

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86

Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы

Козлов А.В. *, Гранов Д.А., Таразов П.Г., Павловский А.В., Корытова Л.И.,
Поликарпов А.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения регионарной химиотерапии у больных нерезектабельным и метастатическим раком поджелудочной железы.

Материал и методы. С 2000 по 2015 г. регионарная химиотерапия проведена 329 больным: в виде химиоинфузии в чревный ствол 167 пациентам, химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстной артерии — 52, сочетания этих методов — 72, комбинированной химиолучевой терапии — 38. Рак поджелудочной железы был признан нерезектабельным вследствие артериальной инвазии (опухоль T4 по классификации TNM) у 198 (60,2%) больных или метастазов в печени (IV стадия) — у 131 (39,8%). Химиоэмболизацию и химиолучевую терапию проводили больным без отдаленных метастазов.

Результаты. Наилучшие результаты лечения при нерезектабельном раке поджелудочной железы были получены у 160 больных при сочетании химиоэмболизации с химиоинфузией: частичный ответ был получен в 24,1% наблюдений по сравнению с 8,9 и 13,4% при химиоинфузии или химиоэмболизации в виде монотерапии. Средняя продолжительность жизни составила 15,5 мес по сравнению с 14,6 и 10,6 мес, медиана — 15,6 мес по сравнению с 11,7 и 10,8 мес. В то же время у 131 больного метастатическим раком в большинстве наблюдений отмечено прогрессирование: частичный ответ наблюдали лишь у 2,3% больных и только в группе химиоинфузии. Выживаемость и медиана выживаемости больных, перенесших химиоинфузию и комбинацию химиоэмболизации с химиоинфузией, были одинаковыми — 10,1 (8,3) и 10,9 (7,5) мес. После химиолучевого лечения у 4 пациентов с первоначально нерезектабельным раком поджелудочной железы отмечено уменьшение размеров опухоли на 28% (24–32%), что позволило выполнить радикальные операции. Однолетняя выживаемость при нерезектабельном раке поджелудочной железы была достигнута у 20 (58,8%) из 34 больных. Средняя продолжительность жизни составила 15,4 мес (медиана — 13,8 мес).

Заключение. Регионарная химиотерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения больных с III и IV стадиями рака поджелудочной железы. Наилучшая выживаемость при нерезектабельном раке была достигнута в результате комбинирования химиоэмболизации и химиоинфузии, а также химиоинфузии и лучевой терапии. При метастазах в печени выявлено некоторое преимущество химиоинфузии. Применение новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нерезектабельный рак, печень, метастазы, регионарная химиотерапия, химиоинфузия, химиоэмболизация, лучевая терапия.

Ссылка для цитирования: Козлов А.В., Гранов Д.А., Таразов П.Г., Павловский А.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В. Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 73–86. DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86.

Авторы подтверждают, что явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией настоящей статьи, отсутствуют.

Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer

Kozlov A.V. *, Granov D.A., Tarazov P.G., Pavlovskij A.V., Korytova L.I.,
Polikarpov A.A., Popov S.A., Rozengauz E.V.

Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation; 70, Leningradskaya str., p. Pesochnyy, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

Objective. To study effectiveness of intra-arterial chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

Material and methods. There were 329 patients who underwent regional chemotherapy in 2000 – 2015 (infusion through celiac trunk – 167, chemoembolization of gastroduodenal artery – 52, combination of these methods – 72, combined chemo-radiotherapy – 38). Locally advanced unresectable pancreatic cancer with arterial invasion (T4 grade) was observed in 198 (60.2%) patients, liver metastases (stage IV) – in 131 (39.8%) patients. Chemoembolization or chemoradiation therapy was performed for patients without distant metastases.

Results. The best results for unresectable pancreatic cancer were obtained in 160 patients after chemoembolization combined with infusion. Partial response was obtained in 24.1% of cases compared with 8.9% and 13.4% of cases after infusion or chemoembolization alone. Mean life expectancy was 15.5 months compared with 14.6 and 10.6 months, respectively. Median of life expectancy was 15.6 months compared with 11.7 and 10.8 months, respectively. At the same time, progression of disease was observed in the majority of 131 patients with metastatic cancer. Partial response was noted only in 2.3% of patients only after chemoinfusion. Survival and median survival after chemoinfusion and combination of chemoembolization with chemoinfusion were similar (10.1 (8.3) and 10.9 (7.5) months). Chemo-radiotherapy in 4 patients with initially unresectable pancreatic cancer resulted reduction of tumor dimension by 28% (24–32%). Therefore, radical operations were performed later. One-year survival was achieved in 20 (58.8%) out of 34 patients with unresectable pancreatic cancer. Mean life expectancy was 15.4 months (median 13.8 months).

Conclusion. Intra-arterial chemotherapy is effective treatment in patients with pancreatic cancer stage III and IV. Combination of celiac axis infusion with arterial embolization, as well as infusion with radiotherapy resulted the best survival. Certain advantage of chemoinfusion was found for liver metastases. The use of new chemotherapy modes for intra-arterial infusion requires further study.

Keywords: *pancreas, unresectable cancer, liver, metastases, regional chemotherapy, chemoinfusion, chemoembolization, radiotherapy.*

For citation: Kozlov A.V., Granov D.A., Tarazov P.G., Pavlovskij A.V., Korytova L.I., Polikarpov A.A., Popov S.A., Rozengauz E.V. Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2019; 24 (3): 73–86. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86.

No conflict of interests to declare.

● Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) выявляют в 3% наблюдений от всех онкологических заболеваний, зарегистрированных в Российской Федерации. Операбельными являются лишь 10–20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8–18 мес, а пятилетняя выживаемость не превышает 20% [1–3]. К сожалению, РПЖ является достаточно резистентным к системной химиотерапии (СХТ), которая к тому же часто сопровождается осложнениями [4, 5]. Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется при первичном и метастатическом раке печени [6–8]. Химиоинфузию (ХИ) при РПЖ изучали на небольших группах больных в отдельных медицинских учреждениях, и ее клиническое значение до сих пор не определено. Селективная внутриартериальная химиоэмболизация (ХЭ) при нерезектабельном РПЖ разработана и впервые применена в нашем центре в 1999 г. [9–11]. В исследованиях были частично отражены технические аспекты выполнения рентгенэндоваскулярных процедур, показания и противопоказания к подобным вмешательствам, изучены ближайшие результаты.

Считают, что лучевая терапия (ЛТ) недостаточно эффективна при РПЖ, в том числе ввиду низкого общего статуса больных и выраженных побочных эффектов, в первую очередь повреждающего воздействия на соседние органы. Клинические результаты комбинированной химио-лучевой терапии также неутешительные [4, 12].

Цель исследования – увеличение эффективности лечения больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ применением рентгенэндоваскулярных методов.

