

Для цитирования: Назарова Д.В., Расулов Р.И., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И. Эволюция лечения рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 141–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-141-148

For citation: Nazarova D.V., Rasulov R.I., Zubrinsky K.G., Sogolov G.I. Evolution of treatment of cancer of the major duodenal papilla. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 141–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-141-148

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Д.В. Назарова², Р.И. Расулов¹, К.Г. Зубринский², Г.И. Сонголов³

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия¹

Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. E-mail: gava2010@yandex.ru¹

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия²

Россия, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32²

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия³

Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1³

Аннотация

Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) не является распространенным новообразованием, он встречается в 6 наблюдениях на 1 млн населения. Диагностика включает методы эндоскопической, рентгенконтрастной и лапароскопической визуализации, морфологическое исследование. При этом отсутствуют специфические биохимические исследования, опухолевые маркеры, не разработан алгоритм ранней диагностики рака БСДК. Панкреатодуоденальная резекция остается основным методом лечения пациентов с резектабельным опухолевым процессом. Однако отдаленные результаты радикальных операций остаются неудовлетворительными; медиана выживаемости составляет 52–113 мес, 5-летняя выживаемость – 30–78,8 %. Изучение факторов прогноза позволит разработать эффективные схемы радикального лечения, что неизбежно увеличит продолжительность жизни. Из всего многообразия факторов прогноза особый интерес представляет морфологическая дифференцировка опухоли. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость, средняя продолжительность жизни при панкреатобилиарном и кишечном подтипах рака БСДК после расширенной панкреатодуоденальной резекции составила 0 % против 38,05 % и 9,3 ± 1,79 мес против 48,0 ± 7,69 мес соответственно. Точный морфологический диагноз имеет важное прогностическое значение, поскольку он является основанием для назначения персонализированного нео- или адъювантного лечения в соответствии с подтипами рака БСДК. Мультимодальные методы лечения рака БСДК находятся на этапе становления, данные по применению адъювантной терапии противоречивы. Рандомизированных контролируемых исследований по неоадъювантному лечению нет. Мало внимания уделено осложнениям неоадъювантной лучевой и химиотерапии. По нашим данным, при химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстноткишечной артерии осложнения наблюдались в 21,4 %, при дистанционной лучевой терапии – в 25 % случаев. В настоящее время NCCN и ESMO не дают рекомендаций по нео- и адъювантному лечению рака большого дуоденального соска.

Ключевые слова: рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки, неоадъювантная и адъювантная терапия, радикальные хирургические вмешательства.

EVOLUTION OF TREATMENT OF CANCER OF THE MAJOR DUODENAL PAPILLA

D.V. Nazarova², R.I. Rasulov¹, K.G. Zubrinsky², G.I. Sogolov³

Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Irkutsk, Russia¹

100, mkr. Yubileyniy, 664049, Irkutsk, Russia. E-mail: gava2010@yandex.ru¹

Irkutsk Regional Cancer Clinic, Irkutsk, Russia²

32, Frunze Street, Irkutsk, 664035, Irkutsk, Russia²

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia³

1, Krasnogo Vosstaniya Street, 664003, Irkutsk, Russia³

 **Расулов Родион Исмагилович**, gava2010@yandex.ru

Abstract

Cancer of the major duodenal papilla is a rare disease with a reported population incidence of 6 per million. Endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography are useful for diagnosing tumor extension of the major duodenal papilla. However, there are no specific biochemical studies or tumor markers, and an algorithm for early diagnosis of cancer of the major duodenal papilla has not been developed. Pancreatoduodenal resection remains the main treatment method for patients with a resectable tumor. However, long-term outcomes of radical surgeries are not satisfactory, with the median survival rate of 52–113 months, and the 5-year survival rate of 30–78.8 %. The study of prognostic factors will allow the development of the effective schemes of radical treatment, a therapeutic algorithm that will inevitably increase life expectancy. Radical surgery should be integrated into multi-modal treatment. Of all the variety of prognostic factors, the morphological differentiation of the tumor is of interest. According to our data, the overall 5-year survival rate, the average life expectancy for pancreaticobiliary and intestinal subtypes of cancer of the major duodenal papilla after expanded pancreatoduodenal resection, respectively, was 0 % versus 38.05 % and 9.3 ± 1.79 months versus 48.0 ± 7.69 months. An accurate morphological diagnosis is of paramount prognostic importance, since it can have therapeutic consequences; that is, morphologically oriented and specific (neo)adjuvant treatment corresponding to subtypes of cancer of the major duodenal papilla. Currently, a multi-modal approach in the treatment of cancer of the major duodenal papilla is under development. Data on the use of adjuvant therapy in the radical treatment regimen are contradictory. There are no randomized controlled trials for neoadjuvant treatment. Little attention is paid to complications of chemotherapy and radiation therapy in the neoadjuvant treatment option. According to our data, chemoembolization of the gastro-duodenal artery resulted in complications in 21.4 %, and external beam radiation therapy resulted in radiation-induced injuries in 25 %. NCCN and ESMO currently do not provide recommendations for (neo)adjuvant treatment of cancer of the major duodenal papilla.

Key words: cancer of the major duodenal papilla, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, radical operation, pancreatoduodenal resection.

Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) встречается в 6 наблюдениях на 1 млн населения, составляя в структуре злокачественных новообразований пищеварительного тракта – 0,2 %, в структуре рака желчных протоков – 16,4 %, в структуре периапулярного рака – 6–32,2 % [1, 2]. В целях диагностики рака БСДК используется большой спектр современных диагностических методов, однако до настоящего времени отсутствуют специфические биохимические и опухолевые маркеры, а также не разработан алгоритм ранней диагностики.

В силу анатомических особенностей Фатерова соска, течения болезни и развития клинической картины рак БСДК обычно диагностируют на ранней стадии. Вероятно, поэтому более чем в половине наблюдений первичных обращений возможно проведение радикального лечения [2–4]. В настоящее время при раке БСДК выполняются следующие радикальные операции: трансдуоденальная папиллэктомия (ТДПЭ) и панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Трансдуоденальная папиллэктомия выполняется при доброкачественных опухолях, предраковых новообразованиях размером менее 2,5 см; карциномах с низкой степенью злокачественности (pTis–1N0M0, высокодифференцированный рак); нейроэндокринных опухолях, диаметром менее 2 см [5]. ЭндоУЗИ с предоперационной оценкой карциномы и индекс Tis позволяют выполнять эндоскопическую ТДПЭ.

При выборе объема операции необходимо помнить, что частота метастатического поражения ре-

гионарных лимфоузлов при T1 составляет 28–42 %. Кроме того, в 33 % случаев при раннем раке БСДК имеется по крайней мере один неблагоприятный фактор прогноза, а именно перинеуральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, поражение слизистой общего желчного и панкреатического протоков [6–8]. При этом точность предоперационной биопсии составляет 62–81 %, а интраоперационная биопсия замороженных тканей не позволяет выявить рак в 14 % [6–9]. Учитывая высокую частоту рецидива опухоли и сомнительную радикальность, с одной стороны, простоту исполнения операции, низкую частоту осложнений и летальность, с другой стороны, ТДПЭ должна оставаться альтернативой для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, исключающей проведение ПДР.

Хирургическим стандартом лечения рака БСДК остается ПДР с лимфодиссекцией [2]. Резектабельность при раке БСДК в некоторых клиниках достигает 90–98 % [10, 11]. Послеоперационные осложнения наблюдаются в 22–67 %, летальность – в 0–9 % случаев [10, 12, 13]. Рецидив болезни развивается в 42 % [13]. Отдаленные результаты при R0-операциях: медиана – 52–113 мес, 1-летняя выживаемость – 75–86,7 %, 3-летняя – 57,3–69,4 %, 5-летняя – 30–78,8 % [3, 4, 11, 14–19]. Гетерогенная природа рака БСДК и большой разброс в показателях отдаленной выживаемости требуют углубленного изучения факторов прогноза, разработки оптимального алгоритма лечения.

В настоящее время известно большое количество факторов прогноза: желтуха, морфопрогно-

стические классификации, локализация опухоли, гистохимия муцина, неинвазивный аденоматозный компонент, распространенность опухолевого процесса, онкомаркер СА 19–9, морфология опухоли, положительный край резекции, интраоперационное переливание крови, рецидив опухоли, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, экспрессия HMGB1 (High-Mobility Group Box 1) и др. В частности, желтуха указывает на распространенность опухолевого процесса и коррелирует со стадией [20]. Классификации E.D. Martin [21], K. Yamaguchi et al. [20] и pTNM основаны на оценке распространенности опухолевого процесса. Классификация I.C. Talbot et al. [22] использует критерии распространенности опухолевого процесса и морфологические признаки (гистологию, степень дифференцировки опухоли, количество митозов), что является эффективным предиктором выживаемости. Опухоли, ограниченные ампулой, имеют лучший прогноз, чем новообразования, которые возникают из сфинктерного сегмента панкреатического протока [23]. Однако при распространенном процессе трудно определить источник происхождения опухоли. В таких случаях анализ муцина может оказать помощь, так как разные ткани выделяют разный муцин. Опухоли, секретирующие сиаломуцины, имеют лучший прогноз, чем продуцирующие сульфомуцины [12, 24]. Аденоматозные остатки часто обнаруживают в опухолях БСДК, и это подтверждает, что аденома соска является предраковым заболеванием [25]. В исследованиях K. Yamaguchi et al. [20] и A. Dorandeu et al. [12] показано, что при раке БСДК с наличием аденоматозного компонента прогноз лучше, чем при раке БСДК без него, 5-летняя выживаемость в этих группах составила 68–78 % и 11–27 % соответственно. Распространенность опухолевого процесса включает такие признаки, как индексы T, N, M, стадию заболевания, размер опухоли, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, рост в головку ПЖ или в ДПК, инвазию в магистральные сосуды живота и т.д. Каждый из этих признаков, тесно связанных друг с другом, является фактором прогноза [23, 26–30]. В частности, чем больше размер опухоли, тем выше индекс T и более низкая выживаемость после ПДР [31]. Общая 3-летняя выживаемость при опухолях T3–T4 достоверно ниже, чем при T1–T2, – 30 % против 80 % ($p=0,002$) [32]. По данным ряда авторов, общая 5-летняя выживаемость при N0 и N+ составляет 47,6–80 % и 0–21,0 % соответственно [10, 13, 15, 23, 33, 34]. Пятилетняя выживаемость в группах pN0, pN1 с метастатическим поражением 1–3 лимфоузлов и pN1 с метастатическим поражением ≥ 4 лимфоузлов составляет 81 %, 71 % и 0 % соответственно. Также 5-летняя выживаемость существенно меняется с учетом стадии опухоли: I стадия – 76–100 %, II стадия – 21–70 %, III стадия – 10–27 %, IV стадии – 0 % [9, 13, 14, 32]. Неблагоприятным фактором прогноза является СА19-9

