

# Роль неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы

И.Е. Хатьков<sup>1</sup>, Н.Н. Семенов<sup>1</sup>, Р.Е. Израйлов<sup>1</sup>, М.Г. Ефанов<sup>1</sup>, К.Д. Далгатов<sup>✉2,3</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности и показаниях к неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы противоречивы и четко не определены.

**Цель.** Провести сравнительную оценку эффективности неоадьювантной химиотерапии и первичного хирургического лечения с последующей адьювантной химиотерапией у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы.

**Материалы и методы.** В нашем исследовании ретроспективно оценена эффективность неоадьювантной химиотерапии у 45 больных и у 153 больных, которым проведено первичное хирургическое лечение с последующей адьювантной химиотерапией.

**Результаты.** При медиане наблюдения 41,7 мес в группе больных, получавших неоадьювантную химиотерапию с последующим хирургическим лечением ( $n=33$ ; 73%), и в группе с хирургическим лечением и последующей адьювантной химиотерапией как безрецидивная выживаемость (13,9 и 19,5 мес;  $p=0,35$ ), так и общая выживаемость (28,4 мес против 33,7 мес;  $p=0,29$ ) не различались. Уровень углеводного антигена (carbohydrate antigen – CA) 19.9 > 500 МЕ/мл в группе неоадьювантной химиотерапии отмечался у 20 больных. При этом хирургическое лечение выполнено только у 11 (55%) больных. В то же время при уровне СА 19.9 < 500 МЕ/мл по окончании неоадьювантной химиотерапии хирургическое лечение не выполнено только 3 (12%) больным ( $p=0,005$ ).

**Заключение.** Отдаленные результаты лечения пациентов с первично-резектабельным раком поджелудочной железы, у которых I этапом являлась неоадьювантная химиотерапия, практически не отличаются от группы больных, лечение которых началось с хирургического этапа. Лечение пациентов с исходно высоким (>500 МЕ/мл) уровнем СА 19.9 предпочтительнее начинать с неоадьювантной химиотерапии. Пациентам, у которых вероятность проведения адьювантной химиотерапии может вызывать сомнения (общее состояние, социальная адаптированность, место жительства), также предпочтительнее начинать лечение с проведения неоадьювантной химиотерапии. Необходимо изменение алгоритма обследования пациентов, в особенности имеющих уровень СА 19.9 > 500 МЕ/мл, для исключения большей распространенности, например выполнение им диагностической лапароскопии для исключения метастазов в брюшину.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, первично-резектабельная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, углеводный антиген СА 19.9

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Семенов Н.Н., Израйлов Р.Е., Ефанов М.Г., Далгатов К.Д., Жукова Л.Г. Роль неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы. Современная Онкология. 2023;25(2):236–240.

DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202295

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Современные алгоритмы лечения рака поджелудочной железы предполагают применение химиотерапии практически у всех пациентов на том или ином этапе их болезни. На сегодняшний день при планировании радикального хирургического вмешательства практически всегда обсуждается применение химиотерапии в нео- и/или адьювантном режиме. Убедительно продемонстрировано улучшение результатов хирургического лечения при проведении адьювантной химиотерапии одно- (гемицитабин или 5-фторурацил), двух- (гемицитабин/капецитабин) и трехкомпонентными (иринотекан/оксалиплатин/5-фторурацил) режимами, с увеличением эффективности в зависимости от числа используемых цитостатиков.

И если значение неоадьювантной химиотерапии режимами FOLFIRINOX или гемицитабин/наб-паклитаксел при местно-распространенной и погранично-резектабельной формах рака поджелудочной железы признается, то в отно-

шении первично-резектабельных опухолей тактика ведения до сих пор не выработана.

Улучшение результатов хирургического лечения при проведении адьювантной терапии (и это при том что адьювантную химиотерапию получают или способны перенести лишь 1/2 всех в ней нуждающихся) позволяет предположить, что проведение химиотерапии в неоадьювантном режиме может быть оправданным и у больных с операбельными первичными опухолями.

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных роли неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы (табл. 1).

