

Исходы неoadъювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы

К.Д. Далгатов^{1,2}, Н.Н. Семенов^{1,2}, М.В. Козодаева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема неoadъювантного лечения местно-распространенного (МРРПЖ), погранично резектабельного (ПРРПЖ) и резектабельного рака поджелудочной железы (РПЖ) активно обсуждается в настоящее время, хотя показания к его применению до конца не определены. В нашей работе мы хотим обсудить исходы применения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в этих клинических ситуациях.

Материалы и методы. С 2016 по 2020 г. в клинике наблюдали 85 больных раком поджелудочной железы – РПЖ (37 пациентов с МРРПЖ, 15 – с ПРРПЖ и 33 – с РРПЖ), из них мужчины – 33 (38,8%), женщины – 52 (61,2%). Средний возраст составил 64 (31–83) года. Во всех группах применялись режимы GEMOX (гемцитабин/оксалиплатин) – 41,2% и FOLFIRINOX (фторурацил/лейковорин/иринотекан/оксалиплатин) – 58,8%. Повышение СА 19-9 выше нормы имели в группе МРРПЖ – 21 (56,6%), в группе ПРРПЖ – 9 (60%), в резектабельной группе – 26 (78,8%) пациентов. Проводилось от 3 до 6 курсов НАХТ с последующим компьютерно-томографическим контролем и принятием решения о тактике лечения.

Результаты. В группе с МРРПЖ использовались режимы GEMOX (n=15) и FOLFIRINOX (n=22). При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 2 больных умерли; прогрессирование – 14 (37,8%) больных; остались неоперабельными 16 (43,2%) больных, из которых 9 проведена лучевая терапия. Удаление первичной опухоли выполнено у 5 (13,9%) больных. Средняя ОВ в этой группе составила 15 мес. С погранично резектабельными опухолями поджелудочной железы наблюдались 15 больных. НАХТ проводилась теми же режимами – GEMOX (n=7) и FOLFIRINOX (n=8) – в течение 2,5 мес. При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 1 (7,7%) больная умерла; прогрессирование отмечено у 6 (40%) больных; у 1 (7,7%) больного хирургическое лечение не выполнено вследствие выраженных сопутствующих заболеваний. Хирургическое лечение выполнено 7 (46,7%) больным. НАХТ при РРПЖ назначена 33 больным. Основным критерием назначения НАХТ при формально операбельном РПЖ были высокий уровень СА 19-9 > 100 МЕ/мл (n=26, 75%) и большой размер первичной опухоли (n=7, 25%). Все больные получали те же режимы в течение 3,3 мес до первого контроля. При оценке результатов были получены следующие результаты: 1 (3%) больной умер; 3 (9,3%) – не оперированы в связи с отказом от хирургического лечения; 7 (21,9%) – не оперированы в связи с прогрессированием. Хирургическое лечение выполнено 22 (66,7%) больным в объеме панкреато-дуоденальной резекции у 17 больных, дистальной резекции у 3 больных, панкреатэктомии у 2 больных. При этом отмечена полная морфологическая ремиссия у 2 (9%) больных, R0-резекция – 19 (86%), R1 – 1 (4,5%) больного. Медиана выживаемости оперированных больных составила 20,2 мес (доверительный интервал 13,2–27,2 мес). Большинство пациентов (65,9%) имели высокий уровень СА 19-9, который исследовался в динамике и использовался как маркер биологической активности опухоли.

Заключение. Таким образом, можно определенно сказать, что НАХТ абсолютно показана всем пациентам с МРРПЖ и ПРРПЖ, и роль ее в селекции наиболее благоприятных в отношении прогноза пациентов бесспорна. Проведение периоперационной химиотерапии у больных РРПЖ дискуссионно, однако экстраполируя результаты в группах с МРРПЖ и ПРРПЖ и данные литературы, смеем предположить, что это вопрос времени и будущих рандомизированных исследований. И здесь важную роль может играть показатель СА 19-9, характеризующий биологически агрессивную опухоль, но требуются проспективные рандомизированные исследования для более детального изучения данного вопроса.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Далгатов К.Д., Семенов Н.Н., Козодаева М.В. Исходы неoadъювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 300–306. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200869

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Далгатов Камил Далгатович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд.-нием хирургии и онкологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

Семенов Николай Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4691-7490

Козодаева Маргарита Вячеславовна – врач-хирург, онколог отд.-ния хирургии и онкологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0153-4453

[✉]Kamil D. Dalgatov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov City Clinical Hospital №1. E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

Nikolai N. Semenov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov City Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0003-4691-7490

Margarita V. Kozodaeva – surgeon, oncologist, Pirogov City Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0003-0153-4453

Outcomes of neoadjuvant chemotherapy in resectable, borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer

Kamil D. Dalgatov^{1,2}, Nikolai N. Semenov^{1,2}, Margarita V. Kozodaeva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

Abstract

Background. The problem of neoadjuvant treatment of locally advanced (LA), borderline resectable (BR) and resectable pancreatic cancer (RPC) is being actively discussed at the present time, although the indications for its use have not been fully determined. In our work, we want to discuss the outcomes of using neoadjuvant chemotherapy (NACT) in these patients.

