

СПЛЕН-СОХРАНЯЮЩИЕ ДИСТАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ

Трифанов В.С.¹, Колесников Е.Н.¹, Снежко А.В.¹, Санамянц С.В.¹, Кожушко М.А.¹, Аверкин М.А.¹, Кациева Т.Б.¹, Мещерякова М.Ю.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону, e-mail: trifan1975@yandex.ru

Несмотря на то что с каждым годом растет количество сообщений об эффективности и безопасности ССДР ПЖ, еще не представляется возможным однозначно судить о том, оправданно ли выполнение ССДР ПЖ при НЭО. В данной статье приводятся результаты ретроспективного исследования, проведенного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в период с 2011 по 2020 год, в которое было включено 9 пациентов, прооперированных методом ССДР ПЖ. Среднее время оперативного вмешательства составило 155 минут в группе открытых ССДР ПЖ и 147 минут в группе лапароскопических ССДР ПЖ. Уровни кровопотери составили 110 мл и 115 мл при открытых и лапароскопических ССДР ПЖ соответственно. Среднее время пребывания пациентов в стационаре после открытой ССДР ПЖ составило 10 дней, тогда как у пациентов после лапароскопической ССДР ПЖ – 7 дней. На сегодняшний день среднее время наблюдения составляет 85 месяцев, показатель 5-летней выживаемости в группе пациентов после открытой ССДР ПЖ достигает 96,5%, а в группе после лапароскопической ССДР ПЖ – 100%. Все пациенты чувствуют себя удовлетворительно, регулярно проходят контрольные обследования и наблюдаются у онколога по месту жительства.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, сплен-сохраняющие резекции, 5-летняя выживаемость, лимфодиссекция.

SPLEEN-PRESERVING DISTAL RESECTION OF THE PANCREAS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

Trifanov V.S.¹, Kolesnikov E.N.¹, Snezko A.V.¹, Sanamyants S.V.¹, Kozhushko M.A.¹, Averkin M.A.¹, Katsieva T.B.¹, Mescheryakova M.Y.¹

¹FGBU "National Medical Research Centre for Oncology", Rostov-on-Don, e-mail: trifan1975@yandex.ru

Despite the fact that every year the number of reports on the effectiveness and safety of ssdrs is growing, it is not yet possible to unequivocally judge whether the implementation of ssdrs is justified in neo. This article summarizes the results of the retrospective research conducted in the fgbi "SMRC Oncology" the Ministry of health in the period from 2011 to 2020, which was included in the 9 patients operated by the method UFDD RV. The average time of surgical intervention was 155 minutes in the group of open pancreatic SSDS and 147 minutes in the group of laparoscopic pancreatic SSDS. Blood loss levels were 110 ml and 115 ml for open and laparoscopic pancreatic SSDS, respectively. The average hospital stay of patients after open pancreatic SDDR was 10 days, while in patients after laparoscopic pancreatic SDDR-7 days. To date, the average follow-up time is 85 months, the 5 – year survival rate in the group of patients after open pancreatic SDDR reaches 96.5%, and in the group after laparoscopic pancreatic SDDR-100%. All patients feel satisfactory, regularly undergo follow-up examinations and are seen by an oncologist at their place of residence.

Keywords: neuroendocrine tumor, splen preserving resection, 5-year survival, lymphodissection.

За последний десятилетний путь прогресса в области разработки визуальных методов исследования, усовершенствования программного обеспечения оборудования, применяющегося для диагностических целей в абдоминальной онкологии, значительно вырос процент раннего выявления опухолей, небольших по размеру, обладающих доброкачественным потенциалом и потому бессимптомных клинически. В поджелудочной железе к этой категории наряду с различными предраковыми состояниями и кистозными образованиями относятся нейроэндокринные опухоли [1].

Технический уровень, с которым абдоминальная хирургия шагнула в новое тысячелетие, существенно изменился и позволил развиваться мини-инвазивным оперативным вмешательствам, особенно на органах билиопанкреатодуоденальной зоны. Несмотря на предельную сложность операций на поджелудочной железе, лапароскопические вмешательства не уступают по безопасности и эффективности открытым [2].

Традиционно дистальная резекция поджелудочной железы предполагала удаление селезенки как органа, чьи ворота находятся в непосредственной анатомической близости [1]. При этом злокачественные опухоли поджелудочной железы являются абсолютным показанием к выполнению дистальной резекции поджелудочной железы (ДР ПЖ) в качестве необходимого объема операции для достижения адекватной степени радикальности [2; 3]. Это связано с высокой вероятностью наличия метастатического поражения лимфатических узлов ворот селезенки при протоковой аденокарциноме (30-70%), при инвазивной внутрипротоковой папиллярной муцинозной неоплазии (46%), инвазивной муцинозной кистозной неоплазии (24%) [4].