Очевидно, что у большинства (примерно у 2/3) больных, получивших неоадьювантную химиотерапию, удалось выполнить хирургическое вмешательство, причем отмечено, что интенсификация режима химиотерапии повышала резектабельность опухоли. В то же время общая выживаемость

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Далгатов Камилль Далгатович** – канд. мед. наук., ст. науч. сотр. НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова»; ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», гл. внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-4088-8118

**Семенов Николай Николаевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: nn.semenov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4691-7490; SPIN-код: 8696-2556

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

**Igor E. Khatkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-4088-8118

**Nikolai N. Semenov** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: nn.semenov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4691-7490; SPIN code: 8696-2556

# The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer: A retrospective cohort study

Igor E. Khatkov<sup>1</sup>, Nikolai N. Semenov<sup>1</sup>, Roman E. Izrailov<sup>1</sup>, Mikhail G. Efanov<sup>1</sup>, Kamil D. Dalgatov<sup>2,3</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical Surgery of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirigov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Currently available data on the efficacy and indications for neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer are contradictory and not clearly defined.

**Aim.** To conduct a comparative assessment of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and primary surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer.

**Materials and methods.** In our study, the efficacy of neoadjuvant chemotherapy was retrospectively evaluated in 45 patients and in 153 patients with primary surgical treatment and subsequent adjuvant chemotherapy.

**Results.** With a median follow-up of 41.7 months. Both, recurrence free survival in the group of patients receiving neoadjuvant chemotherapy followed by surgical treatment ( $n=33$ ; 73%) and in the group with surgical treatment and subsequent adjuvant chemotherapy (13.9 and 19.5 months;  $p=0.35$ ) and overall survival (28.4 months vs 33.7 months;  $p=0.29$ ) were no different. The CA level of 19.9>500 IU/ml in the neoadjuvant chemotherapy group was observed in 20 (44.4%) patients. At the same time, surgical treatment was performed only in 11 (55%) patients. At the same time, at the CA 19.9 level <500 IU/ml, at the end of neoadjuvant chemotherapy, surgical treatment was not performed in only 3 (12%) patients ( $p=0.005$ ).

**Conclusion.** The long-term results of treatment of patients with primary resectable pancreatic cancer, whose first stage was neoadjuvant chemotherapy, practically do not differ from the group whose treatment began with surgery. Treatment of patients with an initially high (>500 IU/ml) level of CA 19.9 is preferable to start with neoadjuvant chemotherapy. Patients who may have doubts about the likelihood of adjuvant chemotherapy (general condition, social adaptation, place of residence), it is also preferable to start treatment with neoadjuvant chemotherapy. It is necessary to change the algorithm of examination of patients, especially those with a level of CA 19.9>500 IU/ml, to exclude a greater prevalence, for example, performing diagnostic laparoscopy to exclude metastases in the peritoneum.

**Keywords:** pancreatic cancer, primary resectable pancreatic ductal adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, carbohydrate antigen CA 19.9

**For citation:** Khatkov IE, Semenov NN, Izrailov RE, Efanov MG, Dalgatov KD, Zhukova LG. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer: A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):236–240. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202295

мость (ОВ) больных оказалась сопоставима с выживаемостью первично оперированных, без значимого увеличения.

В исследованиях по сравнению эффективности неoadъювантной химио- (лучевой) терапии и первичной операции в оценку включались разные категории больных. Исследования (NEPAFOX, PREOPANC – группа первично резектабельных больных, Prep-02/JSAP-05), в которых в оценку результатов неoadъювантной химиотерапии включались все рандомизированные пациенты, очевидно продемонстрировали значимо худшие результаты (за исключением данных из Японии), чем исследования (AIO-NEONAX, H. Golcher), в которых оценивались пациенты, завершившие неoadъювантную химиотерапию и которым выполнена операция. При интерпретации данных этих исследований следует также принимать во внимание и то, что сравнение результатов выживаемости велось у пациентов, получавших очень различающиеся по ожидаемой эффективности режимы нео- и/или адъювантной химиотерапии (например, FOLFIRINOX в неoadъювантном режиме против гемцитабина в адъювантном в исследовании NEPAFOX).

## Материалы и методы

Нами оценены результаты применения неoadъювантной химиотерапии в сравнении с первичной операцией у 188 пациентов с первично-резектабельной протоковой аденокарциномой

поджелудочной железы, проходящих лечение в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» и ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова».