Materials and methods. From 2016 to 2020, 85 patients with pancreatic cancer were observed in the clinic (37 patients with LA cancer of the pancreas; 15 with BR cancer of the pancreas and 33 with RPC). Of these, men – 33 (38.8%), women – 52 (61.2%). The average age was 64 (31–83) years. All groups had GEMOX (41.2%) and FOLFIRINOX (58.8%) regimens. Increased CA 19-9 above normal had, in the LA group – 21 (56.6%); in the BR group – 9 (60%); and in the resectable group 26 (78.8%). From 3 to 6 courses of NACT were carried out, followed by computer tomography control and decision-making on treatment tactics.

Results. In the LA group, the GEMOX (n=15) and FOLFIRINOX (n=22) modes were used. When evaluating the results after 1 follow-up examination after 2.5 months. found: 2 patients died; progression – 14 patients (37.8%); remained inoperable – 16 patients (43.2%), of whom 9 received radiation therapy. Removal of the primary tumor was performed in 5 patients (13.9%). The average OS in this group was 15 months. Fifteen patients with BR pancreatic tumors were observed. NACT was carried out with the same regimens – GEMOX (n=7) and FOLFIRINOX (n=8) – for 2.5 months. When evaluating the results after 1 follow-up examination after 2.5 months was found: 1 (7.7%) patient died; progression was noted in 6 (40%) patients; in 1 (7.7%) patient, surgical treatment was not performed due to pronounced concomitant diseases. Surgical treatment was performed in 7 (46.7%) patients. 33 patients were prescribed NACT for RPC. The main criteria for prescribing NACT for formally resectable pancreatic cancer were a high CA 19-9 level (>100 IU/ml) [n=26 (75%)] and a large primary tumor [n=7 (25%)]. All patients received the same regimens for 3.3 months. up to 1 control. When evaluating the results, the following results were obtained: 1 (3%) patient died; 3 (9.3%) patients were not operated on due to refusal from surgical treatment; 7 patients (21.9%) were not operated on due to progression. Surgical treatment was performed in 22 (66.7%) patients; Whipple procedure in 17 patients, distal resection in 3 patients, total pancreateoduodenectomy in 2 patients. At the same time, complete morphological response was noted in 2 (9%) patients, R0 resection in 19 (86%) patients, R1 – in 1 patient (4.5%). The median survival rate of the operated patients was 20.2 months (CI 13.2–27.2 months). Most patients (65.9%) had a high level of CA 19-9, which was studied in dynamics and used as a marker of the biological activity of the tumor.

Conclusion. Thus, we can claim that NACT is absolutely indicated for all patients with LA and BR pancreatic cancer, and its role in the selection of the most favorable in relation to the prognosis of patients is indisputable. Perioperative chemotherapy in patients with RPC is still controversial; however, having in mind the results in groups with LA and BR pancreatic cancer and the literature data, we dare to assume that for this issue it is a matter of time and future randomized trials. And here an important role can be played by the CA 19-9 level, which characterizes a biologically aggressive tumor, but again, prospective randomized studies are required to study this issue in more detail.

Keywords: pancreatic cancer, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Dalgatov KD, Semenov NN, Kozodaeva MV. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy in resectable, borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 300–306. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200869

Введение

Исходя из отдаленных результатов (соотношение смертности к заболеваемости колеблется в пределах 80–90%, а 5-летняя выживаемость для оперированных больных не превышает 25%) [1] рак поджелудочной железы (РПЖ) изначально является системным заболеванием. В то же время при первичном диагнозе только 8–10% больных являются операбельными, еще у 25–30% больных диагностируют местно-распространенный и погранично резектабельный рак, остальные 60% в дебюте заболевания уже имеют метастазы [1].

В этой связи у сравнительно небольшой группы больных (30–40%), которым можно выполнить радикальное хирургическое лечение, особое значение должно придаваться раннему началу системного лечения. Оценка значимости неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) местно-распространенного (МРРПЖ) и погранично резектабельного РПЖ (ПРРПЖ) проводится уже более 25 лет, равным образом и в отношении резектабельного РПЖ (РРПЖ). Тем не менее подавляющее большинство оценок являются ретроспективными или в лучшем случае исследованиями I–II фазы. Ожидаемыми преимуществами при проведении НАХТ являются раннее воздействие на микрометастазы, возможность уменьшения стадии T и N опухоли, перевод погранично резектабельных или нерезектабельных опухолей в операбельные, увеличение частоты

R0-резекций, оценка чувствительности опухоли к химиотерапии (ХТ).

Особый интерес к проведению НАХТ возник после внедрения в практику наиболее активных на сегодняшний день режимов mFOLFIRINOX (фторурацил/лейковорин/иринотекан/оксалиплатин), наб-паклитаксел и GEMOX (гемцитабин/оксалиплатин). Необходимо отметить, что к местно-распространенным опухолям (T4, с вовлечением верхней брыжеечной артерии, чревного ствола и печеночной артерии) термин «неoadъювантная» подходит условно, так как эти случаи изначально не рассматриваются как операбельные.

МРРПЖ

При анализе работ, проведенных в отношении МРРПЖ, подавляющее большинство исследований включало проведение лучевой терапии (ЛТ), что не позволяло адекватно оценить вклад ХТ в конверсию опухоли в операбельное состояние. Тем не менее вклад НАХТ в этой группе больных оценен в некоторых работах (табл. 1).

