

СЕТДИКОВА Г. Р., КАРПОВ А. А., ПАКЛИНА О. В., КНЫШИНСКИЙ Г. В., ТАВОБИЛОВ М. М., ШАБУНИН А. В.
 SETDIKOVA G. R., KARPOV A. A., PAKLINA O. V., KNISHINSKY G. V., TAVOBILOV M. M., SHABUNIN A. V.

Морфологическое обоснование применения интраоперационной лучевой терапии для профилактики локорегионального рецидива у больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы

Morphological background of intraoperative radiation therapy appliance to prevent locoregional progression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

Цитирование: Setdikova G. R., Karpov A. A., Paklina O. V., Knishinsky G. V., Tavobilov M. M. et al. Morphological background of intraoperative radiation therapy appliance to prevent locoregional progression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Malignant Tumours* 2017; 1: 52–60

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–52–60

Резюме

Введение

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы ассоциируется с очень плохим прогнозом, ранней локорегиональной инвазией и быстрым развитием отдаленных метастазов. Одной из причин этого является высокая частота периневральной инвазии.

Цель

В данном исследовании показана необходимость комбинированного подхода к лечению больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в виде применения радикального хирургического вмешательства, дополненного ИОЛТ.

Результаты

В 14,5% (22/152) можно утверждать об ограничении опухоли в пределах ПЖ, что соответствует pT 1–2, pN0, extraPn 0, R0. Показатель R1 обнаружен в 32,1% случаев (49/152). Экстрапанкреатическая периневральная инвазия выявлена в 36,8% случаев (56/152). Метастазы в региональных лимфатических узлах обнаружили в 62,5% (95/152) случаев ПАК ПЖ. При исследовании аутопсийного материала основные морфологические параметры динамики опухоли включают локорегиональную прогрессию и/или дистантную прогрессию. Локорегиональный рецидив обнаружен в 85% случаев (29/34), проявляющийся наличием экстрапанкреатической периневральной инвазии в ложе удаленной опухоли. Среднее время от оперативного лечения до локорегионального рецидива без extraPn – 14 месяцев, с наличием extraPn – 9 месяцев.

Abstract

Background

It is well recognized that pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is associated with very poor prognosis, early locoregional invasion and distant metastases. One reason for this is the proliferation of tumor growth through perineural spaces.

Aim

To evaluate the efficacy of intraoperative radiation therapy (IORT) for the extrapancreatic perineural invasion (EPPI) in the development of locoregional recurrence in patients with PDAC.

Results

In 14.5% (22/152) the tumor was pT1–2, pN0, extraPn 0, R0. R1 detected in 32.1% (49/152). ExtraPn was detected in 36.8% of cases (56/152). Metastases in regional lymph nodes was found in 62.5% (95/152) of cases. In the study of autopsy basic morphological parameters speakers include locoregional tumor progression and / or a distant progression. Locoregional recurrence was found in 85% of cases (29/34), which is manifested by the presence of perineural invasion. The mean time from surgery until locoregional recurrence without extraPn – 14 months, with the presence of extraPn – 9 months.

Выводы

Локорегионарный рецидив у больных непосредственно связан с наличием именно экстрапериневральной инвазии. Выявленная субпопуляция больных без дистантной прогрессии, а только с наличием локорегионарного распространения, диктует необходимость применения комбинированного подхода с обязательным использованием ИОЛТ для достижения максимального эффекта от проведенного хирургического лечения и увеличения продолжительности жизни больных с протоковым раком поджелудочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

протоковый рак поджелудочной железы, лучевая терапия, периневральная инвазия

Conclusion

Thus, the absence of regional lymph nodes and/or with positive surgical margin does not preclude the development of locoregional recurrence in patients with PDAC. This is what necessitates a combined approach to the treatment of these patients, including surgery, supplemented by conducting IORT that effectively influences on tissues and reduces the number of local recurrence.

