



ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Название исследования	Рандомизированное простое контролируемое исследование неадьювантного лечения резектабельного протокового рака поджелудочной железы в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска	
Номер исследования:	ААА-2020-09-01	
Организатор:	ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска	
Классификация исследования в проекте	По признаку вмешательства в рутинную клиническую практику: <input type="checkbox"/> Наблюдательное (неинтервенционное) исследование <input checked="" type="checkbox"/> Интервенционное исследование По числу участвующих клиник: <input checked="" type="checkbox"/> Одноцентровое <input type="checkbox"/> Многоцентровое По времени сбора и анализа данных: <input checked="" type="checkbox"/> Проспективное <input type="checkbox"/> Ретроспективное По возможности применения результатов: <input type="checkbox"/> Фундаментальное <input checked="" type="checkbox"/> Прикладное	
Дата начала:	01-09-2020	
Дата окончания:	31-12-2025	
Координатор исследования:	Дворниченко Виктория Владимировна Телефон: 89025116385 E-mail: dvv@iod.ru	
Руководитель исследования:	Расулов Родион Исмагилович Телефон: 89246209670 E-mail: gava2010@yandex.ru	
Решение Ученого совета о поддержке исследования:	<input checked="" type="checkbox"/> поддержать исследование <input type="checkbox"/> отклонить исследование	<input checked="" type="checkbox"/> поддержать финансирование исследование из бюджета ГБУЗ ООД <input type="checkbox"/> рекомендовать финансирование за счет грантов научных Фондов/индустриальных партнеров

Главный врач

подпись _____

код исследования: NTODPC1A

дата утверждения: 30.05.2020





Принципы проведения данного исследования

Под «исследованием» в настоящем протоколе подразумеваем исследование, имеющее одну предметную цель и один способ ее достижения (методологию, дизайн, способ сбора данных); соответствует определению клинического испытания/исследования в национальном стандарте «Надлежащая клиническая практика».

Под «научным проектом» понимаем одно или несколько исследований, объединенных общей целью, но не исключающих различия в дизайне, методологии и способе сбора данных.

Настоящее исследование запланировано проводить согласно положениям протокола, а также в соответствии со следующими нормативными актами:

- Этические принципы, изложенные в Хельсинкской декларации [1];
- Объединенное Руководство по надлежащей клинической практике E6 Международной конференции по гармонизации [2];
- Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) [3];
- Все применимые законы и нормативные акты, включая в том числе (список не является исчерпывающим) законы о конфиденциальности данных и прочие нормативные акты.

Исследование выполняет команда участников с определенными в протоколе ролями и функциями.

Оценку вклада каждого из членов команды исследования определяет руководитель коэффициентом участия в исследовании.

Финансирование данного исследования возможно за счет средств ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска, а также за счет других источников (гранты научных фондов, спонсорская помощь коммерческих компаний) по решению Ученого совета.



Коллектив исследователей

участник исследования (роль в исследовании) должность возраст	коэффициент участия в исследовании	функции	согласие с протоколом
Расулов Родион Исмагилович (руководитель) зам. гл. врача по хирургической помощи ГБУЗ ООД 53 лет	0,25	руководство проектом, составление протокола, проведение операций, статистическая обработка материала	дата 30.05.2020 подпись:
Дворниченко Виктория Владимировна (координатор) гл. врач, президент ГБУЗ ООД 72 лет	0,15	коррекция протокола исследования	дата 30.05.2020 подпись:
Лифа Николай Васильевич (ответственный исполнитель) врач ГБУЗ ООД 26 лет	0,15	ассистирование на операциях, сбор и систематизация клинического материала	дата 30.05.2020 подпись:
Назарова Дарья Владимировна (исполнитель) врач ГБУЗ ООД 37 лет	0,15	ответственная за хирургический этап исследования	дата 30.05.2020 подпись:
Пономаренко Дмитрий Михайлович (исполнитель) заведующий отделением химиотерапии №1 ГБУЗ ООД 48 лет	0,15	ответственный за химиотерапевтический этап исследования	дата 30.05.2020 подпись:
Тараненко Андрей Валерьевич (исполнитель) заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ ООД 38 лет	0,15	ответственный за морфологический этап исследования	дата 30.05.2020 подпись:

Примечания: Коэффициент участия в исследовании (проекте) рассчитывают, как долю работы, выполняемой членом коллектива, при общем объеме работы, равном единице. Исползуется для расчета вознаграждения участнику проекта.

Ограничения:

1. Коэффициент участия каждого исследователя (в коллективе из более, чем 3 человек) не может превышать 0,3.
2. Сумма коэффициентов участия исследователей в возрасте младше 39 лет (в коллективе из более, чем 3 человек) не может быть менее 0,5.



Определения и сокращения

Понятия и термины

Резектабельность опухолевого процесса - важное условие для планирования радикального объема оперативного пособия. В настоящее время опухолевый процесс поджелудочной железы (ПЖ) в англоязычной литературе делят на резектабельный, погранично резектабельный и нерезектабельный [4, 5, 6]. В основу данного деления определили связь опухоли с магистральными сосудами живота, а диагностику данной связи возложили на КТ-ангиографию с трехмерной реконструкцией изображения. Представленные критерии резектабельности по NCCN (2020) критикуемы. Относительно часто данные КТ-ангиографии разнятся с интраоперационными данными, грань между погранично резектабельным и нерезектабельным опухолевыми процессами трудноопределимая. Инвазию опухоли в магистральные сосуды живота необходимо доказывать морфологически, а следовательно, выполнять резекцию сомнительного участка сосудистой магистрали будь то вена или артерия. После неoadьювантной терапии в силу анатомических особенностей часто ретропанкреальный сегмент верхней брыжеечной вены (ВБВ) плотно слипается с перешейком ПЖ; сложно дифференцировать с истинным ростом опухоли в вену.

С учетом вышеизложенного опухоли ПЖ делим на резектабельные и нерезектабельные. К резектабельному опухолевому процессу относим опухоли удалимые на этапе радикальной операции в пределах здоровых тканей (R0-резекция). Инвазию опухоли в магистральные сосуды живота в критерии резектабельности опухолевого процесса не включаем если возможно выполнить резекцию вовлеченной в опухоль сосудистой магистрали и восстановить магистральный кровоток. Нерезектабельным опухолевым процессом считаем, во-первых, местно-распространенную опухоль, вовлекающую три и более магистральных сосуда живота, когда планируемый объем операции угрожает жизни пациента; во-вторых, когда при планировании радикального объема операции невозможно восстановить магистральный кровоток (как правило такое наблюдается



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

при кальцинозе (атеросклерозе) проксимального артериального русла либо при отсутствии дистального венозного/артериального русла).

Аббревиатура

ВБА	- верхняя брыжеечная артерия
ВБВ	- верхняя брыжеечная вена
ВВ	- воротная вена
ВДП	- время до прогрессирования
ГБУЗ ООД	- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»
ГЕА	- гепатикоеюноанастомоз
ГПДР	- гастропанкреатодуоденальная резекция
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
КТ	- компьютерная томография
МКБ-10	- международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНО	- международное нормализованное отношение
МПВС	- мезентерико-портальный венозный сегмент
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
ОПЧА	- общая печеночная артерия
ПЕА	- панкреатоеюноанастомоз
ПЖ	- поджелудочная железа
ХТ	- химиотерапия
ЧС	- чревный ствол
AJCC, 2018	- American joint committee on cancer, пересмотр 2018 года
ASA	- the American society of anaesthesiologists
ECOG	- eastern cooperative oncology group
FACT	- functional assessment of cancer therapy
G-CSF	- гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

- NCCN - National comprehensive cancer network
- NCI CTCAE - National cancer institute common toxicity criteria for adverse events
- R0 - отрицательный край резекции
- RECIST - response evaluation criteria in solid tumors



Цель исследования

Изучить возможности неоадьювантного лечения резектабельного протокового рака поджелудочной железы

Задачи исследования

1. Изучить безопасность и токсичность схемы паб-паклитаксел+гемцитабин в неоадьювантном варианте терапии.
2. Определить качество жизни пациентов при проведении неоадьювантной химиотерапии.
3. Изучить эффективность неоадьювантной химиотерапии: промежуточная оценка (полная ремиссия, частичная ремиссия, прогрессирование) и окончательная оценка (лечебный патоморфоз).
4. Определить частоту резекций R0 при резектабельном раке поджелудочной железы после лечения схемой паб-паклитаксел+гемцитабин.
5. Изучить в сравнении ближайшие результаты неоадьювантного лечения (послеоперационные осложнения, летальность) операбельного протокового рака поджелудочной железы.
6. Изучить в сравнении отдаленную выживаемость при неоадьювантном лечении операбельного протокового рака поджелудочной железы.
7. Определить качество жизни пациентов, получающих радикальное лечение.

Популяция

Непосредственным объектом исследования являются больные раком ПЖ. Для того чтобы из общей выборки больных раком ПЖ выделить интересующую нас группу, будут применены следующие критерии отбора.

Критерии включения в исследование:

1. Морфологически подтвержденный протоковый рак ПЖ.
2. Резектабельный рак ПЖ.