Согласно рутинной клинической практике пациенты либо получали неoadъювантную химиотерапию, либо им выполнялось хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией.

Непараметрические данные анализировались с использованием теста  $\chi^2$  или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывался 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

Безрецидивная выживаемость (БРВ) исчислялась как время от начала любого варианта противоопухолевого лечения (для группы пациентов, которым начата неoadъювантная химиотерапия, – дата ее старта, а для пациентов, которым на I этапе выполнено хирургическое вмешательство, – дата операции) до прогрессирования заболевания, а ОВ – до даты смерти.

## Результаты

Медиана времени наблюдения за 188 пациентами, включенными в анализ, составила 41,7 мес (либо от начала неoadъювантной химиотерапии, либо от даты хирургического вмешательства, если оно выполнялось на I этапе).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Израилов Роман Евгеньевич** – д-р мед. наук, рук. отд. высокотехнологичной хирургии и эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: r.izrailov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-1935-869X

**Ефанов Михаил Германович** – д-р мед. наук, рук. отд. гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: m.efanov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-0738-7642; SPIN-код: 2249-6620

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Roman E. Izrailov** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: r.izrailov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-1935-869X

**Mikhail G. Efanov** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: m.efanov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-0738-7642; SPIN code: 2249-6620

**Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Таблица 1. Результаты неoadъювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы  
Table 1. Results of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer

Исследование	n	Тип ХТ	Препараты	% оперированных	R0, %	БРВ, мес	ОВ, мес
D. Palmer и соавт. (2007 г.) [1]	24	Неоад	Гем	38	75	Нд	9,9
	26		Цис + гем	70	75	Нд	15,6
SWOG S1505 [2]	55	Неоад	mFOLFIRINOX	73	85	10,9	22,4
	47		Наб-пакли + гем	70	85	14,2	23,6
AIO-NEONAX [3]	63	Адьюв	Наб-пакли + гем	Нд	67,4	5,9	16,7
	62	Неоад/ад	Наб-пакли + гем	Нд	87,8	11,5	25,2
NEPAFOX [4]	21	Адьюв	Гем	85,7	61,9	9,8	25,6
	19	Неоад/ад	mFOLFIRINOX	57,9	26,3	6,6	10,3
PREOPANC (перв. рез) [5]	68	Адьюв	Гем	79	59	9,3	15,6
	65	Неоад/ад	Гем + л/т и ад. гем	68	66	9,2	14,6
Prep-02/JSAP-05 [6]	180	Адьюв	S-1	Нд	Нд	Нд	26,5
	182	Неоад	Гем + S-1	Нд	Нд	Нд	36,7
H. Golcher и соавт. [7]	33	Адьюв	Гем	69,7	48	8,4	14
	29	Неоад	Цис + гем + л/т	57,6	52	8,7	17,4

Примечание. ХТ – химиотерапия, неоад – неoadъювантная, адьюв – адьювантная, неоад/ад – неoadъювантная/адьювантная, цис – цисплатин, гем – гемцитабин, наб-пакли – наб-паклитасел, л/т – лучевая терапия, нд – нет данных.

Таблица 2. Характеристика пациентов, вошедших в исследование  
Table 2. Characteristics of patients included in the study