KEY WORDS

pancreatic ductal adenocarcinoma, intraoperative radiation therapy, perineural invasion

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сетдикова Галия Равилевна – к.м.н., врач патологоанатомического отделения ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва, e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Карпов Алексей Андреевич – врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва

Паклина Оксана Владимировна – д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва

Кнышинский Григорий Владимирович – врач патологоанатомического отделения ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва

Тавобиллов Михаил Михайлович – к.м.н., заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва

Шабунин Алексей Васильевич – д.м.н., профессор, главный врач ГКБ им. С. П. Боткина, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Setdikova Galia Ravilevna – MD, PhD, pathologist, Botkin Municipal hospital, Moscow, e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Karpov Aleksey Andreevich – surgeon, HPB department, Botkin Municipal hospital, Moscow

Paklina Oksana Vladimirovna – MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Pathology, Botkin Municipal hospital, Moscow

Knishinsky Gregory Vladimirovich - pathologist, Botkin Municipal hospital, Moscow

Tavobilov Michael Mikhailovich – MD, PhD, head of the department RMAPS, Botkin Municipal hospital, Moscow

Shabunin Aleksey Vasilievich – MD, PhD, DSc, chief professor of surgery department RMAPS, Botkin Municipal hospital, clinic chief, Moscow

ВВЕДЕНИЕ

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ) является одной из пяти ведущих причин смерти от рака во всем мире. В большинстве случаев протоковый рак ПЖ к моменту его диагностики является нерезектабельным, что обуславливает низкую 5-летнюю выживаемость – менее 5–7% [1]. На момент диагностики ПАК ПЖ у абсолютного большинства больных отмечено местное распространение опухоли (периневральная инва-

зия и поражение регионарных лимфатических узлов и др.) и наличие отдаленных метастазов [2]. Даже радикальный характер проведенной операции по данным патологоанатомического исследования при протоковом раке поджелудочной железы не исключает прогрессирования заболевания в ближайшее время [3]. Критерии радикальности хирургического лечения (статус R) включают: – R0 – гистологически радикальная резекция при отсутствии опухолевых комплексов в 1 мм от изучаемого края резекции;

- R1 – при наличии опухолевых комплексов менее 1 мм от изучаемого края резекции;
- R2 – макроскопически позитивный край резекции.

Ключевое значение этого параметра для исхода резекции ПАК стало общепризнанным ещё в начале 1990 г. [4]. Согласно современным протоколам по диссекции протокового рака ПЖ к краям резекции при ПАК ПЖ следует относить:

- хирургический срез железы;
- радиальный перидуктальный край (срез общего желчного протока);
- заднюю поверхность железы;
- медиальную поверхность железы (с обязательным разделением на край верхней брыжеечной вены и артерии – SMA и SMV);
- верхняя поверхность железы.

Отличительной чертой ПАК является распространение опухолевого роста по протокам, лимфатическим путям и периневральным пространствам. Периневральная инвазия (Pn) обусловлена анатомическим расположением железы и впервые описана в работах Drapiewski J. R. с коллегами в 1940 г. [5]. Подробное изучение периневральной инвазии при ПАК ПЖ проведено в 1970 г. в Японии благодаря внедрению агрессивного подхода к хирургическому лечению рака ПЖ, включающего удаление забрюшинной клетчатки [9–11]. Периневральную инвазию при протоковом раке ПЖ необходимо разделять на три подтипа: интрапанкреатическую (intraPn), интрапанкреатическую периневральную внеопухолевую инвазию и экстрапанкреатическую (extraPn). Как правило, интрапанкреатическая периневральная инвазия обнаружена в 90–100% случаев и клинического значения не имеет [9]. В то время как ЭПНИ выявляется в 15–30% случаев и является независимым прогностическим фактором. Согласно японской классификации extraPn разделяют следующим образом [10]: (I) сплетение головки поджелудочной железы; (II) сплетение брюшной полости; (III) сплетение вокруг верхней брыжеечной артерии; (IV) сплетение печечно-двенадцатиперстной связки; (V) аортальное сплетение; и (IV) селезеночное сплетение. Следует отметить, что корреляции между размером опухоли и наличием экстрапанкреатической периневральной инвазии не прослежено. Также существует микроскопическая градация периневральной инвазии при ПАК ПЖ в зависимости от количества пораженных нервных

стволов: Pn0 – нет поражения; Pn1 (не выраженная) – поражение от 1–5 нервных стволов; Pn2 (умеренная) – от 6–10 нервных стволов; и Pn3 (выраженная) – при поражении более 10 нервных стволов [11]. Согласно TNM классификации злокачественных опухолей периневральную инвазию классифицируют на [12]:

- PnX – периневральная инвазия не может быть оценена;
- Pn0 – нет периневральной инвазии;
- Pn1 – есть периневральная инвазия.