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

3. Стадия T1-4, Nлюбая (AJCC, 2018); локализация первичной опухоли в головке, теле и хвосте ПЖ.
4. Возраст 18 и более лет.
5. Показатель общего состояния: индекс Карновского ≥ 70 или ECOG 0-2.
6. Предполагаемая продолжительность жизни более 12 недель.
7. Пациент в состоянии питаться через рот.
8. Женщины фертильного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность, документированный за 72 часов до первого введения химиопрепарата.
9. Женщины, способные забеременеть, должны согласиться использовать надежные и действенные методы контрацепции, начиная с даты подписания формы информированного согласия до истечения по меньшей мере 120 дней после применения последней дозы химиопрепаратов.
10. Пациенты мужского пола, партнерши которых способны забеременеть, должны согласиться использовать надежный и действенный метод контрацепции, начиная с даты подписания формы информированного согласия до истечения по меньшей мере 120 дней после применения последней дозы химиопрепаратов.
11. Пациент должен дать письменное информированное согласие.
12. Наличие необходимых результатов лабораторных анализов в рамках скрининга, включая указанные ниже показатели (в течение 14 дней до начала лечения в рамках исследования).
13. Нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$.
14. Тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$.
15. Гемоглобин $\geq 90 \text{ г/л}$.
16. АСТ, АЛТ ≤ 3 x верхнюю границу нормы.
17. Общий билирубин крови менее 100 мкмоль/л .
18. При наличии билиарной гипертензии, должна быть проведена ее декомпрессия.
19. Креатинин сыворотки крови менее $1,5$ x верхняя граница нормы. Или клиренс креатинина более 50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта) для мужчин: клиренс $\text{Cr} = ((140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}) / (72 \times \text{Cr в крови})$; для женщин: клиренс $\text{Cr} = ((140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}) / (72 \times \text{Cr в крови}) \times 0,85$.



20. Показатели коагулограммы в пределах нормы ($\pm 15\%$). При применении антикоагулянтов международное нормализованное отношение (МНО) должно быть ≤ 3 .
21. Анализ мочи должно быть выполнен не позднее 14 дней до рандомизации, показатели в пределах физиологической нормы.

Критерии исключения из исследования (при выявлении хотя бы одного из нижеперечисленных критериев на любом этапе исследования пациента исключают из исследования):

1. Наблюдения с рецидивом болезни.
2. Болевой синдром (требующий применения анальгетиков), возникший до 7 дней от рандомизации.
3. Наличие непреодолимой тошноты или рвоты.
4. В анамнезе ранее проводимая химиотерапия (ХТ) по поводу рака ПЖ.
5. Применение живых аттенуированных вакцин в течение 28 дней до начала лечения в рамках исследования.
6. Применение других исследуемых препаратов в течение 28 дней до начала лечения в рамках исследования.
7. Другие факторы, способные повлиять на результаты исследования или привести к его принудительному досрочному прекращению, по усмотрению исследователя, такие как алкогольная или наркотическая зависимость, другие серьезные заболевания (включая психические расстройства), требующие сопутствующей терапии, серьезные отклонения в результатах лабораторных анализов, а также семейные или социальные факторы, способные поставить под угрозу безопасность пациента.
8. Предшествующие или текущие злокачественные новообразования других локализаций в течение последних 3 лет до рандомизации.
9. Неконтролируемый диабет.
10. Больные с ВИЧ-инфекцией, гепатитом В, гепатитом С.
11. Пациенты, имеющие в анамнезе аллергию или гиперчувствительность к любому из исследуемых химиопрепаратов.



12. Наличие метастазов в отдаленных органах (легких, печени, головном мозге и др.) и карциноматоза брюшины. Исключение составляют наблюдения с метастазами в юкстарегинарные лимфатические узлы.
13. Крайне тяжелое, тяжелое состояние больных (по шкале ECOG 3-4).
14. Тяжелая сопутствующая патология (по индексу ASA III-V).
15. Отказ пациента от выполнения радикальной операции.
16. Отказ пациента от проведения ХТ.
17. Смерть пациента от другого заболевания или травмы в течение первых 5 лет с момента завершения специализированного лечения.

Обоснование исследования

Рак ПЖ не является распространенным заболеванием; ежегодно в мире регистрируют около 330 тысяч новых случаев [7]. Заболеваемость раком ПЖ в мире составляет 10,4 на 100 тыс. мужского населения и 7,1 на 100 тыс. женского населения [8, 9, 10]. Тем не менее, рак ПЖ - заболевание с крайне высоким потенциалом злокачественности, отношение числа впервые заболевших к числу умерших за год, приближается к единице [10]. Ожидается, что в предстоящем десятилетии рак ПЖ станет второй или третьей ведущей причиной смертности от рака в странах с высоким уровнем дохода [11, 12]. Основной формой рака ПЖ является протоковый рак (85-90% от всех опухолей ПЖ), имеет плохой прогноз, даже с недавними достижениями в диагностике, поддерживающей и лечебной терапиях [7].

Радикальная операция неметастатического рака ПЖ остается единственным доказанным эффективным лечебным приемом. Однако, только 10-20% первичных больных после предоперационной подготовки подлежат радикальной операции [13]. Результаты лечебной схемы, включающей только радикальную операцию даже при отрицательных краях резекции (резекции R0) неутешительны: медиана выживаемости составляет 15-20 мес., 5-летняя выживаемость - 8-15% [14]. Причина низкой продолжительности жизни - рецидив болезни; в 69-75% наблюдений рецидив наступает в течение 2 лет, в 80-90% - в течение 5 лет. Улучшение результатов отдаленной выживаемости стали связывать с расширением границ резекции,



удалением юкстарегинарных лимфатических узлов и нервных сплетений. Возобновили и усовершенствовали методики расширенных операций - «регионарной панкреатэктомии», расширенной лимфаденэктомии и тотальной дуоденпанкреатэктомии. Аргументами в пользу выполнения расширенных операций ко всему вышеизложенному также явились результаты морфологических исследований - высокая частота перинеуральной инвазии (65%) и метастатического поражения лимфоузлов (50-75%) [15, 16, 17, 18]. Однако обсуждаемые в прениях теоретические преимущества расширенных операций в последующем на практике оправдали себя не в полной мере. Стало понятным необходимость интегрирования расширенной радикальной операции в мультимодальное лечение.

Традиционным подходом к терапии операбельного рака ПЖ является адьювантный вариант.

Исследование CONKO-001 (2007) показало, что адьювантное лечение с режимом монотерапии гемцитабином в группе радикально оперированного рака ПЖ (резекцией R0) значительно улучшает отдаленную выживаемость: медиана безрецидивной выживаемости 13,4 против 6,9 мес. ($p < 0,001$), медиана общей выживаемости 22,8 против 20,2 мес. ($p = 0,01$) [19].

ESPAC-4 (2017) III фаза рандомизированного исследования, изучала группы адьювантного лечения гемцитабин+капецитабин и гемцитабин в монотерапии. Было установлено, что медиана общей выживаемости выше в группе с комбинацией препаратов (28,0 против 25,5 мес., $p = 0,032$) [20].

В рандомизированном исследовании III фазы CONKO-005 (2017) изучена в адьювантном варианте комбинация гемцитабин+эрлотиниб в сравнении с гемцитабином в монорежиме. Установлено отсутствие значимых различий отдаленной выживаемости в исследуемых режимах: медиана безрецидивной выживаемости 11,4 против 11,4 мес. ($p = 0,26$), медиана общей выживаемости 24,6 против 26,5 мес. ($p = 0,61$) [21].

PRODIGE 24/CCTG PA.6 III фаза рандомизированного исследования, изучала группы адьювантного лечения mFOLFIRINOX и гемцитабин в монотерапии. Отдаленная выживаемость была выше в группе mFOLFIRINOX: медиана



безрецидивной выживаемости 21,6 против 12,8 мес., медиана общей выживаемости 54,4 против 35,0 мес. и выживаемость без метастазов 30,4 против 17,7 мес. [22].

К настоящему времени известно, что только половина пациентов с радикальным объемом оперативного пособия получают адъювантную терапию из-за проблем, связанных с послеоперационными осложнениями, длительным восстановлением и низкой работоспособностью [23]. Также установлено, что после адъювантного лечения, рецидив болезни возникает более чем у 75% пациентов в течение первых 2 лет. Медиана выживаемости пациентов в оптимальных условиях клинических испытаний после адъювантного лечения составляет 20,1-28,0 мес. [22, 24].

Неoadъювантное лечение в настоящее время рекомендовано при местно-распространенном опухолевом процессе и наблюдениях с неблагоприятными признаками заболевания. Полученные данные показали эффективность лечебной схемы (уменьшение опухоли, увеличение частоты резекции R0, улучшение выживаемости) и предполагают перенос опыта неoadъювантного лечения на группу резектабельного рака ПЖ. Преимущества неoadъювантного лечения очевидны. По данным M.H.G. Katz et al. (2016), J.E. Murphy et al. (2018) частота завершения всех запланированных наблюдений с неoadъювантным лечением составляет 71%. Неoadъювантное лечение обеспечивает превосходный онкологический ответ, что подтверждено гистологическим контролем (степенью лечебного патоморфоза) и эффективностью предварительной системной терапии в борьбе с локально-регионарным заболеванием. Кроме того, пациенты, получившие неoadъювантную терапию могут быть кандидатами на дополнительную ХТ после операции и мультидисциплинарный контроль. Отметим, что адъювантная терапия вариабельна и будет зависеть от ответа на неoadъювантную терапию. Предварительные данные J.M. Cloyd et al. (2017), J.E. Murphy et al. (2018), S. Tsai et al. (2018) многообещающие - медиана выживаемости приближается к 4 годам.