Показатели	Неoadъювантная химиотерапия (n=45)	Первичная операция (n=153)	p
Возраст, лет (границы)	60 (29–74)	64,5 (39–83)	Н.з.
Мужчины/женщины, n	21/24	77/86	Н.з.
Локализация опухоли, абс. (%)			
Головка	33 (73)	132 (86,3)	Н.з.
Тело/хвост	12 (27)	21 (13,7)	
Уровень СА 19.9, среднее	805 МЕ/мл	755 МЕ/мл	Н.з.
СА 19.9 > 500 МЕ/мл, абс. (%)	19 (45)	8 (7,6)	<0,001
Неизвестно, абс. (%)	3 (6,3)	53 (34,6)	0,6
Первичная опухоль (cT) абс. (%)			
cT1	4 (8,5)	24 (15,7)	Н.з.
cT2	23 (48,9)	83 (52,4)	Н.з.
cT3	20 (42,5)	41 (26,8)	0,07
Индекс массы тела, среднее (границы)	26,4 (18,8–35,1)	25,6 (14,7–46,8)	Н.з.
Тип операции, абс. (%)			
Открытая	16 (48,5)	60 (39,2)	Н.з.
Миниинвазивная	17 (51,5)	97 (60,8)	
Объем операции, абс. (%)			
Панкреатодуоденальная резекция	24 (72)	128 (78,5)	Н.з.
Дистальная резекция	9 (27,3)	25 (15,3)	
Панкреатэктомия	0	10 (6,1)	
Степень дифференцировки, абс. (%)			
I	0	18 (12,3)	Н.з.
II	11 (61,1)	110 (75,3)	
III	7 (38,9)	15 (10,3)	
IV	0	3 (2,1)	
Цитология	19 (42,2)	–	Н.з.
Нет данных	8 (17,8)	7 (4,8)	
Режимы химиотерапии, абс. (%)			
Неoadъювантная mFOLFIRINOX	43 (95,5)	Н.п.	Н.п.
Гем + наб-пакли	2 (4,5)	Н.п.	
Адьювантная mFOLFIRINOX	8 (44,4)	41 (26,8)	Н.з.
GEMCAP	5 (27,8)	61 (39,9)	
гем/5-фторурацил	5 (27,8)	51 (33,3)	

Примечание. Н.п. – не применимо; здесь и далее в табл. 3: н.з. – не значимо.

Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Учитывая ретроспективный нерандомизированный характер нашего исследования, выбор варианта I этапа тера-

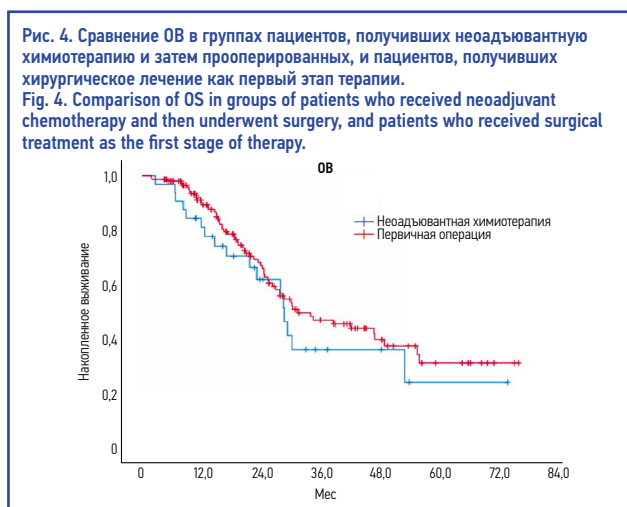
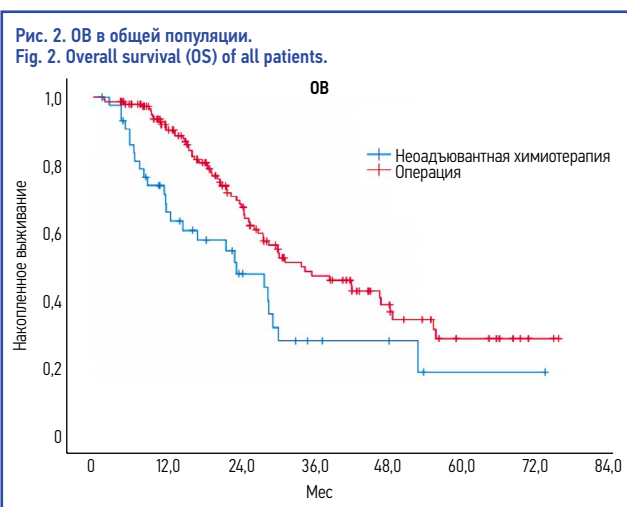
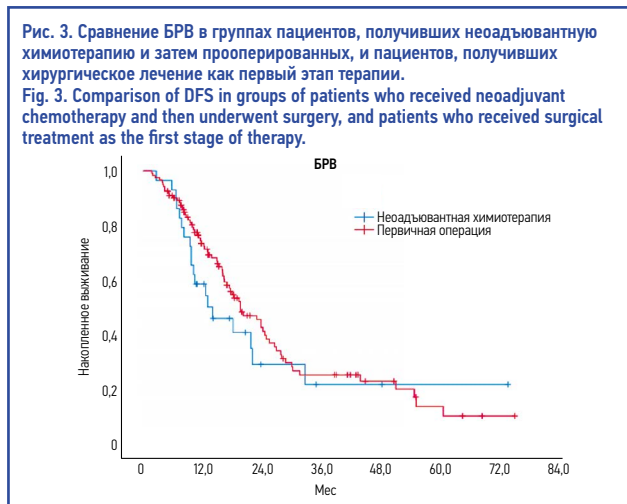
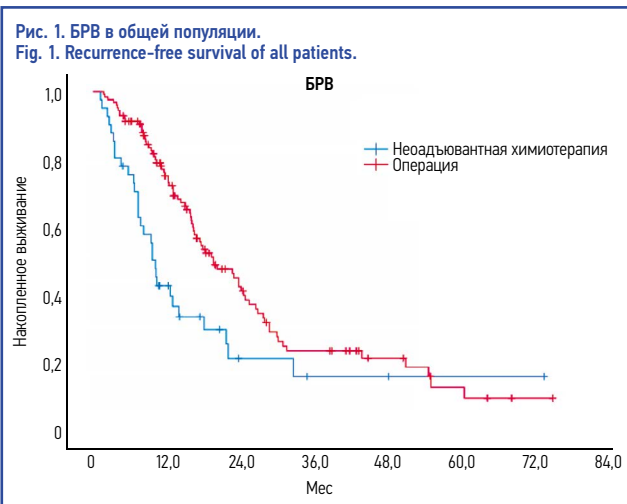
Таблица 3. Гистологические результаты после выполнения хирургического этапа  
Table 3. Histological results after performing the surgical stage

