2 больных, стабилизация процесса – у 11 человек. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 19 мес., медиана продолжительности жизни без прогрессирования – 12 мес. Общая 1-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 80, 20, 13% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 54%.

Вывод. Результаты исследования демонстрируют перспективность применения комбинации HIFU-терапии и монокимиотерапии гемцитабином у соматически неоперабельных больных пожилого и старческого возраста с локализованным аденогенным раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, аденокарцинома, паллиативное лечение, химиотерапия, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU

Для цитирования: Москвичева Л.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Комбинированное лечение больных пожилого и старческого возраста с локализованным раком поджелудочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(9):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-122-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined treatment of patients with localized pancreatic cancer of elderly and senile age

Liudmila I. Moskvicheva✉, ludamed16@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Anna L. Kornietskaya, Dmitry V. Sidorov, Nikolai A. Grishin, Mikhail V. Lozhkin, Andrey D. Kaprin

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. The gold standard for the treatment of patients with a localized form of pancreatic cancer is radical surgical intervention. It is characterized by a high frequency of postoperative complications and is not performed in patients with a weakened general functional status and the presence of multiple severe concomitant somatic pathology.

Purpose. The aim of this study is a assessment of the safety and effectiveness of combined treatment with the inclusion of gemcitabine chemotherapy and HIFU therapy in somatically inoperable patients with localized pancreatic adenocarcinoma of the elderly and senile age.

Materials and methods. This study involved 15 patients with stage II (T3N0-1M0) disease aged 60 years and older, with a performance status ECOG 2 and a high operational and anesthetic risk, who received palliative combined treatment on the basis

of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute in the period from 2017 to 2020. HIFU therapy was performed on the HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.), local treatment sessions were carried out in the amount of 3–8 per course, conducted daily, in the intervals between days of intravenous administration of gemcitabine at a dosage of 1000 mg/m² (1, 8, 15 days every 4 weeks).

Results. Adverse events of systemic drug therapy were observed in 9 (60%) patients, local complications of HIFU therapy – in 6 (37.5%) patients. 6 months after the start of treatment, pain control was achieved in 87.5% of patients, local progression of the disease was detected in 2 (13.3%) cases, and a partial tumor response was determined in 2 patients and stable disease in 11 patients. The median overall survival was 19 months, and the median progression-free survival was 12 months. The overall 1-, 2-, and 3-year survival rate was 80%, 20%, and 13%, respectively, and the 1-year progression-free survival rate was 54%.

Conclusions. The results of this study demonstrate the prospects of using a combination of HIFU therapy and gemcitabine monotherapy in somatically inoperable patients with localized pancreatic adenocarcinoma of the elderly and senile age.

Keyword: pancreatic cancer, adenocarcinoma, palliative care, chemotherapy, high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU

For citation: Moskvicheva L.I., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D. Combined treatment of patients with localized pancreatic cancer of elderly and senile age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-122-128>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из наиболее неблагоприятных нозологических форм опухолей, которая характеризуется весьма ограниченными возможностями радикального хирургического лечения, а также выраженным негативным влиянием на общий функциональный статус больных [1].

РПЖ находится на 4-й и 5-й позиции среди причин смерти от онкологической патологии в Соединенных Штатах Америки и Европе [2]. Локализованный РПЖ диагностируется лишь у 15–25% больных. В настоящее время для определения резектабельности процесса могут быть использованы критерии, предложенные MD Anderson Cancer Center (MDACC), American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3–5].

Хирургическое лечение ранних стадий РПЖ может быть выполнено как открытым, так и малоинвазивным доступом, в т. ч. с использованием роботизированной техники. Данные способы являются сопоставимыми по показателям эффективности и безопасности [6–9].

Стандартным объемом хирургического лечения рака головки поджелудочной железы является классическая (с резекцией желудка) или пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция [10]. При локализации опухоли в теле и хвосте органа выполняют дистальную резекцию поджелудочной железы.

