

# ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

**R. Abdulayeva**  
**G. Makiev**  
**D. Mezhekova**  
**Y. Chikhareva**  
**E. Dinaeva**  
**I. Bazin**

*Summary.* The rather modest results of pancreatic cancer treatment indicate the need to study ways to improve survival rates in this category of patients. The place of radiotherapy in the treatment of localised pancreatic cancer, in particular intraoperative radiotherapy (IORT), is interesting and understudied. This review presents current data on the value of intraoperative radiotherapy and its place in the treatment of localised pancreatic cancer. IOLT in comparison with other types of radiotherapy is characterised by a lower number of complications. Intraoperative radiotherapy significantly improves locoregional control of the disease, but the data on survival are controversial and require further investigation.

*Keywords:* pancreatic cancer, intraoperative radiotherapy, neoadjuvant radiotherapy, chemotherapy, resectable and borderline resectable cancer, locally advanced cancer.

**Абдулаева Рукият Шамильевна**

аспирант, Научно-исследовательский институт  
клинической онкологии имени академика РАН и РАМН  
Н.Н. Трапезникова;

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Минздрава России  
ruutlevi@gmail.com

**Макиев Георгий Георгиевич**

врач-онколог, Научно-исследовательский институт  
клинической онкологии имени академика РАН и РАМН  
Н.Н. Трапезникова;

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Минздрава России  
mak.geor@yandex.ru

**Межекова Диана Юрьевна**

ординатор, ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
mezekova99@mail.ru

**Чихарева Яна Евгеньевна**

врач-онколог, Научно-исследовательский институт  
клинической онкологии имени академика РАН и РАМН  
Н.Н. Трапезникова;

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Минздрава России  
chikhareva.yana.07@gmail.com

**Динаева Эльмира Азретовна**

научный сотрудник, врач-онколог, Научно-  
исследовательский институт клинической онкологии  
имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова;

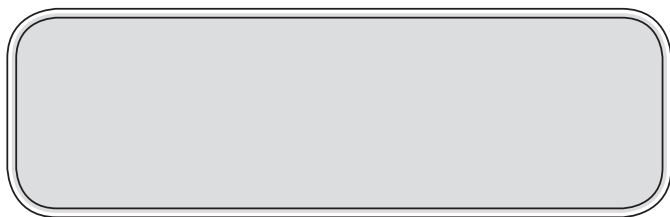
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Минздрава России  
elmira.din@yandex.ru

**Базин Игорь Сергеевич**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,  
Научно-исследовательский институт клинической  
онкологии имени академика РАН  
и РАМН Н.Н. Трапезникова;

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Минздрава России  
bazinigs17@mail.ru

*Аннотация.* Довольно скромные результаты лечения рака поджелудочной железы указывают на необходимость изучать способы улучшения показателей выживаемости у данной категории пациентов. Интересно и малоизучено место лучевой терапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы, в частности, интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ). В данном обзоре представлены актуальные данные по значению интраоперационной лучевой терапии и её месту в лечении локализованного рака поджелудочной железы. ИОЛТ в сравнении с другими видами лучевой терапии характеризуется меньшим количеством осложнений. Интраопераци-



## Введение

**Р**ак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 12-е по заболеваемости и 7-е место по смертности во всем мире. В 2020 году было зарегистрировано более 495000 новых случаев рака поджелудочной железы, среди которых около половины случаев составили пациенты с метастатическим процессом, 10–15 % с локализованным процессом, 25–30 % местно-распространенным [1].

Несмотря на успехи в лечении и диагностике рака поджелудочной железы, пятилетняя выживаемость в 2020 году составила 10 % [2]. По данным критериям клиники M.D. Anderson рак поджелудочной железы подразделяется на: резектабельный, погранично-резектабельный и местно-распространенный (нерезектабельный). При резектабельном РПЖ во многих рекомендациях все еще на первом этапе рекомендовано проведение хирургического лечения, но учитывая результаты исследования неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у пациентов с резектабельными формами РПЖ, вероятно, в скором времени тактика изменится. Выполнение радикальной операции оказывается возможным только у 15–20 % больных, 5-летняя выживаемость после выполнения радикального оперативного вмешательства не превышает 20 % [3]. Стандартного подхода в терапии местно-распространенного РПЖ не существует. Единственная надежда на излечение рака поджелудочной железы заключается в сочетании хирургического лечения и системной многокомпонентной химиотерапии [3].