Лимфогенное метастазирование является одним из основных путей распространения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Большое количество клинико-морфологических исследований показали, что наличие метастатического поражения лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим признаком при ПАК ПЖ [13–17]. Согласно ВОЗ классификации 2010 г. морфологический статус лимфатических узлов при ПАК ПЖ может быть определен при изучении не менее 10 лимфатических узлов (ЛУ) и включает: pN0 – нет поражения регионарных лимфатических узлов; pN1 – есть позитивные регионарные лимфатические узлы [18]. Однако ряд работ, опубликованных за последнее время, показывают, что не абсолютное число позитивных лимфатических узлов имеет прогностическое значение, а соотношение позитивных ЛУ к общему числу изученных ЛУ ($ЛУ+/ЛУ_{общ}$) [19–21]. По аналогии, как при раке желудка [22], пищевода [23], ампулярной карциноме [24], молочной железе [25] и меланоме [26]. Считается, что неблаго-

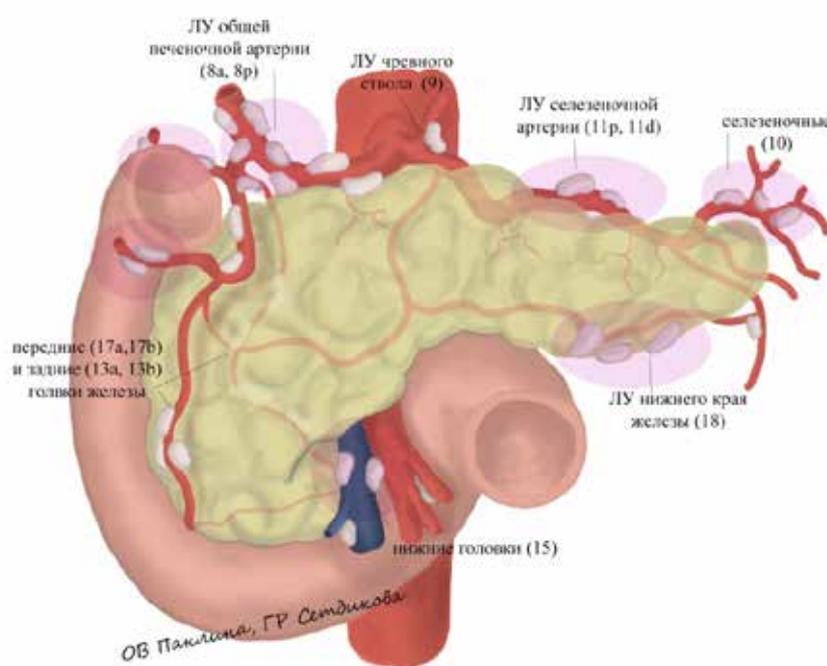


Рис. 1. Группы лимфатических узлов поджелудочной железы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Таблица 1

Группа	Головка	Тело и хвост
Группа I	13a, 13b, 17a, 17b	8a, 8p, 10, 11p, 11d, 18
Группа II	6, 8a, 8p, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	7, 9, 14p, 14d, 15
Группа III	1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11p, 11d, 15, 16a2, 16b1, 18	5, 6, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 17a, 17b, 16a2, 16b1

Примечание: Метастазы, обнаруженные в группе III лимфатических узлов, расцениваются как дистантные (pM1)

приятный прогноз у больных ПАК ПЖ при соотношении ЛУ+/ЛУ_{общ} > 0,3 [27]. Согласно японской классификации группы лимфатических узлов приведены на рис. 1 и в таблице 1 [28].

Согласно нашим исследованиям для ПАК ПЖ характерны три пути распространения [29]:

- прямой (только R1) – позитивные края резекции;
- локорегионарный тип (pN1 и/или extraPn) – поражение регионарных лимфатических узлов и/или наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии;
- смешанный тип (R1 и pN1 и/или extraPn) – сочетание прямого и локорегионарного распространения.

Таким образом, учитывая большой процент периневральной инвазии при протоковом раке поджелудочной железы, а следовательно, и высокую частоту локорегионарного рецидива опухоли у больных, проблема предотвращения быстрого прогрессирования при ПАК ПЖ остается актуальной и требует поиск комбинированных методов лечения. Одним из таких дополнительных методов лечения больных является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) [30]. Данная процедура позволяет прецизионно подвести максимальную дозу облучения к ложу опухоли для элиминирования потенциального риска сохраняющегося опухолевого процесса в ходе симультанного хирургического вмешательства с возможностью защиты окружающих тканей и анатомических структур от лучевого воздействия [31].

Интраоперационная лучевая терапия уже многие годы является дополнительной методикой в комплексном лечении опухолей различной локализации. В 1969 году Yamano впервые опубликовал опыт проведения ИОЛТ при раке головки поджелудочной железы [32]. Но несмотря на это, при ПАК ПЖ выполнено всего 80 процедур ИОЛТ в 21 хирургическом центре Европы, что составило 2,1% [33].

В данном исследовании показана необходимость комбинированного подхода к лечению больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в виде применения радикального хирургического вмешательства, дополненного ИОЛТ.

Работа основана на операционном материале, полученном от 152 больных (100/152 локализация опухоли в головке ПЖ и 52/152 – в теле и хвосте ПЖ) протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, находившихся на лечении в медицинских учреждениях г. Москвы в период с 2005 по 2012 гг. Среди больных ПАК ПЖ преобладали мужчины (1,2:1). Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст мужчин – 62,3 года, средний возраст женщин – 54 года. Панкреатогастродуоденальная резекция выполнялась с лимфодиссекцией в объеме D2, в двух модификациях либо с сохранением пилоруса, либо с выполнением антрум-резекции желудка.

В ходе последующего стандартизированного морфологического исследования особое внимание уделяли поверхностям удаленной поджелудочной железы. Для удобства микроскопического исследования показателей R0, R1 поверхности ткани ПЖ при макроскопическом исследовании маркировали специальными чернилами «Марк Ит» компании «Richard-Allan Scientific™ Mark-It™ Tissue Marking Dyes» согласно рекомендациям [34].

Прогрессию опухоли оценивали через 8–12 недель после завершения химиотерапевтического лечения. Для оценки локорегионарного рецидива ПАК ПЖ у больных использовались клинические, радиологические и биохимические критерии. Клиническими признаками служили: болевой синдром, снижение массы тела, индекса массы тела, дуоденальная непроходимость. В качестве базовой лучевой диагностики рутинно использовалась мульти-спиральная компьютерная томография органов брюшной полости в многофазном режиме. КТ-критерием локорегионарного рецидива служило появление гиповаскулярных образований в проекции ложа удаленной опухоли, признаки перисосудистых гиповаскулярных опухолевых масс. При недостаточности МСКТ-данных использовалась МРТ с внутривенным усилением, а по показаниям ПЭТ/КТ. Лабораторными признаками рецидива опухолевого процесса служила элевация уровня опухолевых маркеров (СА 19–9 и РЭА).

Кроме того, были изучены 34 случая аутопсийного материала больных, перенесших в анамнезе радикальное хирургическое лечение по поводу рака поджелудочной железы. Изучалась только забрюшинная парапанкреатическая клетчатка, что соответствовало ложу удаленного комплекса. При изучении протоколов гистологического исследования первичной опухоли не во всех случаях использован стандартизированный протокол диссекции и органокомплекса при ПАК ПЖ и поэтому достоверно оценить влияние частоты R1 статуса в данной группе на развитие локорегионарного рецидива не представляется возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При макроскопическом исследовании опухолевый узел на разрезе матового белесовато-серого или беловато-желтого цвета, каменистой плотности. Нередко в центре опухоли можно обнаружить очаги распада с формированием полостей различной формы.

Микроскопически в большинстве случаев, 76,9% (117/152), опухоль представлена железистыми структурами неправильной формы, состоящими из опухолевых клеток с различным содержанием муцина, выраженной десмопластической реакцией стромы, как правило, занимающей большой процент площади опухолевой массы (от 50–80%). В 35/152 наряду с железистыми структурами обнаружен анапластический компонент (саркомоподобный), представленный крупными полиморфными или веретенообразными клетками с гиперхромными ядрами, иногда многоядерными, с минимальным стромальным компонентом. Объем анапластического компонента разнился и составил от 5 до 20% общей массы опухоли, но во всех случаях не являлся преобладающим.

В большинстве случаев опухоль распространялась за пределы поджелудочной железы (рис. 2):

- инвазия в стенку двенадцатиперстной кишки – обнаружена в 68% случаев (68/100);
- инвазия в селезенку – обнаружена в 48% случаев (25/52);
- инвазия в перипанкреатические мягкие ткани – в 50% случаев (76/152);
- наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии – в 36,8% случаев (56/152).

В 24,3% (37/152) случаев опухоль оставалась в пределах ПЖ – рТ 1 и рТ 2 стадии. При этом размер опухолевого узла не влиял на наличие или отсутствие распространения опухоли, поскольку и для небольших карцином также характерен распространенный процесс за пределы ПЖ в виде поражения регионарных лимфатических узлов или наличия экстрапанкреатической периневральной инвазии. Поэтому только в 14,5% (22/152) можно утверждать об ограничении опухоли в пределах ПЖ, что соответствует рТ 1–2, pN0, extraPn 0, R0 (табл. 2).

Показатель R1 обнаружен в 32,1% случаев (49/152), при этом чаще поражалась медиальная поверхности (SMA) – 17/49, далее в убывающем порядке: задняя поверхность – 17/49 и 1/49 случаев – верхняя и радиальный перидуктальный край. По количеству позитивных краев: один край – 57,1% (28/49), одновременно поражение двух краев – 38,7% (19/49) и трех краев – 4,1% (2/49).

Экстрапанкреатическая периневральная инвазия в большинстве, 31/42 случаев, обнаружена в области верхней брыжеечной артерии (SMA край) при опухоли головки ПЖ. При наличии опухоли в теле/хвосте ПЖ extraPn чаще выявлена в области селезеночного сплетения.

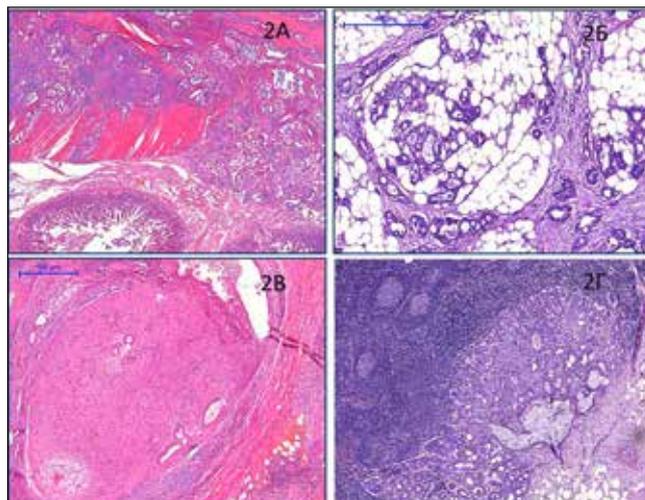


Рис. 2. Микроскопическая характеристика ПАК ПЖ:

Рис. 2А – инвазия в стенку двенадцатиперстной кишки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х200

Рис. 2Б – инвазия в парапанкреатические мягкие ткани. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х200

Рис. 2В – экстрапанкреатическая периневральная инвазия. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х400

Рис. 2Г – метастаз в регионарный лимфатический узел. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х200

Таблица 2. Распространение протокового рака

Тип распространения (n=152)		рТ 1	рТ 2	рТ 3	рТ 4
Нет		7	15	15	0
Прямое (R1)		0	0	14	1
Локорегионарное	pN1	2	12	25	0
	extraPn1	0	2	9	0
	pN1+ extraPn1	0	0	14	0
Смешенное	R1 + pN1	0	0	12	0
	R1 + extraPn1	0	0	4	2
	R1 + pN1 + extraPn1	0	0	18	2

По нашим данным extraPn можно рассматривать как независимый прогностический фактор. Выявлена обратная корреляционная зависимость между продолжительностью жизни больных после проведенного оперативного лечения и наличием ЭПНИ ($r = -0,52$ $p = 0,0002$). Так, спустя 6 месяцев после хирургического лечения, КДВ равнялась 0,85 без и с наличием ЭПНИ. А в дальнейшем данные разнились и, спустя 12 месяцев после оперативного лечения, КДВ составила 0,58 и 0,38 без и с наличием ЭПНИ, соответственно. Нами выявлена статистически значимая связь между ЭПНИ и наличием гематогенных метастазов ($r = 0,71$ $p = 0,0002$), а также стадией заболевания

Таблица 3. Морфологические показатели прогрессии опухоли при аутопсийном исследовании

Группа 1 (n=34)	
Локальная прогрессия	Да 29/34
Дистантная прогрессия (МКБ)	Печень 17/34 (HEP (C22)) Легкие 12/34 (PUL (C34)) Перитонеум 15/34 (PER (C48.1, 2))

Таблица 4. Обобщающие данные протокового рака ПЖ

Признак	Операционный материал n=152	Аутопсийный материал n=34 первоначальные данные
Локализация		
Головка	100	20
Тело/хвост	52	14
Пол		
М: Ж	1,2:1	1,5:1
Возраст (лет)	40–80	54–81
Средний	54	61,5
pT 1	9	-
pT 2	29	6
pT 3	109	28
pT 4	5	-
Pn		
intraPn	112	Данных нет
extraPn	56	29/34
G1	2	
G2	71	
G3	17	Данных нет
+AK	35	
R0	103	
R1	49	Данных нет
pN1	95	21
Адьювантная химиотерапия		
Нет	56	23
Монотерапия (ГЦБ)	54	9
Комбинированная	42	2

