

Клинические исследования технологий лечения рака поджелудочной железы: аналитический обзор

Г.Р. Хачатрян

Автономная некоммерческая организация «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Россия

Рак поджелудочной железы занимает весомое место в структуре онкологических заболеваний. В статье представлен аналитический обзор современных клинических исследований технологий, применяемых в лечении злокачественных новообразований поджелудочной железы, в том числе таких, как лапароскопическая хирургия, адьювантная и неoadьювантная химио- и химиолучевая терапия, панкреатодуоденэктомия и другие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доказательная медицина, рак поджелудочной железы, аналитический обзор, современные технологии, клинические исследования, лапароскопическая хирургия, неoadьювантная химиолучевая терапия, панкреатодуоденэктомия.

В настоящее время использование принципов доказательной медицины является неотъемлемой частью оценки эффективности и безопасности современной технологии лечения любого заболевания или клинического состояния. Рак поджелудочной железы (РПЖ) не является исключением из этого правила. При принятии решения об использовании того или иного метода лечения для пациента с РПЖ врачи ориентируются не только на собственный клинический опыт, но также не в меньшей степени и на результаты клинических исследований, будь то мета-анализы, рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) или обсервационные исследования. Несомненно, такой подход является необходимым условием для выбора наиболее эффективного и безопасного лечения, назначаемого с учетом тяжести заболевания и распространенности опухолевого процесса.

Злокачественные новообразования поджелудочной железы занимают одно из весомых мест в структуре онкологических заболеваний. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2012 г. первичная заболеваемость раком поджелудочной железы в структуре всех онкологических заболеваний в РФ составила 2,89% (15 193 человека), а смертность от данной патологии – уже 5,62% (16 185 человек), и по этому показателю РПЖ занимает четвертое место среди всех онкологических заболеваний в РФ за 2012 г. [1]. При этом более 80% случаев заболевания выявляются на запущенных стадиях: 21,2% от всех случаев РПЖ в 2012 г. было выявлено на III стадии, а 60,3% – на IV стадии. Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественной опухоли поджелудочной железы составила 68,1% [2]. Такие

показатели подтверждают важность своевременной диагностики, а также комплексного лечения больных РПЖ с использованием всех доступных современных технологий.

Все сказанное определило актуальность выполнения аналитического обзора исследований 2010–2013 гг., отражающих современные подходы к лечению РПЖ.

Цель обзора: установить количество и выявить дизайн исследований современных технологий лечения рака поджелудочной железы, а также рассмотреть основные результаты, полученные их авторами.

Методика обзора

В рамках данного обзора интерес представляли как завершенные (2010–2013 гг.), так и текущие исследования ключевых технологий в лечении РПЖ.

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

Поиск исследований и оценка их методологического качества были выполнены в соответствии со стандартными операционными процедурами Автономной некоммерческой организации (АНО) «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении». В табл. 3 представлены уровни доказательности данных в зависимости от дизайна исследования.

Таблица 1. Ключевые технологии лечения рака поджелудочной железы и поисковые запросы

Ключевые технологии лечения рака поджелудочной железы	Поисковые запросы
Лапароскопическая хирургия	pancreatic + cancer + laparoscopic + surgery
	pancreatic + cancer + laparoscopy
Прогностические маркеры	pancreatic + cancer + molecular markers
	pancreatic + cancer + biomarkers
Панкреатоэюностомия	pancreatic + cancer + pancreatoco–jejunal anastomosis
	pancreatic + cancer + pancreatoco–jejunostomy
Резекция мезентериальных сосудов	pancreatic + cancer + mesenteric vessels resection
Лимфодиссекция	pancreatic + cancer + lymph node dissection
	pancreatic + cancer + lymphadenectomy
Панкреатэктомия, панкреатодуоденэктомия	pancreatic + cancer + pancreatectomy
	pancreatic + cancer +pancreaticoduodenectomy
Адьювантная химио– и химиолучевая терапия	pancreatic + cancer + adjuvant + chemotherapy
	pancreatic + cancer + adjuvant + chemoradiotherapy
Неоадьювантная химио– и химиолучевая терапия	pancreatic + cancer + neoadjuvant + chemotherapy
	pancreatic + cancer + neoadjuvant + chemoradiotherapy