Таким образом, можно отметить, что при МРРПЖ выполнение удаления первичной опухоли возможно приблизительно у 1/3 больных, также у 1/3 больных фиксируется прогрессирование болезни на фоне НАХТ, еще у 1/3 опухоль остается местно-распространенной. В этой связи, безусловно, большое

Таблица 1. Влияние НАХТ на конверсию местно-распространенных опухолей поджелудочной железы в операбельную стадию
Table 1. The effect of neoadjuvant chemotherapy (NACT) on conversion of locally advanced pancreatic cancer into operational stage

Исследование	Абс.	Дизайн исследования	ХТ	Прогрессирование на фоне НАХТ, %	Местно-распространенная опухоль при повторном обследовании, %	Взяты на операцию, %	Оперированы, %	Медиана БРВ, мес	Медиана ОВ, мес
M. Khushman и соавт. [2]	51	Ретроспективное	FOLFIRINOX	4	76	19,6	15,7	15,6	35,4
K. Sahara и соавт. [3]	33	Проспективное	GEMOX	24,2	18,2	57,6	39,4	10	22
X. Li и соавт. [4]	41	Проспективное	mFOLFIRINOX	22,9	43	34	34	19,3	27,7
P. Hammel и соавт. [5]	442	Проспективное	Гемцитабин ± эрлотиниб	79,2	16,8	4	4	Нет данных	30,9
J. Vogel и соавт. [6]	132	Проспективное	mFOLFIRINOX или гемцитабин	36	37	27	22	Нет данных	34
S. Stein и соавт. [7]	31	Проспективное	mFOLFIRINOX	0	58,1	41,9	41,9	Нет данных	Нет данных
M. Blazer и соавт. [8]	25	Ретроспективное	mFOLFIRINOX	36	28	64	44	18	Недостаточно
A. Barenboim и соавт. [9]	30	Проспективное	mFOLFIRINOX	63	26,7	10,3	10,3	13,7	34,3

Таблица 2. Результаты применения НАХТ при ПРРПЖ
Table 2. The results of NACT application in borderline resectable pancreatic cancer

Исследование	Абс.	Дизайн исследования	ХТ	Прогрессирование на фоне НАХТ, %	Местно-распространенная опухоль при повторном обследовании	Взяты на операцию, %	Оперированы, %	Медиана БРВ, мес	Медиана ОВ, мес
C. Yoo и соавт. [14]	18	Проспективное	FOLFIRINOX	33,3	Нет данных	67,7	67,7	16	21,2
A. Javed и соавт. [15]	151	Ретроспективное	Нет данных	36,4	0	63,6	63,6	13,4	28,8
A. Barenboim и соавт. [9]	23	Проспективное	FOLFIRINOX	13	0	87	87	Нет данных	27,9
E. O'Reilly и соавт. [16]	38	Проспективное	GEMOX	21,1	0	88,9	88,9	22	30,6

значение придается локальным методам, в частности ЛТ, а также сравнительно новому методу так называемой необратимой электропорации [10]. В ретроспективном анализе 101 больного МРРПЖ после 3 мес ХТ FOLFIRINOX у 23% больных отмечено прогрессирование, 15% больных выполнено хирургическое лечение. Далее 63 больным проведена химиолучевая терапия (ХЛТ) и дополнительно 16% больных также выполнено хирургическое лечение, а у 5% отмечено прогрессирование. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 26 мес с хирургическим вмешательством и 11 мес – без [11]. В другом исследовании L. Marthey и соавт. [12] оценены 77 больных, также получавших ХТ FOLFIRINOX. При первом контроле (после 6 курсов) у 16% больных было зафиксировано прогрессирование болезни. Остальные получили ХЛТ, в результате чего 36% больных были оперированы. Медиана ОВ составила 24,9 мес среди больных с хирургическим вмешательством. В работе X. Li [4] было проведено ретроспективное сравнение группы НАХТ МРРПЖ с начальным хирургическим лечением, и было показано, что медианы времени до прогрессирования и ОВ были значительно меньше – 7,6 и 8,9 мес. В целом не вызывает сомнений необходимость проведения предоперационной химио-(лучевой) терапии в

этой группе больных. Однако большая доля (30–40%) больных, остающихся с местно-распространенными опухолями после проведенного лечения, оставляет место для активных поисков оптимальных решений этой проблемы. В отношении проведения предоперационной ХЛТ существенными недостатками представляются длительный (до 2,5–3 мес) период без адекватного системного лечения, а также трудности последующего хирургического вмешательства в связи с развивающимся постлучевым фиброзом.

ПРРПЖ

ПРРПЖ – достаточно трудная ситуация для адекватного стадирования (зависит исключительно от уровня специалиста лучевой диагностики) и выбора оптимальной тактики лечения. Оценить степень вовлечения сосудистых структур – непростая задача даже для высокопоточковых центров. Тем не менее в настоящее время, с учетом накопленных данных, предпочтение отдается проведению предоперационного лечения. В метаанализе, опубликованном в 2018 г. [13], медиана ОВ пациентов, лечение которых было начато с операции, оценивалась в 14,8 мес. Результаты проведения НАХТ рассмотрены в табл. 2.