Большинство ДР ПЖ выполняются лапароскопически или с использованием робот-ассистированных технологий [5]. Следуя заявленным трендам, в последнее время все больше набирают популярность сплен-сохраняющие операции [6]. Сплен-сохраняющие дистальные резекции поджелудочной железы (ССДР ПЖ) могут быть рекомендованы ввиду значительного снижения количества непосредственных и отдаленных послеоперационных осложнений, но, к сожалению, на настоящий момент опубликовано относительно малое количество качественных исследований, сравнивающих результаты сплен-сохраняющих резекций поджелудочной железы с дистальными резекциями со спленэктомией [7].

ССДР ПЖ впервые была описана в 1943 году Mallet-Guy и Vachon при хроническом панкреатите [3]. В классическом варианте данной операции выполнялась диссекция селезеночных артерий и вен от задней поверхности поджелудочной железы, после чего резецировались тело и хвост пораженного органа [4].

Несмотря на то что с каждым годом растет количество сообщений об эффективности и безопасности ССДР ПЖ, еще не представляется возможным однозначно судить о том, оправданно ли выполнение ССДР ПЖ при НЭО. Небольшое количество даже ретроспективных исследований в этой области, не говоря о масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях, обусловлены относительной редкостью данного вида опухолей и противоречивым отношением со стороны хирургов к органосохраняющим операциям при НЭО, так как последние обладают достаточно неоднозначными клинико-биологическими характеристиками, зависящими от широкого спектра факторов.

Важно отметить, что на сегодняшний день не вызывает вопросов выполнение расширенной лимфодиссекции при злокачественных опухолях поджелудочной железы, но внимание исследователей еще не было предельно сфокусировано на целесообразности такого объема операции при высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, так как последние характеризуются доброкачественным потенциалом и редко метастазируют в регионарные лимфатические узлы [8; 9].

Селезенка – это важный орган иммунной системы, удаление которого может приводить к развитию септических осложнений. Экспериментальные исследования Billiar et al. показали, что спленэктомия приводит к снижению активности макрофагов и купферовских клеток, снижению количества циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, что является общим отражением дисфункции иммунной системы [8].

По данным территориальных референсных центров, спленэктомии по поводу гематологических и онкологических заболеваний выполняются в 54% случаев, что значительно чаще, чем при травматических поражениях селезенки (16%) [3]. Возрастающая обеспокоенность генерализованными инфекционными осложнениями после спленэктомии обосновывает актуальность сплен-сохраняющих операций. По данным крупномасштабного метаанализа, включившего 78 исследований и в общем счете 19 680 спленэктомий, выполненных в период с 1966 по 1996 год, частота инфекционных осложнений составила 3,2% с летальным исходом в 1,4% случаев. По данным некоторых авторов, риск развития сепсиса выше у детей по сравнению со взрослыми пациентами, у последних он встречается с частотой 0,18-0,42 случая на 100 человек в год [6].

Интересно, что недостаточность иммунной функции в условиях отсутствия селезенки предрасполагает к развитию сепсиса в различные с момента выполнения операции временные периоды. Так, описаны случаи развития сепсиса спустя 20-40 лет. Количество госпитализаций в стационар в связи с развитием тяжелых инфекционных осложнений возрастает с 17% на первом году после спленэктомии до 33% уже через 10 лет. Вероятность сепсиса в 50 раз выше в группе прооперированных пациентов по сравнению с общей популяцией [7].

Основным этиологическим фактором выступает *Streptococcus pneumoniae*, обуславливающий тяжело протекающую бактериемию. После непродолжительного продромального периода, в течение которого пациент может испытывать жар, озноб, миалгию, тошноту и рвоту, диарею, головную боль, септический шок развивается в течение нескольких часов с типичной клинической симптоматикой анурии, гипогликемии, гипотензии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также кровоизлияния в надпочечники с развитием синдрома Waterhouse-Friderichsen [9].

Кроме того, для пациентов, перенесших спленэктомию, характерна высокая вероятность малигнизации, патофизиологический смысл чего понятен при выраженном нарушении работы иммунной системы [4].

Материалы и методы исследования. Было проведено ретроспективное исследование, целью которого было оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения методом сплен-сохраняющей дистальной резекции ПЖ по поводу наличия НЭО в хвосте и теле поджелудочной железы. В исследование было включено 9 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ города Ростов-на-Дону в период с января 2011 года по сентябрь 2020. Из 9 пациентов 6 составили мужчины, 3, соответственно, женщины. Возраст пациентов варьировал от 42 до 63 лет. Среднее время наблюдения составило 85 месяцев. Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие нефункционирующей высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1, G2, локализованной в хвосте и теле поджелудочной железы, размерами менее 3 см в диаметре, с отсутствием отдаленных метастазов в печени и других органах.