После радикального лечения основным видом рецидивирования является отдаленное метастазирование [4]. Многие считают, что это связано с микрометастазами, присутствующими во время операции. Это является одним из аргументов сторонников неоадьювантной химиотерапией перед операцией, независимо от резектабельности [5]. Ожидается получение дополнительных достоверных данных, которые установят истинные преимущества, если таковые имеются, этого подхода у пациентов с резектабельным заболеванием. Пациентам с погранично-резектабельным и местно-распространенным заболеванием следует пройти неоадьювантное лечение перед рассмотрением хирургического вмешательства. Сообщается, что этот подход позволяет достичь более высоких показателей резекции с отрицательным краем, а также перевести небольшое количество неоперабельных пациентов в операбельное состояние [6].

онная лучевая терапия достоверно улучшает локорегиональный контроль заболевания, однако данные по выживаемости спорные и требуют дальнейшего исследования.

*Ключевые слова:* рак поджелудочной железы, интраоперационная лучевая терапия, неоадьювантная лучевая терапия, химиотерапия, резектабельный и погранично-резектабельный рак, местно-распространенный рак.

## Значение лучевой терапии в лечении локализованного РПЖ

По данным исследований проведение неоадьювантной химиотерапии с лучевой терапией ассоциировано с повышением частоты R0-резекции и увеличением продолжительности жизни [7]. Неоадьювантная химиолучевая терапия продемонстрировала эффективность в многоцентровом исследовании III фазы PREOPANC, в котором 236 пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы были рандомизированы в две группы: пациенты, получившие неоадьювантную химиолучевую терапию с включением гемцитабина с последующим оперативным лечением и пациенты не получившие неоадьювантную терапию с последующей адьювантной терапией гемцитабином. Повышение медианы общей выживаемости (мОВ) наблюдалось в группе пациентов, получавших неоадьювантную химиолучевую терапию (17,6 против 13,2 месяцев; отношение рисков (ОР) 0,62 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,95]). Частота R0 резекции составила 71 % (51 из 72) у пациентов, получавших предоперационную химиолучевую терапию, и 40 % (37 из 92) у пациентов, не получивших ХЛТ [8].

В рандомизированном исследовании II фазы ALLIANCE A021501 оценивали периоперационное введение mFOLFIRINOX с неоадьювантной стереотаксической лучевой терапией у 126 пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы. Пациенты были рандомизированы в две группы. Пациенты в 1-й группе получили 8 циклов неоадьювантной терапии в режиме mFOLFIRINOX, а пациенты во 2-й группе получили 7 циклов химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX с последующей стереотаксической лучевой терапией суммарной дозой (СД) 33–40 Гр, 5 фракций. После чего все пациенты получили оперативное лечение. Показатель ОВ за 18 месяцев составил 67,9 % в 1 группе и 47,3 % во 2 группе. При медиане наблюдения 27 и 31 месяца ОВ составила 31,0 % и 17,1 % мес. Добавление стереотаксической лучевой терапии к неоадьювантной терапии mFOLFIRINOX не улучшило медиану общей выживаемости [9].

Проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) так же не показало свою эффективность в лечении больных раком поджелудочной железы, напротив, проведение ДЛТ ассоциирована с высоким количеством осложнений со стороны здоровых органов и тканей.

Подведение умеренных доз излучения к тонкой кишке связано с высоким риском позднего стеноза, язв, кровотечений и перфораций. Невысокие показатели продолжительности жизни, низкая эффективность проведенного лечения и последующие осложнения ДЛТ при РПЖ заставляют радиотерапевтов искать другие варианты проведения лучевой терапии [10]. За последние 20 лет проведен ряд исследований об эффективности интраоперационной лучевой терапии при местно-распространенном раке поджелудочной железы.

### Существующие показания к интраоперационной лучевой терапии

Довольно скромные результаты лечения даже локализованного рака поджелудочной железы указывают на необходимость изучать способы улучшения показателей выживаемости пациентов. Учитывая имеющиеся данные о роли и значимости системной терапии, место лучевой терапии в контексте лечения РПЖ представляется наименее ясным. В контексте существующей парадигмы лечения локализованного РПЖ лучевая терапия наиболее интересна в интраоперационном варианте (ИОЛТ). Интраоперационная лучевая терапия определяется как применение одной фракции высокой дозы облучения во время хирургического вмешательства. ИОЛТ обычно используется в качестве дополнительной терапии к оперативному лечению [11].