Таблица 3. Сопоставление результатов АХТ и НАХТ при РРПЖ
Table 3. The comparison of the results of adjuvant chemotherapy and NACT in resectable pancreatic cancer

Исследование	Абс.	Тип ХТ	Препараты	Оперированы, %	R0, %	БРВ, мес	ОВ, мес
ESPAC-4 [21]	364	АХТ	Гемцитабин + капецитабин	Неприменимо	39,3	13,9	28
	366		Гемцитабин	Неприменимо	40,2	13,1	25,5
PRODIGE 24/CCTG PA.6 [22]	247	АХТ	FOLFIRINOX	Неприменимо	58,9	21,6	54,4
	246		Гемцитабин	Неприменимо	54,3	12,8	35,0
SWOG S1505 [19]	55	НАХТ	FOLFIRINOX	73	85	10,9	22,4
	47		Наб-паклитаксел + гемцитабин	70	85	14,2	23,6
S. Heinrich и соавт. [20]	28	НАХТ	Цисплатин + гемцитабин	93	80	9,2	26,5

В целом можно отметить, что на фоне НАХТ прогрессирование имеют меньшая часть больных по сравнению с больными с МРРПЖ. Также и уровень резектабельности у этих больных ожидаемо выше.

Результаты проведения предоперационной ХТ с последующей ЛТ наилучшим образом раскрыты в двух недавно опубликованных рандомизированных исследованиях.

В исследовании PREOPANC [17] включены больные с ПРРПЖ и РРПЖ, которые были рандомизированы на предоперационную ХЛТ (3 курса гемцитабина до и после ЛТ и ЛТ на фоне гемцитабина) или на хирургическое лечение с последующим проведением 6 курсов адъювантной ХТ (АХТ) гемцитабином. Всего были включены 248 больных (с погранично резектабельной опухолью, 45 и 47% соответственно), из них 120 были рандомизированы на предоперационное лечение и 128 – на хирургическое. В результате начато предоперационное лечение у 75,1% больных, хирургическое выполнено у 95,3%. В группе предоперационного лечения операция была выполнена у 60% больных. В группе хирургического лечения АХТ получили 53,6%. При оценке результатов медиана выживаемости для всех пациентов составила 16,0 мес vs 14,3 мес соответственно ($p=0,096$). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) – 8,1 мес vs 7,7 мес ($p=0,032$). В группе с операбельным раком медиана ОВ составила 14,6 мес vs 15,6 мес ($p=0,83$), БРВ – 9,2 мес vs 9,3 мес ($p=0,52$). В группе погранично резектабельного рака медиана ОВ составила 17,5 мес vs 13,2 мес ($p=0,029$), БРВ – 6,3 мес vs 6,2 мес соответственно. В другом исследовании ESPAC-5F [18] 90 больных с ПРРПЖ рандомизированы на 4 ветви: хирургическое лечение ($n=32$), НАХТ GEMCAP или FOLFIRINOX ($n=40$), предоперационная ЛТ ($n=16$). Хирургическое лечение было проведено в 66, 55 и в 50% случаев. В остальных случаях было зафиксировано прогрессирование или местная распространенность, не позволявшая выполнить хирургическое лечение. В результате 1-летняя ОВ составила 42% в группе хирургического лечения и 79, 84, 64% – в группах с предоперационным лечением ($p=0,002$). Оценивая оба проведенных исследования, трудно оценить вклад предоперационной ЛТ. Тем не менее очевидно, что предоперационная ХТ давала преимущества в ОВ и БРВ по сравнению с начальным хирургическим лечением у больных ПРРПЖ, чего нельзя сказать об изначально резектабельных случаях.

РРПЖ

Показания для НАХТ при РРПЖ – наиболее дискуссионная тема. В целом, обсуждая показания к ее проведению, во главу угла чаще всего ставится частота R0-резекций по сравнению с первичным хирургическим лечением.

Рандомизированных исследований по НАХТ в области ПРРПЖ найти не удалось. Тем не менее представляется важным сравнить результаты исследований АХТ и исследования SWOG S1505 [19] и S. Heinrich и соавт. (табл. 3) [20].

Из сопоставления исследований видно, что, несмотря на увеличение частоты R0-резекций после НАХТ, значимого увеличения БРВ и ОВ не происходит. Также обращает на себя внимание, что около 1/3 больных с рентгенологически резектабельным раком хирургическое вмешательство выполнено не было (SWOG S1505 [19]).

Прогностическое значение СА 19-9

Ретроспективные оценки предоперационного уровня СА 19-9, связь его уровня с возможностью выполнения R0-ре-

Таблица 4. Характеристика больных
Table 4. The characteristics of patients

Характеристика (n=85)	Результат
Пол (м/ж)	33/52
Возраст, лет	64 (31–83)
Распространенность опухоли • местно-распространенные • погранично резектабельные • резектабельные	37 (43,5%) 15 (17,6%) 33 (38,9%)
СА 19-9 > 100 Ед/мл • местно-распространенные • погранично резектабельные • резектабельные	21 (56,6%) 9 (60%) 26 (78,8%)
ХТ • GEMOX • FOLFIRINOX	35 (41,2%) 50 (58,8%)
ЛТ	19 (22,3%)

зекций, вероятности N+ стадии и влияния на отдаленные результаты рассмотрены в нескольких работах.

C. Ferrone и соавт. [23] при оценке 176 больных показали, что уровень СА 19-9 был достоверно ниже у N0 больных, чем у больных с N1 (9 Ед/мл против 164 Ед/мл), при T1/T2 против T3 стадии (41 Ед/мл против 162 Ед/мл). В работе Y. Kim и соавт. [24] показано, что уровень СА 19-9 в 93 Ед/мл и выше предсказывали с вероятностью 90,6% выполнение R1/2-резекции у операбельных больных РПЖ. Сходные результаты получены в метаанализе U. Ballehanin и соавт. [25]. У операбельных больных уровень СА 19-9 < 100 Ед/мл позволял значительно чаще выполнить хирургическое лечение, чем при более высоком уровне.