Данные морфологического заключения, абс. (%)	Неoadъювантная химиотерапия (n=33)	Первичная операция (n=153)	p
pT1	8 (25)	18 (11,9)	Н.з.
pT2	16 (50)	95 (62,9)	
pT3	8 (25)	38 (25,2)	
pN0	16 (50)	48 (31,8)	0,02
pN1	15 (48,4)	66 (43,7)	Н.з.
pN2	1 (3,2)	37 (24,5)	0,003
R0	26 (81,2)	122 (80,8)	Н.з.

пии (неoadъювантная химиотерапия либо хирургическое вмешательство) основывался на рутинной практике медицинского учреждения. Вероятнее всего, именно это и привело к тому, что с неoadъювантной химиотерапии чаще начинали лечение пациентов, у которых имелась опухолевая распространенность cT3 или вовлечение вен, высокий уровень углеводного антигена (carbohydrate antigen – CA) 19.9, в силу чего, несмотря на формальную первичную резектабельность опухоли, группа с неoadъювантной химиотерапией выглядела менее благоприятной.

Среднее число курсов неoadъювантной химиотерапии mFOLFIRINOX составило 7 (3–12), гемцитабин/наб-паклитаксел – 5 курсов. Далее адьювантную химиотерапию среди больных, у которых выполнено хирургическое лечение, получили 18 человек (8 из них – mFOLFIRINOX, 5 – GEMCAP и 5 – гемцитабин). Среди 16 больных, не получивших адьювантную химиотерапию, у 7 выполнено 10–12 курсов неoadъювантной химиотерапии, из оставшихся 9 информации о проведении адьювантной терапии нет у 7 пациентов, 1 пациент умер от COVID, 1 отказалась от дальнейшей химиотерапии.

Из 45 пациентов, начинавших неoadъювантную химиотерапию, хирургическое лечение в дальнейшем выполнено 33 (73,3%) больным. У остальных 12 к моменту контроля отмечено прогрессирование болезни либо в виде увеличения только первичной опухоли (у 8 пациентов), либо появления отдаленных метастазов – у 4 пациентов. При этом у 9 изначально отмечался высокий уровень СА 19.9, в сочетании с вовлечением вен – у 3 пациентов, у 1 – контакт с воротной веной, у 2 пациентов с прогрессированием болезни, вероятнее всего, метастазы по брюшине имелись на момент установле-



ния первичного диагноза. Все 12 пациентов, у которых отмечено прогрессирование заболевания в процессе неoadъювантной химиотерапии, получали режим mFOLFIRINOX.

