



Карцинома поджелудочной железы:

АКТУАЛЬНОЕ МЕСТО МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Цель настоящего обзора — детально рассказать хирургам-онкологам о потенциале и специфических особенностях мультимодальной терапии при раке поджелудочной железы. После резекции панкреокарциномы особое значение придается возможностям и ограничениям неоадьювантной терапии в зависимости от первичной резектабельности или нерезектабельности опухоли.

Ключевые слова: карцинома поджелудочной железы, химиотерапия, лучевая терапия, резекция опухоли, радикальные вмешательства, мультимодальный подход

ВВЕДЕНИЕ

Протоковая карцинома поджелудочной железы занимает 4-е место среди причин смертности от онкологических заболеваний, причем уровень смертности примерно соответствует показателям ее распространенности [1]. Кумулятивная выживаемость больных с различными стадиями панкреокарциномы не превышает 5% [2]. Для пациентов с I и II стадией по AJCC (Американский объединенный комитет по раку), подвергшихся мультимодальной терапии, в т.ч. радикальному хирургическому лечению (R0), описана медиана выживаемости более 2 лет и даже возможность исцеления [3]. Однако к этой категории относятся лишь 10—20% всех пациентов. У большинства больных (50—60%) на момент постановки диагноза обнаруживают критерии (метастазы или карциноматоз брюшины), исключающие проведение облигатной хирургической резекции как компонента мультимодальной терапии [4, 5] и оставляющие методом выбора паллиативную химиотерапию.

Особого внимания заслуживает группа местно-распространенных карцином, на долю которых приходится 30—40% случаев. Сравнительный анализ исследований по мультимодальной терапии затруднен из-за гетерогенности определений локальной резектабельности, а также оценки различий объемов операций R0 и R1. Имеющиеся в настоящее время работы не позволяют однозначно судить о значимости разграничения на резекции R0 и R1. Некоторые авторы утверждают [3, 6], что расстояние от опухоли до ретроперитонеального края резекции >1,5 мм при расширенном гистологическом исследовании все-таки может обладать прогностической ценностью [7]. Так как за поддобной расширенной гистологией ни в одном из представ-

ленных исследований не происходило последовательного проведения адьювантной [8, 9] или неоадьювантной терапии [10], нельзя однозначно судить об улучшении радикальности операций с помощью неоадьювантной радиохимиотерапии и дифференцированной значимости адьювантной химиотерапии после R0-резекций по сравнению с R1-вмешательствами.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургические методы занимают центральное место при лечении данной патологии, поэтому решающая роль отводится заключению хирурга о резектабельности. Нередко решение о первичной резектабельности опухоли может быть принято только на основании проведения углубленной экспертизы (рис. 1, 2).

Критерии нерезектабельности местно-распространенных панкреокарцином представлены на рисунке 3. В действующих клинических рекомендациях инфильтрация верхней брыжеечной артерии или чревного ствола является противопоказанием для первичной резекции [5, 11], в то время как в

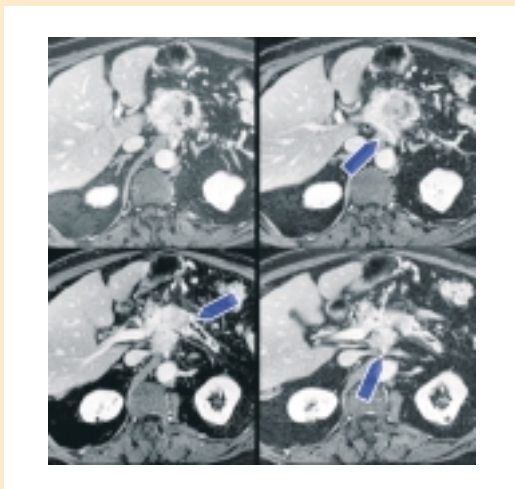
отношении воротной и верхней брыжеечной вен вопрос остается спорным, а для венозных инфильтраций вводится малоинформативная формулировка «погранично резектабельный» (borderline resectable).