Результаты исследования и их обсуждение. Все пациенты были прооперированы методом сплен-сохраняющей дистальной резекции поджелудочной железы, причем в 5 случаях открыто, а в оставшихся 4 – лапароскопически. Каждому из 9 пациентов было решено выполнить ССДР ПЖ с сохранением сосудов, но в 1 случае во время лапароскопической ССДР ПЖ вследствие развития массивного кровотечения интраоперационным консилиумом было принято решение резецировать селезеночные артерию и вену. Среднее время оперативного вмешательства составило 155 минут в группе открытых ССДР ПЖ и 147 минут в группе лапароскопических ССДР ПЖ. Уровни кровопотери составили 110 и 115 мл при открытых и лапароскопических ССДР ПЖ соответственно. Среднее время пребывания пациентов в стационаре после открытой ССДР ПЖ составило 10 дней, тогда как у пациентов после лапароскопической ССДР ПЖ – 7 дней. В каждом случае проводилось гистологическое исследование операционного материала, подтверждавшее наличие высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1 (n=6) и G2 (n=3) хвоста (n=7) и тела (n=2) поджелудочной железы. По данным гистологического анализа, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было обнаружено только в одном случае нейроэндокринной опухоли тела ПЖ, G1. В послеоперационном периоде на третий день было обнаружено развитие парапанкреатического абсцесса с подъемом температуры у пациента до 38 °С. Других осложнений зарегистрировано не было. При контрольной КТ ишемического поражения селезенки у пациента, которому была выполнена лапароскопическая ССДР ПЖ с резекцией селезеночных сосудов, не выявлялось.

На сегодняшний день среднее время наблюдения составляет 85 месяцев, показатель 5-летней выживаемости в группе пациентов после открытой ССДР ПЖ достигает 96,5%, а в группе после лапароскопической ССДР ПЖ – 100%. Все пациенты чувствуют себя удовлетворительно, регулярно проходят контрольные обследования и наблюдаются у онколога по месту жительства.

Считается, что НЭО ПЖ относятся к группе относительно редких новообразований, характеризующихся доброкачественным потенциалом и составляющих всего 3% от первичных опухолей поджелудочной железы. Хирургическое лечение является основным при НЭО ПЖ, показатели 5-летней выживаемости достигают 80-95% процентов. При этом возможно выполнение мини-инвазивных вмешательств, таких как лапароскопические или робот-ассистированные, а также органосохраняющих операций, к которым относятся энуклеации, срединные резекции поджелудочной железы и ССДР ПЖ [10; 11].

Благодаря последнему исследованию Sahara K. et al., опубликованному в феврале 2020 года, уже появляется уверенность в том, что использование ССДР при НЭО ПЖ безопасно и эффективно. В исследование Sahara K. et al. был включен 621 пациент, информация о которых размещалась в американской базе данных *U.S. Neuroendocrine Tumor Study Group database*. ССДР ПЖ была выполнена 103 пациентам (16,6%), причем в 56 случаях – лапароскопически. Интересно, что 5-летняя выживаемость (96.8% против 92.0%) и безрецидивная выживаемость (91.1% против 84.7%) значительно не различались между собой в группе пациентов после дистальной резекции ПЖ и ССДР ПЖ даже при НЭО более 3 см в диаметре и показателе Ki-67 >3%. К тому же у пациентов, которым была выполнена ССДР ПЖ, наблюдались меньшие показатели кровопотери (100 мл против 150 мл), меньшая частота серьезных осложнений (12.8% против 27.5%) и меньшее количество проведенных койко-дней в стационаре по сравнению с пациентами после ДР ПЖ [12].

Недавно опубликованные исследования продемонстрировали, что метастатическое поражение лимфатических узлов наблюдается в 15% случаев при НЭО ПЖ G1, в 30-40% - при G2 и более чем в 50% - при G3, при этом само наличие метастазов в лимфатических узлах было ассоциировано с плохим прогнозом [12; 13]. Таким образом, удаление регионарных лимфатических узлов на сегодняшний день строго рекомендовано. Это означает, что дистальная резекция ПЖ с расширенной лимфодиссекцией признана методом выбора в лечении НЭО хвоста и тела ПЖ.