При оценке гистологических результатов после операции получены следующие данные (табл. 3).

У 2 больных из группы неoadъювантной химиотерапии и 2 из группы с первичной операцией данные гистологического заключения неизвестны.

В целом можно отметить, что различий в группах по стадии pT не отмечено, а стадия pN являлась гораздо более благоприятной в группе неoadъювантной химиотерапии (что, к сожалению, не отразилось на показателях выживаемости).

После проведенной неoadъювантной химиотерапии лекарственный патоморфоз в опухоли отмечен лишь у пациентов, получавших режим mFOLFIRINOX: 3-й степени по Руан – в 5 случаях, 2-й степени – у 18 пациентов.

Оценивая отдаленные результаты у всех пациентов (включая и пациентов с проведенной неoadъювантной химиотерапией без удаления первичной опухоли), продемонстрировано, что БРВ и ОВ ожидаемо оказались хуже в группе неoadъювантной химиотерапии (БРВ 10,1 и 19,5 мес;  $p=0,004$ ; ОВ 23,2 и 33,7 мес;  $p=0,005$  соответственно; рис. 1, 2).

Однако, оценивая пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию и затем прооперированных, или хирургическое лечение как I этап терапии, значимых различий как в БРВ (13,9 и 19,5 мес;  $p=0,35$ ; 95% ДИ 5,7–22,1; рис. 3), так и ОВ (28,4 мес против 33,7 мес;  $p=0,29$ ; 95% ДИ 22,4–44,9; рис. 4) не получено.

В связи с тем, что группы не сбалансированы по числу пациентов с исходно высоким уровнем СА 19.9, нами оценены результаты в зависимости от его значения.

При уровне СА 19.9 > 500 МЕ/мл (11 и 9 больных соответственно) проведение неoadъювантной химиотерапии показывало несколько лучший результат в отношении ОВ: 28,3 мес против 15,4 мес при первичном хирургическом лечении ( $p=0,44$ ). Однако малое число наблюдений не позволяет сделать обоснованные выводы. Тем не менее интересно, что ОВ в этой группе больных с неoadъювантной химиотерапией не отличалась от общей группы, в то время как выживаемость больных с первичной операцией оказалась значительно хуже.

При исходном уровне СА 19.9 < 500 МЕ/мл выживаемость пациентов практически не отличалась вне зависимости от варианта I этапа терапии (БРВ 19,2 мес против 12,9 мес;  $p=0,74$ ; ОВ 27,5 мес против 30 мес;  $p=0,65$  соответственно).

Также и при клинической стадии T3 заболевания различий в отдаленных результатах между проведением неoadъювантной химиотерапии и первичной операцией не выявлено.

При оценке влияния степени вовлечения магистральных сосудов на отдаленные результаты у 62 больных, получавших только хирургическое лечение, значимого влияния не установлено, что позволило не считать больных с такой степенью вовлечения неблагоприятной.

### Обсуждение

В оценку не включены больные, получавшие субоптимальные на сегодняшний день режимы неoadъювантной химиотерапии (GEMOX, цисплатин/гемцитабин и т.п. – 27 больных), не получавшие, кроме операции, никакого лечения (71 больной) или информация о проведении адъювантной химиотерапии у которых отсутствовала (7 больных), а также умершие в течение 30 дней после операции (3 больных).

Тем не менее в результате оценено, на наш взгляд, сопоставимое с представленными выше исследованиями число больных. Результаты как в отношении ОВ, так и БРВ у больных, получавших необходимое лечение, включающее оптимальные в отношении эффективности режимы химиотерапии в нео- или адъювантном режиме, оказались даже несколько лучше, чем в других исследованиях.

Очевидно, что более достоверные данные можно получить в результате рандомизированных исследований, с более равномерным распределением больных, однако обобщенные выводы можно сделать и из представленных результатов.

Основной вывод состоит в том, что отдаленные результаты при проведении неoadъювантной химиотерапии не хуже, чем при первичной операции и проведении адъювантной химиотерапии.

Далее необходимо отметить, что пациенты с высоким уровнем СА 19.9 (по нашим данным, это >500 МЕ/мл), в подтверждение консенсуса Международной ассоциации панкреатологов [8], вероятнее всего, должны рассматриваться как погранично-резектабельные, и лечение у них должно начинаться с проведения неoadъювантной химиотерапии.

Это подтверждается, в частности, тем, что из 20 больных, начинавших неoadъювантную химиотерапию с уровнем СА 19.9>500 МЕ/мл, хирургическое лечение выполнено только у 11 (55%), у остальных, как указывалось выше, отмечено прогрессирование болезни, в то время как из оставшихся 25 больных хирургическое лечение не выполнено только у 3 (12%) больных;  $p=0,005$ .

Да и в целом ОВ этой категории больных оказалась ниже (23,2 мес).

Таким образом, для решения вопроса о начале лечения с неoadъювантной химиотерапии необходимо принимать во внимание уровень СА 19.9 (у 35% больных он не определялся) и исходное общее состояние. Известно, что до 50% больных после выполненного хирургического лечения адъювантную химиотерапию не получают [9] (по нашим данным, адъювантную химиотерапию не получил каждый 3-й пациент). Именно отсутствием адъювантной химиотерапии у 47% больных в исследовании NEONAX объясняется преимущество в ОВ в группе неoadъювантной химиотерапии, достигавшее 8,5 мес. В исследовании PREOPANC адъювантную и неoadъювантную химиотерапию получали сопоставимое число больных (порядка 70%), и это в итоге не играло роли в полученных результатах.

Лучшие результаты в нашем исследовании можно объяснить двумя обстоятельствами:

1) невключением в анализ больных, не получивших адъювантную химиотерапию;

2) сопоставлением наших результатов с данными исследований, в которых использовались не самые оптимальные режимы химиотерапии, как неoadъювантные, так и адъювантные.

## Заключение

Отдаленные результаты лечения пациентов с первично-резектабельным раком поджелудочной железы, у которых I этапом стала неoadъювантная химиотерапия, практически не отличаются от группы больных, лечение которых началось с хирургического вмешательства. Лечение пациентов с исходно высоким (>500 МЕ/мл) уровнем СА 19.9 предпочтительнее начинать с неoadъювантной химиотерапии.

Пациентов, у которых вероятность проведения адъювантной химиотерапии может вызывать сомнения (общее состояние, социальная адаптированность, место жительства), также предпочтительнее начинать лечить с проведения неoadъювантной химиотерапии. Необходимо изменение алгоритма обследования пациентов, в особенности имеющих уровень СА 19.9>500 МЕ/мл, для исключения большей распространенности, например выполнение им диагностической лапароскопии для исключения метастазов в брюшину.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

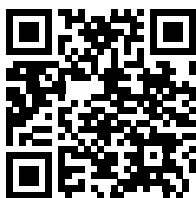
**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: Gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2088-96.
- Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, et al. Surgical Outcome Results from SWOG S1505: A Randomized Clinical Trial of mFOLFIRINOX vs. Gemcitabine/nab-Paclitaxel for Perioperative Treatment of Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020;272(3):481-6. DOI:10.1097/SLA.0000000000004155
- Etrich TJ, Uhl W, Kornmann M, et al. Perioperative or adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer: Updated final results of the randomized phase II AIO-NEONAX trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl. 16):abstr 4133.
- Al-Batran SE, Reichart A, Bankstah US, et al. Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl. 3):abstr 406.
- 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. DOI:10.1200/JCO.19.02274
- Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized Phase II/III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and S-1 Versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol*. 2019;37(4 suppl):189. DOI:10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.189
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy With Gemcitabine/Cisplatin and Surgery Versus Immediate Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Results of the First Prospective Randomized Phase II Trial. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(1):7-16. DOI:10.1007/s00066-014-0737-7
- Isaji Sh, Mizuno Sh, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol*. 2018;18(1):2-11. DOI:10.1016/j.pan.2017.11.011
- Tsai S. Who Goes First? The Optimal Timing of Surgical Intervention in Operable Pancreas Cancer. 2020 ASCO Virtual Scientific Program. Session Type: Oral Abstract Session.



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 28.02.2023  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 02.06.2023