У пациентов с рентгенологическими признаками инфильтрации и интраоперационно выявляемой адгезией вен в 70% случаев наблюдается опухолевая инфильтрация брыжеечно-воротной венозной оси [12, 13]. Хотя резекция воротной вены в компетентных учреждениях не ведет к увеличению смертности [13—15], при мезентерикопортальной инфильтрации речь, как правило, идет о далеко зашедшем опухолевом процессе [16]. Согласно результатам метаанализа данных 1 646 таких пациентов, у 40% из них были положительные результаты стандартной гистологии из края резекции (R1) и у 67,4% —

■ Оценка первичной резектабельности панкреокарциномы вменяется в обязанности опытного специализирующегося на поджелудочной железе хирурга. Существенно затруднять это решение может сосудистая ситуация в зоне брыжеечно-воротной оси.

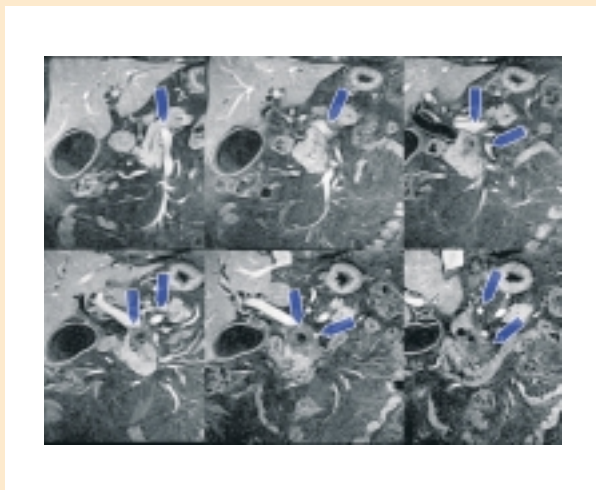
еchno-воротной венозной оси [12, 13]. Хотя резекция воротной вены в компетентных учреждениях не ведет к увеличению смертности [13—15], при мезентерикопортальной инфильтрации речь, как правило, идет о далеко зашедшем опухолевом процессе [16]. Согласно результатам метаанализа данных 1 646 таких пациентов, у 40% из них были положительные результаты стандартной гистологии из края резекции (R1) и у 67,4% —

Рисунок 1. Местно-распространенная центральная панкреокарцинома



Опухоль окружает верхнюю брыжеечную артерию (внизу справа) и распространяется над брыжеечно-воротной осью влево, сдавливая Вирсунгов проток (внизу слева). Опухоль контактирует на протяжении и окружает чревный ствол (вверху справа). Радикальное удаление опухоли без неоадьювантной терапии невозможно, после нее — сомнительно.

Рисунок 2. Местно-распространенная карцинома головки поджелудочной железы



Опухолевый процесс затрагивает воротную и верхнюю брыжеечную вены (слева вверху/внизу). Опухоль или перипухолевое воспаление контактирует с верхней брыжеечной артерией в области крючковидного отростка (в середине внизу/справа внизу). При первичном вмешательстве с резекцией воротной вены может быть достигнута ситуация R0.

метастазы лимфатических узлов. Данные собственных наблюдений показывают, что резекция воротной вены не отличается от традиционной резекции головки поджелудочной железы по уровню периперационных осложнений и летальности [15]

и не приводит к отсроченному ухудшению прогноза в отношении кумулятивной выживаемости больных (рис. 4).