Возможность выполнения R0-резекции при рассмотрении опухоли как операбельной оценена в 15% при уровне СА 19-9 > 1000 Ме/мл [26]. Эти результаты подтверждаются и другими исследованиями [27, 28]. В оценке значения СА 19-9 у 111 145 больных РПЖ (National Cancer Data Base с 2010 по 2012 г.), проведенном J. Bergquist и соавт. [29], уровень маркера был изучен у 28 074 больных. У больных ранним (I–II стадии) РПЖ СА 19-9 был повышен (>37 Ед/мл) в 66,1% случаев. При сходных демографических и периперационных характеристиках показано значимое снижение выживаемости (1-летняя 56% vs 68%, 2-летняя – 30% vs 42%, 3-летняя – 15% vs 25%, все $p < 0,001$) у больных с повышенным уровнем маркера. Тем не менее в группе больных, которым проводилась НАХТ, это негативное влияние нивелировалось. Авторы делают вывод о том, что больные с повышенным уровнем СА 19-9 могут рассматриваться как пациенты с «биологически» погранично резектабельным раком и, соответственно, нуждаться в проведении НАХТ.

Материалы и методы

В ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с 2015 по 2020 г. наблюдали 85 пациентов с МРРПЖ, ПРРПЖ и РРПЖ, которым была назначена НАХТ. У части больных МРРПЖ при сохранении при первом контроле местной распространенности проводилась ЛТ. Критерием проведения НАХТ при формально резектабельном РПЖ являлся уровень СА 19-9 > 100 Ед/мл или большой размер опухоли. Выбор режима ХТ не обязательно зависел от распространенности опухоли, а также обуславливался состоянием больного и другими факторами (отдален-

Таблица 5. Данные о больных, которым была выполнена операция
Table 5. Data of patients who underwent surgery

	Локализация опухоли	Предоперационная ХТ (число курсов)	Предоперационная ЛТ	АХТ	СА 19-9	СА 19-9 перед операцией	Объем операции	R (чистота хирургического края)	V (периваскулярная инвазия)	L (перилимфатическая инвазия)	Pan-In	BRV	OB
1	Головка	FOLFIRINOX (6)	Нет	Нет	7	7	ПДР	1	1	1	1	5,7	8,8
2	Головка	FOLFIRINOX (8)	Да	Да	78	153	ПДР	1	0	1	1	22,5	34,4
3	Головка	GEMOX (3)	Нет	Нет	41	128	ПЭ	0	1	1	1	8,0	14,9
4	Тело	FOLFIRINOX (6)	Нет	Да	517	44	ПЭ	1	0	1	1	8,7	8,7
5	Головка	FOLFIRINOX (6)	Да	Нет	1449	62	ПЭ	1	0	0	1	7,6	7,6

Примечание. Одна больная (№5) умерла в раннем послеоперационном периоде от ТЭЛА.

Таблица 6. Данные о больных ПРПЖ, которым была выполнена операция
Table 6. Data of patients with BRPC who underwent surgery

	Локализация опухоли	Предоперационная ХТ (число курсов)	Предоперационная ЛТ	АХТ	СА 19-9	СА 19-9 перед операцией	Объем операции	R (чистота хирургического края)	V (периваскулярная инвазия)	L (перилимфатическая инвазия)	Pan-In	BRV	OB
1	Головка	GEMOX (4)	Нет	Гемцитабин	76	29	ПДР	0	1	1	1	5,7	6,4
2	Головка	GEMOX (3)	Да	п/о л/т	1231	71	ПДР	1	0	1	1	5,3	13,1
3	Головка	FOLFIRINOX (4)	Нет	нет	833	128	ПДР	pCR	pCR	pCR	pCR	2,6	2,6
4	Головка	FOLFIRINOX (6)	Нет	GEMCAP	2,5	2,5	ПДР	0	0	1	1	9,7	9,7
5	Головка	FOLFIRINOX (4)	Нет	нет	111	62	ПДР	1	0	1	1	2,1+	2,1+
6	Головка	GEMOX (4)	Нет	Гемцитабин	56,8	50	ПДР	0	0	0	1	3,2+	9,3+
7	Головка	GEMOX (6)	Нет	GEMCAP	647	264	ПЭ	0	1	1	1	3,0+	4,2+

Примечание. Пациенты №3 и №4 умерли не от прогрессирования заболевания (ТЭЛА и пневмония); Pan-In – степень интраэпителиальной неоплазии.

ность проживания, социальная адаптированность и т.п.). Характеристика больных представлена в табл. 4.

При рассмотрении результатов применения НАХТ по группам были получены следующие результаты.

Результаты и обсуждение

Всего за период наблюдения обратились 37 больных с вовлечением верхней брыжеечной артерии и/или чревного ствола и печеночной артерии. Больным была назначена НАХТ, проводившаяся в среднем 2,8 мес (от 0,5 до 19 мес). Использовались режимы GEMOX (n=15) и FOLFIRINOX (n=22).

При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 2 больных умерли во время проведения НАХТ (1 – токсичность, 1 – тромбоз эмболия легочной артерии – ТЭЛА); прогрессирование – 14 (37,8%) больных; остались неоперабельными 16 (43,2%) больных, из которых 9 проведена ЛТ, 3 – смена ХТ на GEMOX.