Таблица 2. Медицинские центры США и Западной Европы

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

Таблица 3. Уровни доказательности данных в зависимости от дизайна исследования

Дизайн исследования	Уровень доказательности
Систематический обзор, мета–анализ	I
РКИ	II
Обсервационное исследование (исследование случай–контроль, серий случаев, когортное исследование)	III

Результаты обзора

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

В ходе поиска мы обнаружили 15 работ, оценивающих применение **лапароскопической хирургии** в лечении РПЖ, из них 8 систематических обзоров [3–10] и 7 обсервационных исследований [11–17]. Выводы авторов 8 систематических обзоров [3–10] и 5 обсервационных исследований [11–15] одно-

значны: лапароскопическая дистальная панкреатэктомия (лапароскопическая панкреатодуоденэктомия) является осуществимым, эффективным и безопасным методом хирургического вмешательства при РПЖ. По данным обсервационного исследования [16], лапароскопическая тотальная панкреатэктомия с ручной ассистенцией¹ («рукой помощи») является безопасным методом вмешательства при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Авторами еще одного обсервационного исследования [17] доказано, что лапароскопически-ассисти-

¹ Минимально инвазивная методика; заключается во введении недоминантной руки хирурга при помощи устройства для доступа руки через специальный разрез с сохранением пневмоперитонеума.

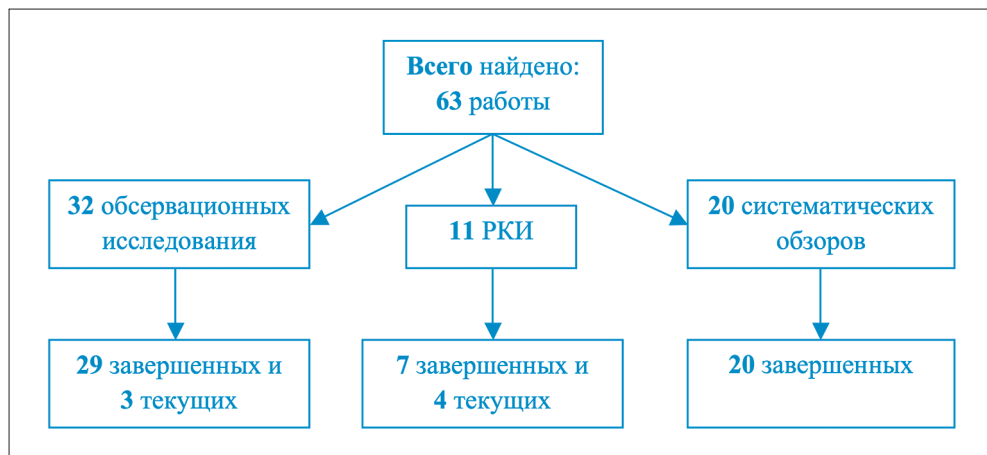


Рис. 1. Результаты поиска: число завершенных и текущих исследований различного дизайна.

Таблица 4. Число найденных исследований различных технологий лечения рака поджелудочной железы

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

рованная² панкреатодуоденэктомия – это осуществимый на практике и безопасный метод вмешательства при онкологических заболеваниях периапулярной области.

Изучению **прогностических маркеров** РПЖ было посвящено в общей сложности 11 работ [18–28], из них 3 систематических обзора [18–20], 2 РКИ [21, 22] и 6 обсервационных исследований [23–28].

В отличие от исследований, оценивающих применение лапароскопической хирургии при злокачественных опухолях поджелудочной железы, исследования прогностических маркеров течения заболевания и маркеров-предикторов³ ответа на лечение не дают однозначных результатов (по заключениям авторов

работ). Безусловно, такая ситуация свидетельствует о том, что данная проблема будет активно изучаться в будущем.

Так, авторы систематического обзора [18] (2011 г.) не рекомендуют ни один из иммуногистохимических (молекулярных) маркеров к применению в рутинной клинической практике для прогноза выживаемости пациентов с РПЖ. Однако результаты другого систематического обзора [19] (2011 г.) показали, что фактор роста эндотелия сосудов является иммуногистохимическим маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы. По итогам еще одного систематического обзора [20], опубликованного также в 2011 г., подтверждена значимость тканевых биомаркеров для прогноза выживаемости при панкреатической аденокарциноме. Два РКИ [21, 22] (2013 и 2010 гг., соответственно) были посвящены изучению роли мутации гена *KRAS* в прогнозировании выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ, получающих эрлотиниб. Согласно результатам первого из них [21], мутация гена *KRAS* является скорее прогностическим маркером, чем маркером-предиктором ответа на лечение. Другое РКИ [22] показало, что мутация гена *KRAS* не является маркером-предиктором исхода лечения (увеличения выживаемости) у пациентов с распространенным