позитивном раке БСДК. Степень дифференцировки опухоли в нескольких исследованиях оказалась предиктором выживаемости при однофакторном анализе. По данным K.M. Brown et al. [35], 5-летняя выживаемость при высокодифференцированными опухолями составила 82 % и 37 % ($p<0,05$). По данным H.P. Hsu et al., 5-летняя выживаемость при высоко-, умеренно- и низкодифференцированном раке БСДК равнялась 54,6 %, 41,1 % и 23,1 % соответственно [13]. Край резекции является независимым предиктором выживаемости, 5-летняя выживаемость у больных с положительным и отрицательным краем резекции после ПДР составила 15 % и 60 % [30]. Большая кровопотеря коррелировала со снижением выживаемости, после операций с гемотрансфузией, 5-летняя выживаемость не превышала 30 %, без нее равнялась 53 % [33]. Наблюдения, где в течение года после ПДР выявляли рецидив болезни, не отмечали 5-летней выживаемости [34–36]. Соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR, platelet-to-lymphocyte ratio) является прогностическим фактором при раке БСДК [37]. В группе с низким PLR 2-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше, чем при высоком PLR, – 70,2 % против 28,6 % ($p=0,005$). Комбинация PLR и общепринятых онкомаркеров позволяет стратифицировать прогноз более четко, в сравнении с каждым маркером в отдельности. Высокая экспрессия HMGB1 у больных раком БСДК является предиктором неудовлетворительной общей 5-летней выживаемости, составляя 36,1 % против 72,4 % при низкой экспрессии HMGB1 ($p=0,025$) [18].

Морфологическая классификация, предложенная W. Kimura et al. [38] и пересмотренная J. Albores-Saavedra et al. [39], обозначила подтипы рака БСДК: кишечный, панкреатобилиарный, смешанный, муцинозный, перстневидноклеточный, инвазивный папиллярный, светлоклеточный и недифференцированный. Из них наиболее распространенными и клинически значимыми являются кишечный (34–62 %) и панкреатобилиарный (35–58 %) подтипы [19, 40]. Общая 5-летняя выживаемость и медиана выживаемости при панкреатобилиарном и кишечном подтипах составляют 27,5–53,3 % против 61–70,7 % ($p<0,05$) и 43,6–52,5 мес против 75–115 мес ($p<0,05$) соответственно [19, 41–44]. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость, средняя продолжительность жизни при панкреатобилиарном и кишечном подтипах после расширенной ПДР составили 0 % против 38,05 % и $9,3 \pm 1,79$ мес против $48,0 \pm 7,69$ мес соответственно.

Ряд исследований показали, что кишечный и панкреатобилиарный подтипы рака БСДК морфологически схожи с карциномами соответствующих тканей и одинаковы по своим клинической эволюции и выживаемости [42, 45]. Таким образом,

точный морфологический диагноз имеет важное прогностическое значение, поскольку он определяет показания для нео- и адъювантной терапии в соответствии с подтипом опухоли [46].

C.G. Willett et al. впервые провели ретроспективный анализ эффективности адъювантного лечения у больных с резектабельным раком БСДК, разделенных на 3 группы: группа (1) с отсутствием неблагоприятных факторов прогноза, где выполнили только ПДР; группа (2) с наличием неблагоприятных факторов прогноза, где выполнили только ПДР, и группа (3) с наличием неблагоприятных факторов прогноза, где провели адъювантное лечение – лучевую терапию (ЛТ) [28]. В исследовании оценивали 5-летний актуарialный локальный контроль и общую 5-летнюю выживаемость. В 1-й группе эти показатели были значимо выше, чем во 2-й, – 100 % против 50 % и 80 % против 38 % ($p < 0,05$). В 3-й группе наблюдалась тенденция к улучшению локального контроля (83 %), но без повышения уровня общей 5-летней выживаемости.

В настоящее время данные по эффективности адъювантной терапии при лечении рака БСДК противоречивы, ряд крупных исследований показали, что она не улучшила отдаленные результаты лечения. В частности, ESPAC-3, где изучалась отдаленная выживаемость у 434 пациентов и не найдено значимых различий выживаемости в группе больных, получавших радикальную операцию и адъювантную химиотерапию, и у пациентов после радикального вмешательства. Однако в данном исследовании больные раком БСДК были сгруппированы с другими периапулярными опухолями, что затрудняет оценку истинной пользы адъювантной терапии при ампулярном раке. Анализ подгрупп из 304 пациентов с раком БСДК в исследовании J.P. Neoptolemos et al. показал, что при адъювантном лечении медиана выживаемости составила 57 мес против 34 мес при радикальной операции [47]. Однако эта разница не достигла статистической значимости. В исследовании EORTC 40891, в котором оценивалась эффективность адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) у 93 радикально оперированных больных периапулярным раком, которым 5-фторурацил (5-ФУ) вводили в виде непрерывной инфузии во время ЛТ, не показано улучшения отдаленной выживаемости [48]. В данном исследовании больные раком БСДК также были сгруппированы с другими периапулярными опухолями. В рандомизированном исследовании III фазы в гетерогенной популяции пациентов с периапулярными опухолями при анализе эффективности адъювантной химиотерапии по схеме 5-ФУ + митомицин С в сравнении с радикальной операцией не выявлено улучшения отдаленной выживаемости [49].