Yoo et al. провели собственное ретроспективное исследование, в которое включили 35 пациентов. При этом 15 пациентам (42,8%) была выполнена ССДР ПЖ, 6 пациентам (17,1%) – ДР ПЖ, 10 пациентам (28,6%) - энуклеация, 4 пациентам (11,4%) – срединная резекция. Метастатическое поражение лимфатических узлов не было обнаружено ни у одного из шести

пациентов, которым была выполнена ДР ПЖ [14]. Среднее время наблюдения за пациентами составило 37,5 месяцев, и за весь период был зарегистрирован единственный случай локального рецидива, причем у пациента, который проходил лечение в объеме ДР ПЖ [14]. Таким образом, Yoo et al. убедительно доказали, что роль расширенной лимфодиссекции при хирургическом лечении нефункционирующих высокодифференцированных НЭО ПЖ переоценена, и необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы рассмотреть эту проблему детально и внести соответствующие коррективы в клинические рекомендации.

Наш опыт выполнения ССДР ПЖ пациентам с НЭО ПЖ можно считать успешным. Высокий уровень технического оснащения центра и опытность хирургов позволили достичь показательных результатов, которые можно считать одними из первых в отечественной хирургической онкологии. Показатели времени оперативного вмешательства, кровопотери и средней продолжительности пребывания в стационаре коррелируют с данными из авторитетных иностранных источников. Единственный случай интраоперационного кровотечения при лапароскопической ССДР ПЖ мы можем считать следствием сложной архитектоники сосудов поджелудочной железы, и данное осложнение не является казуистичным. Все 8 пациентов были прооперированы с сохранением сосудов селезенки, и только в одном случае вследствие интраоперационного кровотечения было решено селезеночные сосуды перевязать и продолжить ССДР ПЖ в модификации Warshaw. Следует отметить, что такие ситуации уже описывались в литературе с указанием на то, что хотя при технике Warshaw процент послеоперационных осложнений выше, но она является методом выбора при развитии кровотечения. В нашем случае у пациента ишемического поражения селезенки после операции зарегистрировано не было. Гистологическое исследование подтвердило наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов только в одном случае, но у данного пациента на протяжении всего времени наблюдения не было обнаружено признаков местного рецидива.

Хотя известен тезис, что вероятность локального рецидива выше в той группе пациентов, которым расширенная лимфодиссекция не выполнялась, но литературные источники не всегда это подтверждают. Так, мультивариантный анализ Tsutsumi et al. не подтвердил, что метастазы в лимфатических узлах являются значимым фактором риска раннего рецидива НЭО ПЖ G1 [8]. Аналогично этому Brinbaum et al. не нашли ассоциации между наличием метастазов в лимфатических узлах и плохим прогнозом [9]. Gratian et al. заявили, что вид оперативного вмешательства никак не связан с показателями общей выживаемости [4]. Надо заметить, что этими авторами было проанализировано 1854 случая НЭО ПЖ размерами менее 2 см. Vilimoria et al. обнаружили метастазы в лимфатических узлах у 1384 пациентов (52,8%), при этом ни в одном случае не было выявлено влияния

статуса лимфатических узлов на выживаемость [5]. Таким образом, справедливы слова Yoo et al. о том, что рутинную диссекцию лимфатических узлов следует избегать.

Заключение. Считается, что НЭО ПЖ относятся к группе относительно редких новообразований, характеризующихся доброкачественным потенциалом и составляющих всего 3% от первичных опухолей поджелудочной железы.

Хирургическое лечение является основным при НЭО ПЖ, при этом показатели 5-летней выживаемости достигают 80-95% процентов. Как уже говорилось выше, для НЭО ПЖ также возможно применение мини-инвазивных вмешательств, таких как лапароскопические или робот-ассистированные, а также органосохраняющих операций, куда входят энуклеации, срединные резекции поджелудочной железы и уже известная ССДР ПЖ (Dralle H. et al. 2004, Klimstra DS. et al. 2010).

Всё вышесказанное убеждает нас в том, что ССДР ПЖ является достаточно безопасной и эффективной для выполнения в группе пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ. Помимо сохранения селезенки, важного органа иммунной системы, и значительного снижения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, возможно добиться лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости, сопоставимых с таковыми после дистальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией.

Несмотря на то что исследование Sahara K. et al. является одним из самых последних в этой области, приведенные результаты нельзя считать объективными, так как каждому из пациентов выполнялась ССДР в модификации Warshaw. Таким образом, есть перспектива дальнейшего изучения эффективности и безопасности ССДР ПЖ с сохранением селезеночных сосудов и их резекцией в хирургическом лечении НЭО ПЖ. Ограничением в дальнейших исследованиях может служить относительная редкость НЭО ПЖ и предельно малое выполнение таких операций даже в крупных гепатопанкреатических центрах, где в среднем одному из шести пациентов предлагают такой объем операции.