Хирургические методы лечения сегодня достигли маржи безопасности, позволяющей применять их даже в паллиативных ситуациях без строгого учета показаний. Birkmeyer и Warshaw продемонстрировали, что от выбора клинического центра зависит прогноз (3-летняя выживаемость — 39% в крупных и 30% — в небольших клиниках) [17]. Другое исследование этих авторов показало, что в США адьювантная терапия после резекции панкреокарциномы назначается 87,9% пациентов в больших и только 46,5% в маленьких госпиталях [18]. Изучение соответствия лечения действующим рекомендациям в Германии выявило, что лишь 80% пациентов после R0-вмешательства назначалась адьювантная терапия [19]. Между тем хирургическое вмешательство в большинстве случаев позволяет добиться только макроскопического удаления опухоли. При расширенном исследовании хирургических препаратов частота R1-резекций доходит до 76–82% [7, 20], и более чем у 90% пациентов имеются метастазы лимфатических узлов [20]. Повторная резекция для достижения R0-статуса в таких случаях не улучшает прогноз [21], что подчеркивает значение биологии опухоли и мультимодальной аддитивной терапии.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Адьювантная (после R0-резекций) или аддитивная (после R1-резекций) терапия направлена на увеличение продолжительности жизни посредством улучшения локального и системного контроля опухоли. Среди больших контролируемых рандомизированных исследований адьювантной терапии при панкреокарциноме (табл. 1) следует особо отметить ESPAC-1 и CONKO-001 [8, 9], на результатах которых базируются актуальные рекомендации по химиотерапии [5].

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В многоцентровом исследовании 3-й фазы CONKO-001 [9] Oettle и соавт. рандомизировали 386 пациентов с целью изучить эффективность адьювантной химиотерапии гемцитабином (6 циклов через 4 недели, 1 000 мг/м², 30-минутные инфузии на 1, 8 и 15-й дни). При первичной обработке данных была выявлена лишь тенденция к повышению выживаемости по сравнению с группой контроля ($p=0,06$). Последующий анализ показал увеличение как медианы свободного от рецидива заболевания периода (13,4 против 6,9 месяца, $p<0,001$), так и общей продолжительности жизни (22,8 против 20,2 месяца, $p=0,005$) [22]. В CONKO-001 отсутствовали различия между R1- и R0-пациентами по влиянию адьювантной терапии на частоту рецидивов. Это говорит либо об ошибочном причислении R1-пациентов к R0-группе, либо о незначимости микроскопических остатков опухоли. В пользу первого свидетельствует относительно высокая по сравнению с более поздними исследованиями, такими как RTOG 97-04, частота локальных рецидивов в CONKO-001 (34% с адьювантной терапией и 41% без нее). Количество R1-операций в CONKO-001 составило 19%, а в RTOG 97-04 — 35% [23].

Рисунок 3. Радиологические критерии первичной нерезектабельности опухоли



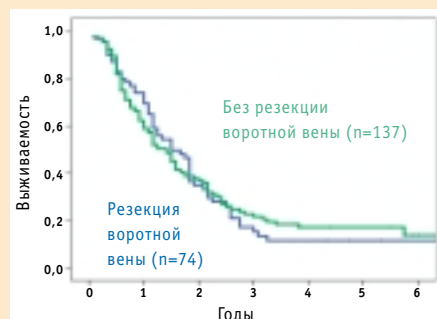
В исследовании ESPAC-1 обнаружено повышение выживаемости пациентов, получавших 5-фторурацил, по сравнению с группой без химиотерапии (20,1 против 15,9 месяца, $p=0,009$). Однако, несмотря на подтвержденную в ESPAC-3 эффективность 5-фторурацила, сопоставимую с гемцитабином, принимая во внимание побочные действия, а также лучшие результаты в отношении R1 и N+-опухолей, авторы рекомендуют использовать гемцитабин.

АДЬЮВАНТНАЯ РАДИОХИМИОТЕРАПИЯ

Имеется 2 метаанализа по адьювантной радиохимиотерапии при опухолях поджелудочной железы. В первом, объединившем 5 исследований (607 пациентов), Khanna и соавт. не выявили значимых преимуществ радиохимиотерапии по сравнению с изолированным оперативным вмешательством [24]. Абсолютное увеличение выживаемости составило 12% за 2 года. Существенным недостатком данного метаанализа было то, что он включал ранние нерандомизированные исследования [25], которые ограничивали эффект, проявлявшийся в современных работах. Целью второго метаанализа (Stoc-ken и соавт. [26]) было сравнить химио- и радиохимиотерапию. Он включил 939 пациентов из 5 проспективных рандомизированных исследований. При R0-резецированных опухолях обнаружена польза химио-, а не радиохимиотерапии.