Примечание: М – мужчины, Ж – женщины, Pn – периневральная инвазия, intraPn – интрапанкреатическая периневральная инвазия, АК – анапластический компонент, extraPn – экстрапанкреатическая периневральная инвазия, pN1 -позитивные лимфатические узлы. ГЦБ – гемцитабин

($r=0,30$ $p=0,01$). Мы не выявили статистически значимой корреляционной связи между статусом R1 (позитивный край резекции) и наличием ЭПНИ ($p>0,05$).

Метастазы в региональных лимфатических узлах обнаружили в 62,5% (95/152) случаев ПАК ПЖ. Выявлена статистически значимая корреляция между поражением лимфатических узлов и extraPn ($r=0,36$ $p=0,002$) в отличие от случаев с intraPn, что объясняется прогрессирующим заболеванием и синхронизацией путей метастазирования.

При исследовании аутопсийного материала основные морфологические параметры динамики опухоли включают локорегионарную прогрессию и/или дистантную прогрессию (табл. 4). Локорегионарный рецидив обнаружен в 85% случаев (29/34), проявляющийся наличием экстарпанкреатической периневральной инвазии в ложе удаленной опухоли. Не обнаружено статистически значимой корреляционной зависимости между наличием локорегионарного рецидива и статусом R1 ($p>0,05$), что связано с отсутствием стандартизированного морфологического исследования первичной опухоли. Очевидно, что проведенное хирургическое лечение в объеме ПДР/ГПДР не влияет на частоту локорегионарного рецидива, а скорее является временной его характеристикой. Кроме того, ни в одном случае аутопсийного материала не обнаружены метастазы в лимфатические узлы III порядка. Дистантная прогрессия обнаружена в 71% (24/34) случаев. Выявлена субпопуляция больных – 10/24 случаев, у которых выявлена только локорегионарная прогрессия, без наличия дистантной прогрессии. Среднее время от оперативного лечения до локорегионарного рецидива без extraPn – 14 месяцев, с наличием extraPn – 9 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных и актуальных междисциплинарных задач является увеличение процента как безрецидивной, так и общей выживаемости при протоковом раке поджелудочной железы. Согласно данному исследованию, локорегионарный рецидив у больных непосредственно связан с наличием именно экстрапериневральной инвазии. Кроме того, выявленная субпопуляция больных без дистантной прогрессии, а только с наличием локорегионарного распространения, диктует необходимость применения комбинированного подхода лечения протокового рака поджелудочной железы.

Лимфогенное метастазирование также является одним из основных путей распространения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Обнаружена зависимость между поражением регионарных лимфатических узлов и продолжительностью жизни больных ($r=-0,24$, $p=0,04$). Медиана выживаемости больных без поражения РЛУ составила 16 месяцев, в отличие от 11 месяцев у пациентов с наличием метастазов. Наши данные совпадают с данными литературы [35]. Однако при исследовании аутопсийного материала у пациентов отсутствовало поражение лимфатических узлов III группы. Это можно объяснить теорией лимфогенного метастазирования, описанной А. А. Лойтом и А. В. Гуляевым. Согласно данной теории каждый коллектор лимфатических

узлов является иммунологически отличным от всех остальных, в том числе и рядом расположенных, т.е. каждый коллектор отличается характерными антителами, которые продуцируются в лимфатических узлах. Другими словами, когда злокачественная опухоль развивается из определенного эпителия, во всех лимфатических узлах расположения антитела данной зоны этого типа отсутствуют, поэтому они все будут поражены метастазами [36], что также является немаловажным для поиска новых комбинированных методов лечения больных, в частности, протоковым раком поджелудочной железы.

Поэтому мы считаем, что для достижения максимального эффекта от проведенного хирургического лечения и увеличения продолжительности жизни больных с протоковым раком поджелудочной железы необходим комбинированный подход к лечению с обязательным использованием ИОЛТ. С целью предупреждения возможных осложнений как неоадьювантной, так и адьювантной лучевой терапии был предложен метод интраоперационной лучевой терапии [30]. ИОЛТ подразумевает под собой подведение однократной высокой дозы облучения (обычно не превышающей 20 Гр) под визуальным контролем в ходе хирургического вмешательства с целью предотвращения лучевого повреждения находящихся в зоне облучения органов (рис. 3) [37].



Рис. 3. ИОЛТ в течение ПДР

ИОЛТ осуществляется при помощи электронов или высокодозной брахитерапии, рентгеновских лучей и дается в однократной дозе или в комбинации с адьювантной ХРТ. Несколько исследований [38] показали возможность применения ИОЛТ как в комбинированном, так и в комплексном лечении ПАК поджелудочной железы с хорошими результатами по таким показателям, как снижение частоты локорегионарного рецидива и улучшение показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. American Cancer Society website. <http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-key-statistics>. Updated June 11, 2014. Accessed September 3, 2014.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T. et al. Cancer statistics, 2008. //CA Cancer J. Clin, 2008.– Vol. 58.– P. 71–96.
3. Лядов В. К., Маттиас-Лер Й., Оке Андрен-Сандберг. Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы.– М.: ИД Медпрактика-Мб, 2010.
Lyadov V. K., Mattias-Lyor J., Andren-Sandberg A. Prognosticheskie faktory pri rezektabel'nom rake podzheludochnoj zhelezy [Prognostic factors for resectable pancreatic cancer]. Moscow: Medpractika-M, 2010. 147 p.
4. Esposito I., Kleeff J., Bergmann F., Reiser C., Herpel E., Friess H. et al. / Most pancreatic cancer resections are R1 resections. /Annals of Surgical Oncology.– 2009.– Vol. 15(6).– P. 1651–1660.
5. Andea A., Sarkar F., Adsay V. N. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. Mod Pathol. 2003; 16:996–1006.
6. Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edn. New York: Wiley & Liss; 2010.
7. Matsuda M., Nimura Y. / Perineural invasion of pancreas head carcinoma// Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1983 Aug; 84(8):719–28.

8. Nagakawa T., Kurachi M., Konishi K., Miyazaki I. / Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma.// *Jpn J Surg.* 1982; 12(3):229–33.
9. Nagakawa T.1, Mori K., Nakano T., Kadoya M., Kobayashi H., Akiyama T. et al./ Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract.// *Br J Surg.* 1993 May; 80(5):619–21.
10. Nakao A., Harada A., Nonami T., et al. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas.* 1996; 12:357–61. doi: 10.1097/00006676-199605000-00006.
11. Qing Lin, Langping Tan, Yu Zhou, Quanbo Zhou, and Rufu Chen /Radical nerve dissection for the carcinoma of head of pancreas: report of 30 cases// *Chin J Cancer Res.* 2016 Aug; 28(4): 429–434. doi: 10.21147/j.issn.1000–9604.2016.04.06.
12. TNM: Классификация злокачественных опухолей. / Под ред. Л. Х. Собинина и др.; пер. с англ. и науч. ред. А. И. Щёголева, Е. А. Дубовой, К. А. Павлова.– М.: Логосфера, 2011.– 276 с.– Перевод изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed.

L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition in translate from A. I. Schegolev et al. Moscow: Logosfera, 2011. 276 p.
13. Pawlik T. M., Gleisner A. L., Cameron J. L., Winter J. M., Assumpcao L., Lillemoe K. D., et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery.* 2007; 141:610–618.
14. Dusch N., Weiss C., Ströbel P., Kienle P., Post S., Niedergethmann M./ Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience.// *J Gastrointest Surg.* 2014; 18:674–681.
15. Slidell M.B., Chang D.C., Cameron J.L., Wolfgang C., Herman J.M., Schulick R.D., et.al./ Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis.// *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:165–174.
16. Valsangkar N. P., Bush D. M., Michaelson J. S., Ferrone C. R., Wargo J. A., Lillemoe K. D. et al./ N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma.// *J Gastrointest Surg.* 2013; 17:257–266.
17. Lewis R., Drebin J. A., Callery M. P., Fraker D., Kent T. S., Gates J. et al. / A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma.// *HPB (Oxford)* 2013; 15:49–60.
18. Bosman F. T.//WHO Classification of tumors of the digestive system// Lyon,2010.
19. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. /The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.*// 2006 Oct;33(3):240–5.
20. House M. G., Gönen M., Jarnagin W. R., D’Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., et al. /Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2007 Nov; 11(11):1549–55.
21. Pawlik T. M., Gleisner A. L., Cameron J. L., Winter J. M., Assumpcao L., Lillemoe K. D., et al./ Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.// *Surgery.* 2007 May; 141(5):610–8.
22. Lee S. Y., Hwang I., Park Y. S., Gardner J., Ro J. Y./ Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes?// *International journal of oncology.* 2010 Jun; 36(6):1461–7.
23. Mariette C., Piessen G., Briez N., Triboulet J. P./ The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent.// *Annals of surgery.* 2008 Feb; 247(2):365–71.
24. Lee J. H., Lee K. G., Ha T. K., Jun Y. J., Paik S. S., Park H. K., et al. /Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma. // *The American Surgeon.* 2011 Mar; 77(3):322–9.
25. Peparini N., Chirletti P. /Lymph node ratio, number of excised nodes and sentinel-node concepts in breast cancer. *Breast cancer research and treatment.*// 2011 Apr; 126(3):829–33.
26. Spillane A. J., Cheung B.L.H., Winstanley J., Thompson J. F./ Lymph node ratio provides prognostic information in addition to American joint committee on cancer N stage in patients with melanoma, even if quality of surgery is standardized.// *Annals of surgery.* 2011 Jan; 253(1):109–15.
27. Akerberg D.I., Ansari D.I., Andersson R./Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas // *World J. Gastroenterol.* 2016 Jul 28; 22(28):6424–33. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6424.

28. Kanehara and Co, Ltd, Tokio /Classification of pancreatic carcinoma// 3rd edition, 2011 P. 58.
29. Паклина О. В., Кармазановский Г. Г., Сетдикова Г. Р. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы.– М.: Видар-М, 2013–181 с.
- Paklina O. V., Karmazanovsky G. G., Setdikova G. R. Patomorfologicheskaya i lucheovaya diagnostika chirirgicheskikh zabokevaniy podzheludochnoj zhelezy [Patomorphological and radiological diagnostics of surgical diseases of pancreas]. Moscow: Vidar-M, 2013. 181 p.
30. Calvo F.1., Sole C., Herranz R., Lopez-Bote M., Pascau J., Santos A., Muñoz-Calero A., Ferrer C., Garcia-Sabrido J. / Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. // *Ecancermedalscience*. 2013 Aug 15; 7:339. doi: 10.3332/ecancer.2013.339.
31. Abe M.I., Nishimura Y., Shibamoto Y. / Intraoperative radiation therapy for gastric cancer// *World J Surg*. 1995 Jul-Aug; 19(4):544–7.
32. Abe M., Yamano K., Imura T., Matsuda S. / Intraoperative radiotherapy of abdominal tumors. 1. Intraoperative irradiation of carcinoma of the pancreas head and biliary system // *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1969 Apr; 29(1):75–85.
33. Krengli M.I., Calvo F. A., Sedlmayer F., Sole C. V., Fastner G., Alessandro M. et al. /Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of the ISIRT-Europe database.// *Strahlenther Onkol*. 2013 Sep; 189(9):729–37. doi: 10.1007/s00066–013–0395–1.
34. Паклина О. В., Сетдикова Г. Р. /Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы/ *Клиническая и экспериментальная морфология* 2014 № 1(9) С. 42–50.
- Paklina O. V., Setdikova G. R. Metodologiya isslidovaniya operacionnogo materiala pri protokovom rake podzheludochnoj zhelezy [Operational research methodology material in pancreatic cancer]. Moscow: Klinicheskaya i experimentalnaya morfologiya, 2014.– Vol.1–9.– p. 42–50.
35. Wenger F. A., Peter F., Zieren J. et al. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg* 2000.– Vol.17.– P. 29–35.
36. Лойт А. А., Гуляев А. В. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации// 2005, Санкт-Петербург ЭЛБИ-СПБ,– 88 с.
- Loyt A. A., Guljaev A. V. Teorija limfogenogo metastazirovaniya raka i proliferacii [The theory of cancer lymphogenic metastasis and proliferation]. SPb: ELBI-SPb, 2015.
37. Jingu K.I., Tanabe T., Nemoto K., Ariga H., Umezawa R., Ogawa Y. et al. / Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4): e507–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.024.
38. Yamaguchi K.I., Nakamura K., Kobayashi K., Nakano K., Konomi H., Mizumoto K., Tanaka M. / ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2005 Jul-Aug; 52(64):1244–9.
39. Nishimura Y.I., Hosotani R., Shibamoto Y., Kokubo M., Kanamori S., Sasai K., Hiraoka M. et al. /External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1;39(1):39–49.