Значение и роль ИОЛТ являются дискуссионными, однако уже существуют указания на возможность её использования в некоторых рекомендациях. В основном показания к ИОЛТ описываются следующим образом:

- Радикальная резекция: зона облучения включает ложе опухоли, лимфодиссекции и области с высоким риском рецидива [12].
- Паллиативная резекция (резекция R1 или R2): Целью являются остаточные опухоли или 0,5–1 см вокруг области лимфооттока, области с высоким риском рецидива или обеспечение дополнительной дозы для остаточной области [13–14].
- Нерезектабельные опухоли: цель включает опухоль, край 0,5–1 см вокруг опухоли и область лимфатического дренажа [13–14].

Учитывая анатомию поджелудочной железы, близость нормальных тканей, таких как печень и кишечник, трудно увеличить дозу только с помощью внешнего облучения и достичь удовлетворительной эффективности. Одним из преимуществ ИОЛТ перед другими видами является возможность эскалировать дозу ЛТ. Если доза ИОЛТ не достигает радикального предела, следует рассмотреть возможность проведения послеоперационной лучевой терапии или химиотерапии [15].

### Значение интраоперационной лучевой терапии

Первое сообщение об использовании ИОЛТ при раке поджелудочной железы было сообщено в Японии в 1980-х годах [16]. Первоначально она применялась как экспериментальный метод у пациентов с местно-распространённым процессом, где локальный контроль является основным фактором в исходе для пациентов. В 1990-х ИОЛТ начала применяться и у пациентов с резектабельными опухолями [17].

Jon M. Harisson и соавторы провели ретроспективный анализ 158 пациентов с раком поджелудочной железы, получивших ИОЛТ. В исследовании оценивали время без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Все пациенты получили неоадьювантную химиотерапию. 132 пациента получили химиотерапию в режиме FOLFIRINOX, остальные получили химиотерапию гемцитабином. Из всех 158 пациентов, получавших неоадьювантную терапию, 94 пациентам (60 %) в дополнение к ИОЛТ была выполнена резекция поджелудочной железы. У 60 пациентов (38%) была выполнена панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) или тотальная панкреатэктомия. Остальным 34 пациентам (22 %) была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы. Больным, перенесшим панкреатодуоденальную или тотальную панкреатэктомию, средняя доза облучения составила 10,2 Гр ( $\pm 1$  Гр). При патологоанатомическом исследовании средний размер опухоли составил 2,0 см ( $\pm 1,8$  см), а частота резекции R0 составила 81,7 %. При дистальной панкреатэктомии средняя доза ИОЛТ составила 10,3 Гр ( $\pm 1,9$  Гр). Средний размер опухоли при патологической оценке составил 2,4 см ( $\pm 1,5$  см), а показатель R0 составил 85,3 %. Из 132 пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию, медиана ВБП и ОВ с ИОЛТ и хирургическим лечением составила 21,5 мес. и 46,7 месяцев. У 46 пациентов, получавших только ИОЛТ после неоадьювантной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX, выживаемость без прогрессирования составила 14,7 мес., а общая выживаемость — 23 мес. Локальные рецидивы выявлены у 12,7 % пациентов после резекции с ИОЛТ и у 15 % пациентов, которые получили только ИОЛТ. Осложнения после резекции с ИОЛТ наблюдались у 13 % пациентов и у 5 % пациентов после ИОЛТ [18].

Liang Jin и соавторами проанализировано 15 исследований, где оценивалась роль ИОЛТ у резектабельных больных с раком поджелудочной железы. В метаанализ были включены 834 пациента, среди которых 401 пациенту была выполнена резекция поджелудочной железы с ИОЛТ, а 433 — без ИОЛТ. Пациенты, получившие ИОЛТ имели лучшую общую выживаемость (показатель медианы выживаемости MSR — 1,20; 95 % доверительный интервал, 1,06–1,37,  $P = 0,005$ ) по сравнению с пациентами, которые не получали ИОЛТ. Кроме того, наблюдалась сниженная частота локальных рецидивов в группе

ИОЛТ по сравнению с группой без ИОЛТ. Послеоперационные осложнения составили 41,4 % против 40,7 %, а летальность составила 4,3 % против 4,0 % в обеих группах соответственно [19].

По данным другого одноцентрового исследования II фазы, проведенного в Южной Корее, включившего 41 пациента с операбельным раком поджелудочной железы. Больным выполнили оперативное лечение и ИОЛТ в дозе 10 Гр на глубине 5 мм. Через 8–12 недель после операции было проведено шесть циклов адъювантной химиотерапии гемцитабином. У 36 пациентов выполнена резекция R0, у 5 — резекция R1. У десяти пациентов (24,4 %) возникли послеоперационные осложнения, осложнения 3 степени были зарегистрированы только у одного пациента. Средняя продолжительность наблюдения составила 9 месяцев. У 20 (47,6 %) пациентов продолжительность наблюдения была менее 9 месяцев, а у 14 (33,3 %) — менее 6 месяцев. Показатель ОВ за 1 год составил 94,1 %. У 4-х пациентов выявлен местный рецидив, у 11 выявлено прогрессирование в виде появления отдаленных метастазов [20].

Yun Sun Lee и соавторы провели проспективное исследование II фазы, в которое было включено 30 пациентов с резектабельным РПЖ. 17 пациентам проведено хирургическое лечение с ИОЛТ дозой 10 Гр. Целевой объем включал ложе опухоли, чревную и верхнюю брыжеечную артерии, корень брыжейки и воротную вену, 13 пациентов были оперированы без ИОЛТ. У пациентов так же исследовали иммунный ответ путем забора перитонеальной жидкости и крови на 1,7,14 сутки после оперативного вмешательства. Среди пациентов, получивших ИОЛТ, местный рецидив возник у 31,3 % пациентов, и у 50 % не получивших ИОЛТ. Кроме того, при анализе 1-летней безрецидивной выживаемости на основе данных 2-летнего наблюдения, было подтверждено, что группа ИОЛТ имела более высокий показатель (41,2 % против 36,4 %). Так же было определен уровень иммунных клеток в крови и уровень цитокинов. В результате чего был выявлено, что ИОЛТ индуцирует противоопухолевый эффект, активируя иммунный ответ, что так же

способствует предотвращению рецидивов рака поджелудочной железы [21].

Большинство данных относительно интраоперационной лучевой терапии при резектабельном и местно-распространённом раке поджелудочной железы ограничены небольшими одноцентровыми исследованиями в основном нерандомизированными. Почти все они показывают преимущество из-за снижения локорегионального рецидива при добавлении ИОЛТ примерно на 40–80 %. Медианна общей выживаемости в разных исследованиях существенно различна — 9–20 месяцев [11]. Несмотря на наличие данных по снижению частоты местного рецидива, достоверных данных по отдалённым результатам лечения нет. Принимая во внимание дизайны проведённых исследований, данные по выживаемости противоречивы и трудны в интерпретации. Учитывая современные результаты лечения РПЖ с использованием современных режимов лекарственной терапии FOLFIRINOX, Nab-Паклитаксел + Гемцитабин, ИОЛТ вряд ли вносит какой-либо существенный вклад в продление жизни пациентов. Однако, требуются новые исследования для уточнения роли интраоперационной лучевой терапии [22–23].

## Выводы

Таким образом, интраоперационная лучевая терапия локализованного рака поджелудочной железы позволяет улучшить качество жизни больного, уменьшить частоту локорегиональных рецидивов, снизить частоту лучевых реакций со стороны окружающих здоровых тканей. ИОЛТ предлагает несколько преимуществ по сравнению с ДЛТ: низкое количество осложнений со стороны здоровых органов и тканей, определение целевого объема происходит под визуальным контролем. ИОЛТ более безопасное, эффективное дополнение к хирургическому лечению. ИОЛТ следует рассмотреть, как потенциальный компонент адъювантной терапии. Однако наиболее значимые результаты для пациентов — отдалённые результаты выживаемости требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kolbeinsson H.M., Chandana, S., Wright G.P., & Chung M. (2022). Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *Journal of Investigative Surgery*, 36(1). <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2129884>
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. doi: 10.3322/caac.21669.
3. Strobel O., Lorenz P., Hinz U., Gaida M., König A.K., Hank T., Niesen W., Kaiser JÖR., Al-Saeedi M., Bergmann F., Springfield C., Berchtold C., Diener M.K., Schneider M., Mehrabi A., Müller-Stich B.P., Hackert T., Jager D., Büchler M.W. Actual Five-year Survival After Upfront Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Who Beats the Odds? *Ann Surg.* 2022 May 1;275(5):962–971. doi: 10.1097/SLA.0000000000004147.
4. Kolbeinsson H., Hoppe A., Bayat A. et al. Recurrence patterns and postrecurrence survival after curative intent resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery.* 2021;169(3):649–654. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.042.
5. Kim R.Y., Christians K.K., Aldakkak M. et al. Total neoadjuvant therapy for operable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(4):2246–2256. doi:10.1245/s10434-020-09149-3.



6. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R. et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for borderline resectable pancreatic cancer potentially improves survival and facilitates surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1528–1534. doi:10.1245/s10434-019-07309-8.
7. Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., Jiang W., Yeap B.Y., Drapek L.C. et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Jul 1;4(7):963–969. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0329. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2018 Oct 1;4(10):1439. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4985.
8. Versteijne E., Suker M., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., Besselink M.G. et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J. Clin Oncol*. 2020 Jun 1;38(16):1763–1773. doi: 10.1200/JCO.19.02274.
9. Matthew H.G. Katz et al., Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. *JCO* 39, 377–377(2021). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.377
10. Boldrini L., Cusumano D., Cellini F., Azario L., Mattiucci G.C., Valentini V. Online adaptive magnetic resonance guided radiotherapy for pancreatic cancer: state of the art, pearls, and pitfalls. *Radiat Oncol*. 2019 Apr 29;14(1):71. doi: 10.1186/s13014-019-1275-3.
11. Krempien R., Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. 2017 Jan 10;12(1):8. doi: 10.1186/s13014-016-0753-0.
12. K. Ogawa, K. Karasawa, Y. Ito, Y. Ogawa, K. Jingu, H. Onishi, S. Aoki, H. Wada, M. Kokubo, H. Etoh, T. Kazumoto, M. Takayama, Y. Negoro, K. Nemoto, Y. Nishimura. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 77 (3) (2010 Jul 1), pp. 734–742. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.010.
13. Jingu K., Tanabe T., Nemoto K., Ariga H., Umezawa R., Ogawa Y. et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4): e507–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.024.
14. Chen Y., Che X., Zhang J., Huang H., Zhao D., Tian Y. et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiation therapy for nonmetastatic locally advanced pancreatic cancer: Retrospective cohort study, 7-year experience with 247 patients at the National Cancer Center in China. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(38): e4861. doi: 10.1097/MD.0000000000004861.
15. Li Y., Feng Q., Jin J., Shi S., Zhang Z., Che X. et al. Experts' consensus on intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2019 May 1; 449:1-7. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.038. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30771429.
16. Abe M., Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys*. 1981 Jul;7(7):863-8. doi: 10.1016/0360-3016(81)90001-8.
17. P.W. Pisters et al., Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *JCO* 16, 3843–50(1998). DOI:10.1200/JCO.1998.16.12.3843.
18. Harrison, J.M., Wo, J.Y., Ferrone, C.R. et al. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (BR/LA PDAC) in the Era of Modern Neoadjuvant Treatment: Short-Term and Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol* 27, 1400–1406 (2020). <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08084-2>
19. Jin L., Shi N., Ruan S., Hou B., Zou Y., Zou X. et al. The role of intraoperative radiation therapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2020 Apr 9;15(1):76. doi: 10.1186/s13014-020-01511-9.
20. Cho Y., Kim J.W., Kim H.S., Park J.S., Lee I.J. Intraoperative Radiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer Using a Low-Energy X-Ray Source: Postoperative Complications and Early Outcomes. *Yonsei Med J*. 2022 May;63(5):405–412. doi: 10.3349/ymj.2022.63.5.405.
21. Lee Y.S., Kim H.S., Cho Y., Lee I.J., Kim H.J., Lee D.E. et al. Intraoperative radiation therapy induces immune response activity after pancreatic surgery. *BMC Cancer*. 2021 Oct 12;21(1):1097. doi: 10.1186/s12885-021-08807-3.
22. Gourgou-Bourgade S., Bascoul-Mollevis C., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R. et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J. Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):23-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.
23. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean EG, Infante J., Moore M. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl J. Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.

© Абдулаева Рукият Шамильевна (ruutlevi@gmail.com); Макиев Георгий Георгиевич (mak.geor@yandex.ru);  
Межекова Диана Юрьевна (mezekova99@mail.ru); Чихарева Яна Евгеньевна (chikhareva.yana.07@gmail.com);  
Динаева Эльмира Азретовна (elmira.din@yandex.ru); Базин Игорь Сергеевич (bazinigs17@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»