● Материал и методы

В ретроспективное исследование включены материалы историй болезни 329 больных РПЖ, находившихся на лечении в РНЦ РХТ им. академика А.М. Гранова с 2000 по 2015 г. Мужчин было 161, женщин – 168. РХТ в виде ХИ выполнена 167 больным, ХЭ – 52, сочетание этих методов применено 72, комбинированная химио-лучевая терапия (ХИ + ЛТ) выполнена 38 больным. Гистологическая верификация проведена всем больным. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ) низкой степени дифференцировки выявлена у 128 (38,9%) больных, умеренной – у 135 (41%) и высокой – у 66 (20,1%). Основную группу составили больные с поражением головки ПЖ (79,1%). Большинство пациентов (39%) были в возрасте 60–69 лет. РПЖ был признан нерезектабельным вследствие артериальной инвазии (опухоль T4 по классификации TNM) у 198 (60,2%) больных, при метастазах в печени (IV стадия) – у 131 (39,8%); пациенты были прослежены до их смерти.

Наиболее частыми жалобами были боль в животе различной интенсивности у 280 (85,1%) больных, слабость – у 171 (52%), симптомы механической желтухи – у 178 (54,1%), потеря массы тела – у 168 (51,1%), диспепсические расстройства – у 105 (31,9%), проявления сахарного

диабета — у 63 (19,2%). Для обезболивания в подавляющем большинстве наблюдений требовалось назначение нестероидных противовоспалительных средств и (или) слабых опиоидов: трамадол получали постоянно или нерегулярно 53,4% пациентов. Применение сильных опиоидов (промедол, морфин, фентанил) было необходимо у 18,6% больных. Индекс массы тела (ИМТ) меньше 16 кг/м² (выраженный дефицит) был у 21,8% больных, недостаточная масса или похудание на 5–7 кг от нормы по шкале ИМТ — у 78,2%. Физический статус пациентов оценивали по шкале ECOG: 0 баллов у 27 (9,3%) больных, 1 балл — у 179 (61,5%) и 2 балла — у 85 (29,2%).

Химиоинфузия. ХИ в чревный ствол (ЧС) или общую печеночную артерию провели 167 больным нерезектабельным РПЖ при технической неосуществимости селективной катетеризации опухолевых сосудов. Местнораспространенный опухолевый процесс (III стадия) был у 79 (47,3%) пациентов; опухоль с метастазами в печени (IV стадия) — у 88 (52,7%). ХИ осуществляли гемцитabiном 1000 мг/м² в течение 30 мин. Циклы повторяли 1 раз в месяц. При прогрессировании (увеличении размеров первичной опухоли и внутрипеченочных метастазов) к схеме лечения добавляли оксалиплатин 75 мг/м², который вводили сразу после гемцитабина в течение 120 мин (схема GEMOX).

Химиоэмболизация. Масляную ХЭ (МХЭ) провели 52 пациентам с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов Т3-4N0-1M0. После катетеризации желудочно-двенадцатиперстной артерии (ЖДА) вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: гемцитабин в расчетной дозе 400–800 мг/м² растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% водорастворимого контрастного препарата (ультравист, омнипак). К этому раствору добавляли 3–6 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию встряхиванием шприца в течение 3–5 мин. Циклы проводили с периодичностью 1 раз в месяц.

ХЭ в сочетании с ХИ. Сочетание методов применяли как самостоятельный цикл химиотерапии при РПЖ и метастатическом поражении печени, так и в виде замещения ХЭ на ХИ (при невозможности дальнейшей ХЭ). Комбинированное лечение также повторяли каждые 30 сут. Сочетание ХЭ и ХИ выполнили 72 больным: нерезектабельный РПЖ (III стадия) был выявлен у 29 (40,3%) больных, опухоль с метастазами в печень (IV стадия) — у 43 (59,7%). Добавление ХИ к ХЭ во время одного цикла РХТ осуществляли пациентам с метастатическим поражением печени.

3D конформная лучевая терапия. Комбинацию артериальной ХИ с конформной ЛТ при нерезектабельном РПЖ начали применять с 2008 г.

[13]. Для радиомодификации проводили ХИ в ЧС препаратом гемцитабин 1000 мг/м² в течение 30 мин за 24 ч до начала ЛТ. В протокол лечения включали пациентов с опухолью Т4N0M0 и болевым синдромом. Конформную дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе Elekta Axesse (Швеция). Применяли многопольное статическое облучение в режиме среднего фракционирования — доза за фракцию составляла 3 Гр, до суммарной очаговой физической дозы (СОД физ) 51 Гр, что эквивалентно 62 Гр традиционного фракционирования. Ритм фракционирования — 5 раз в неделю, лечение проводили за 17 сеансов. Однократный цикл ХИ с гемцитabiном в ЧС провели в качестве радиомодификации за сутки до начала прецизионной конформной ЛТ 38 больным с местнораспространенным РПЖ без отдаленных метастазов.

● Результаты

Химиоинфузия. Летальных исходов, связанных с ХИ, не было. Осложнения химиотерапии по критериям проявления токсичности СТС NCIC наблюдали у 92 (55,1%) пациентов. При поступлении болевой синдром был отмечен у 149 пациентов и составлял 1–2 балла по шкале вербальных оценок (ШВО) на фоне ранее подобранного обезболивания. После проведения ХИ было достигнуто симптоматическое улучшение (0–1 балл) у 58 (34,7%) пациентов, стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) — у 102 (61,1%), усиление (2–3 балла) — у 7 (4,2%) из 167 больных. Исчезновение болевого синдрома наступало в среднем на 2-е сутки (1–5 сут), эффект продолжался в течение 18 сут (8–29 сут), что учитывали при определении сроков повторной госпитализации и выполнении циклов ХИ 1 раз в 30 сут. На фоне проведенного лечения стабилизация или прибавка массы тела отмечена у 131 (78,4%) пациента, масса тела продолжала уменьшаться у 36 (21,6%) больных.

После первого цикла ХИ увеличение показателей онкомаркеров более чем в 2 раза потребовало дополнительного обследования у 64 пациентов. Результаты показали диссеминацию опухоли: множественные метастазы в лимфатические узлы брюшной полости, легкие, кости. Также у 55 больных общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3–4 баллов. В связи с этим после первого цикла из протокола лечения исключили 109 (65,3%) пациентов — их перевели на СХТ или паллиативное лечение. После второго цикла по данным КТ прогрессирование отмечено еще у 24 (14,4%) больных, что также стало основанием для назначения СХТ. Таким образом, 3 и более циклов ХИ удалось провести лишь 34 (20,4%) из 167 больных.

Таблица 1. Зависимость результатов лечения больных III стадией РПЖ от числа циклов химиоинфузии**Table 1.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage III and the number of intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
1	49 (62)	13,9 ± 0,9 (1,6–49,9)	10,4	14 (28,6)
2	13 (16,5)	11,2 ± 0,4 (4,4–18,7)*	10,2	4 (30,8)
≥3	17 (21,5)	17,5 ± 0,6 (6,7–42,7)*	13,3	10 (58,8)
Итого:	79	14,6 ± 0,8 (1,6–49,9)	11,7	28 (35,4)

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).**Таблица 2.** Зависимость результатов лечения больных IV стадией РПЖ от числа циклов химиоинфузии**Table 2.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage IV and the number of intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
1	60 (68,2)	8,8 ± 0,7 (2,6–32,9)^	6,5	14 (23,3)
2	11 (12,5)	10,6 ± 0,6 (5,0–23,9)*	8,5	4 (36,4)
≥3	17 (19,3)	13,4 ± 0,5 (4,4–27,1)^*	12,8	9 (52,9)
Итого:	88	10,1 ± 0,7 (2,6–32,9)	8,3	27 (30,6)

Примечание: ^ — различия достоверны ($p < 0,01$); * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Частичный ответ опухоли на лечение получен при III стадии у 7 (8,9%) больных, стабилизация — у 34 (43,0%), прогрессирование — у 38 (48,1%). При IV стадии эти показатели были хуже: 2 (2,3%), 17 (19,3%) и 69 (78,4%) соответственно (табл. 1, 2). У больных нерезектабельным раком средняя продолжительность жизни (СПЖ) и медиана были больше, чем у пациентов с метастазами: 14,6 и 11,7 по сравнению с 10,1 и 8,3 мес соответственно.