Основным фактором, определяющим продолжительность жизни больных РПЖ, является радикальность выполненного оперативного вмешательства. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), радикальным считается удаление опухоли, при котором свободный от злокачественных клеток край удаленного

препарата составляет более 1 мм. В этом случае медиана общей продолжительности жизни больных может достигать 41,6 мес., а общая 5-летняя выживаемость – 37,7% [11]. Однако резекция R0 выполняется не более чем в 20% случаев при раке головки поджелудочной железы и в 23,5% – при локализации опухоли в дистальных отделах органа [12, 13]. В случае обнаружения опухолевых клеток в крае резекции при плановом морфологическом исследовании (R1-резекция) и проведении адъювантной химиотерапии общая 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 10%, а медиана общей продолжительности жизни – 25 мес. [13].

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, частота развития послеоперационных осложнений, таких как панкреатический свищ, внутрибрюшное кровотечение, интраабдоминальный абсцесс, несостоятельность анастомозов, нарушение эвакуаторной функции желудка, раневая инфекция, достигает 41,8%, а послеоперационная летальность – 3–5% [14–16].

По данным ряда авторов, медиана общей продолжительности жизни больных с резектабельным РПЖ после выполнения только оперативного вмешательства составляет 16,9–20,2 мес., в случае реализации комбинации хирургического лечения и адъювантной химиотерапии – 20,1–23,6 мес., при проведении неоадъювантной лекарственной терапии (НАХТ) и хирургического этапа – 23,3–27,2 мес. [17–21]. При этом частота хирургического этапа после реализации НАПХТ достигает 23,8–65%, среди которых резекция R0 имеет место в 40–94% случаев [22].

По данным метаанализа, проведенного в 2018 г. E. Versteijne et al., включившего результаты лечения 3 484 больных с резектабельным и погранично-резектабельным РПЖ, общая частота резекций была ниже при неоадъювантном лекарственном лечении, чем

при выполнении оперативного вмешательства на первом этапе (66,0% против 81,3%; $p < 0,001$), однако резекция R0 достоверно чаще достигалась при проведении НАХТ (86,8% против 66,9%; $p < 0,001$). Частота выявления вторично измененных лимфатических узлов при плановом морфологическом исследовании удаленных препаратов составила 43,8% после неoadъювантной терапии и 64,8% в группе первичной хирургии ($p < 0,001$). Токсичность лекарственной терапии III степени была отмечена у 64% пациентов и включала гематологические нежелательные явления (лейкопению, тромбопению) и негематологические (тошноту, рвоту, диарею). После проведения НАХТ 17,8% пациентов не получили хирургическое лечение в связи с прогрессированием заболевания (64,4%), побочными явлениями химиотерапии или снижением функционального статуса (18,0%), отказом пациента (7,5%) и другими причинами [23].

Целесообразность проведения оперативного вмешательства у больных с локализованным РПЖ в возрасте 75 лет и старше продемонстрировали H.M. Park et al. В анализ вошли результаты лечения 49 пациентов. Медиана общей продолжительности жизни после постановки диагноза в группе хирургического лечения составила $17 \pm 5,5$ мес., в группе паллиативной противоопухолевой терапии – $10 \pm 2,8$ мес. За период наблюдения (медиана – 12 мес.) рецидив заболевания после оперативного вмешательства был выявлен у 71,1% пациентов, медиана безрецидивной продолжительности жизни составила 14 мес. Тяжелые послеоперационные осложнения (класс III–IV по классификации Clavien – Dindo) были зарегистрированы у 12 (31,6%) больных [24].

С начала XXI в. с целью паллиативного лечения пациентов различных возрастных групп с удовлетворительным функциональным статусом при наличии местнораспространенного или генерализованного РПЖ стали активно изучать возможность применения метода неинвазивной термической ультразвуковой абляции опухолей – высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии (high intensity focused ultrasound therapy, HIFU-терапии) в комбинации с различными режимами химиотерапии [25–27].