Вышеизложенное определило цель настоящего исследования - изучить возможности неoadъювантного лечения резектабельного протокового рака поджелудочной железы.



Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное интервенционное контролируемое прикладное исследование.



Схема исследования
Методология исследования



Непосредственным объектом исследования являются больные протоковым раком ПЖ. Для того чтобы из общей выборки больных протоковым раком ПЖ выделить интересующую нас группу, разработаны критерии отбора (см. выше в разделе Популяция).

Пациенты изучаемой выборки будут разделены на две группы, сравнимые по схеме проводимого лечения:

1. Основная группа включает наблюдения с изучаемой схемой лечения - неoadъювантной ХТ, расширенной радикальной операцией и ХТ в адъювантном режиме.
2. Группа клинического сравнения включает наблюдения с традиционной схемой лечения - расширенной радикальной операцией и ХТ в адъювантном режиме.

В основной группе лечение начинают с неoadъювантной ХТ. Схема ХТ: паклитаксел 125 мг/м² в/в капельно 30 мин + гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла, 3 курса [30]. На этапе ХТ в динамике изучают токсичность (безопасность) применяемой лекарственной схемы. После завершения ХТ проводят МСКТ груди и МСКТ живота с контрастным усилением для промежуточной оценки эффективности лекарственной терапии и выявления диссеминации опухолевого процесса (метастазов в отдаленных органах и карциноматоза брюшины). При установлении диссеминации опухолевого процесса пациента исключают из исследования. При отсутствии метастазов в отдаленных органах и карциноматоза брюшины выполняют расширенную радикальную операцию. Углубленное морфологическое исследование удаленного органо-комплекса с определением лечебного патоморфоза позволит получить окончательную оценку эффективности лекарственной терапии. В раннем послеоперационном периоде будут изучены частота, характер, причины и сроки развития послеоперационных осложнений, летальность. Планируем сравнение обсуждаемых показателей основной группы с аналогичными показателями контрольной группы. Через 4-6 недель после операции будем планировать ХТ (гемцитабин 1000 мг/м² в/в, капельно, 30 минут в 1-й, 8-й, 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м² внутрь ежедневно 21 день 28-дневного цикла (6 циклов). Противопоказанием к проведению ХТ являются тяжелое состояние пациента и



наличие послеоперационных осложнений. После завершения радикальной схемы лечения изучаем показатели отдаленной (безрецидивной, общей) выживаемости, сравниваем с аналогичными показателями группы клинического сравнения.

Первичные конечные точки

1. Эффективность: полный ответ и резекция R0.
2. Безопасность: токсичность 4 степени.

Вторичные конечные точки

1. Частота токсичности 3-4 степени по данным NCI CTCAE v5.0 для неoadъювантной схемы ХТ, которая возникает после 1 дня 1 курса.
2. Качество жизни пациентов, получающих неoadъювантную ХТ по опроснику FACT-NВ.
3. МСКТ-контроль опухолевого процесса до и после неoadъювантной ХТ, промежуточная оценка критериев RECIST version 1.1 (2009).
4. Данные СА19-9 на неoadъювантную ХТ в течение каждого курса.
5. Углубленный морфологический анализ удаленного органо-комплекса, степень патоморфоза по Г.А. Лавниковой (1979)/Кельнской классификации регрессии опухоли.
6. Частота резекций R0 в исследуемых группах.
7. Частота и характер послеоперационных осложнений в исследуемых группах по классификации Clavien-Dindo.
8. Частота послеоперационной летальности в исследуемых группах.
9. Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах по данным МСКТ или СА19-9.
10. Общая выживаемость в исследуемых группах по данным ракового регистра.
11. Качество жизни пациентов в исследуемых группах, получающих радикальное лечение по опроснику EORTC QLQ-C30.

План управления данными

План управления данными представлен в виде карты (табл. 1).



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

таблица 1

gemcitabine/nab-paclitaxel

показатели	скрининг ¹	дн 0	курс 1			курс 2			курс 3 ³			размера опухоли	опер ¹⁰	контроль (+/-4нед) ⁴
			дн1	дн 8	дн 15	дн1	дн 8	дн 15	дн1	дн 8	дн 15			
подписание формы информированного согласия	x													
отбор наблюдений по критериям включения/исключения	x	x												
врачебный осмотр#: общее состояние, вес ² , рост, площадь поверхности тела	x [^]		x			x			x				x	x
рандомизация		x												
история, медицинские показания и оценка неблагоприятных событий	x		x			x			x				x	
эндоУЗИ ⁷	x													
установка билиарного стента ⁸	x													
размещение порта ⁹	x													
биопсия	x													
ОАК с формулой и тромбоцитами	x%		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	
биохимия крови: Na, K, CL, глюкоза, мочевины, креатинин, Ca, общ. белок, альбумин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общ. билирубин. Mg, ЛДГ, P	x%		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	
коагулограмма: МНО, ПТВ, ЧТВ ⁵	x%												x	
уровень анти Ха ⁶	x%												x	
Ca 19-9 и CEA	x%		x			x			x				x	
МСКТ (грудной клетки/брюшной полости/таза) и измерение опухоли	x											x ⁷		x
анализ мочи	x													
размещение золотого стандарта через эндоУЗИ ⁷		x												
опросник FACT-HB	x		x			x			x					
тест на беременность	x [^]													
gemcitabine/nab-paclitaxel			x	x	x	x	x	x	x	x	x			
ЭКГ	x													

код исследования: NTODPC1A

дата утверждения: 30.05.2020



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

Примечания:

- ¹ - скрининговые тесты будут проведены в течение 28 дней после рандомизации.
- ² - величина должна быть задокументирована один раз при скрининге
- ³ - только те пациенты, у которых отсутствуют критерии исключения будут допущены к хирургическому вмешательству
- ⁴ - наблюдение после операции 2 раза в первые 6 месяцев, затем 2 раза в течение последующего года, но это на усмотрение лечащего врача; дополнительная визуализация и онкомаркеры на усмотрение онколога.
- ⁵ - пациенты, которые принимают варфарин - контроль МНО каждый цикл или в соответствии с рекомендациями лечащего врача.
- ⁶ - если пациент получает низкомолекулярные гепарины, уровень анти-Ха должен быть проверен по крайней мере 1 раз во время ХТ; дополнительные исследования по усмотрению лечащего врача.
- ⁷ - размер опухоли на МСКТ после 3 курса ХТ. МСКТ выполняют за неделю до поступления в ООД. В ООД консилиум с решением вопроса об операции.
- ⁸ - если у пациента обструкция желчевыводящих путей необходимо стентировать.
- ⁹ - если пациент рандомизирован на гемцитабин/наб-паклитаксел, установка порта по усмотрению лечащего врача.
- ¹⁰ - операция будет проведена в течение 4-6 недель после завершения ХТ.
- # - визит к онкологу во время ХТ будет проходить в 1-й день каждого курса.
- % - тесты должны быть завершены в течение 14 дней после рандомизации.
- ^ - завершено в течение 7 дней после рандомизации.
- > - должно быть завершено на амбулаторном этапе.



Неoadъювантная химиотерапия

Неoadъювантную ХТ пациенты будут получать в стационаре на базе отделения химиотерапии №1 или дневного стационара ГБУЗ ООД.

Схема режима химиотерапии

paб-Паклитаксел 125 мг/м² в/в капельно 30 мин + гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла, 3 курса.

Гемцитабин

Премедикация гемцитабина

Противорвотную терапию планируем назначать по усмотрению врача. Будем применять комбинацию антагониста 5-НТЗ (гранисетрон) и дексаметазона. При отсроченной тошноте в арсенале комбинация дексаметазона 4 мг и ондансетрона 8 мг 2 раза в день перорально в течение 3 дней и прохлорперазина 10 мг перорально 4 раза в день по мере необходимости. Дозировка и способ введения будут определены лечащим врачом на основе данного клинического сценария.

Токсичность и изменение дозы гемцитабина

Изменения дозы гемцитабина представлены в таблице 2.

В этом исследовании будем использовать CTCAE NCI CTCAE v 5.0 для отчетности о токсичности и серьезных побочных явлениях.

Токсичность:

- Гематологическая. В исследованиях при раке ПЖ миелосупрессия является дозоограничивающей токсичностью гемцитабина; <1 % пациентов прекратили терапию из-за анемии, либо лейкопении, либо тромбоцитопении. Переливание эритроцитов потребовалось 19 % пациентов. Частота сепсиса составила менее 1 %. Петехии или кровоизлияния установлены в 16 % наблюдений; менее 1% пациентов нуждались в переливании тромбоцитов. Пациенты должны находиться под наблюдением по миелосупрессии во время терапии гемцитабином и дозировку модифицируют или приостанавливают в зависимости от степени гематологической токсичности.