Удаление первичной опухоли выполнено у 5 (13,9%) больных. Данные о больных, которым была выполнена операция, представлены в табл. 5.

Повышенный уровень СА 19-9 у 29 больных с прогрессированием или с сохранявшейся местной распространенностью отмечался у 58,7%, в пределах нормы – у 24,1%, неизвестен – у 17,2%. При прогрессировании у всех больных отмечен значительный рост СА 19-9.

При сохранявшейся местной распространенности у 3 из 11 больных отмечен рост СА 19-9, у остальных – снижение (в среднем в 3 раза); медиана ОБ составила 14,2 мес (доверительный интервал 4,3–24,1 мес). Можно отметить, что возможность выполнения операции чаще отмечалась после НАХТ в режиме FOLFIRINOX и не сопровождалась частичным или полным эффектом при КТ.

Результаты применения НАХТ при ПРПЖ

С погранично резектабельными опухолями поджелудочной железы наблюдали 15 больных. НАХТ проводилась теми же режимами – GEMOX (n=7) и FOLFIRINOX (n=8) – в течение 2,5 мес.

При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 1 (7,7%) больная умерла (причина неизвестна) на фоне ХТ GEMOX; прогрессирование отмечено у 6 (40%) больных (после FOLFIRINOX – 4, GEMOX – 2); у 1 (7,7%) больного хирургическое лечение не выполнено вследствие выраженных сопутствующих заболеваний.

Хирургическое лечение проведено 7 (46,7%) больным.

Данные о больных, которым была выполнена операция, представлены в табл. 6.

Результаты применения НАХТ при РРПЖ

НАХТ при РРПЖ назначена 33 больным. Основным критерием назначения НАХТ при формально операбельном РРПЖ были высокий уровень СА 19-9 > 100 МЕ/мл (n=26, 75%) и большой размер первичной опухоли (n=7, 25%). Все больные получали те же режимы в течение 3,3 мес до первого контроля. При оценке результатов были получены следующие результаты: 1 (3%) больной умер на фоне лечения (токсичность); 3 (9,3%) больных не оперированы в связи с отказом от хирургического лечения; 7 (21,9%) больных не оперированы в связи с прогрессированием (4 – рост первичной опухоли, 3 – развитие отдаленных метастазов). Хирургическое лечение выполнено 22 (66,7%) больным в объеме панкреато-дуоденальной резекции (ПДР) у 17 больных, дистальной резекции – 3, панкреатэктомии (ПЭ) – 2. При этом отмечена полная морфологическая ремиссия у 2 (9%) больных, R0-резекция – у 19 (86%), R1 – у 1 (4,5%) больного. Медиана выживаемости оперированных больных составила 20,2 мес (доверительный интервал 13,2–27,2 мес). При этом у больных, имевших про-

грессирование на фоне НАХТ (FOLFIRINOX – 4, GEMOX – 3), уровень СА 19-9 перед началом ХТ был >1000 Ед/мл у 42,7%, от 100 до 1000 Ед/мл – у 28,6%, у остальных в пределах нормы (среднее 849 Ед/мл). У больных, которым была выполнена операция после НАХТ (FOLFIRINOX – 14, GEMOX – 8), СА 19-9 >1000 Ед/мл – у 28,6%, от 100 до 1000 Ед/мл – 52,4% (среднее 702 Ед/мл), у остальных 4 (19%) больных – в пределах нормы (среднее 633 Ед/мл). Таким образом, по представленным данным, до 20% больных формально операбельным РПЖ прогрессируют на фоне НАХТ, и вероятность прогрессирования не зависит от использованного режима. В то же время, на наш взгляд, начальный уровень СА 19-9 имеет значение для определения тактики лечения этих больных (однако граница уровня остается неясной). Несмотря на многочисленные публикации собственных результатов, метаанализов и редких законченных рандомизированных проспективных исследований, роль НАХТ до сих пор дискутируется. Однако системный характер заболевания определил явную тенденцию в выборе НАХТ в качестве приоритета в лечении РПЖ. Это отчетливо прослеживается во многих отечественных и зарубежных рекомендациях (Российское общество клинической онкологии – RUSSCO, National Comprehensive Cancer Network – NCCN). При МРРПЖ и ПРРПЖ первичное выполнение оперативного вмешательства не обсуждается в пользу периперационной ХТ.

Основные вопросы, на которые, на наш взгляд, так и не получено однозначных ответов: влияет ли НАХТ на БРВ и ОВ у больных РПЖ, и если да, то через какие механизмы, а также только ли клиническая стадия заболевания становится поводом для назначения НАХТ? Бесспорно, публикации последних 10–15 лет, посвященные НАХТ при РПЖ, в основном касались местно-распространенной и погранично резектабельной форм, оперативное лечение которых на первом этапе либо сопряжено со значительными техническими трудностями, либо невозможно без артериальных реконструкций, что итак ухудшает ОВ. Таким образом, в настоящее время мы имеем значительный мировой опыт в данном вопросе, однако большинство исследований нерандомизированные и ретроспективные, и даже несмотря на это, полученные данные однозначно свидетельствуют о пользе НАХТ, по крайней мере в одном аспекте. Здесь, конечно, речь идет о таком явлении, как «селекция» пациентов с биологически более агрессивными опухолями. По данным исследований, перечисленных в табл. 1, 2, от 30 до 40%, а в некоторых случаях 60–80% пациентов прогрессировали по основному заболеванию за время проведения НАХТ. Мы также смогли в этом убедиться, получив более 30% прогрессирования на собственном опыте. На наш взгляд, этот печальный факт позволил активным хирургам иметь объективное оправдание своему бездействию в пользу лекарственных и лучевых методов лечения. Более того, хирурги частично избавились от чувства разочарования результатами своих титанических усилий у, как, к сожалению, выяснилось, изначально прогностически неблагоприятных пациентов. Таким образом, нет сомнений в том, что факт «селекции» больных РПЖ можно считать приоритетным в выборе НАХТ.