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

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

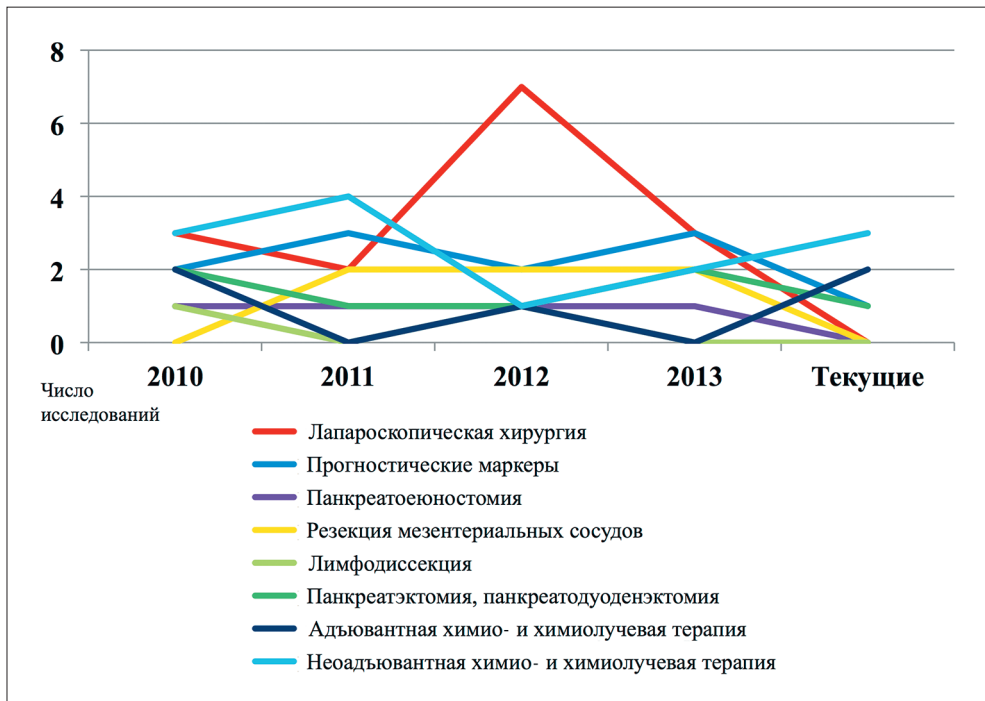


Рис. 2. Динамика выполнения исследований современных технологий лечения рака поджелудочной железы с 2010 г. по настоящее время.

РПЖ, получающих в первой линии терапию эрлотиниб в комбинации с гемцитабином.

Результаты обсервационного исследования [23] (2012 г.) подтвердили прогностическое значение биомаркеров муцин-1 и мезотелин по критерию выживаемости у пациентов с РПЖ. В другом обсервационном исследовании [24] (2012 г.) было показано, что белок теплового шока 70 является биомаркером ранней стадии РПЖ. По данным еще одного обсервационного исследования [25] (2013 г.), фрагмент цитокератина 19 является сывороточным биомаркером-предиктором ответа на лечение (в том числе общей выживаемости) при распространенном РПЖ. Авторы обсервационных исследований [26, 27] (2013 и 2010 гг., соответственно) установили, что антиген СА 19-9 и С-реактивный белок являются прогностически значимыми сывороточными маркерами выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ, получающих паллиативную терапию. Кроме того, на данный момент в США проводится исследование [28], посвященное определению прогностической значимости таких биомаркеров как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли (ФНО) α , по критерию выживаемости у пациентов с РПЖ.