- Желудочно-кишечного тракта. Обычно сообщают о тошноте и рвоте (69 %), как правило, легкой или средней степени тяжести. Сильную тошноту и рвоту (3-4 класс по ВОЗ) диагностируют у <15 % пациентов. Диарею отмечают у 19 %, стоматит - у 11 % пациентов.
- Печень. В клинических исследованиях гемцитабин был связан с проходящим повышением уровня одной или обеих сывороточных трансаминаз примерно у 70 % пациентов. Не было доказательств увеличения печеночной токсичности ни при продолжительном воздействии гемцитабина, ни при большой кумулятивной дозе. Тяжелая гепатотоксичность, включая печеночную недостаточность и смерть, отмечена крайне редко. Повышенные трансаминазы редко имеют клиническое значение.
- Почки. В клинических исследованиях обычно сообщали о легкой протеинурии и гематурии. Гемолитический уремический синдром (ГУС) регистрировали редко (0,25 %). Почечная недостаточность может быть необратимой даже при прекращении терапии и может потребовать диализа.
- Лихорадка. Встречается в 41 % наблюдений. В 16 % лихорадка связана с инфекцией. Гемцитабин может вызывать лихорадку и при отсутствии инфекции. Лихорадка часто ассоциируется с другими симптомами гриппа и обычно протекает легко и клинически управляемой.
- Сыпь. Встречается у 30 % пациентов. Сыпь обычно представляла собой макулярное или мелкозернистое макулопапулярное зудящее высыпание легкой и средней степени тяжести с вовлечением туловища и конечностей. Зуд отмечается у 13 % пациентов.
- Легкие. В клинических исследованиях сообщали о одышке не связанной с основным заболеванием. Одышку иногда сопровождал бронхоспазм. Есть сообщения о легочной токсичности при применении гемцитабина. Этиология этих проявлений неизвестна. Если такие проявления развиваются, гемцитабин следует прекратить, и пациент на этой стадии будет снят с исследования.
- Отек. Диагностируют редко (13 %). Чаще отмечают периферический отек - 20 %, реже генерализованный - <1 %. Менее 1 % пациентов прекратили прием препарата из-за отеков.



- Гриппоподобные симптомы. «Синдром гриппа» был зарегистрирован у 19 % пациентов. Обычно сообщали об отдельных симптомах лихорадки, астении, анорексии, головной боли, кашле, ознобе и миалгии. Лихорадку и астению часто отмечали, как изолированные симптомы. Бессонница, ринит, потливость и недомогание отмечали нечасто. Менее 1 % пациентов прекратили прием препарата из-за гриппоподобных симптомов.
- Инфекция. Зарегистрирована у 16 % пациентов. Сепсис выявлен редко.
- Алопеция. Потеря волос, обычно минимальная, отмечена у 15 % пациентов.
- Нейротоксичность. Частота легких парестезий составила 10 %, тяжелых - менее 1 %

наб-Паклитаксел

Токсичность для наб-паклитаксела (Абраксан™)

Модификации дозы наб-паклитаксела представлены в таблице 2.

В этом исследовании будем использовать CTCAE NCI CTCAE v 5.0 для отчетности о токсичности и серьезных побочных явлениях.

Токсичность:

- Миелосупрессия. Преимущественно нейтропения. Сообщали о нейтропении 4 степени, которая обычно разрешалась менее чем через 7 дней и не требовала поддержки колониестимулирующих факторов.
- Сообщали о периферической нейропатии, преимущественно сенсорной - 3 степени периферической нейропатии; обычно изменяется до 1-2 степени в течение 21 дня после прекращения приема ABI-007. После разрешения периферической нейропатии до приемлемого уровня клиницисты рекомендуют возобновить дозировку ABI-007 на более низком уровне дозы.
- Тошнота и рвота. Тошноту и рвоту наблюдают, как правило, 1-2 степени. Применяют стандартные противорвотные схемы.
- Миалгии и артралгии. Сообщали о миалгиях и артралгиях, которые обычно были 1-2 степени; они реагировали на стандартные ацетаминофенсодержащие препараты.



- Мукозит. Мукозит обычно отмечали 1-2 степени. Не является противопоказанием к ограничению дозы.
- Алопеция. Алопецию отмечали у большинства пациентов, была аналогична той, что наблюдается при применении таксола.
- Сепсис.
- Легочный интерстициальный пневмонит.

Изменение дозы химиотерапии

наб-Паклитаксел (Абраксан™) и гемцитабин

Дозы будут снижены при гематологической и других токсичностях. Коррекция дозы будет произведена в соответствии с системой, показывающей наибольшую степень токсичности. Токсичность будет оценена с использованием NCI CTCAE версии 5.0.

Предполагаем два уровня модификации дозы в соответствии с приведенными ниже критериями. Если токсичность, требующая модификации дозы, возникает после второго снижения дозы любого исследуемого препарата, дальнейшее лечение будет прекращено.

таблица 2

Модификация

уровень дозы ^{a)}	nab-paclitaxel (mg/m ²) ^{b)}	Gemcitabine (mg/m ²) ^{b)}
исследуемая доза	125	1000
-1	100	800
-2	75	600

Примечания:

a) - допускается максимум 2 снижения уровня дозы;

b) - снижение дозы может быть или не быть сопутствующим; см. табл. 1 и табл. 2 для получения конкретных рекомендаций относительно модификации дозы на 1-й день каждого курса для гематологической и другой токсичности соответственно; см. табл. 3 и табл. 4 для получения конкретных рекомендаций относительно изменения дозы в течение курса для гематологической и другой токсичности соответственно.

Пациенты, испытывающие токсичность исследуемого препарата, требующую задержки запланированного приема наб-паклитаксела или гемцитабина в течение ≥ 21 дня, будут исключены из этого исследования (исключение составит - периферическая невропатия). При необходимости снижения дозы повторная



эскалация (наращивание) дозы не допускается в течение всего периода исследуемого лечения (за исключением случаев, указанных в табл. 5, а именно: на 15 день допускается повторная эскалация с поддержкой гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF) после предыдущего снижения дозы на 8 день того же курса).

Модификации дозы на 1 день. В случае необходимости изменения дозы в начале курса из-за неблагоприятных событий или гематологической токсичности дозы наб-паклитаксела и гемцитабина могут быть скорректированы, как описано в табл. 3 и табл. 4, представлено ниже:

Таблица 3

Изменения дозы на 1-й день каждого курса (гематологическая токсичность)

количество дней лечения и токсичность			
нейтрофилы		тромбоциты	синхронизация
$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$	и	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	лечить в запланированное время
$< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	или	$< 100 \times 10^9/\text{л}$	задержка на 1 нед. до выздоровления

Таблица 4

Изменения дозы на 1-й день каждого курса
(негематологическая токсичность)

негематологическая токсичность и/или удержание дозы с предыдущего курса	
токсичность/удерживаемая доза	гемцитабин+наб-паклитаксел доза этого цикла
токсичность 0-2 степени	то же, что и на 1-й день предыдущего цикла (за исключением кожной токсичности 2-й степени, когда дозы гемцитабина и наб-паклитаксела должны быть снижены до следующего более низкого уровня дозы; см. коррекция дозы в течение курса лечения)
токсичность 3 степени ^{а)}	уменьшить гемцитабин и наб-паклитаксел до следующего более низкого уровня дозы
токсичность 4 степени ^{б)}	лечение вне протокола
доза, полученная в 2 предыдущих последовательных курсах	уменьшить гемцитабин до следующего более низкого уровня дозы и продолжать на протяжении всего оставшегося периода лечения

Примечания:

^{а)} - если токсичность влияет только на невропатию, то следует уменьшить только наб-паклитаксел;

^{б)} - тромбоз легочной артерии (токсичность 4 степени в таблицах СТАЕ), если она легкая или симптоматическая, будет освобождена от этого требования.



Коррекция дозы в течение курса лечения

В том случае, если лечение пациентов должно быть отложено (в течение курса лечения) из-за токсичности, эти дозы, удерживаемые в течение курса, не будут выполнены. Изменения дозы в связи с гематологической токсичностью (как показано ниже в виде показателей крови и токсичности) в течение курса лечения должны быть скорректированы в соответствии с таблицей 5.



Изменения дозы для гематологической токсичности в течение курса

дн 8 анализ крови	дн 8 наб-паклитаксел	дн 8 гемцитабин	дн 15 анализ крови	дн 15 наб-паклитаксел	дн 15 гемцитабин	любой дн наб-паклитаксел	любой дн гемцитабин
Н >1000 и Тр ≥75,000	100%	100%	Н >1000 и Тр ≥75,000	100%	100%		
			Н 500-1000 или Тр 50,000- 74,999	полная доза (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a	полная доза (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a		
			Н <500 или Тр <50,000	удерживать + G-CSF ^a	удерживать + G-CSF ^a		
Н 500-1000 ^b или Тр 50,000- 74,999	уменьшить дозу на 1 уровень (лечить в запланированное время)	уменьшить дозу на 1 уровень (лечить в запланированное время)	Н >1000 и Тр ≥75,000	возврат к предыдущему уровню дозы (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a	возврат к предыдущему уровню дозы (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a		
			Н 500-1000 или Тр 50,000- 74,999	та же доза (как и на 8-й день, лечить в запланированное время) + G-CSF ^a	та же доза (как и на 8-й день, лечить в запланированное время) + G-CSF ^a		
			Н <500 или Тр <50,000	удерживать + G- CSF ^a	удерживать + G-CSF ^a		
Н <500 ^a или Тр <50,000	удерживать	удерживать	Н >1000 и Тр ≥75,000	уменьшить дозу 8- го дня на 1 уровень (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a	уменьшить дозу 8-го дня на 1 уровень (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a		
			Н 500-1000 или Тр 50,000- 74,999	уменьшить дозу 8- го дня на 1 уровень (лечить в запланированное время) + G-CSF ^a	уменьшить дозу 8-го дня на 1 уровень (лечить в запланированное		



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

			Н <500 или Тр <50,000	удерживать + G-CSF ^a	время) + G-CSF ^a удерживать + G-CSF ^a		
фебрильная нейтропения (степень 3-4) ^c						удерживать; после возобновления приема снизить уровень до следующего более низкого уровня и не допускать повторной эскалации на протяжении всего курса лечения	удерживать; после возобновления приема уменьшить дозу до следующего более низкого уровня и не допускать повторной эскалации в течение оставшейся части лечения
рецидивирующая фебрильная нейтропения (степень 3-4) ^b						уменьшите до следующего более низкого уровня дозы и не повышать повторно на протяжении всего курса лечения	уменьшить 2 уровня дозы (до 600 мг/м ²) и не повышать повторно на протяжении всего курса лечения

Сокращения: Н - абсолютное количество нейтрофилов; Тр - тромбоциты, G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Примечания:

- G-CSF является необязательным, если спуск влияет только на тромбоциты.
- Если у пациентов не наблюдается исчезновения нейтропении в течение 21 дня, несмотря на непрерывное лечение G-CSF, исследование прекратить.
- Пациенты с лихорадкой (независимо от количества нейтрофилов) должны прекратить химиотерапию. Необходимо провести полное диагностическое обследование на сепсис.

код исследования: NTODPC1A

дата утверждения: 30.05.2020



Изменения дозы могут также быть сделаны для негематологической токсичности в течение курса, как указано в табл. 6.

Таблица 6

Модификации доз для негематологической токсичности в течение курса

степень по CTCAE	процент дозы наб-паклитаксела+гемцитабина в дн 1
0-2 (3-я степень тошноты/рвоты и алопеции)	100 % ^a
3 (кроме тошноты/рвоты и алопеции)	удерживать один или оба препарата до уменьшения токсичности (степень ≤ 1), затем возобновите лечение на следующем более низком уровне дозы
4	удерживать

Периферическая невропатия

Лечение наб-паклитакселом следует прекратить у пациентов с периферической невропатией ≥ 3 степени. Прием гемцитабина можно продолжать в течение этого периода. Лечение наб-паклитакселом может быть возобновлено при следующем более низком уровне дозы в последующих курсах после того, как периферическая невропатия улучшится до ≤ 1 степени. Пациенты, с периферической невропатией, которая требует задержки запланированного приема наб-паклитаксела сроком ≥ 21 дня будут исключены из исследования.

Кожная токсичность

Пациентам, с кожной токсичностью 2-3 степени, следует снизить дозу обоих препаратов до следующего более низкого уровня дозы. Если пациент продолжает испытывать эти реакции, несмотря на снижение дозы, лечение следует прекратить. Пациентам, с кожной токсичностью 4 степени, лечение следует прекратить.

Желудочно-кишечная токсичность

Если возникает мукозит 3 степени или диарея, исследуемый препарат следует удерживать до снижения степени токсичности ≤ 1 , а затем повторно вводить при следующем более низком уровне дозы обоих препаратов. Пациентам, с мукозитом или диареей 4 степени, лечение следует прекратить.



Тромбоэмболия легочной артерии

Бессимптомную или клинически легкую легочную эмболию можно лечить низкомолекулярным гепарином без прерывания ХТ. Умеренная или тяжелая тромбоэмболия легочной артерии потребует прекращения лечения.

Интерстициальный пневмонит

Вовремя исследовании пациентов необходимо контролировать на наличие признаков и симптомов пневмонита (то есть эпизоды преходящей или повторной одышки с непродуктивным стойким кашлем или лихорадкой). При диагностике интерстициального пневмонита введение исследуемого препарата следует навсегда прекратить. Лечение включает введение кортикостероидов (при исключении инфекционного процесса), вентиляцию и кислородную поддержку.

Введение колониестимулирующего фактора

Колониестимулирующие факторы могут быть назначены в соответствии с клиническими рекомендациями лечения нейтропенической лихорадки или инфекций, связанных с нейтропенией, а также для профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с нейтрофилами < 500 клеток/мкл (согласно табл. 5). Пациентов, со стойкой нейтропенией в течение 21 дня, на фоне непрерывного лечения G-CSF, исключают из исследования.

Профилактика сепсиса

В связи с частым развитием нейтропенического сепсиса при первом появлении лихорадки $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (независимо от количества нейтрофилов) следует начать введение ципрофлоксацина (500 мг перорально, 2 раза в день), пациентам с аллергией на фторхинолоны - амоксициллина/клавуланата (Аугментин®, 500 мг перорально, 2-3 раза в день). Пациенты должны быть проинструктированы, когда и как принимать ципрофлоксацин (или альтернативный антибиотик) в домашних условиях. Пациенты также должны немедленно связаться со своим врачом для получения указаний о том, куда идти для анализа крови на сепсис. В зависимости от



клинической картины может потребоваться госпитализация или обследование в отделении неотложной помощи.

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности крайне редкая на наб-паклитаксел и гемцитабин. Если вдруг появятся незначительные симптомы, такие как покраснение, кожные реакции, одышка, гипотензия или тахикардия, то необходимо временно прекратить инфузию. Тяжелые реакции, такие как гипотензия, требующая лечения, одышка, требующая бронходилататоров, ангионевротический отек или генерализованная крапивница, требуют немедленного прекращения приема исследуемого препарата и проведения агрессивной симптоматической терапии. Пациенты, у которых развивается тяжелая реакция гиперчувствительности, не должны подвергаться повторному введению исследуемых препаратов.

Поддерживающая терапия

- Разрешены все стандартные средства ухода: противорвотные, антидиарейные, антибиотики.
- Использование поддерживающих факторов роста в качестве первичной профилактики нейтропении не запрещено. Нейтрофилов <1500 в 1 день любого курса потребует использования фактора роста для всех оставшихся курсов, если не указано иное. Выбор фактора роста остается за исследователем.
- Запрещается использование средств, стимулирующих эритропоэз. Однако возможно лечить анемию с $Hgb < 80$ г/л путем переливания эритроцитов по усмотрению исследователя.
- Из-за риска развития сепсиса на фоне приема гемцитабина и наб-паклитаксела, особенно у тех пациентов, у которых установлен билиарный стент, последние должны быть проинструктированы о начале приема 500 мг ципрофлоксацина перорально (или амоксициллина/клавуланата 875 мг) при температуре $> 38,3^{\circ}\text{C}$. Затем пациенты должны позвонить своему лечащему врачу и пройти обследование при появлении клинических показаний.



- Следует избегать приема сопутствующих лекарств, за исключением анальгетиков (от боли можно давать только ацетаминофен или наркотики), средств лечения сопутствующих хронических заболеваний или средств, необходимых для лечения опасных для жизни медицинских проблем.
- Во время исследования не разрешается проводить дополнительную ХТ, иммунотерапию или другую противоопухолевую терапию.

Радикальные операции

Радикальные операции планируем выполнять на 4-6 недели после завершения 3 курса неoadъювантной ХТ. При правосторонней локализации опухоли (головка, крючковидный отросток ПЖ, перешеек ПЖ) будем выполнять расширенно-комбинированную гастропанкреатодуоденальную резекцию (ГПДР) при левосторонней локализации опухоли (тело, хвост ПЖ) - левостороннюю расширенно-комбинированную гемипанкреатэктомию.

Методика расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции

Под расширенной ГПДР подразумеваем объем операции, определенный в 1999 году в Padova консенсусом известных европейских специалистов в области хирургии рака ПЖ [33].

Расширенная ГПДР предполагает удаление единым комплексом головки и тела ПЖ, антрального отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадцатиперстной кишки (ДПК), желчного пузыря, дистальной части общего печеночного протока и всего общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят прилежащие к удаляемым органам соединительная ткань, лимфатические сосуды и узлы, нервные сплетения, фасциально-клетчаточные футляры всех крупных сосудов в области операции. При подозрении на опухолевую инвазию ВВВ, воротной вены (ВВ) последние резецируем.

Верхней границей операции является условная линия, проведенная горизонтально через аортальное отверстие в диафрагме, нижняя граница соответствует уровню бифуркации аорты. Правая граница соответствует вертикальной линии, условно проведенной через ворота правой почки. Левая



граница соответствует вертикальной линии, условно проведенной параллельно аорте, отступя от левого ее края влево на 2 см.

В пределах указанных границ осуществляем скелетизацию брюшной аорты, чревного ствола (ЧС), общей печеночной, собственной печеночной, селезеночной, правой почечной, левой почечной, верхней брыжеечной артерий, нижней полой, правой яичковой (или яичниковой), правой почечной, левой почечной, верхней брыжеечной, нижней брыжеечной, селезеночной, воротной вен, а также общего печеночного и общего желчного протоков.

Диссекцию фасциально-клетчаточных футляров указанных сосудов выполняем «острым путем» в сторону удаляемых органов. При этом верхнюю брыжеечную артерию (ВБА) скелетируем от уровня 2-3-й тощекишечных артерий.

В значительной степени онкологическую адекватность операции отражают удаленные лимфоузлы как регионарного, так и юкстарегинарного лимфоколлекторов.

Техника и этапы расширенной ГПДР

I этап начинаем с отделения правой половины большого сальника от поперечной ободочной кишки. Затем рассекаем задний листок париетальной брюшины по латеральному краю восходящего отдела ободочной кишки от нижнего края печени через середину правой почки до основания брыжейки поперечной ободочной кишки (вместе с фасцией Герота). Низводим печеночный изгиб ободочной кишки вниз и медиально. Выполняем диссекцию забрюшинной клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами, нервами справа налево в пределах вышеуказанных границ операции с обнажением медиальной части правой почки, мочеточника, правых почечных сосудов, нижней полой вены, правой яичковой (яичниковой) вены, аорты, нижней брыжеечной артерии, устья левых почечных сосудов. Этап завершаем выделением начальной части ВБА с отсепаровкой мобилизованной клетчатки кпереди, к удаляемому комплексу.

На II этапе выполняем проекционный доступ в корне брыжейки тонкой кишки к ВБВ и ВБА, последние берем на держалки. Затем скелетируем указанные сосуды (с удалением фасциально-клетчаточных футляров) от уровня устьей 2-3 тощекишечных



артерий в краниальном направлении. На этапе обсуждаемой диссекции, по мере продвижения к нижнему краю ПЖ, последовательно перевязываем и пересекаем 2-ую, 1-ую тощекишечные артерии, среднюю ободочнокишечную артерию, желудочно-ободочнокишечный венозный ствол. Выделяем и пересекаем начальный отдел тощей кишки ниже связки Трейца. Рассекаем связку Трейца и прилежащие участки брюшины, мобилизуем третью и четвертую порции ДПК с участком начального отдела тощей кишки. Рассекаем задний листок брюшины от связки Трейца до границы тело-хвост ПЖ, перевязываем и пересекаем нижнюю брыжеечную вену (если планировали резекцию мезентерико-портального венозного сегмента (МПВС)). Все парааортальные мягкие ткани выделяем кверху до уровня левой почечной вены.

III этап начинаем с мобилизации желчного пузыря от дна до устья пузырного протока. На этом уровне рассекаем мягкие ткани и лимфатические сосуды справа от общего печеночного протока. Диссекцию продолжаем от нижней границы печени, скелетируя правую, левую, собственную печеночные артерии вплоть до общей печеночной артерии. Пересекаем общий печеночный проток сразу ниже конfluence правого и левого печеночных протоков. Скелетируем по всей окружности ВВ, включая в диссекцию лимфатические узлы позади нее от нижнего края печени до верхнего края ПЖ. Таким образом, часть препарата, спускаемая от ворот печени к ПЖ, включает желчный пузырь, дистальную часть общего печеночного и общий желчный проток, лимфатические сосуды и мягкие ткани ворот печени. В воротах печени оставляем скелетированные печеночные артерии, ВВ, правый и левый печеночные протоки, проксимальную треть общего печеночного протока. Затем рассекаем брюшину над общей печеночной артерией до ЧС. Последовательно перевязываем и пересекаем правую желудочную и желудочно-двенадцатиперстную артерии. Пересекаем по нижней селезеночной линии. В препарат забираем правую половину большого сальника и малый сальник (предварительно перевязываем и пересекаем нисходящую ветвь левой желудочной артерии). Скелетируем общую печеночную артерию, достигая селезеночной и левой желудочной артерий.

На IV этапе пересекаем ПЖ на границе тела и хвоста. Если планировали резекцию МПВС, то на этом уровне перевязываем и пересекаем селезеночную вену. В препарат удаляем адвентицию правой полуокружности ВБА с сохранением



адвентиции левой полуокружности ВБА, медиального пучка чревного сплетения. Завершаем скелетирование брюшной аорты от ножек диафрагмы до устья нижней брыжеечной артерии, скелетирование нижней полой и левой почечной вен, ЧС. В результате препарат «повисает» на ВВ. Выполняем диссекцию фасциально-клетчаточного футляра ВБВ. Удаляем препарат. Если при инвазии опухоли в стенку вены планируем резекцию МПВС, то выполняем следующее: пережимаем ВВ над ПЖ, ВБВ под ПЖ, между зажимами иссекаем панкреатический сегмент ВВ и удаляем препарат.

V этап расширенной ГПДР, реконструктивный. При резекции МПВС, реконструкцию начинаем с восстановления непрерывности веной магистрали. В последующем восстанавливаем дигестивный тракт.

Восстановление дигестивного тракта

При восстановлении непрерывности дигестивного тракта будем применять вариант формирования панкреатоюноанастомоза (ПЕА) и гепатикоеюноанастомоза (ГЕА) на разных петлях тощей кишки. Для этого петлю тощей кишки проводим в «окне» мезоколон, формируем позадиободочно ПЕА атравматической нитью PDS 3/0. Вторую петлю тощей кишки располагаем впереди поперечной ободочной кишки, выполняем ГЕА «конец в бок» атравматической нитью PDS 3/0. Приводящую петлю к ГЕА тощей кишки разобщаем линейным степлером. Отступив 20-40 см от ГЕА, накладываем анастомоз между второй петлей тощей кишки и дистальным сегментом первой петли тощей кишки. Этот анастомоз располагаем ниже брыжейки поперечной ободочной кишки. Затем впередиободочно (на 40-60 см от тоще-тощекишечного анастомоза) накладываем гастроюноанастомоз, между приводящей и отводящей петлями тощей кишки выполняем межкишечный анастомоз. Приводящую петлю тощей кишки, между вторым межкишечным анастомозом и гастроюноанастомоз разобщаем линейным степлером.

Формирование панкреатоюноанастомоза

Для данного исследования мы выбрали панкреатодигестивный анастомоз, при котором раневая поверхность ПЖ погружена в просвет кишечной трубки -



инвагинационный ПЕА П-образными сквозными швами. При выборе варианта ПЕА мы руководствовались следующим: анастомоз должен быть простым в исполнении, должно быть минимальное количество проколов ткани ПЖ и в ткани железы должно находиться минимум шовного материала.

Помещаем в просвет панкреатического протока дренаж, фиксируем П-образным швом атравматической нитью PDS 5/0. Стомический участок тощей кишки растягиваем по длине. На противобрыжечном крае стомического участка тощей кишки делаем энтеротомию, длина которой соответствует диаметру длинной оси среза культы ПЖ. Спереди от энтеротомии отступя 1,0-1,5 см от края выполняем вкол, проводим первую атравматическую нить в подслизистом слое стенки тощей кишки и выполняем выкол не доходя 2-3 мм до края энтеротомии. Далее атравматической нитью отступя 1,0-1,5 см от края среза культы ПЖ прокалываем насквозь культю ПЖ спереди назад перпендикулярно ее передней поверхности. Затем атравматической нитью сзади от энтеротомии отступя 1,0-1,5 см от края выполняем вкол, проводим атравматическую нить в подслизистом слое стенки тощей кишки параллельно энтеротомии и выполняем выкол в 1,0-1,5 см от края энтеротомии. Далее атравматической нитью отступя 1,0-1,5 см от края среза культы ПЖ прокалываем насквозь культю ПЖ сзади наперед перпендикулярно ее задней поверхности. В продолжение данной атравматической нитью спереди от энтеротомии отступя 2-3 мм см от края выполняем вкол, проводим атравматическую нить в подслизистом слое стенки тощей кишки и выполняем выкол в 1,0-1,5 см до края энтеротомии. Первый П-образный транспанкреальный сквозной шов формируемого анастомоза завершен. Затем в такой же последовательности формируем еще два аналогичных П-образных шва. После того как все швы были выполнены их одновременно дозированно натягиваем. В результате культя ПЖ беспрепятственно «автоматически» погружается в просвет тощей кишки. В 2 см дистальнее нижнего угла энтеротомии, через прокол стенки тощей кишки, выводим панкреатический дренаж в брюшную полость. П-образные транспанкреальные сквозные швы последовательно завязываем, ПЕА завершен. Через передне-боковую стенку живота справа выводим наружу панкреатический дренаж в виде панкреатикостомы.



Методика левосторонней расширенно-комбинированной гемипанкреатэктомии

Левосторонняя расширенно-комбинированная гемипанкреатэктомия в варианте 70 % резекции предполагает удаление единым комплексом тела и хвоста ПЖ, селезенки. В удаляемый комплекс входят прилежащие к удаляемым органам соединительная ткань, лимфатические сосуды и узлы (группы № 7, 8, 9, 10, 11), нервные сплетения, селезеночная артерия и вена, фасциально-клетчаточные футляры ретропанкреального сегмента ВБВ, начального участка ВВ. При вовлечении в опухоль окружающих органов (желудок, надпочечник, почка, диафрагма, ободочная кишка, магистральные сосуды живота) последние мобилизуем в соответствии с этапами операции и подвергаем резекции или удалению. При резекции сосудистой магистрали непрерывность последней восстанавливаем. При 95 % левосторонней резекции ПЖ последнюю пересекаем по панкреатодуоденальной борозде слева от верхней передней панкреатодуоденальной артерии. В препарат дополнительно уходит большая часть головки ПЖ и крючковидный отросток головки ПЖ.

Техника выполнения левосторонней гемипанкреатэктомии

На всем протяжении отделяем большой сальника от поперечной ободочной кишки, порционно пересекаем желудочно-селезеночную связку. Низводим селезеночный изгиб ободочной кишки. Выделяем инфрапанкреальный сегмент ВБВ. Выполняем тоннель между ВБВ и перешейком ПЖ. По перешейку пересекаем ПЖ. В препарат забираем фасциально-клетчаточные футляры ретропанкреального сегмента ВБВ, начального участка ВВ. В устье перевязываем селезеночную артерию и в основании селезеночную вену. Мобилизуем ПЖ справа налево, в препарат забираем лимфатические сосуды и узлы вокруг устья общей печеночной артерии, вдоль селезеночных сосудов, вокруг устья левой желудочной артерии, чревного ствола. Пересекаем диафрагмально-селезеночную связку, удаляем препарат.

Патологоанатомическое изучение удаленного препарата

Важнейшей частью исследования является патологоанатомическое изучение удаленных при радикальных операциях препаратов. Методологическими



особенностями морфологического этапа является следующее. Вырезку материала осуществляют совместно хирург и патологоанатом из нефиксированного в растворе формалина препарата. Маркировку лимфатических узлов выполняем согласно японской классификации (Japanese Pancreatic Society, 1986) по 18 группам. Все гистологические препараты будут консультированы патоморфологами областного онкологического диспансера, имеющими большой собственный опыт практической работы в области патоморфологии ПЖ.

Углубленное патологоанатомическое исследование удаленного препарата будем осуществлять по строго определенному протоколу:

1. Подробное макроскопическое описание с указанием локализации опухоли; максимального размера опухоли (в см); макроскопически определяемой инвазии передней капсулы ПЖ, ДПК; инвазии в парапанкреальную клетчатку с указанием области макроскопически определяемого роста; инвазии в магистральные сосуды живота (ВБВ, ВВ, ЧС, общую печеночную артерию, ВБА); наличия опухолевого тромба в просвете магистральных сосудов живота.
2. Протокол подразумевает более тщательное микроскопическое исследование удаленного препарата. Определение микроскопической формы опухоли, степени дифференцировки, микроскопическое подтверждение инвазии капсулы ПЖ, краев резекции ПЖ (категория R0); инвазии ДПК и холедоха; внеорганный ретроперитонеальной инвазии; микроскопическое выявление инвазии крупных сосудов с указанием глубины инвазии. Наличие метастазов в парапанкреальной клетчатки, стенке МПВС, мультицентрического роста. Микроскопическое исследование лимфоузлов с указанием группы и количества. Указание степени патоморфоза.

Адьювантная химиотерапия

Через 4-6 недель после операции будем планировать ХТ (гемцитабин 1000 мг/м² в/в, капельно, 30 минут в 1-й, 8-й, 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м² внутрь ежедневно 21 день 28-дневного цикла (3 цикла, общее количество курсов periоперационной химиотерапии 6). Противопоказанием к проведению ХТ являются тяжелое состояние пациента, любое медицинское состояние, которое может быть



усугублено ХТ и наличие послеоперационных осложнений. Если адъювантная ХТ по вышеперечисленным причинам не будет начата в первые 3 месяца после радикальной операции, то в последующем проведение ХТ нецелесообразно.

Методика ведения адъювантной ХТ гемцитабин + капецитабин будет соблюдена согласно завершеного протокола NCT02767752 on ClinicalTrials.gov.

План статистического анализа

Общие положения

При статистической обработке данных для каждой выборки будет проверена гипотеза о нормальности распределения. Планируем применять тесты Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и Лиллиефорса. При количестве наблюдений в выборке, менее 30, или в случае ненормального распределения, данные будут представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25 и 75 перцентилями). При нормальном распределении в выборке данные будут представлены в средних величинах со средней квадратической ошибкой либо в виде средней величины с 95% доверительным интервалом. Процентное выражение частот будет представлено при количестве наблюдений в выборке, меньшей 100, с ошибкой процента.

Определение значимости различий, полученных данных (p) в сравниваемых выборках при ненормальном распределении будет выполнено по критерию Манна-Уитни (U), для связанных выборок - по критерию Вилкоксона (W). Для сравнения показателей в выборках с нормальным распределением будет применен критерий Стьюдента (t). Для качественных показателей значимость различий будет определена с помощью точного метода Фишера для четырехпольной таблицы.

Отдаленная выживаемость будет определена методом актуариальных расчетов по Cutler-Ederer. Расчеты актуариальной медианы выживаемости будут выполнены по методике Actuarial Approximation of the PL-Estimate.

Статистическая обработка результатов планируется с помощью пакета программ Statistica 9.1. for Windows.

Частные

1. Определение первичных конечных точек:



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» Г. ИРКУТСКА

- Эффективность: морфологический полный ответ и резекция R0. Безопасность: токсичность 4-й степени.
2. Определение вторичных конечных точек:
- Профиль безопасности и токсичности будем оценивать по количеству 3-4 степеней токсичности в соответствии с NCI CTAE, v5.0 для неоадьювантной схемы ХТ, которая возникает после 1 дня 1 курса.
 - Качество жизни пациентов, получающих неоадьювантную ХТ, будем оценивать по опроснику FACT-HV.
 - Контроль динамики размеров опухоли будем оценивать с помощью МСКТ выполненной до и после неоадьювантной ХТ, промежуточная оценка критериев RECIST version 1.1 (2009).
 - Исследование СА19-9 на фоне проводимой неоадьювантной ХТ будем проводить в течение каждого курса.
 - Углубленный морфологический анализ удаленного органа-комплекса, степень патоморфоза будем оценивать по Г.А. Лавниковой (1979)/Кельнской классификации регрессии опухоли.
 - Частоту резекций R0 будем определять на основании анализа мазков-отпечатков с ложа удаленного органа-комплекса и углубленного морфологического анализа удаленного органа-комплекса.
 - Частота и характер послеоперационных осложнений в исследуемых группах будем изучать с учетом классификации Clavien-Dindo.
 - Будет изучена частота послеоперационной летальности в исследуемых группах.
 - Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах будет рассчитана с учетом данных МСКТ или СА19-9.
 - Общая выживаемость в исследуемых группах будет рассчитана с учетом данных ракового регистра.
 - Качество жизни пациентов в исследуемых группах, получающих радикальное лечение, будем оценивать по опроснику EORTC QLQ-C30.
3. Аналитический план для основных целей:



- При поступлении пациенты будут рандомизированы в одну из двух групп: (1) неоадьювантного лечения (неоадьювантная ХТ + радикальная операция ± адьювантная ХТ) или (2) стандартной схемы лечения (радикальная операция ± адьювантная ХТ). Все пациенты, получившие хотя бы одну дозу неоадьювантной ХТ, будут изучены на предмет ответа. Любой пациент, которому выполнена операция в радикальном объеме и морфологически установлен «полный ответ», будем считать перенесшим резекцию R0. Токсичность будем рассматривать как нежелательное событие 4 степени по NCI CTCAE или более тяжелое, вероятно или определенно связанное с лечением.
 - В группе неоадьювантного лечения будет определена частота полного ответа и резекции R0, и рассчитан 95 % точный биномиальный доверительный интервал.
4. Аналитический план для вторичных целей:
- Частоту резекции R0 будем оценивать у всех пациентов, которых можно будет оценить по критерию первичного исхода. Будем считать, что у пациентов, которым выполнена операция в радикальном объеме с негативными краями резекции достигнута резекция R0. Частоту резекции R0 в каждой группе будем рассчитывать, как количество пациентов, у которых достигнута резекция R0, деленное на количество пациентов, которые подлежат оценке для этой конечной точки. Частоту резекции R0 будем сравнивать в рандомизированных группах лечения таким же образом, как и показатель первичного результата.
 - Каждый курс неоадьювантной ХТ, в котором у пациентов наблюдалась СТС АЕ 3-4 степени («соответствующая токсичность»), или курс неоадьювантной ХТ, в котором у пациентов такая токсичность не наблюдалась, но вся протокольная терапия была получена, будем оценивать на токсичность. Степень каждой соответствующей токсичности будем рассчитывать, как число курсов пациента, в которых наблюдалась эта токсичность, деленное на число курсов пациента, рассматриваемых для оценки. Эти показатели будут отображены в соответствии с номером курса. Формальное статистическое тестирование уровня токсичности проводить не будем.



- Время до прогрессирования (ВДП) - это время от специализированного лечения до прогрессирования заболевания, смерти или последнего контакта с пациентом, в зависимости от того, что наступит раньше. Пациента, который умирает или с прогрессированием болезни, будем считать пережившим событие; в противном случае пациента будем считать подвергнутым цензуре при последнем осмотре. Будет рассчитана безрецидивная выживаемость (по Cutler-Ederer) вместе с 95 % доверительным интервалом. Логарифмический ранговый критерий будет применен для оценки значимости различий ВДП в исследуемых группах.
- Общая выживаемость - это время от постановки диагноза до смерти или последнего контакта с пациентом, в зависимости от того, что наступит раньше. Считаем, что умерший пациент пережил какое-либо событие; в противном случае пациента будем считать подвергнутым цензуре при последнем осмотре. План анализа идентичен плану анализа ВДП.
- СА 19-9 будем оценивать в начале каждого курса неoadьювантной ХТ. Будем рассчитывать средний уровень СА-19-9 в Ед/мл, а также стандартное отклонение. Временные профили СА 19-9 будем сравнивать с использованием линейных (или нелинейных) моделей, в зависимости от ситуации.

5. Обоснование размера выборки:

Доля пациентов, достигших резекции R0 и полного ответа, будет оценена в каждой группе. Существенной разницы в конечной точке эффективности по резекции R0 в исследуемых группах не ожидаем; долю пациентов, достигших резекции R0, планируем в интервале от 0,10 до 0,15 в обеих группах. Предполагаем, что схема гемцитабина + наб-паклитаксел даст невысокую частоту токсичности 4 степени. Для оценки безопасности и токсичности режима гемцитабина + наб-паклитаксел, качества жизни этой группы пациентов достаточна выборка в 30 наблюдений. Рандомизация в исследуемые группы 1:1, с количеством наблюдений по 30 в каждой группе позволит в сравнении оценить ближайшие результаты лечения и предварительные отдаленные на основании сопоставления общей и безрецидивной медианы выживаемости. Предполагаем, что предварительные данные отдаленной выживаемости при обсуждаемом неoadьювантном лечении будут значимо лучше,



чем аналогичные данные при традиционной схеме лечения, что позволит продолжить настоящее исследование.

Индивидуальная регистрационная карта (прототип)

С помощью программы Excel 2010 для Windows будет создана база данных пациентов, включенных в исследование, содержащая 77 признака. Каждый качественный признак содержит градации, от 2 до 8. Каждая градация качественного признака имеет свой порядковый номер. Признаки по своему содержанию объединены в 4 группы. Первая группа включает паспортно-клинические данные (ФИО, пол, возраст, диагноз, стадия, TNM и т.д.), всего 30 признаков. Вторая группа объединяет признаки, характеризующие проведенное лечение (13 признаков). Третья группа - патологоанатомические признаки удаленного органа-комплекса (22 признака). Четвертая группа - признаки, характеризующие результаты лечения (12 признаков). База данных представлена в виде таблицы-сетки, в которой все изучаемые признаки расположены в верхней части столбцов в виде их заголовков, строки начинаются с порядкового номера и фамилии пациентов.

Диагноз будем формулировать в соответствии с требованиями Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10) и нормативных документов Минздрава России. Стадию опухолевого процесса будем выставлять на основании Международной классификации (Union for International Cancer Control) 8 пересмотра (2018). Важным моментом в стадировании опухолевого процесса будет определение критериев N и M. При этом лимфоузлы будем обозначать согласно японской классификации групп абдоминальных лимфатических узлов (Japanese Pancreatic Society, 1986).

Дополнительные ресурсы

При необходимости, по мере надобности будут привлечены дополнительные ресурсы.

Информированное согласие

Будет использовано стандартное информационное согласие.



Обязательства членов научного коллектива

Результаты исследования будут опубликованы в журналах индексируемых в SCOPUS, Web of Science и РИНЦ в срок выполнения проекта.

Заключение проблемной комиссии

Проблемная комиссия по клиническому исследованию «Неoadъювантное лечение резектабельного протокового рака поджелудочной железы» постановила:

- поддержать исследование
- отклонить исследование

Заключение локального этического комитета

- поддержать исследование
- отклонить исследование

Исследовательский коллектив

1. Андрулайтис Иван Дмитриевич
2. Быргазов Роман Олегович
3. Дворниченко Виктория Владимировна
4. Зубринский Константин Германович
5. Кувшинов Артем Геннадьевич
6. Лифа Николай Васильевич
7. Назарова Дарья Владимировна
8. Пономаренко Дмитрий Михайлович
9. Расулов Родион Исмагилович
10. Тараненко Андрей Валерьевич
11. Ушакова Ирина Викторовна
12. Юкальчук Денис Юрьевич

Список литературы



1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects, Helsinki 1964, amended in Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, South Africa 1996, Edinburgh 2000, Seoul 2008 and Fortaleza, 2013.
2. Guidelines for Good Clinical Practices (инструкция E6 ICH-GCP).
3. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005, утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 года N 232-ст.).
4. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, Sgotto E, Gabriele P, Aglietta M. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol.* 2006 Sep;13(9):1201-8. doi: 10.1245/s10434-006-9032-x. Epub 2006 Sep 6. PMID: 16955382.
5. NCCN Guidelines Version 1.2020 Pancreatic Adenocarcinoma.
6. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, Lee JE, Pisters PW, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006 Aug;13(8):1035-46. doi: 10.1245/ASO.2006.08.011. Epub 2006 Jul 24. PMID: 16865597.
7. Yang SH, Kuo YH, Tien YW, Hsu C, Hsu CH, Kuo SH, Cheng AL. Inferior survival of advanced pancreatic cancer patients who received gemcitabine-based chemotherapy but did not participate in clinical trials. *Oncology.* 2011;81(3-4):143-50. doi: 10.1159/000330817. Epub 2011 Oct 19. PubMed PMID: 22024966.
8. Nieveen van Dijkum EJ, Kuhlmann KF, Terwee CB, Obertop H, de Haes JC, Gouma DJ. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg.* 2005;92(4):471-477. doi:10.1002/bjs.4887.
9. Малярчук В.И., Климов А.Е., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. Москва: Издательство РУДН; 2006, 444 с.
10. Smeenk HG, Erdmann J, van Dekken H, van Marion R, Hop WC, Jeekel J, van Eijck CH. Long-term survival after radical resection for pancreatic head and ampullary cancer: a potential role for the EGF-R. *Dig Surg.* 2007;24(1):38-45. Epub 2007 Mar 16. PubMed PMID: 17369680.



11. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 Jun 1;74(11):2913-21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155. Erratum in: *Cancer Res.* 2014 Jul 15;74(14):4006. PMID: 24840647.
12. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* 2016;55(9-10):1158-1160. doi:10.1080/0284186X.2016.1197419.
13. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168]. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295.
14. Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(1):16-25. doi:10.1007/s11605-013-2412-1.
15. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, Imaoka S, Iwanaga T. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg.* 1988 Aug;208(2):215-20. PubMed PMID: 2840866; PubMed Central PMCID: PMC1493620.
16. Manabe T, Ohshio G, Baba N, Miyashita T, Asano N, Tamura K, Yamaki K, Nonaka A, Tobe T. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer.* 1989 Sep 1;64(5):1132-7. PubMed PMID: 2547508.
17. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, Ueno K, Miyazaki I. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1996 Feb 15;77(4):640-645. PubMed PMID: 8616755.
18. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas.* 1996 May;12(4):357-61. PubMed PMID: 8740402.
19. Oettle, H., Neuhaus, P., Hochhaus, A., Hartmann, J. T., Gellert, K., Ridwelski, K., Niedergethmann, M., Zülke, C., Fahlke, J., Arning, M. B., Sinn, M., Hinke, A., Riess, H.



- Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*, *JAMA*. 2013;310(14):1473-1481. doi:10.1001/jama.2013.279201.
20. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28129987.
21. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, Waldschmidt D, Jacobasch L, Wilhelm M, Rau BM, Grützmann R, Weinmann A, Maschmeyer G, Pelzer U, Stieler JM, Strieler JK, Ghadimi M, Bischoff S, Dörken B, Oettle H, Riess H. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3330-3337. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6463. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28817370.
22. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775. PMID: 30575490.
23. Wu W, He J, Cameron JL, Makary M, Soares K, Ahuja N, Rezaee N, Herman J, Zheng L, Laheru D, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL, Weiss MJ. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following



- pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):2873-2881. doi:10.1245/s10434-014-3722-6.
24. Worni M, Guller U, White RR, Castleberry AW, Pietrobon R, Cerny T, Gloor B, Koeberle D. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. *Pancreas.* 2013 Oct;42(7):1157-63. doi: 10.1097/MPA.0b013e318291fbc5. PMID: 23867367.
25. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer alliance for clinical trials in oncology trial A021101. *JAMA Surg.* 2016;151(8). <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.1137>.
26. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):963-969. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0329>.
27. Cloyd JM, Katz MHG, Prakash L, et al. Preoperative therapy and pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a 25-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(1):164–174. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3265-1>.
28. Tsai S, George B, Wittmann D, et al. Importance of normalization of CA19-9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2018;1. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003049>.
29. Tsai S, Christians KK, George B, et al. A phase II clinical trial of molecular profiled neoadjuvant therapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;268(4):610–619. <https://doi.org/10.1097/sla.00000000000002957>.
30. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi:



10.1056/NEJMoa1304369. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID:
PMC4631139.

31. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer, 45: 228–247.
32. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst, 92 (3): 205–216.
33. Pedrazzoli S., Beger H.G., Obertop H., Andrén-Sandberg A., Fernández-Cruz L., Henne-Bruns D., Lüttges J., Neoptolemos J.P. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. Dig Surg. 1999;16(4):337-45. Review. PubMed PMID: 10449979.