Список литературы

1. Kit O.I., Trifanov V.S., Petrusenko N.A., Gvaldin D.Y., Kutilin D.S., Timoshkina N.N. Identification of New Candidate Genes and Signalling Pathways Associated With the Development of Neuroendocrine Pancreatic Tumours Based on Next Generation Sequencing Data. Mol. Biol. Rep. 2020. Vol. 47. No. 6. P. 4233-4243.
2. Ziegler K.M., Nakeeb A., Pitt H.A., Schmidt C.M., Bishop S.A., Moreno J., Matos J.M., Zyromski N.J., House M.G., Madura J.A., Howard T.J., Lillemoe K.D. Pancreatic surgery:

evolution at a high-volume center. *Surgery*. 2010. Vol. 148. No. 4. P. 702-710.

3. Mao R., Zhao H., Li K., Luo S., Turner M., Cai J-Q., Blazer D. Outcomes of Lymph Node Dissection for Non-metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Propensity Score-Weighted Analysis of the National Cancer Database. *Annals of surgical oncology*. 2019. Vol. 26. No. 9. P. 2722-2729. DOI: 10.1245/s10434-019-07506-5.
4. Kimura W., Yano M., Sugawara S., Okazaki S., Sato T., Moriya T., Watanabe T., Fujimoto H., Tezuka K., Takeshita A., Hirai I. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein: techniques and its significance. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2010. Vol. 17. No. 6. P. 813-823.
5. Ferrone C.R., Konstantinidis I.T., Sahani D.V., Wargo J.A., Fernandezdel Castillo C., Warshaw A.L. Twentythree years of the Warshaw operation for distal pancreatectomy with preservation of the spleen. *Ann Surg*. 2011. Vol. 253. No. 6. P. 1136-1139. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318212c1e2.
6. Yoo Y.L., Yang S.J., Hwang H.K., Kang C.M., Kang H.K, Kim H., Lee W. Overestimated Oncologic Significance of Lymph Node Metastasis in G1 Nonfunctioning Neuroendocrine Tumor in the Left Side of the Pancreas. *Medicine*. 2015. Vol. 94. No. 36. P. 1404. DOI: 10.1097/MD.0000000000001404.
7. Tsutsumi K., Ohtsuka T., Fujino M., Nakashima H., Aishima S., Ueda J., Takahata S., Nakamura M., Oda Y., Tanaka M. Analysis of risk factors for recurrence after curative resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors based on the new grading classification. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014. Vol. 21. No. 6. P. 418-425.
8. Dai M.H., Shi N., Xing C., Liao Q., Zhang T.P., Chen G., Wu W.M., Guo J.C., Liu Z.W., Zhao Y.P. Splenic preservation in laparoscopic distal pancreatectomy. *The British journal of surgery*. 2017. Vol. 104. No. 4. P. 452-462.
9. Jain G., Chakravartty S., Patel A.G. Spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel ligation: a systematic review. *HPB*. 2013. Vol. 15. No. 6. P. 403-410. DOI: 10.1111/hpb.12003.
10. Hashim Y.M., Trinkaus K.M., Linehan D.C., Strasberg S.S., Fields R.C., Cao D., Hawkins W.G. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg*. 2014. Vol. 259. No. 2. P. 197-203. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000348.
11. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. Lloyd R.L., Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. No. 6. P. 707-712. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
12. Sahara K., Tsilimigras D.I., Moro A., Mehta R., Dillhoff M., Heidsma C.M., Lopez-Aguilar

A.G., Maithel S.K., Rocha F.G., Kanji Z., Abbott D.E., Fisher A., Fields R.C., Krasnick B.A., Idrees K., Smith P.M., Poultsides G.A., Makris E., Cho C.S., Beems M., Endo I., Pawlik T.M. Long-Term Outcomes after Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results from the US Neuroendocrine Study Group. *Neuroendocrinology*. 2020. Vol. 10. No. 1. DOI: 10.1159/000506399.

13. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017. Vol. 67. No. 2. P. 93-99.

14. Gratian L., Pura J., Dinan M., Roman S., Reed S., Sosa J.A. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg. Oncol*. 2014. Vol. 21. No. 11. P. 3515-3521.

15. Birnbaum D.J., Turrini O., Ewald J., Barbier L., Autret A., Hardwigsen J., Brunet C., Moutardier V., Le Treut Y.P., Delpero J.R. Pancreatic neuroendocrine tumor: A multivariate analysis of factors influencing survival. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2014. Vol. 40.P. 1564-1571.