Эффективность комбинации HIFU-терапии и химиотерапии у пациентов со II–IV стадией РПЖ в возрасте 60 лет и старше продемонстрирована S.F. Tao et al. в 2019 г. [28]. В исследование было включено 38 пациентов: 21 мужчина и 17 женщин. Опухоль располагалась в головке, теле и хвосте поджелудочной железы в 42, 34 и 24% случаев соответственно. Средний исходный размер злокачественного новообразования составил 4,2 см.

HIFU-терапия проводилась на аппарате HIFUNIT-9000 (Shanghai Aishen Sci-Tec Co., Ltd.) с интенсивностью ультразвука 3–8 кВт/см², временем инсонации – 0,15–0,2 с, временным интервалом – 0,3–0,4 с, количеством импульсов в точку – 8–14; количеством активных преобразователей – 3–6, длительностью процедуры 3–40 мин. Все пациенты на первом этапе лечения получили 1 курс HIFU-терапии в объеме 5–16 ежедневных сеансов (медиана – 8). На следующий день после завершения локаль-

ного термического воздействия была начата системная лекарственная терапия в режиме GEMOX: гемцитабин 1 000 мг/м² в 1-й и 8-й дни; оксалиплатин 135 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла. Каждый пациент прошел не менее 3 курсов химиотерапии.

Основные нежелательные явления HIFU-воздействия были представлены временной болью в зоне воздействия во время сеанса (10,5%), абдоминальным болевым синдромом после лечения (13,1%), повышением температуры тела до 38,5 °C (5,2%), развитием обструктивной желтухи (5,2%). Токсические эффекты химиотерапии III–IV степени тяжести включали лейкопению (18,4%), анемию (2,6%), тромбоцитопению (10,5%), повышение уровня печеночных ферментов сыворотки крови (5,2%), тошноту и рвоту (2,6%).

В течение всего периода наблюдения за пациентами полный ответ опухоли (CR), частичный ответ (PR), стабилизация заболевания (SD) и прогрессирование болезни (PD) наблюдались в 1, 6, 22 и 9 случаях соответственно. Объективный ответ опухоли (CR + PR) составил 18,4% (7/38), контроль заболевания (CR + PR + SD) был достигнут у 76,3% (29/38) больных. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ достоверно снизилась с $5,86 \pm 2,13$ балла на момент начала комбинированного лечения до $2,03 \pm 0,51$ балла после его завершения ($p < 0,01$).

Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 12,5 мес., общая 1-летняя выживаемость – 59,34%, медиана продолжительности жизни без прогрессирования – 6,7 мес., 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 16,39% [28].

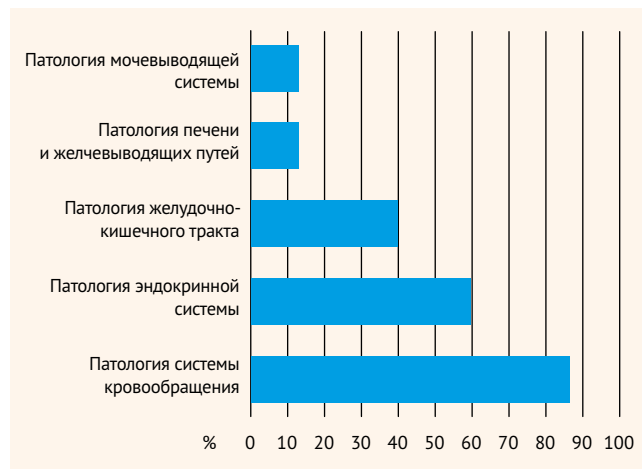
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2017–2020 гг. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена комбинированное лечение, заключающееся в сочетании МХТ гемцитабином и HIFU-терапии, было проведено 15 пациентам с морфологически верифицированной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы II стадии. Средний возраст больных составил $73,9 \pm 3,7$ года (60–81 год), все пациенты имели функциональный статус 2 балла по ECOG и являлись неоперабельными по сопутствующей патологии (рис. 1).

Согласно классификации TNM, рак поджелудочной железы IIA-стадии (T3N0M0) был диагностирован у 6 (40%) больных, IIB-стадии (T3N1M0) – у 9 (60%) пациентов. В 13 (86,7%) случаях злокачественная опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, в 2 (13,3%) – в теле органа. Максимальный размер опухоли на момент начала терапии составлял 23–52 мм (медиана – 37 мм). Болевой синдром, обусловленный опухолевым процессом, имел место у 8 пациентов, выраженность его варьировала от 3 до 8 баллов по визуально-аналоговой шкале (среднее значение – 5,6 балла).

HIFU-терапия проводилась на аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.) (рис. 2). Сеансы локального лечения осуществлялись в количестве 3–8 за курс, проводились ежедневно в промежутках между днями внутривенного введения гемцита-

● **Рисунок 1.** Распределение сопутствующих заболеваний пациентов в зависимости от принадлежности к системе органов
 ● **Figure 1.** Distribution of concomitant diseases of patients depending on the organ system



бина в дозе 1 000 мг/м² (1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.). Среднее число циклов HIFU-терапии составило 9,3 (3–23), среднее количество сеансов за курс – 4,9 (3,1–8). Сеансы локального воздействия имели следующие параметры: частота излучения 1,0 ± 0,1 МГц, фокусное расстояние излучающих линз 150 мм; длительность инсонации – 200 мсек, длительность паузы между импульсами 50 мсек; число повторений импульсов – 100–200 ударов в одну точку; средняя мощность инсонации за курс – 400–600 Вт; длительность одного сеанса HIFU-терапии – 35–50 мин. С целью профилактики развития осложнений, а также снижения уровня болевого порога всем пациентам за 40–60 мин до процедуры выполняли внутримышечное введение стандартной дозы нестероидного противовоспалительного препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов курсы HIFU-терапии были проведены в запланированном объеме (преждевременного окончания сеансов или курсов, связанных с переносимостью процедуры, не было). Число сеансов воздействия определялось размерами опухолевого очага, а также возможностью больных сохранять неподвижное положение лежа в прон-позиции. Мощность инсонации подбиралась в зависимости от субъективных болевых ощущений пациентов. У 2 (13%) больных во время 3 сеансов суммарно было отмечено развитие приступа тошноты, выраженность которой также снижалась при уменьшении мощности излучения и не требовала прекращения процедуры.

Нежелательные явления системной лекарственной терапии были отмечены у 9 (60%) больных. Токсические явления 1–2-й степени у 8 пациентов были представлены нейтропенией (7%), тромбоцитопенией (13%), анемией (10%), тошнотой и рвотой (13%), общей слабостью (20%). Тромбоцитопения и лейкопения 3–4-й степени были отмечены у 2 больных (13,3%). Случаев фебрильной нейтропении зафиксировано не было.

Местные осложнения HIFU-терапии наблюдались у 6 (37,5%) пациентов и включали ожоги 1–3-й степени (3 человека, 18,75%), склероз подкожной жировой клетчатки в зоне прохождения УЗ-луча (3 больных, 18,75%), развитие явлений механической желтухи (2 пациента, 12,5%), потребовавших проведения рестентирования желчных протоков, острый реактивный панкреатит (1 случай, 6,25%), образование псевдокисты поджелудочной железы (1 случай, 6,25%).

Снижение уровня абдоминального болевого синдрома на фоне лечения на 1–2 балла от исходного уровня по ВАШ было отмечено у 2 пациентов, у 1 больного отмечено постепенное увеличение выраженности боли, потребовавшее коррекции обезболивающей терапии, в 5 случаях выраженность боли оставалась прежней на протяжении первых 6 мес. терапии. Таким образом, после полугода лечения контроль болевого синдрома был достигнут у 87,5% пациентов.

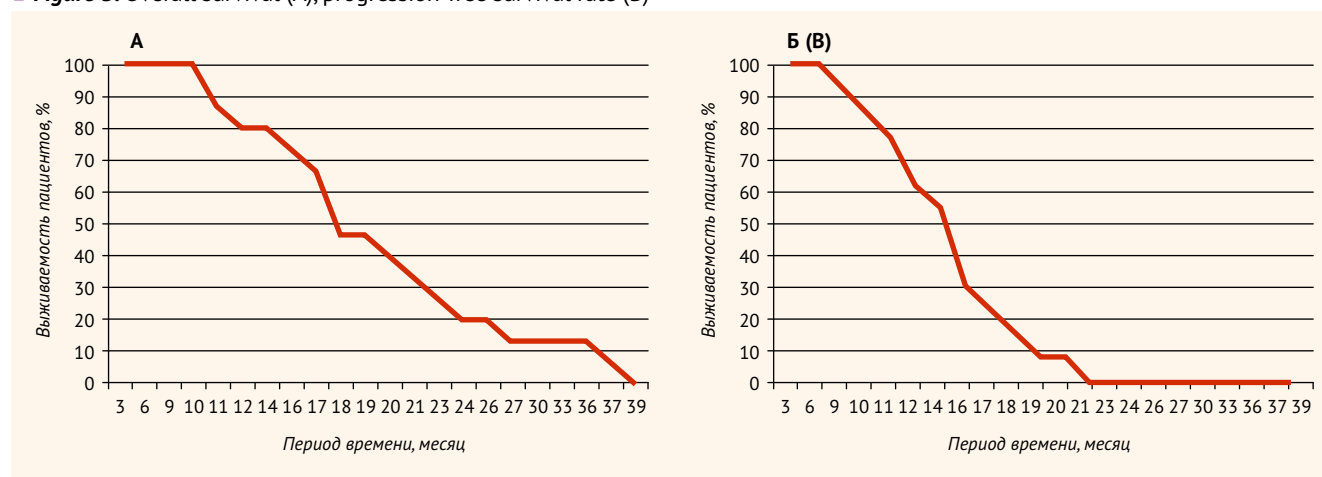
При оценке эффективности лечения по критериям RECIST 1.1 по окончании первых 3 курсов комбинированного лечения объективный ответ опухоли был достигнут у всех пациентов: стабилизация процесса наблюдалась у 14 больных, частичный ответ – у 1 пациентки. При оценке данных показателей через 6 мес. лечения увеличение размеров опухоли, соответствующее прогрессированию заболевания, отмечено в 2 (13,3%) случаях, частичный ответ опухоли определен у 2 (13,3%) больных, стабилизация заболевания – у 11 (73,3%) пациентов.

Медиана общей продолжительности жизни больных составила 19 мес. (10–37 мес.), медиана продолжительности жизни без прогрессирования – 12 мес. (5–20 мес.). Для пациентов со IIA-стадией болезни данные показатели оказались равными 21 и 12 мес., со IIB-стадией – 17 и 8 мес. соответственно. Анализ выживаемости осуществлялся по методу Каплана – Майера: общая 1-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 80, 20, 13% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 54% (рис. 3).

● **Рисунок 2.** Аппарат для проведения HIFU-терапии – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.)
 ● **Figure 2.** HIFU therapy Device – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.)



● **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов (А), выживаемость без прогрессирования (Б)
 ● **Figure 3.** Overall survival (A), progression-free survival rate (B)



ВЫВОДЫ

Таким образом, применение для лечения локализованного РПЖ у соматически неоперабельных пациентов пожилого и старческого возраста предложенной комбинации HIFU-терапии с системной монокимиотерапией гемцитабином демонстрирует удовлетворительную переносимость, относительно низкую токсичность, отсут-

ствие тяжелых осложнений локального компонента терапии, тенденцию к увеличению ранних и отдаленных показателей эффективности лечения, что определяет перспективность дальнейшего изучения данной лечебной стратегии.

Поступила / Received 04.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2021
 Принята в печать / Accepted 02.06.2021

Список литературы

- Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(4):118–134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>.
- Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
- Masiak-Segit W., Rawicz-Pruszyński K., Skórzewska M., Polkowski W.P. Surgical Treatment of Pancreatic Cancer. *Pol Przegl Chir*. 2018;90(2):45–53. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7493>.
- Katz M.H., Marsh R., Herman J.M., Shi Q., Collison E., Venook A.P. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2787–2795. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2886-9>.
- Katz M.H.G., Ou F.S., Herman J.M., Ahmad S.A., Wolpin B., Marsh R. et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology (ALLIANCE) Trial A021501: Preoperative Extended Chemotherapy vs. Chemotherapy plus Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *BMC Cancer*. 2017;17(1):505. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3441-z>.
- Pędziwiatr M., Małczak P., Major P., Witowski J., Kuśnierz-Cabala B., Ceranowicz P., Budzyński A. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What Is the Current Evidence? *Med Oncol*. 2017;34(7):125. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0984-4>.
- Zureikat A.H., Nguyen K.T., Bartlett D.L., Zeh H.J., Moser A.J. Robotic-Assisted Major Pancreatic Resection and Reconstruction. *Arch Surg*. 2011;146(3):256–261. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.246>.
- Kendrick M.L., Cusati D. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Feasibility and Outcome in an Early Experience. *Arch Surg*. 2010;145(1):19–23. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.243>.
- Mohammed S., Van Buren G. 2nd, Fisher W.E. Pancreatic Cancer: Advances in Treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9354–9360. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071330>.
- Hüttner F.J., Fitzmaurice C., Schwarzer G., Seiler C.M., Antes G., Büchler M.W., Diener M.K. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub6>.
- Strobel O., Hank T., Hinz U., Bergmann F., Schneider L., Springfield C. et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg*. 2017;265(3):565–573. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001731>.
- Hank T., Hinz U., Tarantino I., Kaiser J., Niesen W., Bergmann F. et al. Validation of at Least 1 mm as Cut-Off for Resection Margins for Pancreatic Adenocarcinoma of the Body and Tail. *Br J Surg*. 2018;105(9):1171–1181. <https://doi.org/10.1002/bjs.10842>.
- Niesen W., Hank T., Büchler M., Strobel O. Local Radicality and Survival Outcome of Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(5):464–475. <https://doi.org/10.1002/ags3.12273>.
- Witzigmann H., Diener M.K., Kienkötter S., Rossion I., Bruckner T., Bärbel W. et al. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg*. 2016;264(3):528–537. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001859>.
- Ejaz A., He J. Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer: Perspective from the United States. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(1):1. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.02.01>.
- Adam M.A., Choudhury K., Dinan M.A., Reed S.D., Scheri R.P., Blazer D.G. 3rd et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Practice Patterns and Short-term Outcomes among 7061 Patients. *Ann Surg*. 2015;262(2):372–377. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001055>.
- Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
- Petrelli F., Coiru A., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Lonati V. et al. FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer: A Metaanalytical Review of Published Studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515–521. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000314>.
- Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Buschenfelde 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>.
- O'Reilly E.M., Perelshteyn A., Jarnagin W.R., Schattner M., Gerdes H., Capanu M. et al. A Single-Arm, Nonrandomized Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with Resectable

- Pancreas Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(1):142–148. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000251>.
21. Heinrich S., Pestalozzi B., Schafer M., Weber A., Bauerfeind P., Knuth A., Clavien P. Prospective Phase II Trial on Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526–2531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5556>.
 22. D'Angelo F., Antolino L., Farcomeni A., Sirimarco D., Kazemi Nava A., De Siena M. et al. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Evidence-Based Medicine? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Oncol.* 2017;34(5):85. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0951-0>.
 23. Versteijne E., Vogel J.A., Besselink M.G., Busch O.R.C., Wilmink J.W., Daams J.G. et al. Meta-Analysis Comparing Upfront Surgery with Neoadjuvant Treatment in Patients with Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Br J Surg.* 2018;105(8):946–958. <https://doi.org/10.1002/bjs.10870>.
 24. Park H.M., Park S.J., Han S.S., Kim S.H. Surgery for Elderly Patients with Resectable Pancreatic Cancer, a Comparison with Non-Surgical Treatments: A Retrospective Study Outcomes of Resectable Pancreatic Cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1090. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6255-3>.
 25. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2018;5(2):86–99. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>.
 26. Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И., Каприн А.Д., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Исаев А.Р. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. *Исследования и практика в медицине.* 2016;3(3):76–82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-8>.
 27. Хитрова А.Н., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Москвичева Л.И. Проведение высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в рамках комбинированного лечения неоперабельной больной раком поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020;9(1):50–54. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>.
 28. Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. *Oncotargets Ther.* 2019;12:9735–9745. <https://doi.org/10.2147/OTT.S220299>.
-
- ## References
1. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Possibilities of Palliative Chemotherapy in Patients with Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):118–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>.
 2. Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
 3. Masiak-Segit W., Rawicz-Pruszyński K., Skórzewska M., Polkowski W.P. Surgical treatment of Pancreatic Cancer. *Pol Przegl Chir.* 2018;90(2):45–53. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7493>.
 4. Katz M.H., Marsh R., Herman J.M., Shi Q., Collison E., Venook A.P. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2787–2795. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2886-9>.
 5. Katz M.H.G., Ou F.S., Herman J.M., Ahmad S.A., Wolpin B., Marsh R. et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology (ALLIANCE) Trial A021501: Preoperative Extended Chemotherapy vs. Chemotherapy plus Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *BMC Cancer.* 2017;17(1):505. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3441-z>.
 6. Pędziwiatr M., Małczak P., Major P., Witowski J., Kuśnierz-Cabala B., Czeranowicz P., Budzyński A. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What Is the Current Evidence? *Med Oncol.* 2017;34(7):125. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0984-4>.
 7. Zureikat A.H., Nguyen K.T., Bartlett D.L., Zeh H.J., Moser A.J. Robotic-Assisted Major Pancreatic Resection and Reconstruction. *Arch Surg.* 2011;146(3):256–261. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.246>.
 8. Kendrick M.L., Cusati D. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Feasibility and Outcome in an Early Experience. *Arch Surg.* 2010;145(1):19–23. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.243>.
 9. Mohammed S., Van Buren G. 2nd, Fisher W.E. Pancreatic Cancer: Advances in Treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9354–9360. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071330>.
 10. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, Diener MK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub6>.
 11. Strobel O., Hank T., Hinz U., Bergmann F., Schneider L., Springfield C. et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg.* 2017;265(3):565–573. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001731>.
 12. Hank T., Hinz U., Tarantino I., Kaiser J., Niesen W., Bergmann F. et al. Validation of at Least 1 mm as Cut-Off for Resection Margins for Pancreatic Adenocarcinoma of the Body and Tail. *Br J Surg.* 2018;105(9):1171–1181. <https://doi.org/10.1002/bjs.10842>.
 13. Niesen W., Hank T., Büchler M., Strobel O. Local Radicality and Survival Outcome of Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(5):464–475. <https://doi.org/10.1002/ags3.12273>.
 14. Witzigmann H., Diener M.K., Kienkötter S., Rossion I., Bruckner T., Bärbel W. et al. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg.* 2016;264(3):528–537. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001859>.
 15. Ejaz A., He J. Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer: Perspective from the United States. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(1):1. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.02.01>.
 16. Adam M.A., Choudhury K., Dinan M.A., Reed S.D., Scheri R.P., Blazer D.G. 3rd et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Practice Patterns and Short-term Outcomes among 7061 Patients. *Ann Surg.* 2015;262(2):372–377. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001055>.
 17. Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
 18. Petrelli F., Coinu A., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Lonati V. et al. FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer: A Metaanalytical Review of Published Studies. *Pancreas.* 2015;44(4):515–521. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000314>.
 19. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Buschenfelde 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>.
 20. O'Reilly E.M., Perelshteyn A., Jarnagin W.R., Schattner M., Gerdes H., Capanu M. et al. A Single-Arm, Nonrandomized Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with Resectable Pancreas Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(1):142–148. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000251>.
 21. Heinrich S., Pestalozzi B., Schafer M., Weber A., Bauerfeind P., Knuth A., Clavien P. Prospective Phase II Trial on Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526–2531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5556>.
 22. D'Angelo F., Antolino L., Farcomeni A., Sirimarco D., Kazemi Nava A., De Siena M. et al. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Evidence-Based Medicine? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Oncol.* 2017;34(5):85. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0951-0>.
 23. Versteijne E., Vogel J.A., Besselink M.G., Busch O.R.C., Wilmink J.W., Daams J.G. et al. Meta-Analysis Comparing Upfront Surgery with Neoadjuvant Treatment in Patients with Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Br J Surg.* 2018;105(8):946–958. <https://doi.org/10.1002/bjs.10870>.
 24. Park H.M., Park S.J., Han S.S., Kim S.H. Surgery for Elderly Patients with Resectable Pancreatic Cancer, a Comparison with Non-Surgical Treatments: A Retrospective Study Outcomes of Resectable Pancreatic Cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1090. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6255-3>.
 25. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. The Possibilities of Modern Methods of Ablation in Non-Resectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2018;5(2):86–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>.
 26. Suleimanov E.A., Filonenko E.V., Moskicheva L.I., Kaprin A.D., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Isaev A.R. The Possibility of HIFU Therapy at the Present Stage. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(3):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-8>.
 27. Khitrova A.N., Bolotina L.V., Kornitskaya A.L., Moskicheva L.I. High-Intensity Focused Ultrasound Therapy as Part of Combined Treatment for Inoperable Pancreatic Cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = PA. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(1):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>.
 28. Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. *Oncotargets Ther.* 2019;12:9735–9745. <https://doi.org/10.2147/OTT.S220299>.

Вклад авторов:

Концепция исследования – Москвичева Л.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л.

Написание текста – Москвичева Л.И.

Сбор материала – Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Гришин Н.А., Ложкин М.В.

Анализ материала – Гришин Н.А.

Статистическая обработка – Москвичева Л.И.

Редактирование – Болотина Л.В., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Каприн А.Д.

Критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания – Болотина Л.В., Сидоров Д.В.

Contribution of authors:

Study concept – Liudmila I. Moskvicheva, Larisa V. Bolotina, Anna L. Kornietskaya

Text development – Liudmila I. Moskvicheva

Material collection – Liudmila I. Moskvicheva, Anna L. Kornietskaya, Nikolai A. Grishin, Mikhail V. Lozhkin

Material analysis – Nikolai A. Grishin

Statistical processing – Liudmila I. Moskvicheva

Editing – Larisa V. Bolotina, Dmitry V. Sidorov, Mikhail V. Lozhkin, Andrey D. Kaprin

Critical revision with the addition of important intellectual content – Larisa V. Bolotina, Dmitry V. Sidorov

Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0002-5750-8492; ludamed16@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-0092-0459; kornietskaya@mail.ru

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0002-8282-9351; dvsidorov_65@mail.ru

Гришин Николай Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-1703-9115; grishinlap@mail.ru

Ложкин Михаил Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-1125-1131; lm-ls@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0001-8784-8415; kaprin@mail.ru

Information about authors:

Liudmila I. Moskvicheva, Oncologist of the Ultrasound Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0002-5750-8492; ludamed16@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-0092-0459; kornietskaya@mail.ru

Dmitry V. Sidorov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0002-8282-9351; dvsidorov_65@mail.ru

Nikolai A. Grishin, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-1703-9115; grishinlap@mail.ru

Mikhail V. Lozhkin, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-1125-1131; lm-ls@mail.ru

Andrey D. Kaprin, Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0001-8784-8415; kaprin@mail.ru