Первый опыт эффективного адъювантного лечения рака был представлен V.K. Mehta et al., у больных с неблагоприятными факторами прогноза (метастатическое поражение лимфатических узлов,

положительный край резекции, недифференцированный рак, размер опухоли > 2 см, периневральная инвазия) в результате применения ЛТ в дозе 45 Гр с одновременным введением 5-ФУ в ежедневной дозе 225–250 мг/м², 7 дней в нед, общая 3-летняя выживаемость достигла 44 % [50]. J.H. Lee et al. представили аналогичные результаты, авторами отмечена удовлетворительная безрецидивная выживаемость у больных с Т3-Т4 или N1, получающих адъювантную ХЛТ. При многофакторном анализе адъювантная терапия достоверно являлась благоприятным фактором [50]. Следует отметить, что в этих исследованиях количество пролеченных не превышало 20 случаев, что не позволяет считать выводы авторов убедительными [32].

Существует несколько ретроспективных исследований, свидетельствующих о том, что адъювантная терапия рака БСДК улучшает отдаленную выживаемость [36, 46, 51–53]. Однако большинство этих публикаций представляют собой отчеты одного учреждения, ограниченные небольшим объемом выборки, неконтролируемым анализом и предвзятостью отбора, что затрудняет интерпретацию результатов. Метаанализ 10 исследований, включавших 3361 наблюдение, показал, что адъювантная ХЛТ связана с более низким риском смерти ($HR = 0,75$; $p = 0,001$) по сравнению с радикальной операцией [54]. Существенным недостатком данной публикации является то, что все включенные исследования носили ретроспективный характер и между ними существовала значительная неоднородность, некоторые из исследований представляли только нескорректированные результаты.

Исследование I. Nassour et al. основано на анализе большой выборки NCDDB (National Cancer Database, США), в нем были созданы большие, хорошо сбалансированные подгруппы, ХТ и ХЛТ проанализированы как отдельные переменные, из исследования исключены пациенты, умершие в течение первых 90 дней и с 30-дневной реадмиссией, выполнен скорректированный анализ выживаемости [55]. Авторами были получены следующие результаты: при комбинированном лечении (ПДР + ХТ) медиана выживаемости составила 47,2 мес, 1-, 3-, 5-летняя выживаемость – 90 %, 57 %, 44 %; при хирургическом лечении – 35,5 мес и 85 %, 49 %, 38 % соответственно. Анализ показал, что адъювантная ХТ значимо увеличивала продолжительность жизни у больных с Т3-Т4 и с метастатическим поражением лимфоузлов, не влияя на результаты лечения при опухолях, стратифицированных как Т1-Т2.

Однако пока не существует рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность адъювантной ХТ и ЛТ рака БСДК. В результате ни National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ни European Society for Medical Oncology (ESMO) в настоящее время не дают рекомендаций по адъювантному лечению рака БСДК [32, 36, 46, 51–56].

Рандомизированных контролируемых исследований по изучению неоадьювантной терапии при лечении рака БСДК также не проводилось. Однако ряд авторов приводит данные по оценке эффективности этого метода. Так, R.S. Yeung et al. в 1993 г. проводили неоадьювантное лечение пациентам с периапулярным раком, где 5 наблюдений были представлены раком ДПК [57]. Выполнялась предоперационная ЛТ (180 сГр/фр, 5 дней в нед) с одновременным введением 5-ФУ в дозе 1000 мг/м², в 2–5-й и 28–32-й дни облучения в виде непрерывной инфузии и с болюсным введением митомицина С в дозе 10 мг/м², во 2-й день. В результате резектабельность при раке ДПК составила 80 %, удаленные макропрепараты не содержали остаточной опухоли. Авторы сделали вывод, что предоперационная ХЛТ позволяет эффективно воздействовать на опухоль и регионарные лимфатические узлы. J.P. Hoffman et al. сообщили о 6 больных раком БСДК, которым в 4 случаях проведена неоадьювантная терапия, в 2 – ХЛТ как окончательный вариант лечения [58]. Неоадьювантная терапия включала ЛТ с одновременным введением 5-ФУ в дозе 1000 мг/м²; в 2–5-й, 29–32-й дни, в виде 96-часовой инфузии и болюсное введение митомицина С в дозе 10 мг/м². В последующем 4 пациентам выполнена ПДР. При морфологическом исследовании выявлен лечебный патоморфоз IV степени. При динамическом наблюдении у 3 пациентов не было признаков рецидива в течение 71, 84 и 89 мес соответственно, 1 больной умер от метастазов печени через 65 мес. M. Palta et al. при углубленном морфологическом анализе удаленных препаратов после ПДР у пациентов, получавших неоадьювантную терапию, выявили, что в 12 (67 %) случаях наблюдался частичный ответ, в 5 (28 %) – полный ответ опухоли. Авторы заключили, что рак БСДК более чувствителен к ХЛТ, чем рак ПЖ [52]. За период с 1999 по 2014 г., J.M. Cloyd et al. провели лечение 142 пациентам с раком БСДК, из них неоадьювантная терапия назначалась 43 больным: предоперационная ЛТ – 65 %, ХТ – 7 %, ХЛТ – 28 %; радикальная операция в объеме ПДР выполнена 99 больным. Анализ результатов лечения показал, что не найдено различий в частоте развития локальных рецидивов – 7,0 % против 9,1 %; в уровнях медианы выживаемости – 146 мес против 107 мес и общей 5-летней выживаемости – 70,4 % против 60,6 %. При многофакторном регрессионном анализе Кокса установлено, что предоперационная терапия не улучшает отдаленную выживаемость. Однако исследование было некорректным, так как сравниваемые подгруппы отличались по тяжести сопутствующей патологии, размеру опухоли, морфологии и гистологическим подтипам [59]. S. Yamashita et al. после морфологического анализа удаленных препаратов (после ПДР) у 79 пациентов с раком БСДК с предоперационным лечением пришли к заключению, что морфологический ответ (степень лечебного пато-

морфоза) на неоадьювантную терапию может быть новым предиктором прогноза [60].

В вышеперечисленных исследованиях авторы уделяют мало внимания осложнениям ХТ и ЛТ, методам их контроля и их медикаментозной терапии. R.S. Yeung et al. сообщили, что токсичность в основном была представлена фебрильной нейтропенией (n=2), билиарным сепсисом (n=2), тошнотой и рвотой. Один пациент умер от билиарного сепсиса до завершения ХЛТ [57]. J.P. Hoffman et al. проблему безопасности неоадьювантной терапии не обсуждали, вероятно, из-за небольшого количества наблюдений [58]. M. Palta et al. обошли тему токсичности ХЛТ, отметив лишь следующие недостатки: наличие интервала времени до операции, за который может произойти усугубление тяжести состояния пациента, прогрессирование заболевания, что исключает в последующем проведение хирургического вмешательства [52]. J.M. Cloyd et al. сообщили, что неоадьювантная терапия не увеличила частоту послеоперационных осложнений и реадмиссии, летальность [59]. По данным S. Yamashita et al., на этапе проведения неоадьювантной терапии из исследования выбыло 11 пациентов в связи с тяжестью состояния и прогрессией опухоли [60]. По нашим данным, осложнения при химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстнокишечной артерии наблюдались в 21,4 % случаев, лучевые реакции при дистанционной ЛТ – в 25 % наблюдений. При этом нежелательные явления, вызванные неоадьювантным лечением, не увеличивали продолжительность предоперационного периода. Окончательные рекомендации по применению неоадьювантной ХТ и ЛТ при раке БСДК отсутствуют; обычно лечение основано на регионально-стационарных протоколах. Фторпиримидины, цисплатин и гемцитабин являются наиболее часто используемыми цитостатиками, но наилучшая комбинация и протокол пока не известны.

В заключение отметим, что ПДР является единственным потенциально радикальным методом лечения рака БСДК. Однако отдаленные результаты радикальных операций далеки от удовлетворительных; медиана выживаемости составляет 52–113 мес, 5-летняя выживаемость – 30–78,8 %, что обусловлено относительно высокой частотой местных рецидивов и отдаленного метастазирования. Радикальная операция должна быть интегрирована в мультимодальное лечение. Рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность адьювантного лечения рака БСДК, пока не существует, а данные ретроспективных отчетов противоречивы. Публикации, посвященные неоадьювантному лечению рака БСДК, представлены единичными, малочисленными, ретроспективными наблюдениями, рандомизированных исследований пока также нет. Кроме того, NCCN и ESMO в настоящее время не дают рекомендаций по нео- и адьювантному лечению рака БСДК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahn D.H., Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; 112–5. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.112.
2. Ishihara S., Horiguchi A., Miyakawa S., Endo I., Miyazaki M., Takada T. Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Mar; 23(3): 149–57. doi: 10.1002/jhbp.314.
3. Riall T.S., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Winter J.M., Campbell K.A., Hruban R.H., Chang D., Yeo C.J. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006 Nov; 140(5): 764–72. doi: 10.1016/j.surg.2006.04.006.
4. Miyakawa S., Ishihara S., Horiguchi A., Takada T., Miyazaki M., Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16(1): 1–7. doi: 10.1007/s00534-008-0015-0.
5. Liu F., Cheng J.L., Cui J., Xu Z.Z., Fu Z., Liu J., Tian H. Surgical method choice and coincidence rate of pathological diagnoses in transduodenal ampullectomy: A retrospective case series study and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019 Mar 26; 7(6): 717–726. doi: 10.12998/wjcc.v7.i6.717.
6. Ratner D.W., Fernandez-del Castillo C., Brugge W.R., Warshaw A.L. Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg*. 1996 Apr; 131(4): 366–71. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430160024003.
7. Roggin K.K., Yeh J.J., Ferrone C.R., Riedel E., Gerdes H., Klimstra D.S., Jaques D.P., Brennan M.F. Limitations of ampullectomy in the treatment of nonfamilial ampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(12): 971–80. doi: 10.1245/ASO.2005.03.009.
8. Ceppa E.P., Burbridge R.A., Rialon K.L., Omotosho P.A., Emick D., Jowell P.S., Branch M.S., Pappas T.N. Endoscopic versus surgical ampullectomy: an algorithm to treat disease of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 2013 Feb; 257(2): 315–22. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d010.
9. Beger H.G., Treitschke F., Gansauge F., Harada N., Hiki N., Matfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*. 1999; 134(5): 526–32. doi: 10.1001/archsurg.134.5.526.
10. Casaretto E., Andrada D.G., Granero L.E. Results of cephalic pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. Analysis of 18 consecutive cases. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010 Mar; 40(1): 22–31.
11. Bourgoin S., Ewald J., Mancini J., Moutardier V., Delpeiro J.R., Le Treut Y.P. Disease-free survival following resection in non-ductal periampullary cancers: A retrospective multicenter analysis. *Int J Surg*. 2017; 42: 103–109. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.04.051.
12. Dorandeu A., Raoul J.L., Siriser F., Leclercq-Riox N., Gosselin M., Martin E.D., Ramée M.P., Launois B. Carcinoma of the ampulla of Vater: prognostic factors after curative surgery: a series of 45 cases. *Gut*. 1997 Mar; 40(3): 350–5. doi: 10.1136/gut.40.3.350.
13. Hsu H.P., Yang T.M., Hsieh Y.H., Shan Y.S., Lin P.W. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan; 14(1): 50–60. doi: 10.1245/s10434-006-9136-3.
14. Todoroki T., Koike N., Morishita Y., Kawamoto T., Ohkohchi N., Shoda J., Fukuda Y., Takahashi H. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol*. 2003 Dec; 10(10): 1176–83. doi: 10.1245/aso.2003.07.512.
15. O'Connell J.B., Maggard M.A., Manunga J.Jr., Tomlinson J.S., Reber H.A., Ko C.Y., Hines O.J. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul; 15(7): 1820–7. doi: 10.1245/s10434-008-9886-1.
16. Sudo T., Murakami Y., Uemura K., Hayashidani Y., Hashimoto Y., Ohge H., Shimamoto F., Sueda T. Prognostic impact of perineural invasion following pancreaticoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug; 53(8): 2281–6. doi: 10.1007/s10620-007-0117-6.
17. Kim W.S., Choi D.W., Choi S.H., Heo J.S., You D.D., Lee H.G. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of Vater cancer. *J Surg Oncol*. 2012 Mar; 105(3): 266–72. doi: 10.1002/jso.22090.
18. Murakami T., Matsuyama R., Ueda M., Mochizuki Y., Homma Y., Kameda K., Yazawa K., Izumisawa Y., Fukushima T., Kamimukai N., Yoshida K., Kamiya N., Hoffman R.M., Endo I. High-Mobility Group Box 1 expression predicts survival of patients after resection of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *World J Surg Oncol*. 2019 Aug 9; 17(1): 140. doi: 10.1186/s12957-019-1675-8.
19. Zimmermann C., Wolk S., Aust D.E., Meier F., Saeger H.D., Enehan F., Weitz J., Welsch T., Distler M. The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 12676. doi: 10.1038/s41598-019-49179-w.
20. Yamaguchi K., Enjoji M., Tsuneyoshi M. Pancreatoduodenal carcinoma: a clinicopathologic study of 304 patients and immunohistochemical observation for CEA and CA19-9. *J Surg Oncol*. 1991; 47(3): 148–54. doi: 10.1002/jso.2930470303.
21. Martin E.D. Anatomopathologie des tumeurs oddiennes. Les tumeurs oddiennes. Paris: Masson, 1978. 35–52.
22. Talbot I.C., Neoptolemos J.P., Shaw D.E., Carr-Locke D. The histopathology and staging of carcinoma of the ampulla of Vater. *Histopathology*. 1988 Feb; 12(2): 155–65. doi: 10.1111/j.1365-2559.1988.tb01926.x.
23. Monson J.R., Donohue J.H., McEntee G.P., McIlrath D.C., van Heerden J.A., Shorter R.G., Nagorney D.M., Ilstrup D.M. Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Surg*. 1991 Mar; 126(3): 353–7. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410270099016.
24. Dawson P.J., Connolly M.M. Influence of site of origin and mucin production on survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg*. 1989 Aug; 210(2): 1739. doi: 10.1097/0000658-198908000-00006.
25. Kozuka S., Tsubone M., Yamaguchi A., Hachisuka K. Adenomatous residue in cancerous papilla of Vater. *Gut*. 1981 Dec; 22(12): 10314. doi: 10.1136/gut.22.12.1031.
26. Kamisawa T., Fukayama M., Koike M., Tabata I., Egawa N., Isawa T., Okamoto A., Hayashi Y. Carcinoma of the ampulla of Vater: expression of cancer-associated antigens inversely correlated with prognosis. *Am J Gastroenterol*. 1988 Oct; 83(10): 111823.
27. Willett C.G., Warshaw A.L., Convery K., Compton C.C. Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Jan; 176(1): 338.
28. Willett C.G., Lewandowski K., Warshaw A.L., Efrid J., Compton C.C. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg*. 1993 Feb; 217(2): 1448. doi: 10.1097/0000658-199302000-00008.
29. Nakao A., Harada A., Nonami T., Kishimoto W., Takeda S., Ito K., Takagi H. Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to clinicopathological tumor extension. *Hepatogastroenterology*. 1994 Feb; 41(1): 738.
30. Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik T.M., van Leeuwen D.J., Verbeke P.C., de Wit L.T., Gouma D.J. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery*. 1995 Mar; 117(3): 24753. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80197-7.
31. Su C.H., Shyr Y.M., Lui W.Y., P'eng F.K. Factors affecting morbidity, mortality and survival after pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology*. 1999 May-Jun; 46(27): 19739.
32. Lee J.H., Whittington R., Williams N.N., Berry M.F., Vaughn D.J., Haller D.G., Rosato E.F. Outcome of pancreaticoduodenectomy and impact of adjuvant therapy for ampullary carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1; 47(4): 94553. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00537-x.
33. Talamini M.A., Moesinger R.C., Pitt H.A., Sohn T.A., Hruban R.H., Lillemoe K.D., Yeo C.J., Cameron J.L. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg*. 1997 May; 225(5): 5909; discussion 599600. doi: 10.1097/0000658-199705000-00015.
34. Shirai Y., Tsukada K., Ohtani T., Hatakeyama K. Carcinoma of the ampulla of Vater: is radical lymphadenectomy beneficial to patients with nodal disease? *J Surg Oncol*. 1996 Mar; 61(3): 1904. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199603)61:3<190::AID-JSO5>3.0.CO;2-6.
35. Brown K.M., Tompkins A.J., Yong S., Aranha G.V., Shoup M. Pancreatoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg*. 2005 Jun; 140(6): 52932; discussion 532-3. doi: 10.1001/archsurg.140.6.529.
36. Narang A.K., Miller R.C., Hsu C.C., Bhatia S., Pawlik T.M., Laheru D., Hruban R.H., Zhou J., Winter J.M., Haddock M.G., Donohue J.H., Schulick R.D., Wolfgang C.L., Cameron J.L., Herman J.M. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol*. 2011 Sep 28; 6: 126. doi: 10.1186/1748-717X-6-126.
37. Kawada H., Kono H., Amemiya H., Hosomura N., Watanabe M., Saito R., Maruyama S., Shimizu H., Furuya S., Akaike H., Kawaguchi Y., Sudo M., Matsuda M., Itakura J., Shindo H., Takahashi E.I., Takano S., Fukasawa M., Satou T., Nakazawa T., Enomoto N., Fujii H., Ichikawa D. Stratification of Prognosis in Patients With Ampullary Carcinoma After Surgery by Preoperative Platelet-to-lymphocyte Ratio and Conventional Tumor Markers. *Anticancer Res*. 2019 Dec; 39(12): 69236929. doi: 10.21873/anticancer.13913.
38. Kimura W., Futakawa N., Yamagata S., Wada Y., Kuroda A., Muto T., Esaki Y. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*. 1994 Feb; 85(2): 1616. doi: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02077.x.
39. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Klimstra D.S. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. *Atlas of tumor pathology*. 2000; 27: 259316.
40. Radojkovic M., Stojanovic M., Radojković D., Jeremic L., Mihailovic D., Ilic I. Histopathologic differentiation as a prognostic factor in patients with carcinoma of the hepatopancreatic ampulla of Vater. *J Int Med Res*. 2018 Nov; 46(11): 46344639. doi: 10.1177/0300060518786920.

41. Kohler I, Jacob D., Budzies J., Lehmann A., Weichert W., Schulz S., Neuhaus P., Röcken C. Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb; 135(2): 20211. doi: 10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT.
42. Westgaard A., Pomianowska E., Clausen O.P., Gladhaug I.P. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: how does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb; 20(2): 4309. doi: 10.1245/s10434-012-2603-0.
43. Asano E., Okano K., Oshima M., Kagawa S., Kushida Y., Munekage M., Hanazaki K., Watanabe J., Takada Y., Ikemoto T., Shimada M., Suzuki Y.; Shikoku Consortium of Surgical Research (SCSR). Phenotypic characterization and clinical outcome in ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2016 Jul; 114(1): 11927. doi: 10.1002/jso.24274.
44. Bowitz Lothe I.M., Kleive D., Pomianowska E., Cvanarova M., Kure E., Dueland S., Gladhaug I.P., Labori K.J. Clinical relevance of pancreatobiliary and intestinal subtypes of ampullary and duodenal adenocarcinoma: Pattern of recurrence, chemotherapy, and survival after pancreatoduodenectomy. *Pancreatol.* 2019 Mar; 19(2): 316324. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.019.
45. Nitschke P., Volk A., Welsch T., Hackl J., Reissfelder C., Rahbari M., Distler M., Saeger H.D., Weitz J., Rahbari N.N. Impact of Intraoperative Re-resection to Achieve R0 Status on Survival in Patients With Pancreatic Cancer: A Single-center Experience With 483 Patients. *Ann Surg.* 2017 Jun; 265(6): 12191225. doi: 10.1097/SLA.0000000000001808.
46. Schiergens T.S., Reu S., Neumann J., Renz B.W., Niess H., Boeck S., Heinemann V., Bruns C.J., Jauch K.W., Kleespies A. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery.* 2015 Jul; 158(1): 15161. doi: 10.1016/j.surg.2015.02.001.
47. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., Valle J.W., Palmer D.H., McDonald A., Carter R., Tebbutt N.C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Coxon F.Y., Lacaine F., Middleton M.R., Ghaneh P., Bassi C., Halloran C., Olah A., Rawcliffe C.L., Büchler M.W. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: a multicenter, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol.* 2016; 29: LBA4006.
48. Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sahmoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennisman A., Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999 Dec; 230(6): 77682; discussion 782-4. doi: 10.1097/00000658-199912000-00006.
49. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., Nakagawa T., Nakayama T.; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002 Oct 15; 95(8): 168595. doi: 10.1002/cncr.10831. PMID: 12365016.
50. Mehta V.K., Fisher G.A., Ford J.M., Poen J.C., Vierra M.A., Oberhelman H.A., Bastidas A.J. Adjuvant chemoradiotherapy for «unfavorable» carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg.* 2001 Jan; 136(1): 659. doi: 10.1001/archsurg.136.1.65.
51. Bhatia S., Miller R.C., Haddock M.G., Donohue J.H., Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1; 66(2): 5149. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018.
52. Palta M., Patel P., Broadwater G., Willett C., Pepek J., Tyler D., Zafar S.Y., Uronis H., Hurwitz H., White R., Cziro B. Carcinoma of the ampulla of Vater: patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012 May; 19(5): 153540. doi: 10.1245/s10434-011-2117-1.
53. Ha H.R., Oh D.Y., Kim T.Y., Lee K., Kim K., Lee K.H., Han S.W., Chie E.K., Jang J.Y., Im S.A., Kim T.Y., Kim S.W., Bang Y.J. Survival Outcomes According to Adjuvant Treatment and Prognostic Factors Including Host Immune Markers in Patients with Curatively Resected Ampulla of Vater Cancer. *PLoS One.* 2016 Mar 14; 11(3): e0151406. doi: 10.1371/journal.pone.0151406.
54. Kwon J., Kim B.H., Kim K., Chie E.K., Ha S.W. Survival Benefit of Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Ampulla of Vater Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2015 Jul; 262(1): 4752. doi: 10.1097/SLA.0000000000001182.
55. Nassour I., Hynan L.S., Christie A., Minter R.M., Yopp A.C., Choti M.A., Mansour J.C., Porembka M.R., Wang S.C. Association of Adjuvant Therapy with Improved Survival in Ampullary Cancer: A National Cohort Study. *J Gastrointest Surg.* 2018 Apr; 22(4): 695702. doi: 10.1007/s11605-017-3624-6.
56. Primrose J.N., Fox R.P., Palmer D.H., Malik H.Z., Prasad R., Mirza D., Anthony A., Corrie P., Falk S., Finch-Jones M., Wasan H., Ross P., Wall L., Wadsley J., Evans J.T.R., Stocken D., Praseedom R., Ma Y.T., Davidson B., Neoptolemos J.P., Iveson T., Raftery J., Zhu S., Cunningham D., Garden O.J., Stubbs C., Valle J.W., Bridgewater J.; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 May; 20(5): 663673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
57. Yeung R.S., Weese J.L., Hoffman J.P., Solin L.J., Paul A.R., Engstrom P.F., Litwin S., Kowalyshyn M.J., Eisenberg B.L. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer.* 1993 Oct 1; 72(7): 212433. doi: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2124::aid-cncr2820720711>3.0.co;2-c.
58. Hoffman J.P., Cooper H.S., Young N.A., Pendurthi T.K. Preoperative chemotherapy of chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998; 5(3): 2514. doi: 10.1007/s005340050042.
59. Cloyd J.M., Wang H., Overman M., Zhao J., Denbo J., Prakash L., Kim M.P., Shroff R., Jayle M., Varadhachary G.R., Fogelman D., Wolff R.A., Koay E.J., Das P., Maitra A., Aloia T.A., Vauthey J.N., Fleming J.B., Lee J.E., Katz M.H.G. Influence of Preoperative Therapy on Short- and Long-Term Outcomes of Patients with Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jul; 24(7): 20312039. doi: 10.1245/s10434-017-5777-7.
60. Yamashita S., Overman M.J., Wang H., Zhao J., Okuno M., Goumard C., Tzeng C.W., Kim M., Fleming J.B., Vauthey J.N., Katz M.H., Lee J.E., Conrad C. Pathologic Response to Preoperative Therapy as a Novel Prognosticator for Ampullary and Duodenal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec; 24(13): 39543963. doi: 10.1245/s10434-017-6098-6.

Поступила/Received 08.02.2020
Принята в печать/Accepted 19.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Дарья Владимировна, старший ординатор отделения реконструктивно-пластической хирургии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Расулов Родийон Исмаилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 3520-6049. Author ID (РИНЦ): 419107. E-mail: gava2010@yandex.ru.

Зубринский Константин Германович, врач отделения медицинской статистики, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Сонголов Геннадий Игнатьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 4008-8488. AuthorID (РИНЦ): 627786.

ВКЛАД АВТОРОВ

Назарова Дарья Владимировна: дизайн исследования, составление черновика рукописи.

Расулов Родийон Исмаилович: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи.

Зубринский Константин Германович: сбор и обработка данных, анализ научной работы.

Сонголов Геннадий Игнатьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Darya V. Nazarova, MD, Senior Resident of the Department of Reconstructive Surgery, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Rodion I. Rasulov, MD, Professor, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Irkutsk, Russia). E-mail: gava2010@yandex.ru.

Konstantin G. Zubrinsky, MD, Department of Medical Statistics, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Gennady I. Sogolov, MD, Associate Professor, Department of Surgery and Topographic Anatomy, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Darya V. Nazarova: study design, drafting of the manuscript.

Rodion I. Rasulov: study conception, drafting of the manuscript.

Konstantin G. Zubrinsky: data collection and analysis, study analysis.

Gennady I. Sogolov: critical review for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.