Далее нам удалось найти 4 исследования, оценивающих последствия **панкреатоюностомии** при РПЖ: одно РКИ [29] (2013 г.) и 3 обсервационных исследования (2012, 2011 и 2010 гг., соответственно) [30–32]. В исследованиях, посвященных этой проблеме, обращает на себя внимание неоднозначность результатов по критерию частоты возникновения панкреатической фистулы. Так, по данным РКИ [29], при панкреатоюностомии, выполняемой после панкреатодуоден-

эктомии у пациентов с раком головки поджелудочной железы, частота возникновения послеоперационной панкреатической фистулы выше, чем при панкреатогастротомии. Однако в опубликованном несколько ранее обсервационном исследовании [30] было показано, что в случаях проведения панкреатоюностомии после центральной панкреатэктомии частота возникновения фистулы ниже, чем при проведении панкреатогастротомии. В другом обсервационном исследовании [31] проводилось сравнение панкреатоеюностомии и панкреатогастротомии, выполняемых после панкреатодуоденэктомии: статистически значимых различий между этими двумя видами вмешательств по критериям частоты возникновения послеоперационных осложнений, фистул, острого панкреатита обнаружено не было. Авторы обсервационного исследования [32] не выявили преимуществ наложения бандажной лигатуры⁴ при панкреатоюностомии после панкреатодуоденэктомии в сравнении с традиционной панкреатоюностомией по критериям частоты возникновения послеоперационных фистул и кровотечений.

Проведение **резекции мезентериальных сосудов** при РПЖ оценивалось в 6 работах, из них 2 были сис-

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

тематическими обзорами [33, 34] и 4 обзорными исследованиями [35–38]. Выводы систематических обзоров [33, 34] совпадают: резекция портальной/верхней брыжеечной вены при панкреатэктомии является осуществимым и безопасным вмешательством, уменьшающим риск периоперационных осложнений и улучшающим выживаемость пациентов с панкреатической карциномой. Сходные данные были получены в обзорном исследовании [35], показавшем, что резекция портальной/верхней брыжеечной вены при панкреатэктомии из заднего доступа является безопасным методом. Также и в обзорном исследовании [36] было выявлено, что резекция портальной/верхней брыжеечной вены при лапароскопической панкреатодуоденэктомии является осуществимым на практике вмешательством. В работе [37] установлено увеличение выживаемости пациентов с панкреатической аденокарциномой, у которых была проведена резекция портальной вены при панкреатодуоденэктомии, в сравнении с пациентами, у которых резекция не была осуществлена. Еще в одном обзорном исследовании [38] наблюдалось увеличение выживаемости пациентов с карциномой головки поджелудочной железы, у которых была проведена резекция портальной или верхней брыжеечной вены в сочетании с адьювантной химиотерапией.

Лимфодиссекция у пациентов с РПЖ оценивалась в двух работах: одном РКИ [39] и одном обзорном исследовании [40]. В РКИ [39] проводилась оценка расширенной лимфаденэктомии в сравнении со стандартной при радикальной панкреатодуоденэктомии у пациентов с раком головки поджелудочной железы: преимущества первого метода вмешательства по критерию выживаемости выявлено не было. Авторами обзорного исследования [40] было установлено, что радикальная панкреатодуоденэктомия с лимфодиссекцией увеличивает выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы в сравнении с классической панкреатодуоденэктомией (операцией Уиппла).

По проблеме **панкреатэктомии (панкреатодуоденэктомии)** при РПЖ было найдено 7 работ [41–47] (4 систематических обзора [41–44], одно РКИ [45] и 2 обзорных исследования [46, 47]). Согласно результатам двух систематических обзоров [41, 42], центральная панкреатэктомия является осуществимым и безопасным вмешательством, а также имеет преимущество в сравнении с дистальной панкреатэктомией по критерию отдаленных исходов у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы. Авторы систематического обзора [43] не обнаружили различий по критерию выживаемости между расширенной панкреатодуоденэктомией с резекцией сосудов и стандартной панкреатодуоденэктомией у пациентов с РПЖ. В другом систематическом обзоре

[44] тоже не было установлено различий по критерию выживаемости между панкреатодуоденэктомией с сохранением пилорического жома и классической панкреатодуоденэктомией (операция Уиппла) у пациентов с панкреатической карциномой. Авторы обзорного исследования [46] наблюдали увеличение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов с карциномой тела/хвоста поджелудочной железы, у которых была проведена дистальная панкреатэктомия с резекцией чревного ствола. По данным еще одного обзорного исследования [47], при ушивании панкреатической культи после дистальной панкреатэктомии с помощью степлера частота образования фистул ниже, чем при ушивании без степлера. Также на данный момент в США проводится РКИ [45], цель которого – сравнение двух методов (TissueLink⁵ и Seamguard⁶) обработки культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии в зависимости от частоты возникновения истечения панкреатического сока.

Оценке применения **адьювантной химио- и химиолучевой терапии** у пациентов с РПЖ были посвящено 5 работ, включавших 4 РКИ [48–51] и одно обзорное исследование [52]. Подробная информация о данных работах, а также выводы авторов исследований [48–52] представлены в табл. 5.

Неoadьювантная химио- и химиолучевая терапия оценивалась в 13 исследованиях; из них 3 работы – систематические обзоры [53–55], 2 – РКИ [56, 57], 8 – обзорные исследования [58–65]. Информация о данных исследованиях [53–65] и выводах авторов представлена в табл. 6.

В представленном здесь аналитическом обзоре мы постарались осветить весь спектр современных исследований технологий, применяемых в лечении РПЖ. Как видно из приведенных данных, наиболее востребованными темами у исследователей оказались лапароскопическая хирургия и неoadьювантная химио- и химиолучевая терапия. Активно изучаются также возможности использования прогностических маркеров злокачественных поражений поджелудочной железы. Нельзя не подчеркнуть значительное число работ высокого методологического качества. Так, общее число найденных систематических обзоров, посвященных оценке тех или иных современных технологий, применяемых для лечения пациентов с РПЖ, составило 20 (31,8% от всех включенных в данный обзор работ). Неоднозначность полученных результатов по некоторым

⁵ TissueLink – аппарат, позволяющий проводить одновременно радиочастотную диссекцию и коагуляцию, что дает возможность минимизировать кровопотерю по линии разреза и прикрыть струпом раневую поверхность.

⁶ Seamguard – рассасывающийся усиливающий материал по линии швов при формировании культи.

Таблица 5. Информация об исследованиях, оценивающих применение адьювантной химио- и химиолучевой терапии при раке поджелудочной железы после резекции опухоли

Дизайн	Год опубликования	Сравниваемые вмешательства		Заключение авторов
		экспериментальная группа	группа сравнения	
РКИ [48]	2010	Гемцитабин	Фторурацил + фолиновая кислота	Различий между сравниваемыми группами по критерию выживаемости не выявлено
РКИ [49]	2012	Фторурацил + цисплатин + интерферон альфа-2b + лучевая терапия	Фторурацил	
Обсервационное [52]	2010	Адьювантная химиолучевая терапия*	–	Увеличение выживаемости
РКИ [50]	Текущее	Гемцитабин	1. Гемцитабин + эрлотиниб 2. Гемцитабин + эрлотиниб + капецитабин + фторурацил + лучевая терапия	–
РКИ [51]	Текущее	Гемцитабин	Гемцитабин + эрлотиниб + лучевая терапия	–

* Авторы исследования не привели подробной информации о применявшейся адьювантной терапии; группа сравнения в исследовании отсутствовала.

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

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

* Авторы публикации не привели подробной информации о применявшейся терапии.

** Режим химиотерапии, включающей фолиновую кислоту, фторурацил, иринотекан и оксалиплатин.

из ключевых технологий (прогностические маркеры, панкреатоюностомия, неoadьювантная и адьювантная химиолучевая терапия) свидетельствует о потенциальной необходимости более подробного и глубокого анализа соответствующих исследований. Такая работа позволит выявить причины несовпадения результатов, полученных в сопоставимых исследованиях, чего трудно добиться, оставаясь в рамках формата аналитического обзора, который не предусматривает всестороннего изучения полнотекстовых версий публикаций исследований. Тем не менее количество и разнообразие представленных в данном обзоре работ позволяют с уверенностью говорить об устойчивом интересе ученых всего мира к различным современным (как хирургическим, так и терапевтическим) методам лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы, а также о соблюдении принципов доказательной медицины при оценке этих методов и их сравнении между собой.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. 250 с. ISBN 978-5-85502-197-42.
- Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. – 232 с. ISBN 978-5-85502-187-5.
- Nakamura M., Nakashima H. Laparoscopic distal pancreatectomy and pancreatoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Apr; 20(4): 421–428. doi: 10.1007/s00534-012-0578-7.
- Pericleous S., Middleton N., McKay S.C., et al. Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? *Pancreas.* 2012 Oct; 41(7): 993–1000. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824f3669.
- Jin T., Altaf K., Xiong J.J., et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2012 Nov; 14(11): 711–724. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00531.x. *Epub 2012 Aug 7.*
- Sui C.J., Li B., Yang J.M., et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Asian J Surg.* 2012 Jan; 35(1): 1–8. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.04.001. *Epub 2012 May 22.*
- Xie K., Zhu Y.P., Xu X.W., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is as safe and feasible as open procedure: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 28; 18(16): 1959–1967. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1959.
- Venkatesh R., Edil B.H., Schulick R.D., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012 Jun; 255(6): 1048–1059. doi: 10.1097/SLA.0b013e318251ee09.
- Jusoh A.C., Ammorri B.J. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. *SurgEndosc.* 2012 Apr; 26(4): 904–913. doi: 10.1007/s00464-011-2016-3. *Epub 2011 Nov 15.*
- Ammori B.J., Ayiomamitis G.D. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: a UK experience and a systematic review of the literature. *SurgEndosc.* 2011 Jul; 25(7): 2084–2099. doi: 10.1007/s00464-010-1538-4. *Epub 2011 Feb 7.*
- Kendrick M.L., Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg.* 2010 Jan; 145(1): 19–23. doi: 10.1001/archsurg.2009.243.
- Stauffer J.A., Rosales-Velderrain A., Goldberg R.F., et al. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. *HPB (Oxford).* 2013 Feb; 15(2): 149–155. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00603.x. *Epub 2012 Nov 5.*
- Asbun H.J., Stauffer J.A. Laparoscopic approach to distal and subtotal pancreatectomy: a clockwise technique. *SurgEndosc.* 2011 Aug; 25(8): 2643–2649. doi: 10.1007/s00464-011-1618-0. *Epub 2011 Apr 13.*
- Vijan S.S., Ahmed K.A., Harmsen W.S., et al. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *Arch Surg.* 2010 Jul; 145(7): 616–621. doi: 10.1001/archsurg.2010.120.
- Jayaraman S., Gonen M., Brennan M.F., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010 Oct; 211(4): 503–509. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.06.010.
- Dokmak S., Aussilhou B., Sauvanet A., et al. Hand-assisted laparoscopic total pancreatectomy: a report of two cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013 Jun; 23(6): 539–544. doi: 10.1089/lap.2012.0459. *Epub 2013 Apr 3.*
- Kuroki T., Adachi T., Okamoto T., et al. A non-randomized comparative study of laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2012 Mar-Apr; 59(114): 570–573. doi: 10.5754/hge11351.
- Ansari D., Rosendahl A., Elebro J., et al. Systematic review of immunohistochemical biomarkers to identify prognostic subgroups of patients with pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011 Aug; 98(8): 1041–1055. doi: 10.1002/bjs.7574. *Epub 2011 Jun 6.*
- Smith R.A., Tang J., Tudur-Smith C., et al. Meta-analysis of immunohistochemical prognostic markers in resected pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2011 Apr 26; 104(9): 1440–1451. doi: 10.1038/bjc.2011.110. *Epub 2011 Mar 29.*
- Jamieson N.B., Carter C.R., McKay C.J., et al. Tissue biomarkers for prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2011 May 15; 17(10): 3316–3331. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3284. *Epub 2011 Mar 28.*
- Boeck S., Jung A., Laubender R.P., et al. KRAS mutation status is not predictive for objective response to anti-EGFR treatment with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2013 Apr; 48(4): 544–548. doi: 10.1007/s00535-013-0767-4. *Epub 2013 Feb 23.*
- da Cunha Santos G., Dhani N., Tu D., et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer.* 2010 Dec 15; 116(24): 5599–5607. doi: 10.1002/ncr.25393. *Epub 2010 Sep 7.*
- Winter J.M., Tang L.H., Klimstra D.S., et al. A novel survival-based tissue microarray of pancreatic cancer validates MUC1 and mesothelin as biomarkers. *PLoSOne.* 2012; 7(7): e40157. doi: 10.1371/journal.pone.0040157. *Epub 2012 Jul 6.*
- Dutta S.K., Girotra M., Singla M., et al. Serum HSP70: a novel biomarker for early detection of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2012 May; 41(4): 530–534. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182374ace.
- Boeck S., Wittwer C., Heinemann V., et al. Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30; 108(8): 1684–1694. doi: 10.1038/bjc.2013.158. *Epub 2013 Apr 11.*
- Haas M., Heinemann V., Kullmann F., et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res ClinOncol.* 2013 Apr; 139(4): 681–689. doi: 10.1007/s00432-012-1371-3. *Epub 2013 Jan 13.*
- Haas M., Laubender R.P., Stieber P., et al. Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2010 Aug; 31(4): 351–357. doi: 10.1007/s13277-010-0044-6. *Epub 2010 May 18.*
- Wang X.S. A feasibility study for identifying the role of symptom outcomes and biomarkers in survival of patients with pancreatic cancer. MD Anderson Cancer Centre. MDACC Study No 2008-0582, NCT00805688.

29. Topal B., Fieuw S., Aerts R., et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicenter randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jun; 14(7): 655–662. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70126-8. *Epub* 2013 May 2.
30. Venara A., de Franco V., Mucci S., et al. Central pancreatectomy: comparison of results according to the type of anastomosis. *J Visc Surg.* 2012 Apr; 149(2): e153–158. doi: 10.1016/j.jvisc-surg.2012.01.002. *Epub* 2012 Feb 7.
31. Makni A., Bedioui H., Jouini M., et al. Pancreaticojejunostomy vs. pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy: results of comparative study. *Minerva Chir.* 2011 Aug; 66(4): 295–302.
32. Maggiori L., Sauvanet A., Nagarajan G., et al. Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a case-matched study. *J Gastrointest Surg.* 2010 Sep; 14(9): 1395–400. doi: 10.1007/s11605-010-1212-0. *Epub* 2010 Jun 25.
33. Zhou Y., Zhang Z., Liu Y., et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012 Apr; 36(4): 884–891. doi: 10.1007/s00268-012-1461-z.
34. Tang D., Zhang J.Q., Wang D.R. Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology.* 2011 Mar-Apr; 58(106): 623–631.
35. Moldovan S.C., Moldovan A.M., Dumitracu T., et al. The advantages of retropancreatic vascular dissection for pancreatic head cancer with portal/superior mesenteric vein invasion: posterior approach pancreatico-duodenectomy technique and the mesopancreas theory. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Sep-Oct; 107(5): 571–578.
36. Kendrick M.L., Scلاب G.M. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2011 Jul; 13(7): 454–458. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00323.x.
37. Turrini O., Ewald J., Barbier L., et al. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg.* 2013 Apr; 257(4): 726–730. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d23c.
38. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., et al. Benefit of portal or superior mesenteric vein resection with adjuvant chemotherapy for patients with pancreatic head carcinoma. *J SurgOncol.* 2013 Mar; 107(4): 414–21. doi: 10.1002/jso.23229. *Epub* 2012 Aug 6.
39. Nimura Y., Nagino M., Takao S., et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J HepatobiliaryPancreat Sci.* 2012 May; 19(3): 230–241. doi: 10.1007/s00534-011-0466-6.
40. Shao Q.S., Ye Z.Y. Clinical significance of nerve, lymph node and soft tissue dissection in retroperitoneum in radical resection of ductal adenocarcinoma in pancreatic head. *ZhonghuaYiXueZaZhi.* 2010 Jul 27; 90(28): 1966–1969. [Статья на китайском языке]
41. Iacono C., Verlato G., Ruzzenente A., et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *BrJSurg.* 2013 Jun; 100(7): 873–885. doi: 10.1002/bjs.9136.
42. Xu S.B., Zhu Y.P., Zhou W., et al. Patients get more long-term benefit from central pancreatectomy than distal resection: a meta-analysis. *Eur J SurgOncol.* 2013 Jun; 39(6): 567–574. doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.003. *Epub* 2013 Mar 7.
43. Chua T.C., Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2010 Sep; 14(9): 1442–1452. doi: 10.1007/s11605-009-1129-7. *Epub* 2010 Apr 9.
44. Diener M.K., Fitzmaurice C., Schwarzer G., et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11; (5): CD006053. doi: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
45. A multicenter Mayo-initiated randomized controlled trial comparing pancreatic leaks after Tissue Linkvs Seamguard after distal pancreatectomy (PLATS). Mayo Clinic, Rochester. NCT01051856.
46. Wu X., Tao R., Lei R., et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann SurgOncol.* 2010 May; 17(5): 1359–1366. doi: 10.1245/s10434-009-0840-7. *Epub* 2010 Mar 3.
47. Ban D., Shimada K., Konishi M., et al. Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retrospective analysis of 388 patients. *World J Surg.* 2012 Aug; 36(8): 1866–1873. doi: 10.1007/s00268-012-1595-z.
48. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C., et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Sep 8; 304(10): 1073–1081. doi: 10.1001/jama.2010.1275.
49. Schmidt J., Abel U., Debus J., et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J ClinOncol.* 2012 Nov 20; 30(33): 4077–4083. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2960. *Epub* 2012 Sep 24.
50. A phase III trial evaluating both erlotinib and chemoradiation as adjuvant treatment for patients with resected head of pancreas adenocarcinoma. Mayo Clinic, Rochester. NCT01013649
51. Goodman K.A., Allen P.J., O'Reilly E.M. A phase III trial evaluating both erlotinib and chemoradiation as adjuvant treatment for patients with resected pancreatic cancer. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, protocol 10–083.
52. Mayo S.C., Austin D.F., Sheppard B.C., et al. Adjuvant therapy and survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2010 Jun 15; 116(12): 2932–2940. doi: 10.1002/encr.25082.
53. Gillen S., Schuster T., Meyer ZumBüschel C., et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010 Apr 20; 7(4): e1000267. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267.
54. Assifi M.M., Lu X., Eibl G., et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery.* 2011 Sep; 150(3): 466–473. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.006.
55. Laurence J.M., Tran P.D., Morarji K., et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvantchemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011 Nov; 15(11): 2059–2069. doi: 10.1007/s11605-011-1659-7. *Epub* 2011 Sep 13.
56. Landry J., Catalano P.J., Staley C., et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J SurgOncol.* 2010 Jun 1; 101(7): 587–592. doi: 10.1002/jso.21527.
57. Heinrich S., Pestalozzi B., Lesurtel M., et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer.* 2011 Aug 10; 11: 346. doi: 10.1186/1471-2407-11-346.
58. Artinyan A., Anaya D.A., McKenzie S., et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2011 May 15; 117(10): 2044–209. doi: 10.1002/encr.25763. *Epub* 2010 Nov 18.
59. Habermehl D., Kessel K., Welzel T., et al. Neoadjuvantchemoradiation with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *RadiatOncol.* 2012 Mar 2; 7: 28. doi: 10.1186/1748-717X-7-28.
60. Kim E.J., Ben-Josef E., Herman J.M., et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2013 Aug 1; 119(15): 2692–2700. doi: 10.1002/encr.28117. *Epub* 2013 May 29.
61. Turrini O., Ychou M., Moureau-Zabotto L., et al. Neoadjuvantdocetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. *Eur J SurgOncol.* 2010 Oct; 36(10): 987–992. doi: 10.1016/j.ejso.2010.07.003. *Epub* 2010 Sep 9.
62. Takahashi H., Ogawa H., Ohigashi H., et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2011 Sep; 150(3): 547–556. doi: 10.1016/j.surg.2011.03.001. *Epub* 2011 May 31.

63. Sho M., Akahori T., Tanaka T., et al. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Feb; 20(2): 197–205. doi: 10.1007/s00534-012-0532-8.
64. Fleming J.B. A phase II study of preoperative gemcitabine and erlotinib plus pancreatectomy and postoperative gemcitabine and erlotinib for patients with operable pancreatic adenocarcinoma. MD Anderson Cancer Centre. MDACC Study No ACOSOGZ5041, NCT00733746.
65. Katz M.H. Neoadjuvant folfox and chemoradiation followed by definitive surgery and postoperative gemcitabine for patients with borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: An Intergroup Single-Arm Pilot Study. MDACC Study No ALLIANCE-A021101, NCT01821612.
66. Peng S.Y., Wang J.W., Li J.T., et al. Binding pancreaticojejunostomy – a safe and reliable anastomosis procedure. *HPB (Oxford)*. 2004; 6(3): 154–160.

Сведения об авторе:**Хачатрян Георгий Рубенович**

научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 479-7524**E-mail:** revenant87@yandex.ru

ORIGINAL RESEARCH**Analytical Report on Recent Trials Evaluating Technologies of Pancreatic Cancer Treatment****G.R. Khachatryan**

There is no doubt that pancreatic cancer is one of the most dangerous oncologic diseases because of its high morbidity and mortality. We present here an analytical report on recent clinical trials evaluating modern technologies used in the treatment of pancreatic cancer, such as laparoscopic surgery, adjuvant and neoadjuvant chemo- and chemoradiation therapy, pancreaticoduodenectomy and some others.

KEYWORDS: evidence-based medicine, pancreatic cancer, analytical report, new technologies, recent trials, laparoscopic surgery, neoadjuvant chemoradiotherapy, pancreaticoduodenectomy.