Химиоэмболизация. Летальных исходов, связанных с выполнением ХЭ, не было. Постэмболизационный синдром различной степени интенсивности был отмечен у всех 52 пациентов. Проявления гастроинтестинальной токсичности I степени развились у 44 (84,6%) пациентов, II–III степени — у 8 (15,4%); это потребовало дополнительной лекарственной терапии. Во всех наблюдениях проявления постэмболизационного острого панкреатита относились к легкой стадии по классификации Российского общества хирургов (2014). Не зарегистрировано ни одного наблюдения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Гематологическая токсичность I–II степени по СТС NCIC определена у 19 (36,5%) больных и не требовала дополнительного лечения. Других осложнений не было.

Болевой синдром разной степени интенсивности до лечения выявлен у 39 пациентов. После первого цикла МХЭ его исчезновение или уменьшение (0–1 балл по ШВО) было достиг-

нуто у 15 (38,5%) больных, уменьшение дозы обезболивающих препаратов при той же интенсивности боли — у 20 (51,3%), усиление боли (2–3 балла) отмечено у 4 (10,2%) пациентов. Максимальный эффект наступал в среднем к 5-м суткам (стойкое уменьшение боли у 85% больных) и продолжался в течение 23 сут (12–30 сут), что учитывали при определении сроков повторения циклов ХЭ 1 раз в 30 дней. Прибавка или стабилизация массы тела отмечена у 37 (71,2%) больных, дальнейшее уменьшение — у 15 (28,8%).

В то же время после первого цикла МХЭ общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3–4 баллов у 11 больных, а у 14 выявлены множественные метастазы, что привело к исключению 25 (48,1%) больных из протокола лечения и переводу их на СХТ. По данным КТ после второго цикла прогрессирование отмечено еще у 13 (25%) пациентов, назначена СХТ. Таким образом, три и более циклов оказалось возможным провести только 14 (26,9%) из 52 больных (табл. 3).

ХЭ в сочетании с ХИ. У пациентов с нерезектабельным раком РХТ начали с ХЭ (от 1 до 7). При выявлении во время очередной ангиографии артериальной инвазии, не позволявшей выполнить катетеризацию ЖДА, терапию продолжали в виде ХИ (от 1 до 5). Суммарно было проведено 197 циклов РХТ (от 2 до 9, в среднем 4), три и более циклов удалось выполнить 66,7% пациентов.

Летальных исходов не было. Постэмболизационный синдром развивался у всех пациентов на

Таблица 3. Зависимость результатов лечения больных от числа циклов ХЭ**Table 3.** Correlation of treatment results and the number of chemoembolization cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
1	25 (48,1)	$9,1 \pm 1,1$ (3,9–25,2)^	7,2	5 (20)
2	13 (25)	$10,6 \pm 1,4$ (4,0–23,8)*	10	4 (30,8)
≥3	14 (26,9)	$13,5 \pm 0,6$ (10,5–17,4)^*	13,4	9 (64,3)
Итого:	52	$10,6 \pm 0,7$ (3,9–25,2)	10,8	18 (34,6)

Примечание: ^ – различия достоверны ($p < 0,05$); * – различия достоверны ($p < 0,05$).

этапе выполнения МХЭ, а степень его интенсивности была аналогичной группе ХЭ в монорежиме: проявления гастроинтестинальной токсичности I степени отмечены у 65 (90,3%) пациентов, II–III степени – у 7 (9,7%). Острый панкреатит относился также к легкой стадии. Проявления гематологической токсичности I–II степени, не требующие терапии, были отмечены у 42 (58,3%) пациентов. Однако при двух осложнениях III степени 1 больному с анемией потребовалось проведение гемотрансфузии, а другому пациенту с нейтропенией назначен граноцит $150 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$. Других осложнений не было.

При поступлении болевой синдром был у 60 пациентов и составлял 1–2 балла по ШВО. После проведения сочетанного лечения достигнуто улучшение у 24 (40%) больных, стабилизация – у 32 (53,3%), усиление – у 4 (6,7%). Болевой синдром проходил в среднем к 5-м суткам, и этот эффект сохранялся в течение 21 сут (10–27 сут). Циклы ХЭ и (или) ХИ проводили также 1 раз в 30 сут. После лечения отмечена прибавка или стабилизация массы тела у 55 (76,4%)

пациентов, масса тела продолжала уменьшаться у 17 (23,6%) больных.

Результаты лечения больных РПЖ III стадии были ожидаемо лучше, чем при раке IV стадии (табл. 4, 5).

В целом, в группе самостоятельной РХТ ($n = 291$) токсические осложнения III степени по CTC NCIC, которые потребовали дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации (осложнения рентгенэндоваскулярных вмешательств по классификации CIRSE III степени), развились у 8 (2,8%) пациентов.

Наилучшие результаты лечения нерезектабельного РПЖ ($n = 160$) были получены при сочетании ХЭ с ХИ по сравнению с ХИ или ХЭ в виде монотерапии. Частичный ответ был получен в 24,1% наблюдений по сравнению с 8,9 и 13,4%. СПЖ составила 15,5 мес по сравнению с 14,6 и 10,6 мес, медиана – 15,6 мес по сравнению с 11,7 и 10,8 мес соответственно (табл. 6, 7). В то же время при метастатическом раке ($n = 131$) в большинстве наблюдений отме-

Таблица 4. Зависимость результатов лечения больных РПЖ III стадии от числа циклов ХЭ и ХИ**Table 4.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage III and the number of chemoembolization and intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
<3	6 (20,7)	$7,5 \pm 0,3$ (5,5–10,2)*	6,7	1 (16,7)
≥3	23 (79,3)	$15,8 \pm 0,5$ (6,3–37,6)*	16	14 (60,9)
Итого:	29	$15,5 \pm 0,5$ (6,4–37,6)	15,6	15 (51,7)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 5. Зависимость результатов лечения больных РПЖ IV стадии от числа циклов ХЭ и ХИ**Table 5.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage IV and the number of chemoembolization and intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
<3	19 (44,2)	$5,2 \pm 0,4$ (3,1–7,5)*	5	–
≥3	24 (55,8)	$13,7 \pm 0,7$ (4,4–25,8)*	10,2	8 (34,8)
Итого:	43	$10,9 \pm 0,9$ (3,1–25,8)	7,5	8 (18,6)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 6. Характеристика ответа на лечение у больных РПЖ III стадии**Table 6.** Tumor response in patients with pancreatic cancer stage III

Характеристика	Число наблюдений, абс. (%)			
	ХИ	ХЭ	ХЭ + ХИ	ХИ + ЛТ
Частичный ответ	7 (8,9)*^	7 (13,4)	7 (24,1)*	8 (21)^
Стабилизация	34 (43)	17 (32,7)	10 (34,5)	18 (47,4)
Прогрессирование	38 (48,1)	28 (53,9)**	12 (41,4)	12 (31,6)**
Итого:	79 (100)	52 (100)	29 (100)	38 (100)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия достоверны ($p < 0,05$); ** – различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 7. Зависимость результатов лечения больных РПЖ III стадии от метода РХТ**Table 7.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage III and the method of intra-arterial chemotherapy

Метод	Число больных, абс.	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
ХИ	79	14,6 ± 0,8 (1,6–49,9)^	11,7	28 (35,4)
ХЭ	52	10,6 ± 0,7 (3,9–25,2)^*	10,8	18 (34,6)
ХЭ + ХИ	29	15,5 ± 0,5 (6,4–37,6)*	15,6	15 (51,7)

Примечание: ^ – различия достоверны ($p < 0,05$); * – различия достоверны ($p < 0,05$).

чено прогрессирование. Частичный ответ наблюдали всего у 2,3% больных только в группе ХИ. Выживаемость и медиана были одинаковыми как у больных, перенесших ХИ, так и после сочетания двух методов: 10,1 (8,3) и 10,9 (7,5) мес (табл. 8, 9).

Комбинация артериальной ХИ с ЛТ. Летальных исходов, связанных с проведением комбинированной химиолучевой терапии, не было. Гематологическая токсичность I–II степени у 19 (50%) больных не требовала дополнительной терапии. Проявления гастроинтестинальной токсичности I–II степени развились у 24 (63,2%)

пациентов. Деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, требовавших прекращения курса лечения, не было.

До начала лечения болевой синдром был у всех пациентов и составлял в среднем 2 балла по ШВО. После проведения химиолучевой терапии было достигнуто симптоматическое улучшение (до 0–1 баллов) у 29 (76,3%) больных, стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) – у 9 (23,7%). Исчезновение болевого синдрома отмечали в среднем на 5-е сутки (3–9 сут), а эффект сохранялся

Таблица 8. Характеристика ответа на лечение у больных РПЖ IV стадии**Table 8.** Tumor response in patients with pancreatic cancer stage IV

Характеристика	Число наблюдений, абс. (%)	
	ХИ	ХЭ + ХИ
Частичный ответ	2 (2,3)*	—*
Стабилизация	17 (19,3)	9 (20,9)
Прогрессирование	69 (78,4)	34 (79,1)
Итого:	88 (100)	43 (100)

Примечание: * – различия достоверны ($p = 0,05$).

Таблица 9. Зависимость результатов лечения больных РПЖ IV стадии в зависимости от метода РХТ**Table 9.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage IV and the method of intra-arterial chemotherapy

Метод	Число больных, абс.	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
ХИ	88	10,1 ± 0,7 (2,6–32,9)*	8,3	27 (30,6)
ХЭ + ХИ	43	10,9 ± 0,9 (3,1–25,8)*	7,5	8 (18,6)

Примечание: * – различия недостоверны ($p > 0,1$).

в течение 5,6 (3,4–8,5) мес. Увеличение массы тела отметили 16 (42,1%) пациентов, стабилизацию – 22 (57,9%). После проведения химиолучевой терапии не было выявлено дальнейшей потери массы ни в одном наблюдении.

Частичный ответ опухоли на лечение получен у 8 (21%) больных, стабилизация – у 18 (47,4%), прогрессирование – у 12 (31,6%). После проведения комбинированного лечения у 4 пациентов с первоначально нерезектабельным РПЖ отмечено уменьшение размеров опухоли на 28% (24–32%) и ее распространение на магистральные сосуды, что позволило выполнить радикальные операции: в 1 наблюдении панкреатодуоденальную резекцию, в 3 – корпоркаудальную резекцию ПЖ. Однолетняя выживаемость была достигнута у 20 (58,8%) из 34 больных нерезектабельным РПЖ. СПЖ составила 15,4 мес (медиана – 13,8 мес).

Таким образом, сочетание РХТ с конформной ЛТ было эффективным и безопасным методом лечения больных нерезектабельным РПЖ. Проведение комбинированного лечения позволяло достичь выраженного обезболивающего эффекта.

● Обсуждение

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ остается резекция с проведением последующей адъювантной химиотерапии [2, 3, 6]. Однако большинству больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50% из них имеются отдаленные метастазы, а у 25% – нерезектабельная опухоль с вовлечением ЧС и (или) верхней брыжеечной артерии [1, 14]. В нашем исследовании эти группы оказались почти равны: у 44% пациентов были метастазы в печени, у 56% – инвазия магистральных сосудов.

Известно, что медиана выживаемости больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ без специфической терапии составляет 3–6 мес [4–15]. Стандартом лечения является монокимиотерапия гемцитабином, но при этом частота ответа составляет лишь 5–15%. К сожалению, достижения такой СХТ остаются минимальными, а результаты могут исчисляться сутками. В метаанализе 54 рандомизированных исследований применения монотерапии гемцитабином отмечено увеличение СПЖ с 6,2 до 7,3 мес, а выживаемости после прогрессирования – с 2,9 до 3,6 мес [16]. Попытки комбинировать гемцитабин с другими цитостатиками или таргетными препаратами не показали значительно улучшения результатов: медиана выживаемости больных составила менее 6 мес, а однолетняя выживаемость – менее 18%. Применение новых схем химиотерапии (FOLFIRINOX, гемцитабин в сочетании с наб-паклитакселом) в лечении нерезектабельного и метастатического РПЖ позволило незначительно увеличить выживаемость

при одновременном ухудшении качества жизни пациентов ввиду большого числа токсических проявлений [5, 15, 17].

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ у больных РПЖ [18–21]. Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность вследствие уменьшения доз химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами по сравнению с внутривенным введением. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение. По данным метаанализа [21], они составили 78 и 71% по сравнению с 29 и 34% при системной химиотерапии. Установлено, что применение РХТ у 895 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ позволило достичь однолетней выживаемости 39% с медианой 8,5 мес (255 сут) [20]. Цитируемые авторы использовали различные химиопрепараты как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В группе ХИ мы применяли стандартную катетеризацию ЧС как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ. Варианты артериальной анатомии гепатопанкреатодуоденальной зоны не оказывали влияния на показатели выживаемости. Лечение начинали с 30-минутной инфузии гемцитабина в стандартной для системной терапии дозировке 1000 мг/м². Однако в отличие от внутривенной химиотерапии, при которой гемцитабин вводится 1 раз в неделю, проводили циклы регионарного введения 1 раз в месяц. При прогрессировании к гемцитабину добавляли оксалиплатин.

Пациентам объясняли необходимость регулярного, а не однократного проведения циклов РХТ. Однако пациентам с множественными метастазами в печень и поражением внутрибрюшных лимфатических узлов было необходимо более частое введение химиопрепаратов, поэтому приходилось направлять их на системную химиотерапию. Это объясняет тот факт, что 60% больных был проведен лишь один цикл ХИ.

В доступной литературе обнаружили только два исследования, в которых обобщен опыт РХТ более чем у 50 больных нерезектабельным и местнораспространенным РПЖ [22, 23]. В первом рандомизированном исследовании было 140 больных, получавших регионарную ($n = 70$) и системную химиотерапию ($n = 70$) по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомидин С). Авторы получили лучшие данные при внутриартериальном лечении: ответ опухоли наблюдали у 77% больных по сравнению с 36%, клинический эффект – у 96 и 36% больных соответственно. Медиана выживаемости больных с РХТ была больше, чем при системной химио-

терапии: 13,5 (3–34) и 6,2 (1–13) мес, различия были достоверными. Токсические осложнения также развились у меньшего числа пациентов — 41 и 49% больных. Летальный исход ($n = 1$) и тяжелые гематологические осложнения ($n = 3$) наблюдали только в группе системной химиотерапии. Авторы пришли к выводу, что применение РХТ способно улучшить качество жизни и показатели выживаемости при РПЖ [22].

В другом исследовании проведен анализ результатов ХИ в ЧС по схеме FLEC (5-фторурацил, лейковорин, эпирубицин, карбоплатин) у 211 больных с нерезектабельным РПЖ. Гематологические осложнения II–IV степени отмечены у 24% больных. Один летальный исход был связан с сердечно-сосудистым заболеванием. Ответ на лечение в виде уменьшения или стабилизации роста опухоли получен у 58% пациентов. Медиана выживаемости составила 9,2 мес: 10,5 и 6,6 мес для III и IV стадии соответственно. Таким образом, схема FLEC при внутриартериальном введении была эффективна и хорошо переносилась больными нерезектабельным РПЖ [23].

В то же время другие авторы не обнаружили положительных эффектов ХИ: медиана выживаемости составила всего 4,2–6 мес [24]. Возможно, неудовлетворительные результаты могли быть связаны с гиповаскулярным характером РПЖ. Кроме того, магистральные артерии ПЖ имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами. Такая особенность кровоснабжения определяет быструю элиминацию химиопрепарата из региона после внутриартериального введения.

В обсуждаемом исследовании СПЖ группы ХИ составила 11,7 и 8,3 мес у больных с нерезектабельным и метастатическим раком соответственно. Токсические реакции были не более I–II степени и легко устранялись. Лишь в 1 наблюдении развилась кардиотоксичность III степени, потребовавшая лечения в условиях отделения реанимации. В целом выживаемость в обсуждаемом исследовании оказалась сравнимой с результатами других авторов [23].

Показатели продолжительности жизни, полученные в обсуждаемом исследовании артериальной ХИ, конечно, оставляют желать лучшего. С другой стороны, полностью разделяем точку зрения Ю.И. Патютко и соавт. (2015): если лечение недостаточно эффективно, то оно должно быть, по крайней мере, максимально комфортным для больного [25].

С этой точки зрения ХИ в ЧС имеет серьезные преимущества перед системной химиотерапией: высокая частота симптоматического улучшения, малая системная токсичность, не ухудшающая качество жизни, возможность введения препарата в 4 раза реже (и в сумме в 4 раза мень-

ше по дозе). Технически катетеризация ЧС — несложная процедура, не сопровождающаяся серьезными осложнениями, не требующая специальной квалификации врача, выполняющего эндоваскулярные вмешательства, суперсовременного рентгеновского аппарата и дорогостоящих инструментов. Считаем, что все эти преимущества перевешивают недостаток, связанный с необходимостью 2–3-дневной госпитализации.

Исследование показало, что выживаемость достоверно улучшается, если пациенту проведено не менее трех циклов ХИ, то есть она являлась основным методом противоопухолевого лечения. Это возможно лишь в ситуации, когда на первый цикл терапии получен частичный ответ или стабилизация, сопровождающиеся клинической ремиссией. Поэтому следует, вероятно, разделять группы больных, получивших один и несколько циклов терапии. К сожалению, пока не обнаружили факторов прогноза результативного лечения. В этом смысле первый цикл внутриартериальной терапии можно рассматривать именно как прогностический фактор: при достигнутом эффекте ХИ следует продолжать, при прогрессировании — переходить на системное или симптоматическое лечение. Если использовать такой алгоритм, то результаты артериальной ХИ выглядят вполне удовлетворительно: в группе из 17 пациентов с III стадией, получивших 3 и более циклов лечения, СПЖ составила 17,5 мес, медиана — 13,3 мес, однолетняя выживаемость — 58,8%, при IV стадии — 13,4 мес, 12,8 мес, 52,9% соответственно.

Считаем, что дальнейшего улучшения результатов выживаемости в группе ХИ можно ожидать от разработок новых схем регионарной полихимиотерапии, в частности FOLFIRINOX, применения наб-паклитаксела в комбинации с гемцитабином, а также более широкого применения комбинации GEMOX.

В последние годы был сделан ряд предложений, направленных на увеличение интенсивности РХТ. Для уменьшения системного воздействия химиопрепарата инфузию в ЧС сочетали с гемофильтрацией. Перекрытие кровотока к нецелевым сосудам с помощью баллонных катетеров, перераспределительную эмболизацию артерий ПЖ (кроме каудальной) использовали для замедления элиминации химиопрепаратов [20].

В литературе обнаружили 1 наблюдение применения ХЭ с адриамицином и частицами желатиновой губки при низкодифференцированной местнораспространенной опухоли ПЖ IV стадии. После эндоваскулярного лечения пациентке провели 6 циклов системной химиотерапии с 5-фторурацилом и цисплатином и еще 14 циклов с метотрексатом и 5-фторурацилом; она прожила 24 мес [26].

Новым способом лечения нерезектабельного РПЖ является МХЭ артерий ПЖ, которая была предложена и внедрена в РНЦ РХТ в 1999 г. [9–11]. Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью гемцитабина с липиодолом. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинфильтрация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует усилению противоопухолевого эффекта. МХЭ позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер: длительной окклюзии артерий, питающих ПЖ, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения РХТ и не вызывает ишемического панкреатита.

Проведено 109 циклов МХЭ ЖДА 52 пациентам с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов. В целом пациенты переносили МХЭ удовлетворительно. Токсические проявления включали болевой синдром разной интенсивности и гастроинтестинальные расстройства. Однако все эти симптомы были устранены в течение первых суток с помощью консервативной терапии. Гематологические осложнения I–II степени отмечены у 19 (36,5%) больных и не требовали дополнительного лечения. Не зарегистрировано ни одного наблюдения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический эффект терапии в виде увеличения массы тела и уменьшения боли был достигнут после двух циклов у большинства пациентов: 71,2 и 89,8% соответственно. СПЖ составила 10,6 мес (медиана 10,8 мес). У 14 больных, получивших три и более цикла, эти показатели были лучше: 13,5 и 13,4 мес.

К сожалению, в нашем исследовании ответ на проведение МХЭ был получен не у всех больных. Связываем неоднозначные результаты с тем, что у большинства пациентов были поздние формы РПЖ с инвазией в магистральные артерии, механической желтухой и пограничным статусом ECOG ближе к 3. Однако при достижении стабилизации после первых двух циклов регионарной химиотерапии частота симптоматического улучшения и показатели выживаемости были заметно лучше. Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности МХЭ.

МХЭ при РПЖ стали применять и другие авторы. Похожие результаты лечения получены

у 15 больных, которым была выполнена ХЭ с гемцитабином 400 мг/м²: стабилизация опухолевого процесса достигнута у 3 (20%) больных, частичный ответ — у 6 (40%), при этом СПЖ составила 13,7 мес [27]. Другие авторы применили оригинальный способ, сочетая ХИ с ХЭ. После установки микрокатетера в ЖДА авторы выполняли регионарную ХИ гемцитабином 600 мг/м² в течение 60–80 мин. Затем выполняли ХЭ с использованием перераспределительной техники. Сначала в ЖДА устанавливали спираль, блокирующую кровоток в дистальных отделах артерии. После этого вводили суспензию гемцитабина 400 мг/м² в 5 мл сверхжидкого липиодола (1 : 3). Процедуру заканчивали окклюзированием проксимального сегмента ЖДА спиралью для предотвращения быстрой элиминации препарата. При контрольных КТ и УЗИ (каждые 3, 6 и 12 мес после вмешательства) ни у одного из 16 больных прогрессирования не отмечено, наблюдалось четкое отграничение опухоли от окружающих тканей. Частичный ответ зафиксирован у 12 пациентов (опухоль уменьшилась на 50%). Больные живы 5–16 мес, качество жизни по шкале Карновского 70–90% [19].

Перспективным представляется применение МХЭ ПЖ в неоадьювантном и интраоперационном режимах. Предоперационная РХТ в ряде наблюдений позволяет уменьшить размеры новообразования и увеличить выживаемость. По данным исследования, выполненного в нашем центре, комбинация неоадьювантной МХЭ опухоли головки ПЖ, гастропанкреатодуоденальной резекции и адьювантной РХТ гемцитабином позволила достигнуть СПЖ 22,3 мес, а также однолетней, двух- и трехлетней выживаемости 80, 59 и 43%. Эти показатели были достоверно лучше, чем после гастропанкреатодуоденальной резекции без регионарной терапии: СПЖ 8,4 мес, а однолетняя, двух- и трехлетняя выживаемость — 71, 20 и 13% соответственно ($p < 0,05$) [28]. Метод эмболизации ЖДА во время операции обеспечивает абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного пролонгированного химиотерапевтического воздействия на регионарные микрометастазы опухоли [29].

Сравнительный анализ показателей выживаемости свидетельствует о том, что сочетание циклов ХЭ и ХИ оказалось наиболее эффективным способом внутриартериальной терапии у больных с нерезектабельным РПЖ: медиана составила 15,6 мес по сравнению с 11,7 и 10,8 мес при ХИ и ХЭ. При комбинированной химиотерапии лечение начинали с ХЭ, а в дальнейшем продолжали по методике ХИ. Это происходило вследствие прогрессирования сосудистой инвазии и невозможности последующей катетеризации ЖДА. Следует отметить, что хорошие результаты

были получены в группе, в которой число циклов химиотерапии было 3 и больше. Связываем эти данные с течением основного заболевания: прогрессирование развивалось только в первичной опухоли без отдаленного метастазирования, что увеличивало продолжительность жизни.

Одномоментную ХЭ с ХИ выполняли больным с IV стадией заболевания. В первую очередь пролонгированный эффект эмболизации был направлен на лечение метастатического поражения печени, а ХИ в ЧС дополняла местное воздействие на первичную опухоль и зону регионарных лимфоузлов. Результаты РХТ у пациентов с метастатическим раком оказались примерно одинаковыми как при использовании одной ХИ, так и при комбинации ХЭ с ХИ: СПЖ и медиана составили 10,1 и 8,3 мес по сравнению с 10,9 и 7,5 мес. Эти данные не отличаются от результатов современных схем системной химиотерапии, однако токсичность лечения при внутриартериальном введении была меньше. Обобщая данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что РХТ не следует применять рутинно для лечения метастатического РПЖ [20, 21, 30]. Решение о применении ХИ и ХЭ у этих больных следует принимать с учетом возможности назначения СХТ, а в некоторых ситуациях — остановиться на поддерживающей терапии.

По данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов больше, чем при использовании только одного из этих методов [4, 12]. В литературе встречаются лишь отдельные работы, описывающие сочетание РХТ с облучением [31–33].

Мы провели комбинированное химиолучевое лечение 38 больным с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов. К настоящему времени это самый большой материал в мире. Удалось установить, что сочетание ЛТ с радиомодификацией ХИ гемцитабином в ЧС сопровождалось токсичностью не более I–II степени. Не было осложнений, в первую очередь гематологических, потребовавших прекращения облучения. Считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает возможностью регулировать объем области ионизирующего излучения и соответственно минимальным воздействием на соседние органы и ткани. Небольшое число побочных реакций мы также связываем с применением РОД 3 Гр, что позволяет усилить противоопухолевый эффект и сократить число фракций облучения с 30 до 17. Сравнительный анализ болевого синдрома в разных группах РХТ показал, что наиболее выраженный и продолжительный результат был достигнут именно при комбинированном химиолучевом лечении: уменьшение интенсивности

боли наступало в среднем на 5-е сутки и сохранялось в течение 6 мес.

● Заключение

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность рентгенэндоваскулярных методов у больных РПЖ. Наилучшие результаты выживаемости при нерезектабельном раке были достигнуты при комбинировании ХЭ и ХИ, а также ХИ и ЛТ. При метастазах в печени выявлено некоторое преимущество ХИ. Применение новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшего изучения.

Участие авторов

Козлов А.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Гранов Д.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Таразов П.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Павловский А.В. — редактирование.

Корытова Л.И. — редактирование.

Поликарпов А.А. — редактирование.

Попов С.А. — редактирование.

Розенгауз Е.В. — редактирование.

Authors' participation

Kozlov A.V. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Granov D.A. — editing, approval of the final version of the article.

Tarazov P.G. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Pavlovskij A.V. — editing.

Korytova L.I. — editing.

Polikarpov A.A. — editing.

Popov S.A. — editing.

Rozengauz E.V. — editing.

● Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с.
2. Патютко Ю.И., Абгарян М.Г., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Резекция чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы у больных с выраженным болевым синдромом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 11: 8–18.
3. Mirkin K.A., Hollenbeak C.S., Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int. J. Surg.* 2016; 34 (10): 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.08.523>.

4. Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С., Базина И.В., Чихарева Я.Е. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2016; 21 (4): 68–74.
5. Terashima T., Yamashita T., Sakai A., Ohta H., Hinoue Y., Toya D., Kawai H., Yonejima M., Urabe T., Noda Y., Mizukoshi E., Kaneko S. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: a region-wide analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2018; 48 (11): 966–973. <https://doi.org/10.1093/jco/hyy132>.
6. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии. СПб.: Фолиант, 2013. 560 с.
7. Chen H., Zhang J., Cao G., Liu P., Xu H., Wang X., Zhu X., Gao S., Guo J., Zhu L., Zhang P. Target hepatic artery regional chemotherapy and bevacizumab perfusion in liver metastatic colorectal cancer after failure of first-line or second-line systemic chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (2): 118–126. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000290>.
8. Muchmore J.H., Wanebo H.J. Regional chemotherapy: overview. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 17 (4): 709–730.
9. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2003; 49 (5): 579–584.
10. Павловский А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы: пат. 2156137 Рос. Федерация: МПК 7 А61К38/31, А61М5/00; заявитель и правообладатель Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт — № 99120658/14; заявл. 05.10.99; опубл. 20.09.00. Бюл. № 33.
11. Tarazov P.G., Pavlovskij A.V., Granov D.A. Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2001; 24 (6): 424–426.
12. Shaikh T., Wang L.S., Egleston B., Burki M., Hoffman J.P., Cohen S.J., Meyer J.E. Predictors of hematologic toxicity and chemotherapy dose intensity in patients undergoing chemoradiation for pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2018; 41 (1): 59–64. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000227>.
13. Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Васильев Г.Л., Попов С.А. Способ лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы: пат. 2528881 Рос. Федерация: МПК 7 А61К31/198, А61К31/282, А61Р35/00, А61Н5/00; заявитель и правообладатель Российский научный центр радиологии и хирургических технологий № 2013121081/15; заявл. 07.05.13; опубл. 20.09.14. Бюл. № 26.
14. Balaban E.P., Mangu P.B., Yee N.S. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J. Oncol. Pract.* 2017; 13 (4): 265–269. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017376>.
15. Spadi R., Brusa F., Ponzetti A., Chiappino I., Birocco N., Ciuffreda L., Satolli M.A. Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: A review for clinicians. *World J. Clin. Oncol.* 2016; 7 (1): 27–43. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.27>.
16. Kasuga A., Hamamoto Y., Takeuchi A., Kawasaki K., Suzuki T., Hirata K., Sukawa Y., Takaishi H., Kanai T. Positive relationship between subsequent chemotherapy and overall survival in pancreatic cancer: meta-analysis of postprogression survival for first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017; 79 (3): 595–602. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3263-3>.
17. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., гл. ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2017. 688 с.
18. Бондарь Г.В., Ищенко Р.В., Сидюк А.В., Пивоваров Н.Н. Непосредственные результаты регионарной химиотерапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012; 13 (3): 321–323.
19. Каримов Ш.И., Боровский С.П., Хакимов М.Ш., Адылходжаев А.А. Регионарная химиотерапия в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 15 (3): 105–109.
20. Davis J.L., Pandalai P.K., Ripley R.T., Langan R.C., Avital I. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: The role of regional chemotherapy. *Pancreas*. 2012; 41 (5): 678–684.
21. Liu F., Tang Y., Sun J., Yuan Z., Li S., Sheng J., Ren H., Hao J. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40847. PMID: 22815840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040847>.
22. Han G.H., Yin Z.H., Meng X.J., He C.Y., Zhang H.B., Sun A.H., Wu K.C., Ding J., Fan D.M. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin. J. Dig. Dis.* 2006; 7 (1): 45–48.
23. Mambrini A., Sangunetti F., Pacetti P., Caudana R., Iacono C., Guglielmi A., Guadagni S., Del Frio A., Fiorentini G., Cantore M. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: Result of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 751–756.
24. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9297>.
25. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е. Современные подходы к лечению больных резектабельным протоковым раком поджелудочной железы. В сборнике Научно-практической конференции “Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны”. Санкт-Петербург, 18–19 сентября 2015. С. 94–95.
26. Kiba T., Numata K., Kirikoshi H., Kamijo S., Nakatani Y., Sekihara H. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2001; 41 (48): 1499–1503.
27. Яковлев В.Н., Араблинский А.В., Хайрутдинов Е.Р., Цуркан В.А., Фомин В.Н., Алексеев В.Г. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиоэмболизации и химиоиммунотерапии в условиях многопрофильной больницы. Клиническая медицина. 2012; 12: 65–69.
28. Поликарпов А.А., Павловский А.В., Гуло А.С., Попов С.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Вестник хирургии. 2013; 122 (4): 40–43.
29. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Лебединский И.Н., Ходателев К.А., Багательян З.А. Пути улучшения результатов панкреатодуоденальной резекции у больных с опухолями перипанкреатической зоны. Анналы хирургической гепатологии. 2006; 11 (4): 69–76.
30. Таразов П.Г. Регионарная химиотерапия при раке поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2003; 49 (2): 139–151.

31. Liu X., Chen J., Yao W. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1999; 21 (5): 369–370. (In Chinese with English abstract)
32. Tanaka T., Sakaguchi H., Anai H., Yamamoto K., Morimoto K., Tamamoto T., Kichikawa K. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: Results from a pilot study. *Am. J. Roentgenol*. 2007; 189 (2): 421–428.
33. Tanaka T., Nishiofuku H., Tamamoto T., Sho M., Anai H., Sueyoshi S., Sakaguchi H., Hasegawa M., Nakajima Y., Kichikawa K. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31 (11): 3909–3912.

References

1. *Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2014 godu*. [State of oncological care for the population of Russia in 2014]. Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen branch of FGBU “NIIRTs” of the Ministry of Health of Russia, 2015. 236 p. (In Russian)
2. Patyutko Yu.I., Abgaryan M.G., Kudashkin N.E., Kotelnikov A.G. Celiac trunk resection in patients with pancreatic cancer and severe pain syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2016; 11: 8–18. (In Russian)
3. Mirkin K.A., Hollenbeak C.S., Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int. J. Surg*. 2016; 34 (10): 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.523>.
4. Bazin I.S., Pokataev I.A., Popova A.S., Bazina I.V., Chikharova Ya.E. The role of chemotherapy in the treatment of localized pancreatic cancer. *Zlokachestvennye opuholi*. 2016; 21 (4): 68–74. (In Russian)
5. Terashima T., Yamashita T., Sakai A., Ohta H., Hinoue Y., Toya D., Kawai H., Yonejima M., Urabe T., Noda Y., Mizukoshi E., Kaneko S. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: a region-wide analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2018; 48 (11): 966–973. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy132>.
6. Granov A.M., Davydov M.I. *Intervencionnaya radiologiya v onkologii* [Interventional radiology in oncology]. Saint-Petersburg: Foliant, 2013. 560 p. (In Russian)
7. Chen H., Zhang J., Cao G., Liu P., Xu H., Wang X., Zhu X., Gao S., Guo J., Zhu L., Zhang P. Target hepatic artery regional chemotherapy and bevacizumab perfusion in liver metastatic colorectal cancer after failure of first-line or second-line systemic chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (2): 118–126. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000290>.
8. Muchmore J.H., Wanebo H.J. Regional chemotherapy: overview. *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 2008; 17 (4): 709–730.
9. Granov D.A., Pavlovskiy A.V., Tarazov P.G. Oil arterial chemoembolization: a new approach to the treatment of pancreatic cancer. *Voprosi onkologii*. 2003; 49 (5): 579–584. (In Russian)
10. Pavlovskiy A.V., Tarazov P.G., Granov D.A. *Sposob lecheniya zlokachestvennykh opuholej podzheludochnoj zhelezy* [Method of treatment of pancreatic malignancies]: patent 2156137 of the Russian Federation: MPK 7 A61K38/31, A61M5/00; applicant and copyright holder Central Research Institute of Roentge-

- nology and Radiology – № 99120658/14; declared 05.10.99; published 20.09.00. Bulletin № 33. (In Russian)
11. Tarazov P.G., Pavlovskiy A.V., Granov D.A. Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2001; 24 (6): 424–426.
12. Shaikh T., Wang L.S., Egleston B., Burki M., Hoffman J.P., Cohen S.J., Meyer J.E. Predictors of hematologic toxicity and chemotherapy dose intensity in patients undergoing chemoradiation for pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Oncol*. 2018; 41 (1): 59–64. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000227>.
13. Kozlov A.V., Tarazov P.G., Korytova L.I., Polikarpov A.A., Vasiliev G.L., Popov S.A. *Sposob lecheniya mestnorasprostranennogo neoperabel'nogo raka podzheludochnoj zhelezy* [Method of treatment of locally advanced inoperable pancreatic cancer]: patent 2528881 Russian Federation: MPK 7 A61K31/198, A61K31/282, A61R35/00, A61N5/00; applicant and copyright holder Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. № 2013121081/15; declared 07.05.13; published 20.09.14. Bulletin № 26. (In Russian)
14. Balaban E.P., Mangu P.B., Yee N.S. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J. Oncol. Pract*. 2017; 13 (4): 265–269. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017376>.
15. Spadi R., Brusa F., Ponzetti A., Chiappino I., Birocco N., Ciuffreda L., Satolli M.A. Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: A review for clinicians. *World J. Clin. Oncol*. 2016; 7 (1): 27–43. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.27>.
16. Kasuga A., Hamamoto Y., Takeuchi A., Kawasaki K., Suzuki T., Hirata K., Sukawa Y., Takaishi H., Kanai T. Positive relationship between subsequent chemotherapy and overall survival in pancreatic cancer: meta-analysis of postprogression survival for first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2017; 79 (3): 595–602. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3263-3>.
17. Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. *Rukovodstvo po himioterapii opuholevykh zabolevanij* [Guidelines for chemotherapy of tumors]. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2017. 688 p. (In Russian)
18. Bondar G.V., Ischenko R.V., Sidyuk A.V., Pivovarov N.N. Immediate results of regional chemotherapy for locally advanced cancer of the pancreatic head. *Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj mediciny*. 2012; 13 (3): 321–323. (In Russian)
19. Karimov Sh.I., Borovskiy S.P., Khakimov M.Sh., Adylkhodzhaev A.A. Regional chemotherapy in the treatment of non-resectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2010; 15 (3): 105–109. (In Russian)
20. Davis J.L., Pandalai P.K., Ripley R.T., Langan R.C., Avital I. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: The role of regional chemotherapy. *Pancreas*. 2012; 41 (5): 678–684.
21. Liu F., Tang Y., Sun J., Yuan Z., Li S., Sheng J., Ren H., Hao J. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40847. PMID: 22815840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040847>.
22. Han G.H., Yin Z.H., Meng X.J., He C.Y., Zhang H.B., Sun A.H., Wu K.C., Ding J., Fan D.M. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin. J. Dig. Dis*. 2006; 7 (1): 45–48.
23. Mambrini A., Sangunetti F., Pacetti P., Caudana R., Iacono C., Guglielmi A., Guadagni S., Del Frio A., Fiorentini G., Cantore M. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin,

- epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: Result of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 751–756.
24. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9297>.
 25. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Kudashkin N.E. *Sovremennyye podhody k lecheniyu bol'nyh rezektabil'nym protokovym rakom podzheludochnoj zhelezy* [Modern approaches to the treatment of patients with resectable pancreatic ductal cancer]. In the collection of Scientific and practical conference “Current state of diagnosis and treatment of pancreatoduodenal tumors”. Saint-Petersburg, 18–19 September 2015. P. 94–95. (In Russian)
 26. Kiba T., Numata K., Kirikoshi H., Kamijo S., Nakatani Y., Sekihara H. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2001; 41 (48): 1499–1503.
 27. Yakovlev V.N., Arablinskiy A.V., Khairutdinov E.R., Tsurkan V.A., Fomin V.N., Alekseev V.G. Endovascular embolization, chemoembolization and chemoimmunembolisation in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya medicina*. 2012; 12: 65–69. (In Russian)
 28. Polikarpov A.A., Pavlovskiy A.V., Gulo A.S., Popov S.A., Tarazov P.G., Granov D.A. Long-term results of combined endovascular and surgical treatment of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Vestnik khirurgii*. 2013; 122 (4): 40–43. (In Russian)
 29. Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Lebedinskiy I.N., Khodatelev K.A., Bagateliya Z.A. Ways to improve the results of pancreatoduodenectomy in patients with periampullar tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2006; 11 (4): 69–76. (In Russian)
 30. Tarazov P.G. Regional chemotherapy for pancreatic cancer. *Voprosy onkologii*. 2003; 49 (2): 139–151. (In Russian)
 31. Liu X., Chen J., Yao W. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1999; 21 (5): 369–370. (In Chinese with English abstract)
 32. Tanaka T., Sakaguchi H., Anai H., Yamamoto K., Morimoto K., Tamamoto T., Kichikawa K. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: Results from a pilot study. *Am. J. Roentgenol*. 2007; 189 (2): 421–428.
 33. Tanaka T., Nishiofuku H., Tamamoto T., Sho M., Anai H., Sueyoshi S., Sakaguchi H., Hasegawa M., Nakajima Y., Kichikawa K. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31 (11): 3909–3912.

Сведения об авторах [Authors info]

Козлов Алексей Владимирович — канд. мед. наук, врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-6878-6762>. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Таразов Павел Гадельгараевич — доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Павловский Александр Васильевич — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-3994-1329>. E-mail: Prof_pavlovs@mail.ru

Корытова Луиза Ибрагимовна — доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-0182-4856>. E-mail: prof-korytova@mail.ru

Поликарпов Алексей Александрович — доктор мед. наук, заслуженный врач РФ, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России, врач отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Попов Сергей Александрович — канд. мед. наук, заведующий 2-м хирургическим отделением ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-9567-3376>. E-mail: spsergey27@mail.ru

Розенгауз Евгений Владимирович — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-1742-7783>. E-mail: rozengauz@yandex.ru

Для корреспонденции*: Козлов Алексей Владимирович — ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России, 197758, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. Тел.: 8-921-921-55-71. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Alexey V. Kozlov — Cand. of Sci. (Med.), Specialist for Endovascular Diagnosis and Treatment of the Department of Angiography and Interventional Radiology, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-6878-6762>. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Dmitriy A. Granov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Science Supervisor of the Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Pavel G. Tarazov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Angiography and Interventional Radiology, Chief Research Fellow of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Alexandr V. Pavlovskiy – Doct. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-3994-1329>. E-mail: Prof_pavlovs@mail.ru

Luisa I. Korytova – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Fellow of the Department of Radiotherapy and Combined Treatment, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-0182-4856>. E-mail: prof-korytova@mail.ru

Alexey A. Polikarpov – Doct. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Chair of Radiology, Surgery and Oncology, Staff of the Department of Angiography and Interventional Radiology, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol11110@mail.ru

Sergey A. Popov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 2, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-9567-3376>. E-mail: spsergey27@mail.ru

Evgeny V. Rozengauz – Doct. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Department of Radiology, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-1742-7783>. E-mail: rozengauz@yandex.ru

For correspondence*: Alexey V. Kozlov – 70, Leningradskaya str., p. Pesochnyii, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: 8-921-921-55-72. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 07.04.2019.
Received 7 April 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.