Еще одним весомым аргументом в пользу периперационной ХТ является высокая частота R1/R2-резекций у пациентов с МРРПЖ и ПРРПЖ. По данным S. Yamada и соавт. (2017 г.), из 375 пациентов с неметастатическим РПЖ 137 (36,5%) расценены как резектабельные на дооперационном этапе, и даже им удалось выполнить R0-резекцию только в 77% случаев. В отличие от этого 142 пациентам с погранично резектабельными и местно-распространенными опухолями частота выполнения R0-резекций была существенно ниже: при вовлечении воротной вены – 70%, общей печеночной артерии – 48%, верхней брыжеечной артерии – 37% [30]. В 2011 г. J. Laurence и соавт. опубликовали результаты метаанализа, включавшего 2184 пациента с РРПЖ и нерезектабельным РПЖ, который продемонстрировал существенное уменьшение частоты положительных краев резекции при проведении предоперационной ХЛТ. Это, в свою очередь, отразилось на показателе выживаемости [31]. Таким образом, после «селекции» спрессиовавшихся пациентов, 60–70% остаются в рамках прежней клинической стадии, или, крайне редко, отмечается уменьшение размеров опухоли. Во всех этих случаях, опираясь на публикации и метаанализы, а также на данные голландско-

го рандомизированного исследования PREOPANC (хирургия + ХТ в сравнении с предоперационной ХЛТ + хирургия), после НАХТ целесообразно назначение ЛТ [17]. Это повышает шансы на получение чистого края резекции, что улучшает прогноз. Следует отметить, что достоверной разницы в БРВ и ОВ получено не было, но тенденция к улучшению в группе предоперационной ХЛТ прослеживается. Возможно, требуется больше проспективных рандомизированных исследований.

Еще одним камнем преткновения плохого прогноза при РПЖ является уровень карбогидратного антигена (СА 19-9). Имеющиеся публикации на эту тему так и не внесли определенности его роли в выборе тактики лечения. Нет единого мнения относительно «тревожного» уровня СА 19-9. Одни авторы указывают на 1000, другие – на 500. Есть даже публикации о необходимости предоперационной ХТ при СА 19-9 >100. Мы в своей практике ориентировались на показатель 100 и более, что и явилось поводом для назначения НАХТ даже в случае изначально резектабельной опухоли. И даже среди изначально операбельных пациентов на фоне НАХТ нами констатированы случаи прогрессии у более 20% больных, при этом средний уровень СА 19-9 среди прогрессиовавших пациентов составил чуть более 800 МЕ/мл. Необходимо отметить, что в группе стабилизации или некоторого уменьшения размера опухоли наблюдалась тенденция к динамическому снижению уровня СА 19-9 на фоне НАХТ. Также высокий СА 19-9 коррелировал с плохим прогнозом у оперированных пациентов. Однако до сих пор ни в одном имеющемся руководстве (NCCN, RUSSCO, японские клинические рекомендации) по лечению РПЖ нет рекомендаций относительно определенного прогностически значимого уровня СА 19-9. В США опубликовано два исследования, основанных на данных Национального ракового регистра, в которых показано значимое снижение выживаемости у больных с высоким (больше нормы) уровнем СА 19-9 у больных I–III стадии. Такие больные являются кандидатами на периперационную ХТ [29, 32]. Мы также считаем, что уровень СА 19-9 может быть самостоятельным фактором плохого прогноза и должен учитываться при принятии решения о проведении периперационной ХТ. Все еще нет данных о критическом уровне СА 19-9, однако снижение его в процессе НАХТ у больных РПЖ, по нашим данным, позволяет рассчитывать на лучшую БРВ и ОВ.

И последней, но очень важной, по моему мнению, для обсуждения проблемой, касающейся хирургического лечения больных МРРПЖ и ПРРПЖ, является повторный отбор пациентов на радикальное лечение.

Если в случае прогрессирования онкологического процесса на фоне периперационной ХТ происходит, будем так говорить, естественный отбор пациентов, которые не могут быть оперированы, то, судя по проценту выполнения радикальных вмешательств, описываемых разными авторами, не все пациенты даже без прогрессирования радикально оперируются.

Так, в работе M. Khushman и соавт. (2015 г.) [2] из 51 пациента с МРРПЖ прогрессирование заболевания на фоне проведения НАХТ FOLFIRINOX отмечено лишь в 4% случаев, однако радикально оперированы только 15,7%. Авторы получили очень хорошие результаты ОВ (более 35 мес), которые, на наш взгляд, можно объяснить отбором наиболее благоприятных пациентов для радикального оперативного лечения. Многие работы, анализирующие результаты НАХТ у больных МРРПЖ, в которых показана хорошая ОВ, свидетельствуют об отборе больных на радикальное хирургическое лечение, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования онкопроцесса. Процент пациентов с отсутствием прогрессирования заболевания после НАХТ по разным причинам значительно превышал процент оперированных, что, скорее всего, позволило повысить ОВ, которая составила более 30 мес. Напротив, все больные с погранично резектабельными опухолями, не имевшие признаки прогрессирования после НАХТ, оперированы в полном объеме со схожей ОВ.