В R1-субгруппе радиохимиотерапия несколько улучшала локальный контроль опухоли. Тем не менее преимущества были минимальными, недостаточными для того, чтобы рекомендовать радиохимиотерапию как адьювантную меру при R1-опухолях. Определить место лучевого воздействия в концепции мультимодальной адьювантной терапии позволит проходящее в настоящий момент исследование, в котором

Рисунок 4. Кумулятивная выживаемость после удаления головки поджелудочной железы с резекцией воротной вены или без нее (R0)



Ни резекция воротной вены для достижения R0-ситуации, ни ее инфильтрация опухолью при R0-вмешательстве не ухудшают прогноз. Собственные данные: $n=211$; критерий Манна — Уитни; н.д. ($p=0,9$).

сравниваются химиотерапия гемцитабином и радиохимиотерапия с этим же препаратом [29].

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Хирургия поджелудочной железы является хирургией высокого риска. Несмотря на снижающуюся периоперационную летальность, она по-прежнему остается на очень высоком уровне (около 40%). У многих пациентов адьювантная терапия отсрочивается на 6—8 недель из-за затяжного послеоперационного восстановления [23]. Перенос адьювантной терапии на дооперационный этап позволяет теоретически охватить мультимодальным лечением больше больных. Еще одним потенциальным преимуществом неоадьювантных методов, учитывая радиобиологические аспекты лучевой терапии, является лучшая оксигенация опухоли, осуществляемая благодаря интактному кровотоку и сложной сети анастомозов, которые могут быть нарушены при облучении в раннем послеоперационном периоде [30].

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ РАДИОХИМИОТЕРАПИЯ

Основная часть всех опубликованных исследований 2-й фазы и ретроспективных анализов демонстрирует улучшение выживаемости после проведения неоадьювантной радиохимиотерапии (табл. 2). Большая серия

немецких исследований представлена работами, проведенными в Эрлангене [31]. Хирургическая ревизия в период с 1995 по 2003 г. была выполнена 151 из 302 больных. У 58 из них произведена резекция. 151 пациент из 302 ревизии не подвергался, 103 прошли курс неоадьювантной терапии. При повторном обследовании 50 из 151 пациента у 21 опухоль была резецирована. В случаях, когда резекции предшествовала

■ После успешной резекции карциномы поджелудочной железы адьювантная химиотерапия является стандартом лечения. Предпочтение следует отдавать гемцитабину.

■ После успешной резекции карциномы поджелудочной железы преимущества адьювантной радиохимиотерапии недостаточно обоснованы. Она должна проводиться только в рамках контролируемых клинических исследований.

Таблица 1. Адъювантная радиохимио- и химиотерапия

Исследование (год)	R-статус	Количество пациентов	Вариант лечения	Медиана выживаемости (месяц)	P
GITSG (1985)	R0	21 22	RCTx /5-FU наблюдение	21,0 10,9	0,005
EORTC (1999)	R0	218 *	RCTx /5-FU наблюдение	24,5 19	0,208 (НД)
ESPAС-1 (2004)	R0/ R1	145 144 147 142	RCTx наблюдение CTx без CTx	21,6 16,9 20,1 15,5	0,05 0,009
CONKO-001 (2007)	R0/R1	179 175	CTx (Gem) наблюдение	22,1 20,2	0,06 (НД)
ROTG 9704 (2008)	R0/R1	221 230	RCTx + Gem RCTx + 5-FU	20,6 16,9	0,033

* В т.ч. 104 пациента с периапулярной карциномой. При их исключении выживаемость составила 17,1 против 12,6 месяца ($p=0,099$).

Примечание. RCTx = радиохимиотерапия, CTx = химиотерапия, Gem = гемцитабин, 5-FU = 5-фторурацил.

неоадъювантная терапия, медиана выживаемости составила 54 месяца, недостоверно, но выше, чем при первичной резекции (21 месяц). В исследовании Snady и соавт. (госпиталь Mount Sinai, Нью-Йорк) [32] 68 пациентам со стадией T3N0-1M0 (классифицированным как первично нерезектабельные) проводилась неоадъювантная терапия. После радиохимиотерапии 30 пациентов были прооперированы. В группе неоадъювантного лечения выживаемость оказалась лучше (23,6 против 14,0 месяца). Следует отметить, что приведенная медиана выживаемости для первичного вмешательства с адъювантной терапией (14 месяцев) существенно отличается от таковой в других исследованиях: 22,1 месяца (CONKO-001) или 21,6 месяца (ESPAС-1).

По данным университетского медицинского центра Дьюка (Северная Каролина) [33], у 72% из 111 больных после неоадъювантной радиохимиотерапии удалось выполнить R0-резекцию,

а у 70% не было обнаружено метастазов лимфатических узлов. В одном из последних метаанализов [10] в группе с первично резектабельными карциномами и неоадъювантной терапией 88,1% пациентов подверглись хирургической ревизии и 85,7% больных выполнена резекция опухоли, что было сопоставимо с частотой первичных резекций. Средняя медиана выживаемости для данной когорты больных (23,3 месяца) также существенно не отличалась от таковой в случае адъювантной терапии после оперативного вмешательства (20,1—23 месяца) [8, 9].

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ ПАНКРЕОКАРЦИНОМ

Совсем иначе дело обстоит с местно-распространенными первично нерезектабельными карциномами. Метаанализ,

■ На данный момент отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность неоадъювантной терапии.

Таблица 2. Неоадъювантная радиохимиотерапия при местно-распространенных, первично нерезектабельных панкреокарциномах — избранные исследования

Исследование (год, клиника)	Кол-во пациентов	Радиохимиотерапия	Частота резекций	R0	Медиана выживаемости (месяцев после резекции)
Snady et al. 2000, Mount Sinai	68	54 грей/5-фторурацил/цисплатин/стрептототин	29%	95%	23,6
White et al. 2005, Duke Univ	91	45 грей/5-фторурацил или гемцитабин	18%		20
Katz et al. 2008, MD ACC	84	Гемцитабин — >50,4 грей/5-фторурацил, паклитаксел, гемцитабин или капецитабин	38%	97%	40

Примечание. 18—38% панкреокарцином, первично классифицированных как нерезектабельные, успешно удалялись после неоадъювантной радиохимиотерапии.

проведенный Gillen и соавт., включил 4 394 пациента из 111 исследований [10]. Из них 46,9% больных с опухолями, классифицированными первоначально как нерезектабельные, подверглись хирургической ревизии и 33,2% была выполнена резекция. Количество радикальных операций (R0) было сравнимо с первичными вмешательствами. Медиана выживаемости для вторичных вмешательств составила 20,5 месяца. Эти результаты подтверждают данные еще одного недавно проведенного метаанализа [34], в котором частота вторичных резекций составила 26,5%.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Так как критерии прогнозирования биологического ответа с помощью позитронно-эмиссионной томографии существуют только на экспериментальном уровне [35], для клинко-радиологической оценки эффективности неоадьювантной терапии мы в своей клинике установили срок 14 дней после ее окончания. Пациентам без отдаленных метастазов, с торможением или регрессом роста опухоли, проводится хирургическая ревизия и при возможности резекция.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКИ

Плохой прогноз при панкреокарциномах можно улучшить только посредством мультимодального подхода к лечению. В специализированных центрах хирургические методы достигли высокого уровня эффективности с низкой летальностью. При этом инфльтрация воротно-брыжеечной оси не является противопоказанием для оперативного лечения. После резекции опухоли (R0 и R1) должна проводиться адьювантная химиотерапия гемцитабином. В настоящий момент нет данных о преимуществе неоадьювантной радиохимиотерапии при первично резектабельных опухолях. Показатели выживаемости после неоадьювантного лечения не отличаются от таковых у пациентов с первичной резекцией и последующей адьювантной терапией. Учитывая риск периоперационных осложнений, некоторым пациентам адьювантная терапия не проводится. Этим обусловлена необходимость изучения значимости неоадьювантной терапии при резектабельных опухолях в проспективных рандомизированных исследованиях. Почти у трети пациентов с локально нерезектабельными опухолями радикальная операция становится осуществимой после проведения неоадьювантной терапии. Решение о резектабельности должно приниматься опытным хирургом, специализирующимся на поджелудочной железе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225—249.
2. Sultana A., Tudur Smith C., Cunningham D. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *British journal of cancer* 2008; 99: 6—13.
3. Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C. et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Annals of surgery* 2007; 246: 52—60.
4. Shrikhande S.V., Kleeff J., Reiser C. et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 118—127.
5. Adler G., Seufferlein T., Bischoff S.C. et al. [S3-Guidelines «Exocrine pancreatic cancer» 2007]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007; 45: 487—523.
6. Fietkau R., Heinemann V., Oettle H., Knoefel W.T., Tannapfel A. [New data on pancreatic cancer]. *Onkologie* 2010; 33 Suppl 4: 31—35.
7. Menon K.V., Gomez D., Smith A.M., Anthoney A., Verbeke C.S. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP). *HPB (Oxford)* 2009; 11: 18—24.
8. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 1200—1210.
9. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2007; 297: 267—277.
10. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Buschenfelde C., Friess H., Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine* 2010; 7:e1000267.
11. Tempero M., Arnoletti J.P., Ben-Josef E. et al. Pancreatic adenocarcinoma. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 998—1033.
12. Tseng J.F., Raut C.P., Lee J.E. et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935—949; discussion 949—950.
13. Yekebas E.F., Bogoevski D., Cataldegirmen G. et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Annals of surgery* 2008; 247: 300—309.

14. Leach S.D., Lee J.E., Charnsangavej C. et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *The British journal of surgery* 1998; 85: 611–617.
15. Riediger H., Makowiec F., Fischer E., Adam U., Hopt U.T. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1106–1115.
16. Siriwardana H.P., Siriwardena A.K. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *The British journal of surgery* 2006; 93: 662–673.
17. Birkmeyer J.D., Warshaw A.L., Finlayson S.R., Grove M.R., Tosteson A.N. Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999; 126: 178–183.
18. Birkmeyer J.D., Sun Y., Wong S.L., Stukel T.A. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Annals of surgery* 2007; 245: 777–783.
19. Boeck S., Bruns C.J., Sargent M. et al. Current oncological treatment of patients with pancreatic cancer in germany: results from a national survey on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie of the Germany Cancer Society. *Oncology* 2009; 77: 40–48.
20. Esposito I., Kleeff J., Bergmann F. et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of surgical oncology* 2008; 15: 1651–1660.
21. Hernandez J., Mullinax J., Clark W. et al. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Annals of surgery* 2009; 250: 76–80.
22. Riess H. N.P., Post S., Gellert K., Ridwelski K., Schramm H., Zuelke C., Fahlke J., Langrehr J., Oettle H. CONKO-001: final results of the randomized , prospective multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). In, 33rd European Society for Medical Oncology Congress Stockholm 2008: Oxford University Press; 2008: 45–46.
23. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A., et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *Jama* 2008; 299: 1019–1026.
24. Khanna A., Walker G.R., Livingstone A.S. et al. Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 689–697.
25. Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A. et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of surgery* 1997; 226: 248–257; discussion 257–260.
26. Stocken D.D., Buchler M.W., Dervenis C., et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *British journal of cancer* 2005; 92: 1372–1381.
27. Kalser M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
28. Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sahmoud T. et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Annals of surgery* 1999; 230: 776–782; discussion 782–774.
29. Loehrer P., Powell M., Cardenes H. et al. A randomized phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4506a.
30. Bertout J.A., Patel S.A., Simon M.C. The impact of O2 availability on human cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 967–975.
31. Golcher H., Brunner T., Grabenbauer G. et al. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 756–764.
32. Snady H., Bruckner H., Cooperman A., Paradiso J., Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314–327.
33. White R.R., Hurwitz H.I., Morse M.A., et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Annals of surgical oncology* 2001; 8: 758–765.
34. Morganti A.G., Massaccesi M., La Torre G. et al. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology* 2010; 17: 194–205.
35. Bang S., Chung H.W., Park S.W. et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Journal of clinical gastroenterology* 2006; 40: 923–929.