Заключение

Рассматривая собственные результаты, можно отметить, что в самой сложной группе больных (местно-распространенный рак), даже несмотря на то, что 14% больных после достаточного объема НАХТ удалось выполнить удаление первич-

ной опухоли, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Более того, даже добавление предоперационной ЛТ не позволяет значимо увеличить резектабельность (из 14 больных, которым была выполнена предоперационная ЛТ, хирургическое лечение удалось выполнить только двум больным). Среди больных, при первом контроле оставшихся с местно-распространенной опухолью, ЛТ не была проведена 6 больным (4 не провели по общему состоянию, 2 – из-за холангита, обусловленного обтурацией стентов). Таким образом, в этой группе больных мы предполагаем проведение ХТ, ХЛТ, и только у очень небольшой части – хирургическое лечение (зависит от динамики первичной опухоли, маркеров, динамики общего состояния, массы тела и т.п.). Обсуждать собственные отдаленные результаты при РРПЖ затруднительно, так как у 1/2 больных слишком малое время наблюдения для того, чтобы делать определенные выводы. В то же время можно отметить, что при отсутствии прогрессирования при первом контроле хирургическое лечение было выполнено всем больным, при этом R0-резекция была у 5 из 7 больных.

В этой группе больных мы продолжим проведение НАХТ, у малой группы с добавлением ЛТ. При РРПЖ результаты ОБ можно считать приемлемыми (опираясь на результаты исследования PREOPANC), однако стоит отметить, что 1/3 больных по разным причинам хирургического лечения не получили. У этих больных мы планируем продолжить назначение НАХТ больным с высоким уровнем СА 19-9 (более 100 Ед/мл) или большим размером опухоли. В целом показано, что только 40% больных было выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. Однако основными вопросами остаются необходимость хирургического лечения при МРРПЖ и необходимость проведения НАХТ при резектабельном раке. Для утверждения о негативном влиянии на прогноз высокого уровня СА 19-9 пока нет убедительных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
- Khushman M, Dempsey N, Maldonado JC, et al. Full dose neoadjuvant FOLFIRINOX is associated with prolonged survival in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology.* 2015;15(6):667-73. DOI:10.1016/j.pan.2015.08.010
- Sahora K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery.* 2011;149(3):311-20. DOI:10.1016/j.surg.2010.07.048
- Li X, Guo Ch, Li Q, et al. Association of Modified-FOLFIRINOX-Regimen-Based Neoadjuvant Therapy with Outcomes of Locally Advanced Pancreatic Cancer in Chinese Population. *Oncologist.* 2019;24(3):301-e93. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0696
- Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib. The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844-53. DOI:10.1001/jama.2016.4324
- Vogel JA, Rombouts SJ, de Rooij T, et al. Induction Chemotherapy Followed by Resection or Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer (IMPALA): A Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2734-43. DOI:10.1245/s10434-017-5900-9
- Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(7):737-43. DOI:10.1038/bjc.2016.45
- Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1153-9. DOI:10.1245/s10434-014-4225-1
- Barenboim A, Lahat G, Geva R, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1619-23. DOI:10.1016/j.ejso.2018.07.057
- Chan G, Pua U. Irreversible Electroporation of the Pancreas. *Semin Intervent Radiol.* 2019;36(3):213-20. DOI:10.1055/s-0039-1693980
- Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3512-21. DOI:10.1245/s10434-015-4647-4
- Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGE0 multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):295-301. DOI:10.1245/s10434-014-3898-9
- Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018;105:946-58. DOI:10.1002/bjs.10870
- Yoo C, Kang J, Kim K-P, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine-based regimen. *Oncotarget.* 2017;8(28):46337-47. DOI:10.18632/oncotarget.17940
- Javed AA, Wright MJ, Siddique A, et al. Outcome of Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer in the Contemporary Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(1):112-21. DOI:10.1007/s11605-018-3966-8
- O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A Single-Arm, Non-Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin in patients with Resectable Pancreas Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(1):142-8. DOI:10.1097/SLA.0000000000000251
- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. 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;38(16):1763-73.
- Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15;suppl;abstr 4505). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505
- Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op Ctx) with mfolirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol.* 2020;38(15;suppl;abstr 4504). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4504
- Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526-31. DOI:10.1200/JCO.2007.15.5556
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:1011-24. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl;abstr LBA4001). DOI:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
- Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2897-902.
- Kim YC, Kim HJ, Park JH, et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(12):1869-75.
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(2):105-19.
- Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2188-96.
- Piagnerelli R, Marrelli D, Roviello G, et al. Clinical value and impact on prognosis of peri-operative CA 19-9 serum levels in stage I and II adenocarcinoma of the pancreas. *Tumour Biol.* 2016;37(2):1959-66.
- Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis. *Pancreatology.* 2014;14(6):524-9.
- Bergquist JR, Puig CA, Shubert CHR, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg.* 2016;223(1):52-65. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.009
- Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: Evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas.* 2013;42:1004-10.
- Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):2059-69.
- Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong JJ. Prognostic impact of carbohydrate antigen 19-9 level at diagnosis in resected stage I-III pancreatic adenocarcinoma: a U.S. population study. *Gastrointest Oncol.* 2017;8(5):778-88. DOI:10.21037/jgo.2017.07.04

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU