На правах рукописи

ВЕРВЕКИН
Илья Валерьевич

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.6.1. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Захаренко Александр Анатольевич

Официальные оппоненты:
Покатаев Илья Анатольевич – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе, руководитель службы химиотерапевтического лечения (Москва)
Павловский Александр Васильевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог (Санкт-Петербург)
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «____» _____2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: https://www.niioncologii.ru.

Автореферат разослан «____» _____2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук, доцент **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2023 году рак поджелудочной железы (ПЖ) составил 3,0% среди мужского населения и 2,8% среди женского населения. Абсолютное число новых случаев в 2023 году составило 9367 случаев среди мужского населения и 10348 случая среди женского населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин и женщин составили 13,48 на 100 тысяч населения. Причем отмечается отрицательная динамика, со среднегодовым темпом прироста в 1,85%, а прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 20,64%. В структуре смертности рак поджелудочной железы занимает 4-ое место после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки, с удельным весом в 7,3% (Каприн А.Д., 2024).

Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 65,8 года, женщин – 70,6 года. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2023 году среди мужчин – 8,71, среди женщин – 5,05 на 100 тысяч населения. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди обоих полов за предшествующие 10 лет составил 5,19% (Каприн А.Д., 2024). Даже при ранних стадиях заболевания лечение является комбинированным и включает, помимо хирургического, еще и консервативный этап лечения, в первую очередь химиотерапию.

На момент постановки диагноза, метастатическое поражение обнаруживается у 50–55% пациентов, из оставшихся 45–50% пациентов с «неметастатическим» раком ПЖ только 10–15% имеют резектабельную опухоль (Park W. et al., 2021). Показатели 5-летней выживаемости составляют 9-10% для пациентов всех стадий (Bray F. et al., 2018; Neoptolemos J. et al., 2018; Halbrook C. et al., 2023; Siegel R. et al., 2019; Sung H. et al., 2021). Несмотря на значительные усилия, результаты лечения рака ПЖ остаются неудовлетворительными, даже у пациентов с резектабельной опухолью, перенесших резекцию с последующей адъювантной химиотерапией (АХТ). Очень высокая частота рецидива в первые 12 мес. и низкая общая выживаемость требуют поиска более эффективных стратегий лечения (Halbrook C. et al., 2023).

Именно категория пациентов с резектабельным раком ПЖ представляет наибольший клинический и научный интерес, поскольку это единственная группа больных, для которой в принципе возможно радикальное излечение. Однако, как показывают приведенные выше данные, даже выполнение R0-резекции с последующей адъювантной химиотерапией не решает проблему: у 40–50% пациентов рецидив развивается уже в течение первого года после операции, что свидетельствует о системном, а не локальном характере заболевания уже на «резектабельной» стадии (Siegel R. et al., 2019). Более того, в реальной клинической практике адъювантную химиотерапию в полном объеме удается провести лишь у 7–20% проперированных больных из-за послеоперационных осложнений, длительного восстановления и снижения функционального статуса пациента (Siegel R. et al., 2019; Sung H. et al., 2021), что делает хирургическое лечение на первом этапе потенциально уязвимой стратегией, лишающей значительную часть больных полноценного системного воздействия на опухоль. Перенос части химиотерапии на предоперационный этап (НАХТ) теоретически позволяет решить сразу несколько задач: воздействовать на микрометастатическую болезнь на самом раннем сроке, провести биологическую селекцию пациентов (избавив от неэффективной операции тех, у кого заболевание прогрессирует на фоне лечения), повысить частоту R0-резекций за счет уменьшения местной распространенности опухоли и, что принципиально важно, увеличить долю больных, реально получающих запланированный объем химиотерапии за счет более благоприятной переносимости лечения в дооперационном периоде.

Актуальность работы обусловлена высокой медико-социальной значимостью рака поджелудочной железы как одной из ведущих причин онкологической смертности в Российской Федерации, неудовлетворительными отдаленными результатами стандартного лечения даже у больных с исходно резектабельной опухолью, а также отсутствием убедительной доказательной базы и общепринятого консенсуса относительно роли неоадъювантной химиотерапии при

резектабельном раке поджелудочной железы вследствие противоречивости результатов имеющихся рандомизированных исследований.

Степень разработанности темы

Вопрос о роли НАХТ в лечении рака ПЖ активно изучается на протяжении последних десяти лет, однако применительно именно к резектабельным формам заболевания степень его разработанности остается недостаточной. Первые рандомизированные исследования, посвященные оценке НАХТ (преимущественно в сочетании с лучевой терапией) при резектабельном раке ПЖ (Golcher H. et al., 2015; Casadei R. et al., 2015) были досрочно прекращены из-за медленного набора пациентов и не продемонстрировали статистически значимых различий в частоте R0-резекций и показателях выживаемости по сравнению со стандартной тактикой. Последующие крупные РКИ, включавшие преимущественно смешанные когорты больных резектабельным и погранично-резектабельным раком ПЖ (Prep-02/JSAP-05 (Motoi F. et al., 2019; Unno M. et al., 2025), PREOPANC (Versteijne E. et al., 2022), PREOPANC-2 (Janssen Q. et al., 2021; Groot B. et al., 2023; Janssen Q. et al., 2025)), в целом свидетельствовали о преимуществе неоадъювантных стратегий по показателям общей и безрецидивной выживаемости, частоте R0-резекций и pN0-статуса лимфатических узлов, однако смешанный характер выборок существенно ограничивает возможность экстраполяции их результатов на популяцию больных исключительно резектабельным раком ПЖ.

Единственным на сегодняшний день рандомизированным исследованием, изучившим эффективность НАХТ по схеме FOLFIRINOX в сравнении с хирургическим лечением на первом этапе исключительно у больных резектабельным раком ПЖ, является NORPACT-1 (Labori K. et al., 2024), которое, однако, оказалось «отрицательным»: показатели общей и безрецидивной выживаемости не различались между группами, а частота реализации полного объема неоадъювантного и адъювантного лечения была крайне низкой (52% и 51% соответственно), что подверглось широкой критике в последующих публикациях и ограничивает интерпретацию полученных данных. Аналогичным образом исследования SWOG S1505 (Sohal D. et al., 2021) и NEONAX (Seufferlein T. et al., 2023), сравнившие различные периоперационные режимы химиотерапии у больных резектабельным раком ПЖ, не позволили сформировать однозначного мнения об оптимальной стратегии лечения. Результаты опубликованных мета-анализов также противоречивы: если одни (Versteijne E. et al., 2018; Cloyd J. et al., 2020) сообщают о значимом преимуществе неоадъювантного подхода в отношении общей выживаемости и частоты R0-резекций, то другие (Aliseda D. et al., 2025; Uson S. et al., 2023; Dickerson L. et al., 2025) не выявляют значимого влияния НАХТ на риск смерти и рецидива у больных именно резектабельным раком ПЖ, ограничивая доказанный эффект улучшением непосредственных хирургических результатов.

Указанная противоречивость данных обусловлена гетерогенностью дизайна исследований, различиями в критериях резектабельности на разных временных этапах (до и после стандартизации NCCN-классификации), использованием разнородных схем неоадъювантной терапии (гемцитабин-содержащие режимы, FOLFIRINOX, GemNabP), а также существенными различиями в частоте завершения запланированного объема как неоадъювантного, так и адъювантного лечения между исследованиями. Не случайно действующие клинические рекомендации МЗ РФ, NCCN, ESMO рассматривают НАХТ при резектабельном раке ПЖ лишь в качестве одной из допустимых опций для отдельных категорий пациентов, прямо указывая на отсутствие доказательной базы высокого уровня и на необходимость дальнейших проспективных исследований.

Таким образом, несмотря на значительное количество зарубежных публикаций по данной проблеме, вопрос о целесообразности и эффективности НАХТ по схеме mFOLFIRINOX у больных резектабельным раком ПЖ остается недостаточно разработанным: отсутствуют данные крупных проспективных рандомизированных исследований, выполненных исключительно в однородной когорте больных резектабельным раком ПЖ с высокой долей завершения полного

объема периоперационного лечения; в российской популяции пациентов подобные исследования ранее не проводились. Изложенное определило необходимость проведения настоящей работы.

Цель исследования

Улучшить отдалённые результаты лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы за счёт проведения неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ непосредственных хирургических результатов: продолжительности операции, объема интраоперационной кровопотери, частоты послеоперационных осложнений (в том числе специфических – панкреатической фистулы), длительности послеоперационного койко-дня и 30-дневной летальности.
2. Оценить и сравнить в исследуемых группах непосредственные онкологические результаты хирургического лечения: частоту R0-резекций, статус регионарных лимфатических узлов (pN+/pN-), частоту резекции воротной/верхней брыжеечной вены, а также частоту лимфоваскулярной, микроваскулярной и периневральной инвазии.
3. Проанализировать отдаленные результаты лечения в сравниваемых группах (медиана общей и безрецидивной выживаемости, 1- и 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость), а также с помощью многофакторного регрессионного анализа выявить независимые факторы, ассоциированные с повышенным риском рецидива и смерти.
4. Изучить частоту и структуру гематологической и негематологической токсичности неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX и сравнить с профилем токсичности адъювантной химиотерапии в контрольной группе.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной практике на репрезентативной выборке больных, включенных в одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование, проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности НАХТ по схеме mFOLFIRINOX и стандартной тактики лечения (с операцией на первом этапе) у пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы.

Впервые в рамках проспективного исследования, продемонстрировано статистически значимое преимущество НАХТ по схеме mFOLFIRINOX по показателям общей и безрецидивной выживаемости над стандартной тактикой лечения.

Продемонстрировано, что НАХТ по схеме mFOLFIRINOX является безопасным методом с приемлемым уровнем токсичности, не увеличивает частоты послеоперационных осложнений и летальности и не ухудшает непосредственных результатов хирургического лечения, при этом способствуя более высокой частоте завершения запланированного объема периоперационной химиотерапии по сравнению со стандартной тактикой.

Продемонстрировано улучшение непосредственных онкологических результатов хирургического лечения больных (увеличение частоты R0-резекций, снижение частоты pN+ статуса лимфатических узлов, частоты периневральной, микроваскулярной и лимфоваскулярной инвазии) за счет проведения НАХТ.

Впервые на основании многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что проведение НАХТ является независимым фактором, ассоциированным со снижением риска рецидива и смерти у больных резектабельным раком поджелудочной железы, что расширяет существующие представления о факторах, определяющих прогноз данной категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

На репрезентативном материале ведущего федерального медицинского учреждения Российской Федерации проведен систематический статистический анализ эффективности и безопасности применения неоадъювантной химиотерапии в когорте больных резектабельным раком поджелудочной железы, оценены непосредственные результаты, отдаленные результаты и показатели токсичности. Полученные данные продемонстрировали эффективность неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX у пациентов с резектабельной аденокарциномой поджелудочной железы.

В рамках рандомизированного исследования на базе федерального научного центра (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России) показана воспроизводимость, безопасность и непосредственная эффективность неоадъювантной химиотерапии у пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы. Это позволит в дальнейшем имплементировать методику не только в научно-исследовательских центрах, но и в онкологических диспансерах и больницах. Полученные данные о безопасности и эффективности неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX могут быть использованы при очередном пересмотре клинических рекомендаций МЗ РФ диагностике и лечению рака поджелудочной железы в части расширения показаний к проведению неоадъювантной химиотерапии у больных резектабельным раком ПЖ.

Полученные данные расширяют представления о системной природе резектабельного рака поджелудочной железы: снижение частоты лимфоваскулярной, микроваскулярной и периневральной инвазии, pN+ статуса и метастатического поражения печени как первого рецидива на фоне предоперационной терапии указывает на то, что ранее начатое системное воздействие подавляет скрытую диссеминацию, а анатомическая резектабельность не отражает биологическую агрессивность опухоли. Показано, что эффект неоадъювантной химиотерапии не сводится к уменьшению стадии первичной опухоли и определяется системным контролем заболевания, отбором больных и возможностью провести полный объем периоперационного лечения, что позволяет объяснить противоречия между результатами ранее проведенных рандомизированных исследований. Результаты, полученные в однородной когорте больных только резектабельным раком поджелудочной железы, дополняют доказательную базу для последующих мета-анализов и определяют направления дальнейших исследований (оптимальная длительность терапии, предиктивные биомаркеры ответа).

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на результатах одноцентрового проспективного рандомизированного исследования, которое было проведено ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург), одобрено ЛЭК (протокол № 219 от 21.01.2020). Материалом исследования послужили данные о 152 пациентах с диагнозом резектабельный рак поджелудочной железы, получавших лечение в условиях онкологических отделений ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с марта 2020 г. по август 2025 г.

Методологическая часть работы включала последовательное изучение отечественных и зарубежных литературных данных по проблеме лечения резектабельного рака ПЖ, на основании которых были сформулированы цель, задачи и рабочая гипотеза исследования, а также рассчитан необходимый объем выборки. В качестве основной статистической гипотезы рассматривалось предположение о превосходстве НАХТ по схеме mFOLFIRINOX над стандартной тактикой лечения по показателю однолетней БРВ; нулевая гипотеза предполагала отсутствие такого превосходства. Расчет объема выборки выполнен исходя из ожидаемого увеличения однолетней БРВ с 50% (данные литературы) до 75% при уровне ошибки первого рода $\alpha=0,05$ и второго рода $\beta=0,2$, что определило минимальный объем выборки в 110 пациентов (по 55 в группе); фактически в исследование включено 152 пациента. Рандомизация пациентов на группу НАХТ и группу стандартного лечения проводилась методом конвертов в соотношении 1:1 со

стратификацией по полу, возрасту, T- и N-статусу, размеру опухоли, уровню CA19-9, локализации опухоли и планируемому объему операции, что обеспечило сопоставимость сравниваемых групп по основным клинико-демографическим характеристикам.

В качестве первичной конечной точки рассматривалась однолетняя БРВ, в качестве вторичных — медиана общей и безрецидивной выживаемости, частота радикальных резекций и R0/R1-статуса, частота лимфоваскулярной, микро- и периневральной инвазии, профиль токсичности по CTCAE, частота осложнений по Clavien-Dindo и ISGPF, а также локализация первого рецидива. Специальным методом научного познания, использованным для решения задачи выявления независимых прогностических факторов, стал многофакторный регрессионный анализ Кокса, позволивший оценить изолированное влияние номинальных и количественных предикторов на риск рецидива и смерти при контроле над совокупностью остальных факторов. Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера с сравнением кривых с помощью лог-рангового критерия. Для сравнения количественных показателей применялись t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального); для сравнения категориальных показателей — точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$ (двусторонний критерий).

Положения, выносимые на защиту

1. Применение НАХТ по схеме mFOLFIRINOX не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и 30-дневную послеоперационную летальность, не оказывает клинически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери, способствует сокращению послеоперационного койко-дня и снижению частоты клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ типов B и C).
2. Применение НАХТ по схеме mFOLFIRINOX у пациентов с резектабельным раком ПЖ позволяет улучшить непосредственные хирургические и онкологические результаты по сравнению со стандартным лечением: увеличивает частоту R0-резекций (по данным PP-анализа), снижает частоту резекций воротной/верхней брыжеечной вены (по данным ITT-анализа), способствует снижению стадии pT и статуса pN, уменьшает частоту периневральной, лимфоваскулярной и микроваскулярной инвазии.
3. НАХТ по схеме mFOLFIRINOX способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости больных по сравнению со стандартной стратегией лечения и является независимым фактором, ассоциированным со снижением риска как рецидива, так и смерти. Независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском рецидива, являются pT3 стадия опухоли, микроваскулярная инвазия и низкая степень дифференцировки опухоли (G4); независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском смерти, являются R1-резекция, лимфоваскулярная инвазия и низкая степень дифференцировки опухоли (G4).
4. Профиль токсичности неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX является приемлемым и сопоставимым с профилем токсичности адъювантной химиотерапии: частота гематологических и негематологических нежелательных явлений 3–4 степени статистически значимо не различается между группами.

Степень достоверности

Достоверность результатов настоящего исследования обеспечена проспективным рандомизированным дизайном, использованием современных методов статистического анализа. В исследование включено 152 пациента с резектабельным раком ПЖ, рандомизированных в 2 группы.

Размер выборки был определен до начала включения пациентов на основании расчета статистической мощности исследования. При планировании исследования использовали двусторонний уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$ и мощность не менее 80% ($1-\beta \geq 0,8$),

что обеспечивает достаточную вероятность выявления клинически значимых различий между сравниваемыми группами.

Обоснованность полученных результатов подтверждается применением адекватных методов статистической обработки данных, включая анализ выживаемости по Каплану–Майеру, лог-ранговый тест и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Статистическая обработка выполнена с использованием программ Microsoft Office Excel 2023, IBM SPSS Statistics v.23 и GraphPad Prism v.10.6.

Апробация результатов

Результаты и положения диссертационной работы были доложены, обсуждены и удостоены положительной оценки на российских и международных конференциях, конгрессах и научных симпозиумах:

- XXX Юбилейный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 04-06 октября 2023, г. Душанбе (Таджикистан).
- Российский конгресс по колоректальному раку 2023, 30 ноября – 2 декабря 2023, г. Москва.
- XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный 30-летию АДИОР СНГ и ЕВРАЗИИ. 25 – 27 апреля 2024, г. Душанбе (Таджикистан).
- 523-ое заседание Региональной общественной организации «Петербургское онкологическое научное общество», 28 августа 2024, г. Санкт-Петербург
- V Международный форум «Инновационная онкология», 6 сентября 2024, г. Москва.
- VII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради Жизни – For Life», 20 сентября 2024, г. Москва.
- III конференция по онкоэндокринологии и аутоиммунным заболеваниям. 29-30 ноября 2024г, г. Москва.
- XXXI международный конгресс ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 28-30 ноября 2024, г. Казань.
- XI Петербургский Международный Онкологический Форум «Белые Ночи 2025», 2-5 июля 2025г, г. Санкт-Петербург.
- HBP Surgery Week 2025 & 62nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery, 27-29.03.2025, Gyeongju, Korea.
- International Pancreatobiliary Meeting 2025 (IPBM 2025) & The 1st Asia-Pacific Symposium with JBA, TIPES and TAGE held, 4-5.04.2025, Seoul, Korea.
- 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 13-14.06.2025, Karuizawa, Japan.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Акт о внедрении результатов НИР в практику лечебной работы № 703 от 09.02.2026г.).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, из них 2 в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук из них 1 входит в международную базу данных Scopus.

Личное участие автора в исследовании

Автор участвовал во всех этапах исследования и разработке его дизайна: самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы согласно тематике диссертационного исследования, самостоятельно сформулирована статистическая гипотеза и определены методы ее проверки, цель и задачи исследования. На этапе проведения проспективного рандомизированного исследования автор осуществлял скрининг пациентов на соответствие критериям включения и невключения, участвовал в формировании исследуемых групп, ведении электронной базы данных и контроле полноты сбора клинической информации. Автор лично анализировал первичную медицинскую документацию, результаты лабораторных и инструментальных исследований, данные патоморфологического исследования операционного материала, а также результаты последующего наблюдения пациентов. Неоадъювантная и адъювантная химиотерапия проводилась врачами-онкологами профильных онкологических отделений ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России в соответствии с протоколом исследования; автор участвовал в оценке переносимости лечения, регистрации нежелательных явлений и контроле соблюдения протокола терапии. Автор лично выполнял хирургические вмешательства у части пациентов, включенных в исследование (в объеме панкреатодуоденальной резекции, дистальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией и тотальной дуоденопанкреатэктомии) а также осуществлял ведение всех пациентов в послеоперационном периоде и их дальнейшее диспансерное наблюдение. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы заключение и выводы по материалам исследования. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (п. 10), медицинской отрасли науки.

Структура и объем диссертации

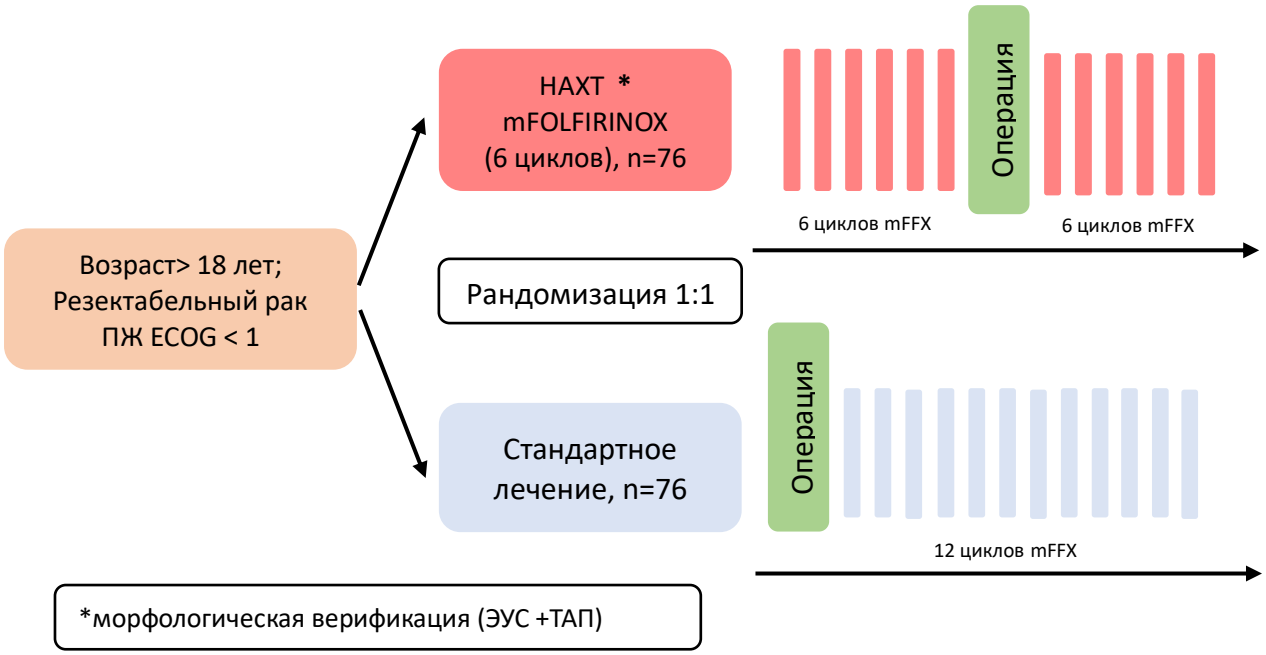
Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа дополнена 22 таблицами и 26 рисунками. Список используемой литературы включает 166 источников, из них 2 отечественных, 164 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
Дизайн исследования

В основе диссертационного исследования лежит проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, дизайн исследования представлен на рисунке 1. При соответствии критериям включения, пациенты рандомизировались в одну из групп в отношении 1:1. Рандомизация проводилась с использованием метода конвертов и осуществлялась по стратам (пол, возраст, T-, N-статус, размер опухоли, уровень CA 19-9, локализация опухоли, планируемый объем оперативного вмешательства) по заранее созданным спискам рандомизации. При отсутствии противопоказаний пациенты получали лечение, согласно группе рандомизации, при наличии механической желтухи – пациентам выполнялось дренирование желчных протоков. После купирования осложнений, и при отсутствии противопоказаний к радикальному

хирургическому лечению или химиотерапии – пациентам выполнялось лечение согласно их группе рандомизации. Пациентам группы стандартного лечения проводилась радикальная операция с последующей АХТ mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м2 в/в 120 мин., иринотекан 150 мг/м2 в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м2 в/в 120 мин., 5-фторурацил 2400 мг/м2 в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед.) в объеме 12 циклов, пациентам группы экспериментального лечения первым этапом выполнялась верификация опухоли, после которой проводилось 6 циклов НАХТ mFOLFIRINOX, радикальное хирургическое лечение с последующей АХТ mFOLFIRINOX в объеме 6 циклов.



ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; mFFX – mFOLFIRINOX; ПЖ – поджелудочная железа; ЭУС – эндоскопическая ультрасонография; ТАП – тонкоигольная аспирационная пункция; НАХТ – неоадъювантная химиотерапия

Рисунок 1 – *Дизайн исследования*

Конечные точки

Первичная конечная точка:

- 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – количество больных, у которых не наблюдается признаков заболевания в течение 1-го года с момента диагностики заболевания и начала лечения.

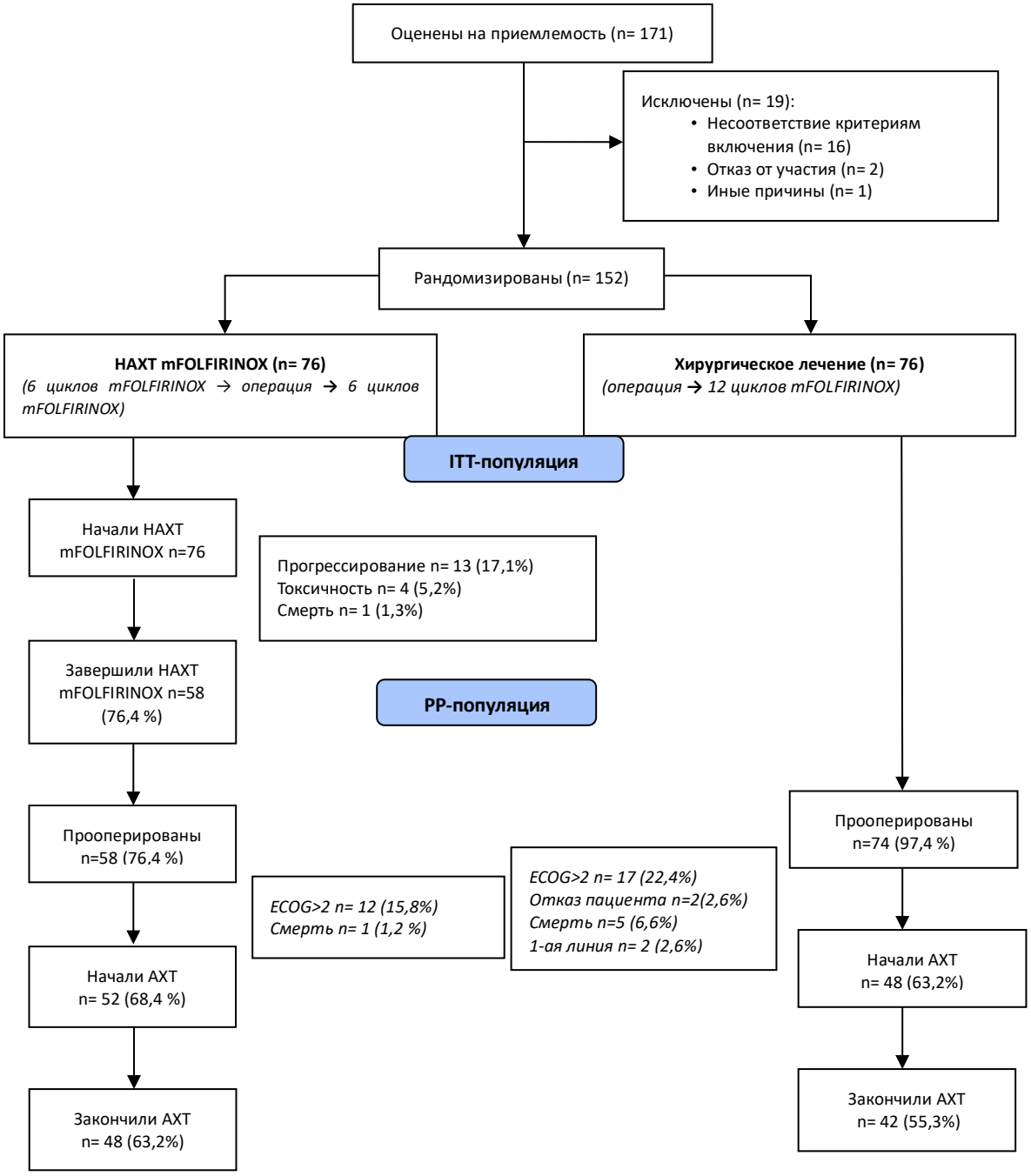
Вторичные конечные точки:

- Медиана общей выживаемости (мОВ) – медианный интервал времени между рандомизацией и смертью больного от любой причины.
- Медиана безрецидивной выживаемости (мБРВ) – медианный интервал времени после лечения, в течение которого заболевание у больного не обнаруживается.
- Одно-, двух- и трехлетняя ОВ, двух- и трехлетняя БРВ.
- Локализация первого рецидива.
- Частота выполнения радикальной операции.
- Частота резекции воротной/верхней брыжеечной вены (ВВ/ВБВ).
- Продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери.
- Частота R1/R0-резекций.
- Частота проведения АХТ, время до начала проведения АХТ.
- Частота периневральной, микроваскулярной, лимфоваскулярной инвазии.
- Гистологическая стадия опухоли pT, pN, pM; степень дифференцировки опухоли (G).

- Радиологический ответ опухоли (в соответствии с RECIST v1.1).
- Частота осложнений (по классификации Clavien-Dindo).
- Частота послеоперационной панкреатической фистулой (ПОПФ), по критериям Международной исследовательской группы по панкреатической фистуле (ISGPF).
- Длительность послеоперационного койко-дня, 30- и 90-дневная летальность.
- Связанная с химиотерапией токсичность (по классификации CTCAE V5.1).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 152 пациента рандомизированных на две группы в соотношении 1:1. На рисунке 2 представлена диаграмма CONSORT, иллюстрирующая лечебную тактику и этапы анализа результатов.



ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; HAXT – неоадъювантная химиотерапия; AXT – адъювантная химиотерапия

Рисунок 2 – *Диаграмма CONSORT*

При анализе клинико-демографических показателей (Таблица 1) не было обнаружено статистически значимой разницы по большинству показателей.

Таблица 1 – *Характеристика больных, рандомизированных в исследование*

	Стандартное лечение (n=76)	**НАХТ (n=76)**	***p-value***
Пол, n (%):			
Муж	31 (40,79%)	30 (39,47%)	*0,86*
Жен	45 (59,21%)	46 (60,53%)	
Функциональный статус ECOG, n (%):			
0	27 (35,5%)	24 (31,6%)	*0,92*
1	49 (64,5%)	52 (68,4%)	
Возраст (лет), медиана (IQR)	67,5 (60,25 – 72)	60 (54 – 65)	***<0,01***
ИМТ (кг/м2), медиана (IQR)	25,3 (23,4 – 28,6)	24,1 (21,7 – 26,7)	***0,04***
Степень отклонения массы тела:			
<18.5 кг/м2	2 (2,6%)	5 (6,6%)	
18,5-25 кг/м2	32 (42,1%)	40 (52,6%)	*0,09*
25-30 кг/м2	28 (36,8%)	26 (34,2%)	
>30 кг/м2	14 (18,4%)	5 (6,6%)	
Мах размер опухоли (см.), медиана (IQR)	3,1 (2,6 – 3,7)	3,5 (2,7 – 4,1)	*0,06*
Локализация опухоли, n (%):			
Головка	55 (72,4%)	54 (71%)	*0,23*
Перешеек/тело	7 (9,2%)	13 (17,1%)	
Хвост	14 (18.4%)	9 (11,9%)	
cT, n (%):			
cT1	9 (11,9%)	5 (6,6%)	*0,17*
cT2	52 (68,4%)	47 (61,9%)	
cT3	15 (19,7%)	24 (31,5%)	
cN, n (%):			
cN0	59 (70,6%)	38 (50%)	*0,11*
cN+	17 (22,4%)	38 (50%)	
CA 19-9 крови (ЕД/мл), медиана (IQR)	74,8	69,6	*0,08*
CA 19-9 крови, n (%):			
0-37 ЕД/мл	27 (35,5%)	30 (39,5%)	*0,78*
37-400 ЕД/мл	28 (36,9%)	24 (31,5%)	
>400 ЕД/мл	21(27,9%)	22 (29%)	
Рентгенологический ответ RECIST, n (%):			
Прогрессирование		17 (22,4%)	*NA*
Стабилизация		45 (59,2%)	
Частичный ответ		14 (18,4%)	

Примечание – ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; median – медиана, IQR (Interquartile Range) – межквартильный размах; ИМТ – индекс массы тела; NA (Not Available) – не применимо

Группы значимо не различались по размеру опухоли – медианный размер составил 3,5 см. (IQR: 2,7 – 4,1) в группе НАХТ и 3,1 см. (IQR: 2,6 – 3,7) в группе хирургического лечения на первом этапе. Пациенты обоих групп были равномерно распределены по категориям cT и cN. Наибольший удельный вес составляли пациенты с cT2 и cN0 опухолями: 47 (61,9%) и 38 (50%) в группе НАХТ против 52 (68,4%) и 59 (70,6%) в группе хирургического лечения на первом этапе.

Так же пациенты не различались и по медиане уровня СА 19-9 крови – 69,6 ЕД/мл в группе НАХТ против 74,8 в группе хирургического лечения на первом этапе (p=0,08).

Критерии включения

- Пациенты, желающие и способные соблюдать протокол исследования.
- Наличие рака ПЖ, соответствующего критериям резектабельности: отсутствие метастазов в отдаленные органы или дистальные лимфатические узлы, отсутствие признаков деформации ВБВ и ВВ, опухолевого тромбоза, контакт с опухолью на протяженности менее 180°. Наличие четкой жировой плоскости вокруг чревного ствола, печеночной артерии и верхней брыжеечной артерии при условии контакта с опухолью. Резектабельность оценивается с помощью МСКТ с контрастным усилением в артериальной и портальной фазах (толщина среза: 2,5 мм) и диффузионно-взвешенной МРТ печени. Резектабельность оценивается на междисциплинарном консилиуме с участием клинического онколога, рентгенолога и хирурга.
- Возраст ≥18 или <85 лет
- ECOG 0–1.
- Адекватная гематологическая функция: нейтрофилы> 1,5 $\times 10^9$/л; тромбоциты> 100 $\times 10^9$/л; гемоглобин ≥100 г/л (трансфузия гемокомпонентов разрешена).
- Адекватная функция почек: клиренс креатинина (по уравнению Кокрофта и Голта)> 60 мл/мин
- Адекватная функция печени: АСТ и АЛТ ≤ 2,5 х ВГН, общий билирубин ≤1,5 х ВГН.
- Базовые обследования, выполненные до рандомизации: анализы крови не более чем за 14 дней до рандомизации, оценка распространенности опухоли (КТ грудной клетки, брюшной полости, таза и МРТ печени) не более чем за 28 дней до рандомизации.

Критерии невключения

- Наличие у пациента погранично-резектабельного, местно-распространенного или метастатического рака поджелудочной железы.
- Наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятия решения об участии в исследовании пациентом.
- Беременность или период лактации.
- Наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения.
- Наличие синхронных или метахронных злокачественных опухолей.
- Наличие осложненной опухоли, не позволяющей пройти весь алгоритм лечения.
- Известная реакция гиперчувствительности на любой из компонентов исследуемого лечения.

Характеристика и объем предоперационного лечения и обследования больных

Предоперационное обследование включало: МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, определение уровня раково-эмбрионального антигена, СА 19-9, регистрацию ЭКГ, стандартный лабораторный минимум перед оперативным вмешательством, ЭХО-КГ, УЗИ вен нижних конечностей. Поскольку диагноз рака ПЖ устанавливается на основании анамнестических, лабораторных данных и результатов инструментального обследования, морфологическое исследование необходимо только в тех случаях, когда пациенту планируется проведение лекарственной терапии (предоперационной или паллиативной) или облучения (Conroy T. et al., 2023). В настоящем исследовании морфологическая верификация выполнялась только пациентам группы НАХТ. В качестве способа верификации использовалась ЭУС и ТАП. При наличии специфических осложнений

опухолевого процесса (механическая желтуха, стеноз ДПК) выполнялись экстренные и срочные оперативные вмешательства по показаниям. Метод дренирования желчных протоков (эндоскопическое стентирование или ЧЧХД) определялся в зависимости от анатомических особенностей пациента и организационно-материального обеспечения учреждения на момент выполнения операции. Дренирование выполнялось при длительном анамнезе желтухи с нарушением белково-синтетической функции печени, картине цитолитического синдрома или холангита. У пациентов с клинически значимым стенозом ДПК и дуоденальной непроходимостью отдавалось предпочтение формированию подвесной энтеростомы или установке питательного назоинтестинального зонда. На этапе рандомизации определялась локализация опухоли объем будущего радикального хирургического лечения и предполагаемый доступ. Данные, отражающие результаты обследований, а также сведения о соответствии или несоответствии критериям включения и невключения, отражались в индивидуальной регистрационной карте исследуемого.

Неоадъювантная химиотерапия

Неоадъювантная химиотерапия, согласно протоколу, проводилась по схеме mFOLFIRINOX. Лечение начиналось при наличии цитологической верификации опухоли и отсутствии противопоказаний для проведения химиотерапии. Согласно протоколу, предполагалось проведение 6 циклов химиотерапии.

Адъювантная химиотерапия

Адъювантная химиотерапия, согласно протоколу, проводилась по схеме mFOLFIRINOX. Лечение начиналось не ранее чем через 4 нед. после операции, при отсутствии противопоказаний к проведению химиотерапии. Оптимальный срок начала АХТ – в течение 5-12 нед. после операции. Согласно протоколу, предполагалось проведение 6 месяцев терапии (12 циклов).

Хирургическое лечение

Все операции выполнялись под комбинированной анестезией (эндотрахеальный наркоз + эпидуральная анестезия). Целью хирургического лечения рака ПЖ является радикальная резекция первичной опухоли и удаление регионарных лимфатических узлов. Первоочередно, всем пациентам проводилось тщательное интраоперационное стадирование с целью исключения метастатического поражения брюшины, печени и отдаленных лимфоузлов. Резекция первичной опухоли проводилась только при отсутствии отдаленных метастазов. В зависимости от локализации опухоли и особенностей строения поджелудочной железы пациентам выполнялся различный объем хирургического лечения.

- ***Гастропанкреатодуоденальная резекция*** – при локализации опухоли в головке поджелудочной железы, отрицательном крае резекции по данным интраоперационного гистологического исследования, адекватном по размеру и по трофике остатке культи ПЖ.
- ***Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией*** – при локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ, отрицательном крае резекции по данным интраоперационного гистологического исследования.
- ***Тотальная дуоденопанркреатэктомия*** – при локализации опухоли в перешейке и теле ПЖ, невозможности сохранить адекватную по трофике культю ПЖ, при 2-х повторный положительных краях резекции, при наличии «мягкой» ПЖ и высоких рисках послеоперационного панкреатита во время выполнения ПДР и ДРПЖ.

Всем пациентам выполнялся стандартный объем лимфодиссекции, согласно рекомендациям консенсуса ISGPS (Tol J. et al., 2014).

Статистическая обработка данных и их интерпретация

В качестве статистической гипотезы рассматривалось предположение о том, что НАХТ по схеме mFOLFIRINOX превосходит стандартную тактику лечения с операцией на первом этапе показателю БРВ; нулевая гипотеза: НАХТ по схеме mFOLFIRINOX не превосходит стандартное лечение (различия случайны). Для проверки нулевой гипотезы в качестве первичной конечной точки рассматривалась однолетняя БРВ пациентов (доля пациентов, выживших в течение 1 года без рецидива) в сравниваемых группах. Для определения объема выборки использовались данные исследований о частоте однолетней БРВ, согласно которым 1-летняя БРВ в группах стандартного лечения находится в пределах 50% (Conroy T. et al., 2018; Tempero M. et al., 2023; Motoi F. et al., 2019; Unno M. et al., 2026; Sohal D. et al., 2023; Schwarz L. et al., 2025). Таким образом, исходя из предполагаемой 1-летней БРВ в группе стандартного лечения в 50% для демонстрации статистически значимого превосходства НАХТ в виде положительной разницы в 25% (увеличение однолетней БРВ до 75%), при заданном уровне ошибки 1 рода ($\alpha = 0,05$) и ошибки 2 рода ($\beta = 0,2$) требуется минимальный совокупный объем выборки 110 человек (по 55 человек в каждую из групп).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы IBM SPSS Statistics v.23, GraphPad Prism v.10.6. Оценка нормальности распределения проводилась с применением теста Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера, сравнение данных осуществлялось с помощью лог-ранг теста. ОВ и БРВ оценивались в ITT-популяции (популяция со всеми включенными в исследование пациентами) и в PP-популяции (популяция с пациентами, которым фактически было проведено предписанное лечение). Многофакторный анализ выполнен для факторов, оказавших влияние на ОВ и/или БРВ при однофакторном. Анализ факторов выживаемости проводили методом Cox-регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, во всех случаях использован 2-сторонний p.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственные результаты

В таблице 2 представлены непосредственные результаты хирургического лечения больных сравниваемых групп.

Таблица 2 – *Непосредственные хирургические результаты лечения больных*

	Стандартное лечение (n=76)	**НАХТ (n=76)**	***p-value***
Радикальная операция, n (%): Да	74 (97,4%)	58 (76,3%)	***<0,01***

Нет	2 (2,6%)	18 (23,7)	
Тип операции, n (%):			
ПДР	52/74 (70,3%)	39/58 (67,2%)	
ДРПЖ	16/74 (21,6%)	13/58 (22,5%)	*0,86*
ТПЭ	6/74 (8,1%)	6/58 (10,3%)	
Резекция ВВ/ВБВ ITT, n (%):	16 (21%)	6 (7,9%)	***0,02***
Резекция ВВ/ВБВ PP, n (%):	16/74 (22%)	6/58 (10,3%)	*0,08*
Продолжительность операции (мин), median (IQR)	370 (293,8 – 470)	342,5 (300 – 440)	*0,39*
Объем кровопотери (мл), медиана (IQR)	300 (200 – 500)	250 (200 – 400)	***0,04***
Послеоперационный койко-день (день), медиана (IQR)	18 (12 – 24,5)	12 (8 – 19)	***<0,01***
ПОПФ, n (%):			
Отсутствие	40 (52,6%)	62 (81,6%)	***<0,01***
ПОПФ-В	30 (39,5%)	12 (15,8%)	
ПОПФ-С	6 (7,9%)	2 (2,6%)	
Осложнения Clavien-Dindo, n (%):			
всего	38 (51,4%)	24 (41,4%)	
3 степень	20 (27.1%)	10 (17,2%)	0,62
4 степень	13 (17,6%)	9 (15,6%)	
5 степень	5 (6,7%)	5 (8,6%)	
Получили АХТ, n (%)	42/74 (56,7%)	48/58 (82,7%)	***0,02***
Время до начала АХТ (нед), медиана (IQR)	6 (5 – 9)	5 (4 – 6)	*<0,01*
30-дневная летальность, n (%)	5 (6,7%)	4 (6,9%)	*0,73*
90-дневная летальность, n (%)	6 (8,1%)	4 (6,9%)	*0,51*

Примечание – ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ДРПЖ – дистальная резекция ПЖ, ТПЭ – тотальная панкреатэктомия, ВВ – воротная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, median – медиана, IQR (Interquartile Range) – межквартильный размах, ПОПФ – послеоперационная панкреатическая фистула, АХТ – адъювантная химиотерапия

При анализе непосредственных хирургических результатов (Таблица 2) обнаружено статистически значимое различие в частоте радикальных операций между группами – 97,4% в группе стандартного лечения и 76,3% в группе НАХТ (ОР 1,3; 95%ДИ 1,14 – 1,49; p<0,01). Наиболее частой операцией для двух групп была панкреатодуоданальная резекция, выполнявшаяся с равной частотой у пациентов двух сравниваемых групп – 52 (70,3%) в группе стандартного лечения и 39 (67,2%) в группе НАХТ (p = 0,86). Частота резекции воротной/верхней брыжеечной вены (ВВ/ВБВ) статистически значимо различалась между группами только при ITT-анализе (Рисунок 3), была выше в группе стандартного лечения 21% против 7,9% в группе НАХТ (ОР 2,66; 95%ДИ 1,46 – 6,34; p=0,02). При PP-анализе различий в частоте резекций ВВ/ВБВ между группами не обнаружено – 22% в группе стандартного лечения против 10,3% в группе НАХТ, p=0,08.

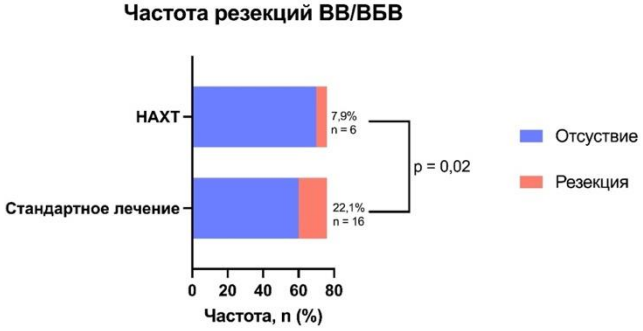


Рисунок 3 – *Частота резекции ВВ/ВБВ (ITT-анализ)*

Продолжительность операции не различалась между группами. Обнаружены статистически, но не клинически значимые различия по объему кровопотери между группами (Рисунок 4), медиана объема интраоперационной кровопотери в группе НАХТ составила 250 мл (IQR 200 – 400) против 300 мл (IQR 200 – 500) в группе стандартного лечения (p=0,04).

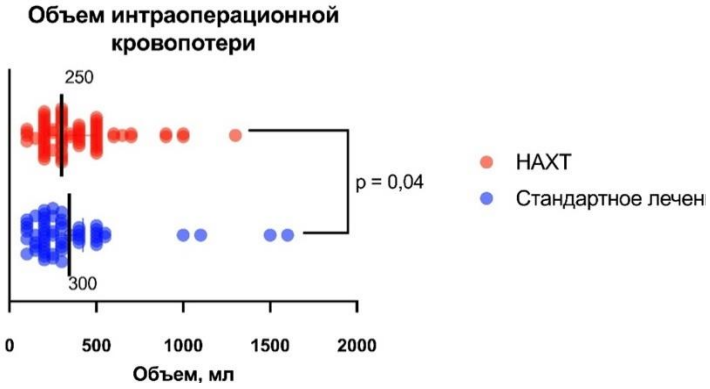


Рисунок 5 – *Объем интраоперационной кровопотери*

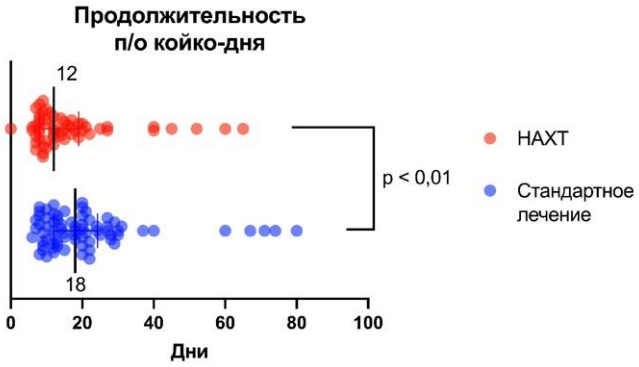


Рисунок 4 – *Продолжительность послеоперационного койко-дня*

Сравниваемые группы статистически значимо различались по продолжительности послеоперационного койко-дня (Рисунок 5) – 18 дней в группе стандартного лечения (IQR 12 – 24,5) против 12 дней (IQR 8 – 19) в группе НАХТ, p<0,01.

Группы не различались по частоте неспецифических осложнений (Clavien-Dindo > 3), но различались по частоте клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ), так частота ПОПФ B+C была выше в группе стандартного лечения (Рисунок 6) – 47,4% против 18,4% в группе НАХТ (ОР 0,64; 95%ДИ 0,5 – 0,8; p<0,01).

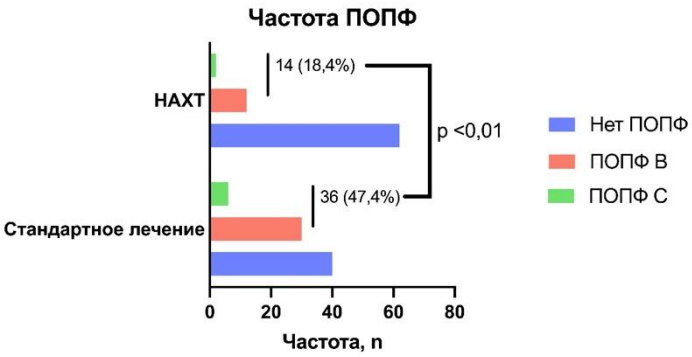


Рисунок 7 – *Частота послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ)*

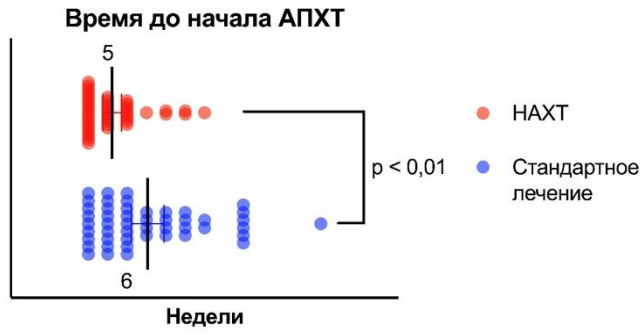


Рисунок 6 – *Время до начала АПХТ*

Частота периоперационной смертности (30-дневная и 90-дневная смертность) не различалась между группами. Группы различались по частоте получения пациентами АХТ, в группе НАХТ запланированную адъювантную химиотерапию провели 82,7% против 56,7% в группе стандартного лечения, p=0,02. Обнаружены статистически значимые различия в среднем времени до начала АХТ в группах (Рисунок 7), так пациенты группы НАХТ начинали лечение на 1 неделю раньше чем пациенты контрольной группы – 5 нед. (IQR 4-6) против 6 нед. (IQR 5-9), p<0,01, однако данное различие имеет низкое клиническое значение. В таблице 3 представлены непосредственные онкологические результаты лечения больных.

Таблица 3 – *Непосредственные онкологические результаты лечения больных*

	Стандартное лечение (n=76)	**НАХТ (n=76)**	***p-value***
R0-резекция ITT, n (%):	52 (68,4%)	50 (65,8%)	*0,86*
R0-резекция PP, n (%):	52/74 (70,2%)	50/58 (86,2%)	***0,03***
pT, n(%):			***0,04***
pT0	0 (%)	1 (1,7%)	
pT1	4 (5,5%)	11 (18,9%)	
pT2	34 (46,9%)	26 (44,9%)	
pT3	36 (48,6%)	20 (34,5%)	
pN, n(%):			***<0,01***
pN0	31 (41,9%)	39 (67,3%)	
pN1	30 (40,5%)	18 (31%)	
pN2	13 (17,6%)	1(1,7%)	
pM, n(%):			***0,04***
pM0	69 (93,3%)	58 (100%)	
pM1	5 (6,7%)	0 (0%)	
Степень дифференцировки (G), n (%):			*0,86*
G1	3 (4,2%)	7 (12%)	
G2	36 (48,6%)	31 (53,4%)	
G3	30 (40,5%)	16 (27,6%)	
G4	5 (6,7%)	4 (6,9%)	
Перineвральная инвазия, n (%)	51/74 (68,9%)	21/58 (36,2%)	***<0,01***
Лимфоваскулярная инвазия, n (%)	40/74 (54%)	21/58 (36,2%)	***0,04***
Микроваскулярная инвазия, n (%)	44/74 (59,5%)	10/58 (17,2%)	***<0,01***
Мутации (KRAS/BRCA½), n (%):			*0,09*
BRCA ½	4 (5,3%)	5 (6,6%)	
KRAS	68 (89,5%)	70 (92,1%)	
Локализация первого рецидива, n (%):	42 (56,8%)	27 (38%)	***0,04***
Печень	10 (13,5%)	11 (15,5%)	
Брюшина	5 (6,8%)	11 (15,5%)	
Локальный	12 (16,2%)	12 (16,9%)	
Лимфоузлы	4 (5,4%)	9 (12,7%)	
Легкие	1 (1,3%)	1 (1,4%)	
ГМ			

Примечание – ITT – intention to treat анализ, PP – per protocol анализ, ГМ – головной мозг.

Частота R0-резекций не различалась между группами в рамках ITT-анализа – в 68,4% в группе стандартного лечения против 65,8% в группе НАХТ p=0,86. При проведении PP-анализа (Рисунок 8) наблюдалась меньшая частота R0-резекций в группе стандартного лечения – 70,2% против 86,2% в группе НАХТ (ОР 0,81; 95%ДИ 0,67 – 0,97]; p=0,03).

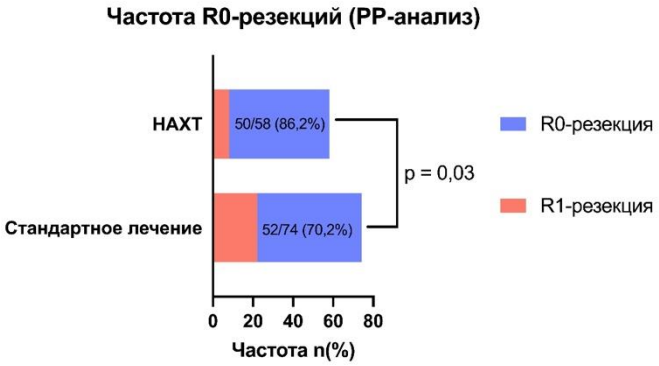


Рисунок 8 – *Частота R0-резекций (PP-анализ)*

При исходно сбалансированных группах по критерию cT, после лечения выявление статистически значимых различий между группами может говорить о терапевтическом эффекте, наблюдаемом в одной из групп, так называемый «down-staging» эффект – уменьшение стадии опухоли в ответ на лечение. Частота pT3-опухолей была ниже в группе HAXT по сравнению с группой стандартного лечения (Рисунок 9) – 20 (34,5%) против 36 (48,6%), в то время как частота pT1, напротив, была выше – с 11 (18,9%) против 4 (5,5%), p=0,04. Частота положительного статуса лимфоузлов (pN+) была выше в группе стандартного лечения (Рисунок 10) и составила 58,1% против 32,8% в группе HAXT (ОР 1,77; 95%ДИ 1,19 – 2,73; p<0,01).

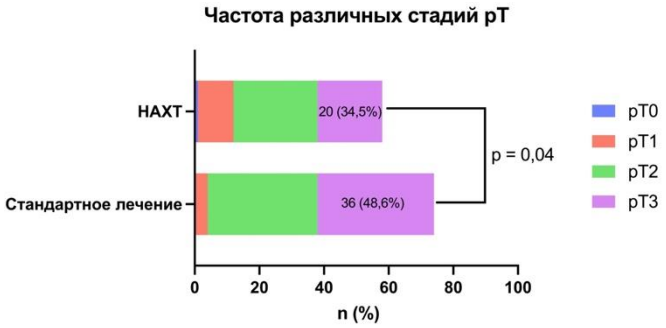


Рисунок 10 – *Частота различных стадий pT*

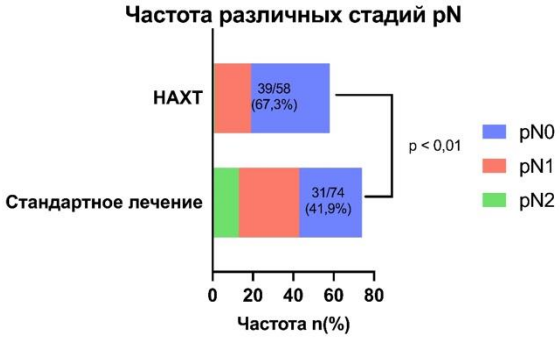


Рисунок 9 – *Частота различных стадий pN*

Аналогичным образом в группе стандартного лечения чаще диагностировался метастатический процесс (pM1) по данным гистологического исследования операционного материала – 5 (6,7%) против 0 (0%); (ОР 1,78; 95%ДИ 1,57 – 2,47; p=0,03). Проведение HAXT способствовало снижению частоты периневральной, лимфо- и микроваскулярной инвазии, так частота их обнаружения по данным гистологического исследования составляла 51/74 (68,9 %), 40/74 (54 %) и 44/74 (59,5 %) в группе стандартного лечения против 21/58 (36,2 %), 21/58 (36,2 %) и 10/58 (17,2 %) в группе HAXT, p<0,05. Частота встречаемости мутаций в генах KRAS не различалась между группами. При анализе частоты и локализаций первого рецидива после завершения лечения обнаружена большая частота метастатического поражения печени в группе стандартного лечения – 42 (56,8%) против 27 (38%), p= 0,04.

Общая выживаемость больных

Общая выживаемость (ОВ) – одна из вторичных конечных точек, ОВ определяется определялась как время от момента установления диагноза до смерти. ОВ была оценена в ITT-популяции и в PP-популяции больных. При медиане наблюдения 49 мес. в группе НАХТ и 56 мес. в группе стандартного лечения (p=0,14) мОВ была достигнута в обоих группах.

ITT-анализ общей выживаемости

На рисунке 11 представлен график ОВ пациентов двух групп в рамках ITT-анализа, показатели ОВ отображены в таблице 4.

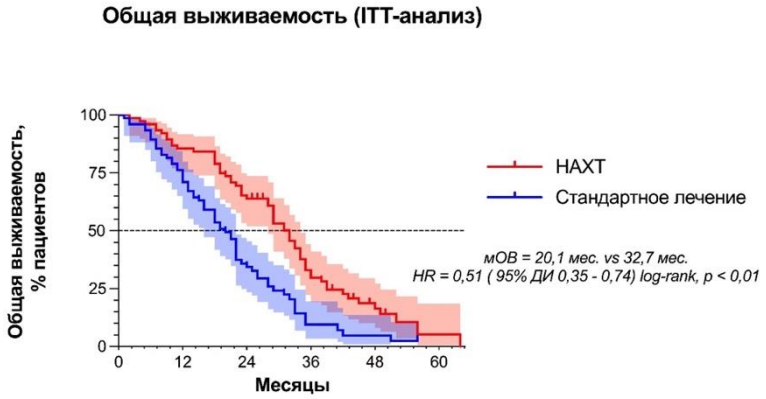


Рисунок 11 – *Общая выживаемость больных (ITT-анализ)*

При проведении ITT-анализа медиана ОВ была достигнута в обеих группах и составила 20,1 мес. в группе стандартного лечения и 32,7 мес. в группе НАХТ (HR 0,51; 95%ДИ 0,35 – 0,74; log-rank p<0,01). На периоде наблюдения в 12 мес. в живых оставалось 58/76 пациентов в группе стандартного лечения и 65/76 пациентов группы НАХТ, таким образом 1-летняя ОВ составила 76,32% и 85,53% (HR 0,72; 95%ДИ 0,42 – 1,11; p=0,15) в группах стандартного лечения и НАХТ, соответственно. Показатель 2-летней БРВ статистически значимо различался между группами – 30,26% в группе стандартного лечения и 60,53% в группе НАХТ (HR 0,54; 95%ДИ 0,38 – 0,75; p<0,01). Трехлетняя ОВ аналогичным образом была ниже в группе стандартного лечения – 5,26% против 26,3% в группе НАХТ (HR 0,52; 95%ДИ 0,41 – 0,72; p<0,01).

Таблица 4 – *Общая выживаемость больных (ITT-анализ)*

Показатель	Стандартное лечение	НАХТ	ОР/HR (95% ДИ)	*p-value*
мОВ	20,1 мес.	32,7 мес.	0,51 (95%ДИ 0,35 – 0,74)	<0,01
1-летняя ОВ	58/76 76,32%	65/76 85,53%	0,72 (95%ДИ 0,42 – 1,11)	0,15
2-летняя ОВ	23/76 30,26%	46/76 60,53%	0,54 (95%ДИ 0,38 – 0,75)	<0,01
3-летняя ОВ	4/76 5,26%	20/76 26,3%	0,52 (95%ДИ 0,41 – 0,72)	<0,01

Примечание – мОВ – медиана общей выживаемости, ОВ – общая выживаемость, ОР – относительный риск, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, 95%ДИ – 95% доверительный интервал

PP-анализ общей выживаемости

На рисунке 12 представлен график ОВ пациентов двух групп в рамках PP-анализа, показатели ОВ отображены в таблице 5.

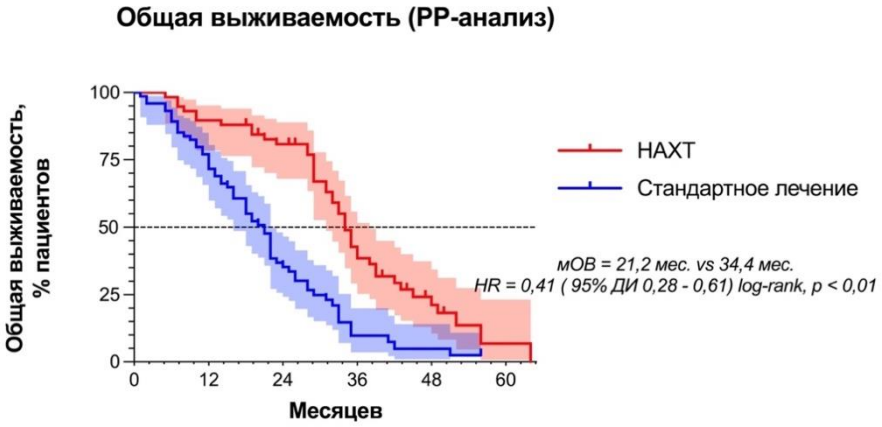


Рисунок 12 – *Общая выживаемость больных (PP-анализ)*

При проведении PP-анализа медиана ОВ была достигнута в обеих группах и составляла 21,2 мес. в группе стандартного лечения против 34,4 мес. в группе НАХТ (HR 0,41; 95% ДИ 0,28 – 0,61; log-rank, p<0,01). Однолетняя ОВ статистически значимо различалась между двумя группами, составляла 74,03% в группе стандартного лечения и 89,66% в группе НАХТ (HR 0,48; 95% ДИ 0,22 – 0,91; p=0,02). Показатели двух- и трехлетней ОВ также статистически значимо различались в пользу НАХТ 31,08% против 74,14% (HR 0,35; 95%ДИ 0,21 – 0,55; p<0,01) – для 2-летней ОВ и 5,41% против 34,48% (HR 0,42; 95%ДИ 0,31 – 0,59; p<0,01) для 3-летней ОВ.

Таблица 5 – *Общая выживаемость больных (per protocol анализ)*

Показатель	**Стандартное лечение**	**НАХТ**	**ОР/HR (95% ДИ)**	***p-value***
мОВ	21,2 мес.	34,4 мес.	0,41 (95% ДИ 0,28 – 0,61)	<0,01
1-летняя ОВ	57/74 74,03%	52/58 89.66%	0,48 (95% ДИ 0,22 – 0,91)	0,02
2-летняя ОВ	23/74 31,08%	43/58 74,14%	0,35 (95% ДИ 0,21 – 0,55)	<0,01
3-летняя ОВ	4/74 5,41%	20/58 34,48%	0,42 (95% 0,31 ДИ – 0,59)	<0,01

Примечание – мОВ – медиана общей выживаемости, ОВ – общая выживаемость, ОР – относительный риск, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, 95%ДИ – 95% доверительный интервал

Безрецидивная выживаемость больных

Первичной конечной точкой данного исследования являлась однолетняя БРВ. Однолетняя БРВ определялась как отсутствие признаков прогрессирования, рецидива или смерти в течение 12 месяцев от момента установления диагноза. Безрецидивная выживаемость была оценена в

ITT-популяции и в PP-популяции больных. Медиана наблюдения за пациентами составляла: 49 мес. в группе НАХТ и 56 мес. в группе стандартного лечения (p=0,14).

ITT-анализ безрецидивной выживаемости

На рисунке 13 представлен график БРВ пациентов двух групп в рамках ITT-анализа, показатели БРВ отображены в таблице 6.

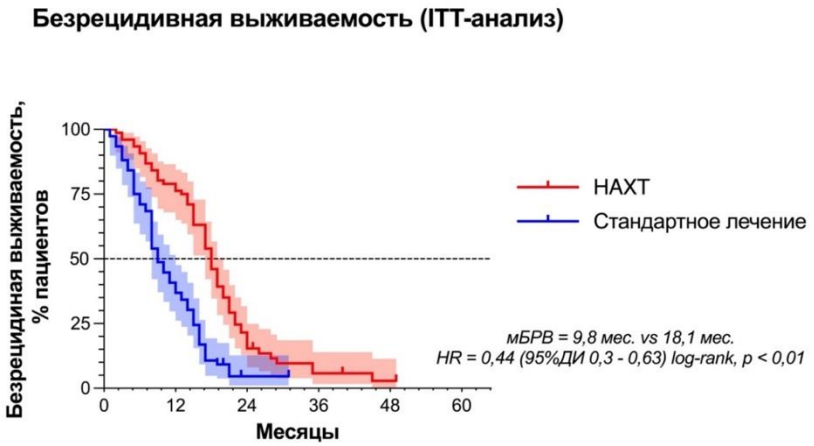


Рисунок 13 – *Безрецидивная выживаемость больных (ITT-анализ)*

Медиана БРВ была достигнута в обеих группах и составила 9,8 мес. в группе стандартного лечения и 18,1 мес. в группе НАХТ (HR 0,44; 95% ДИ 0,3 – 0,63; log-rank p<0,01). На отметке наблюдения в 12 мес. прогрессирование заболевания наблюдалось у 34/76 пациентов в группе стандартного лечения и 16/76 пациентов группы НАХТ, таким образом 1-летняя БРВ составила 40,79% и 78,75% (ОР 0,39; 95%ДИ 0,25 – 0,61; p<0,01) в группах стандартного лечения и НАХТ, соответственно. Показатель 2-летней БРВ также статистически значимо различался между группами – 1,32% в группе стандартного лечения и 18,42% в группе НАХТ (ОР 0,58; 95%ДИ 0,39 – 0,66; p<0,01). Трехлетняя БРВ не различалась между группами.

Таблица 6 – *Безрецидивная выживаемость больных (ITT-анализ)*

Показатель	**Стандартное лечение**	**НАХТ**	**ОР/HR (95% ДИ)**	***p-value***
мБРВ	9,8 мес.	18,1 мес.	0,44 (95% ДИ 0,3 – 0,63)	<0,01
1-летняя БРВ	32/76 40,79%	60/76 78,95%	0,39 (95% ДИ 0,25 – 0,61)	<0,01
2-летняя БРВ	1/76 1,32%	14/76 18,42%	0,58 (95% ДИ 0,39 – 0,66)	<0,01
3-летняя БРВ	1/76 1,32%	3/76 3,95%	0,65 (95% ДИ 0,47 – 1,66)	0,31
Примечание – мБРВ – медиана безрецидивной выживаемости, БРВ – безрецидивная выживаемость, ОР – относительный риск, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, 95%ДИ – 95% доверительный интервал				

PP-анализ безрецидивной выживаемости

На рисунке 14 представлен график БРВ пациентов двух групп в рамках PP-анализа, показатели БРВ отображены в таблице 7.

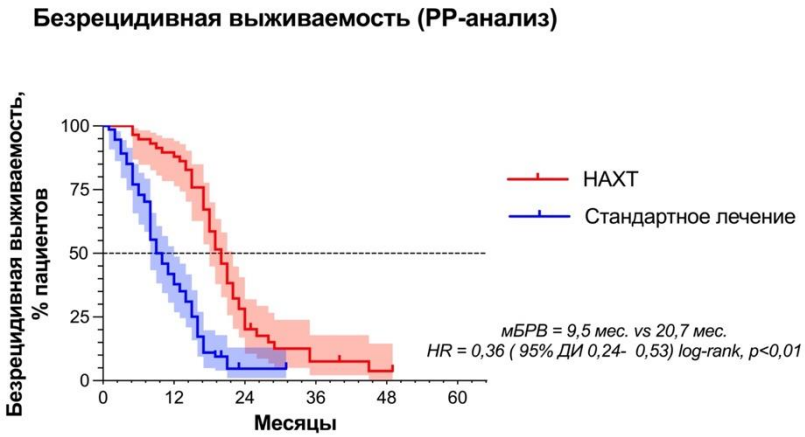


Рисунок 14 – *Безрецидивная выживаемость больных (PP-анализ)*

В рамках PP-анализа мБРВ была достигнута в обеих группах и составила 9,5 мес. в группе стандартного лечения против 20,7 мес. в группе НАХТ (HR 0,36; 95% ДИ 0,24 – 0,53; log-rank p<0,01). На момент наблюдения в 12 мес. прогрессирование заболевания наблюдалось у 31/74 пациентов группы стандартного лечения и 52/58 пациентов группы НАХТ, таким образов 1-летняя БРВ составила 41,83% и 89,66%, (ОР 0,19; 95%ДИ 0,09 – 0,39; p<0,01) в группах стандартного лечения и НАХТ соответственно. Показатель 2-летней БРВ также статистически значимо различался между группами – 1,35% в группе стандартного лечения и 24,14% в группе НАХТ (ОР 0,4; 95%ДИ 0,31 – 0,56; p<0,01).

Таблица 7 – *Безрецидивная выживаемость больных (per protocol анализ)*

Показатель	**Стандартное лечение**	**НАХТ**	**ОР/HR (95% ДИ)**	***p-value***
мБРВ	9,5 мес.	20,7 мес.	0,36 (95% ДИ 0,24 – 0,53)	<0,01
1-летняя БРВ	31/74 41,83%	52/58 89,66%	0,19 (95% ДИ 0,09 – 0,39)	<0,01
2-летняя БРВ	1/74 1,35%	14/58 24,14%	0,4 (95% ДИ 0,31 – 0,56)	<0,01
3-летняя БРВ	0/74 0%	3/58 5,17%		

мБРВ – медиана безрецидивной выживаемости, БРВ – безрецидивная выживаемость, ОР – относительный риск, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, 95%ДИ – 95% доверительный интервал

Факторы, влияющие на риск рецидива

С целью определения факторов, ассоциированных с развитием рецидива, нами был проведен многофакторный анализ. В многофакторный анализ включались только те факторы, которые статистически значимо ассоциировались с возникновением рецидива в однофакторном анализе.

Однофакторный анализ проведен на пациентах группы стандартного лечения (n=76) и НАХТ (n=76), всего включено в однофакторный анализ 152 пациента. В анализ включены следующие факторы: возраст (менее 65 и более 65 лет), локализация опухоли (головка ПЖ против тела/хвоста ПЖ), ИМТ, предоперационная стадия cT (cT2 против cT3), cN (cN+ против cN-), уровень СА 19-9 пред началом лечения, радикальная резекция, резекция ВВ/ВББ,

послеоперационная стадия pT, pN, наличие лимфовасулярной инвазии, периневральной инвазии, микроваскулряной инвазии, степень дифференцировки опухоли G, R1-резекция, наличие ПОПФ, время до начала АХТ, проведение АХТ, НАХТ, наличие «down-staging» эффекта на фоне НАХТ. В таблице 8 систематизированы данные однофакторного и многофакторного анализов.

Таблица 8 – *Результаты однофакторного и многофакторного анализа переменных, влияющих на риск рецидива*

Фактор	**Однофакторный анализ**			**Многофакторный анализ**		
	ОР	**95%ДИ**	***p***	**ОР**	**95%ДИ**	***p***
Возраст (>65 лет)	1,65	1,17 – 2,33	***<0,01***	1,21	0,79 – 1,92	*0,37*
Возраст (<65 лет)	0,6	0,43 – 0,85	***<0,01***	0,82	0,53 – 1,32	*0,37*
Локализация опухоли:						
Головка ПЖ	1,03	0,71 – 1,51	*0,89*			
Тело/хвост ПЖ	0,97	0,66 – 1,41	*0,89*			
Степень отклонения ИМТ:						
Дефицит	0,71	0,27 – 1,51	*0,41*			
Избыточная	1,19	0,82 – 1,73	*0,35*			
Ожирение	1,57	0,89 – 2,63	*0,1*			
Стадия cT:						
cT2	0,97	0,53 – 1,84	*0,88*			
cT3	0,95	0,57 – 1,78	*0,92*			
cN+	0,78	0,54 – 1,11	*0,17*			
CA 19-9						
<37						
37-400	1,42	0,95 – 2,12	*0,07*			
> 400	1,45	0,95 – 2,20	*0,08*			
Резекция	0,43	0,26 – 0,71	***<0,01***	0,46	0,16 – 1,34	*0,63*
Резекция ВВ/ВБВ	1,05	0,68 – 1,56	*0,81*			
Стадия pT:						
pT2	1.33	0,78 – 2,42	*0,31*			
pT3	1.01	0,57 – 1,86	*0,99*	1,31	1,13 – 1,72	***<0,01***
Стадия pN						
pN1	1,48	1,03 – 2,12	***0,03***	1,12	0,68 – 1,81	*0,71*
pN2	2,53	1,34 – 4,36	***<0,01***	1,52	0,72 – 3,13	*0,26*
ЛВИ+	1,76	1,24 – 2,51	***<0,01***	0,85	0,52 – 1,43	*0,49*
ПНИ+	1,99	1,39 – 2,86	***<0,01***	1,21	0,74 – 1,92	*0,46*
МВИ+	3,06	2,11 – 4,47	***<0,01***	1,91	1,12 – 3,34	***0,02***
Степень дифференцировки:						
G2	1,39	0,69 – 2,91	*0,42*			
G3	1,89	0,98 – 4.10	*0,78*			
G4	4,79	1,97 – 12,07	***<0,01***	3,86	1,32 – 12,1	***0,02***
R1	1,17	0,75 – 1,77	*0,47*			
ПОПФ:						
Тип B	1,48	0,85 – 2,39	*0,14*			
Тип C	2,51	0,61 – 6,71	*0.12*			

Время до начала АХТ	1.01	0,95 – 1,07	*0,83*			
АХТ	0,49	0,35 – 0,69	***<0,01***	1,41	0,81 – 2,52	*0,21*
НАХТ	0,38	0,26 – 0,54	***<0,01***	0,27	0,15 – 0,46	***<0,01***
Down-staging	0,63	0,41 – 0,94	***0,03***	0,96	0,49 – 1,91	*0,92*

Примечание – ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ПЖ – поджелудочная железа, ИМТ – индекс массы тела, ВВ – воротная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия, ПНИ – периневральная инвазия, МВИ – микроваскулярная инвазия, ПОПФ – послеоперационная панкреатическая фистула, АХТ – адъювантная химиотерапия, НАХТ – неоадъювантная химиотерапия

Согласно проведенному анализу, факторами, статистически значимо ассоциированными с большим риском развития рецидива, в рамках однофакторного анализа, являлись: возраст старше 65 лет (ОР 1,65; 95%ДИ 1,17 – 2,33; p<0,01), pN1 (ОР 1,48; 95%ДИ 1,03 – 2,12; p=0,03), pN2 (ОР 2,53; 95%ДИ 1,34 – 4,36; p<0,01), ЛВИ+ (ОР 1,76; 95%ДИ 1,24 – 2,51; p<0,01), ПНИ+ (ОР 1,99; 95%ДИ 1,39 – 2,86; p<0,01), МВИ+ (ОР 3,06; 95%ДИ 2,11 – 4,47; p<0,01) и G4 степень дифференцировки опухоли (ОР 4,79; 95%ДИ 1,97 – 12,07; p<0,01]. Факторами, ассоциированными со снижением риска рецидива, в рамках однофакторного анализа оказались: возраст младше 65 лет (ОР 0,6; 95%ДИ 0,43 – 0,85; p<0,01), выполнение радикальной резекции (ОР 0,43; 95%ДИ 0,26 – 0,71; p<0,01), проведение АХТ (ОР 0,49; 95%ДИ 0,35 – 0,69; p<0,01], проведение НАХТ (ОР 0,38; 95%ДИ 0,26 – 0,54; p<0,01), наличие down-staging эффекта по результатам лечения (ОР 0,63; 95%ДИ 0,41 – 0,94; p=0,03). Факторы, демонстрирующие статистически значимое влияние на риск возникновения рецидива, были включены в многофакторный анализ.

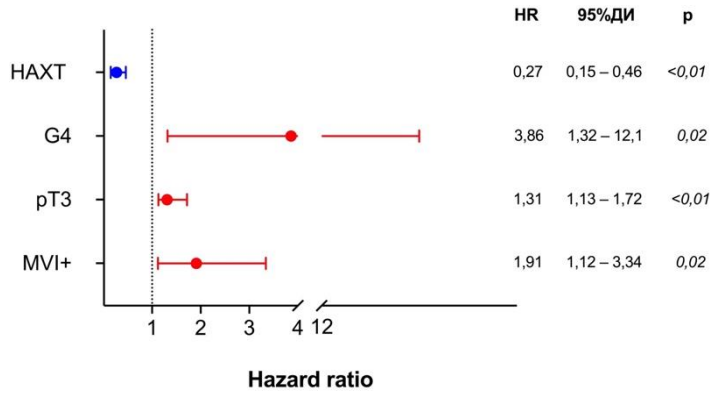


Рисунок 15 – *Влияние различных факторов на риск рецидива (График Forest plot)*

На рисунке 15 представлен график forest plot, демонстрирующий влияние различных факторов на риски развития рецидива в рамках многофакторного анализа.

Согласно данным многофакторного анализа, только лишь проведение НАХТ было статистически значимо ассоциировано со снижением риска рецидива (ОР 0,27; 95%ДИ 0,15 – 0,46; p<0,01), в то время как с увеличением риска рецидива были связаны следующие независимые факторы: pT3 стадия опухоли (ОР 1,31; 95%ДИ 1,13 – 1,72; p<0,01), наличие МВИ+ (ОР 1,91; 95%ДИ 1,12 – 3,34; p=0,02) и G4 степень дифференцировки опухоли (ОР 3,68; 95%ДИ 1,32 – 12,1; p=0,02).

Факторы, влияющие на риск смерти

С целью определения факторов, ассоциированных со смертью, нами был проведен многофакторный анализ. В многофакторный анализ включались только те факторы, которые статистически значимо ассоциировались с возникновением смерти в однофакторном анализе. Однофакторный анализ проведен на пациентах группы стандартного лечения (n=76) и НАХТ (n=76), всего включено в однофакторный анализ 152 пациента. Перечень факторов, включенных

в анализ перечислен в разделе 3.10 настоящей работы. В таблице 9 систематизированы данные однофакторного и многофакторного анализов.

Таблица 9 – *Результаты однофакторного и многофакторного анализа переменных, влияющих на риск смерти*

Фактор	**Однофакторный анализ**			**Многофакторный анализ**		
	HR	**95%ДИ**	***p***	**HR**	**95%ДИ**	***p***
Возраст (>65 лет)	1,72	1,19 – 2,47	***0,01***	1,23	0,77 – 1,96	0,38
Возраст (<65 лет)	0,58	0,4 – 0,83	***0,01***	0,97	0,89 – 1,66	0,38
Локализация опухоли:						
Головка ПЖ	1.33	0,89 – 2,01	*0,16*			
Тело/хвост ПЖ	0,75	0,49 – 1,11	*0,16*			
Степень отклонения ИМТ:						
Дефицит	1,18	0,45 – 2,56	*0,71*			
Избыточная	1,46	0,98 – 2,17	*0,06*	1,8	1,12 – 2,89	***0,01***
Ожирение	1,79	1,01 – 3,05	***0,04***			
Стадия cT:						
cT2	1,46	0,83 – 2,82	*0,22*			
cT3	1,31	0,68 – 2,67	*0,43*			
cN+	0,91	0,62 – 1,31	*0,65*			
CA 19-9						
37-400	1,55	1,01 – 2,38	***0,04***	1,13	0,79 – 1,56	*0,56*
> 400	1,84	1,17 – 2,89	***0,01***	1,47	1,01 – 1,98	*0,19*
Резекция	0,36	0,22 – 0,63	***<0,01***	0,26	0,21 – 0,57	***0,01***
Резекция ВВ/ВББ	1,23	0,79 – 1,87	*0,33*			
Стадия pT:						
pT2	1,87	1,04 – 3,65	***0,04***	1,32	0,53 – 3,35	*0,06*
pT3	1,68	0,98 – 3,34	*0,11*			
Стадия pN						
pN1	1,92	1,31 – 2,58	***<0,01***	1,68	0,96 – 2,93	*0,06*
pN2	2,37	1,22 – 4,27	***<0,01***	2,05	0,86 – 4,37	*0,09*
ЛВИ+	1,54	1,08 – 2,21	***0,02***	1,56	1,39 – 1,86	***0,01***
ПНИ+	1,79	1,24 – 2,61	***<0,01***	1,21	0,56 – 2,16	*0,51*
МВИ+	2,25	1,56 – 3,24	***<0,01***	0,94	0,55 – 1,62	*0,83*
Степень дифференцировки:						
G2	1,42	0,68 – 3,46 1,3 – 6,57	*0,39*			
G3	2,71		***0,01***			
G4	10,7	4,12 – 30,24	*<0,01*	10,87	3,24 – 38,7	***<0,01***
R1	1,69	1,07 – 2,58	***0,02***	1,98	1,76 – 3,37	***<0,01***
ПОПФ:						
Тип B	1.02	0,25 – 2,76	*0,97*			
Тип C	2.06	1,18 – 3,39	***0,01***	1,34	0,52 – 5,77	*0,41*
Время до начала АХТ	0,98	0,91 – 1,05	*0,61*			
АХТ	0,37	0,25 – 0,53	***<0,01***	0,31	0,21 – 0,61	***0,03***
НАХТ	0,48	0,33 – 0,69	***<0,01***	0,28	0,15 – 0,51	***<0,01***
Down-staging	0,69	0,43 – 1,06	*0,11*	0,45	0,21 – 0,87	***0,04***

Примечание – ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ПЖ – поджелудочная железа, ИМТ – индекс массы тела, ВВ – воротная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия, ПНИ – периневральная инвазия, МВИ – микроваскулярная инвазия, ПОПФ – послеоперационная панкреатическая фистула, АХТ – адъювантная химиотерапия, НАХТ – неоадъювантная химиотерапия

Согласно проведенному анализу, факторами, увеличивающими риск смерти, в рамках однофакторного анализа, являлись: возраст старше 65 лет (HR 1,72; 95%ДИ 1,19 – 2,47; p=0,01), ИМТ>30 кг/м^2 (HR 1,79; 95%ДИ 1,01 – 1,11; p=0,04), уровень СА 19-9 37-400 ЕД/мл (HR 1,55; 95%ДИ 1,01 – 2,38; p=0,04), уровень СА 19-9> 400 ЕД/мл (HR 1,84; 95%ДИ 1,17 – 2,89; p=0,01), стадия pT2 (HR 1,87; 95%ДИ 1,04 – 3,65; p=0,04), стадия pN1 (HR 1,92; 95%ДИ 1,31 – 2,58; p<0,01), стадия pN2 (HR 2,37; 95%ДИ 1,22 – 4,27; p<0,01), наличие ЛВИ (HR 1,54; 95%ДИ 1,08 – 2,21; p=0,02), наличие ПНИ (HR 1,79; 95%ДИ 1,24 – 2,61; p<0,01), наличие МВИ (HR 2,25; 95%ДИ 1,56 – 3,24; p<0,01), степень дифференцировки опухоли G3 (HR 2,71; 95%ДИ 1,3 – 5,57; p=0,01), R1-резекция (HR 1,69; 95%ДИ 1,07 – 2,58; p=0,02), наличие ПОПФ типа С (HR 2,06; 95%ДИ 1,18 – 3,39; p=0,01). Факторами, ассоциированными со снижением риска смерти, в рамках однофакторного анализа являлись: выполнение резекции опухоли (HR 0,36; 95%ДИ 0,22 – 0,63; p<0,01), проведение АХТ (HR 0,37; 95%ДИ 0,25 – 0,53; p<0,01), проведение НАХТ (HR 0,48; 95%ДИ 0,33 – 0,69; p<0,01). Факторы, продемонстрировавшие статистически значимое влияние не риск смерти, были включены в многофакторный анализ. Согласно данным многофакторного анализа, факторами, увеличивающими риск смерти, являлись: ИМТ 25-30 кг/м^2 (HR 1,8; 95%ДИ 1,12 – 2,89; p=0,01), наличие ЛВИ (HR 1,56; 95%ДИ 1,39 – 1,86; p=0,01), степень дифференцировки опухоли G4 (HR 10,87; 95%ДИ 3,24 – 38,7; p<0,01), R1-резекция (HR 1,98; 95%ДИ 1,76 – 3,37; p<0,01). Факторами, статистически значимо снижающими риск смерти, являлись: выполнение резекции опухоли (HR 0,26; 95%ДИ 0,21 – 0,57; p=0,01), проведение АХТ (HR 0,31; 95%ДИ 0,21 – 0,61; p=0,03), проведение НАХТ (HR 0,28; 95%ДИ 0,15 – 0,51; p<0,01), наличие эффекта down-staging после проведения НАХТ (HR 0,45; 95%ДИ 0,21 – 0,87; p=0,04). На рисунке 16 представлен график forest plot, демонстрирующий влияние различных факторов на риски развития рецидива в рамках многофакторного анализа.

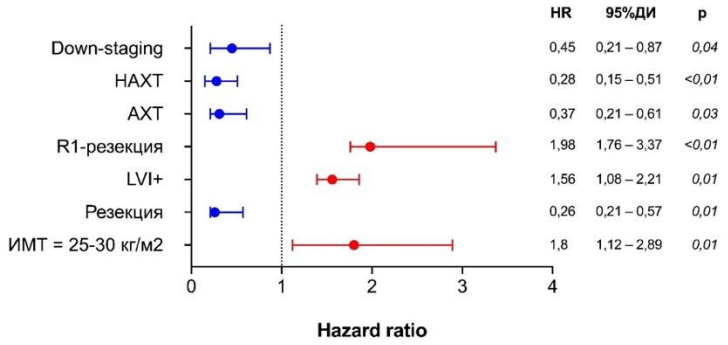


Рисунок 16 – *Влияние различных факторов на риск смерти (График Forest plot)*

Профиль токсичности химиотерапии

В целом токсичность наблюдалась у 82,7% (87/106) пациентов в обеих группах: в группе стандартного лечения токсичность отмечена у 83,3% (40/48) пациентов, в группе НАХТ – у 81,3% (47/56) пациентов, p>0,05. В группе стандартного лечение в общей сложности 48 пациентов получили 491 курс АХТ. В группе периоперационной ХТ суммарно проведено 583 курса химиотерапии: 381 курс у 76 пациентов в рамках НАХТ и 202 курса у 58 пациентов в рамках АХТ. Токсичность оценивалась у всех пациентов на всех курсах лечения. В таблице 10

представлен профиль гематологической токсичности. Среди гематологической токсичности чаще всего встречалась анемия – 75% (все степени) в группе стандартного лечения и 81% (все степени) в группе НАХТ, однако анемия 3-4 степени встречалась значительно реже – 2,1% в группе стандартного лечения и 3,4% в группе НАХТ, гемотрансфузии эритроцитов не проводились ни в одной из групп. Нейтропения встречалась с меньшей частотой, чем анемия – в 52% (все степени) в группе стандартного лечения и 56,9% (все степени) в группе НАХТ. Частота нейтропении 3-4 степени в группе стандартного лечения составляла 27,1%, а в группе НАХТ 34,5%. После развития фебрильной нейтропении или стойкой нейтропении 3-4 степени, приводящей к отмене очередного цикла химиотерапии, пациентам назначалась терапия Г-КСФ, частота ее назначения составила 29,2% в группе стандартного лечения и 37,9% в группе НАХТ. Инфекционные осложнения, не связанные с развившейся нейтропенией 4 ст. наблюдались в 4,2% в группе стандартного лечения и в 6,9% в группе НАХТ. Фебрильная нейтропения наблюдалась с частотой 2,1% в группе стандартного лечения и 2,3% в группе НАХТ. Частота тромбоцитопении в группе стандартного лечения составляла 29,2% против 43,1% в группе НАХТ, частота тромбоцитопении 3-4 степени – 4,2% против 3,4%, соответственно.

Таблица 10 – *Гематологическая токсичность (согласно CTCAE v5.1)*

Вид токсичности	**Стандартное лечение (компонент АХТ) N= 48/76**		**НАХТ N= 58/76**		**p-value (для токсичности 3-4 степени)**
	Все степени	**3-4 степени**	**Все степени**	**3-4 степени**	
Анемия	36 (75%)	1 (2,1%)	47 (81%)	2 (3,4%)	0,63
Нейтропения	25 (52%)	13 (27,1%)	33 (56,9%)	20 (34,5%)	0,09
Тромбоцитопения	14 (29,2%)	2 (4,2%)	25 (43,1%)	2 (3,4%)	0,23
Фебрильная нейтропения	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	0,91
Инфекционные осложнения	2 (4,2%)	0	4 (6,9%)	0	0,12

В таблице 11 представлен профиль негематологической токсичности. Наиболее часто среди негематологической токсичности встречалась астения и диарея. Частота диареи составила 64,4% в группе стандартного лечения против 70,6% в группе НАХТ, частота астении 3-4 степени – 25% против 29,3% соответственно. Частота диареи в группе стандартного лечения составила 70,1%, в группе НАХТ – 67,2%, частота диареи 3-4 степени – 14,6% против 14,5%. Тошнота наблюдалась у 58,3% пациентов группы стандартного лечения и у 53,4% группы НАХТ, тошнота 3-4 степени встречалась с частотой 6,2% и 8,6%. Рвота встречалась у 45,8% больных группы стандартного лечения и у 51,1% пациентов группы НАХТ. Частота рвоты 3-4 степени составила 12,4% и 10,3% в группах стандартного лечения и НАХТ. Гепатотоксичность встречалась с частотой 20,8% в группе стандартного лечения против 18,9% в группе НАХТ, при этом частота гепатотоксичности 3-4 степени составила 6,2% против 5,2%. Полинейропатия наблюдалась у 50% пациентов группы стандартного лечения и у 46,5% группы НАХТ, полинейропатия 3-4 степени развивалась у 6,2% в группе стандартного лечения против 8,6% пациентов в группе НАХТ. Тромбоэмболические осложнения встречались с частотой 6,2% и 3,4% в группах стандартного лечения и НАХТ, соответственно.

Таблица 11 – *Негематологическая токсичность (согласно CTCAE v5.1)*

Вид токсичности	Стандартное лечение (компонент АХТ) N= 48/76		НАХТ N= 58/76		p-value (для токсичности 3-4 степени)
	Все степени	3-4 степени	Все степени	3-4 степени	
Астения	31 (64,6%)	12 (25%)	41 (70,6%)	17 (29,3%)	0,09
Тошнота	28 (58,3%)	3 (6,2%)	31 (53,4%)	5 (8,6%)	0,77
Диарея	34 (70,1%)	7 (14,6%)	39 (67,2%)	8 (14,5%)	0,52
Рвота	22 (45,8%)	6 (12,4%)	30 (51,7%)	6 (10,3%)	0,9
Гепатотоксичность	10 (20,8%)	3 (6,2%)	11 (18,9%)	3 (5,2%)	0,23
Полинейропатия	24 (50%)	3 (6,2%)	27 (46,5%)	5 (8,6%)	0,08
Тромбоэмболические осложнения	3 (6,2%)	3 (6,2%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	0,49

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя данные международной литературы и собственные результаты, можно заключить, что проведение неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX позволяет увеличить частоту выполнения всего запланированного объема лечения, улучшить непосредственные онкологичсекие результаты и, что наиболее важно, достоверно улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы.

Учитывая сопоставимый профиль токсичности и частоту хирургических осложнений в обеих группах исследования, неоадъювантная химиотерапия по протоколу mFOLFIRINOX является безопасным и эффективным методом лечения, рекомендуемым для применения в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Применение НАХТ по схеме mFOLFIRINOX не увеличивает частоту послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo≥3: 41,4% против 51,4%, p=0,62) и послеоперационную 30-дневную летальность (6,9% против 6,7%, p=0,73), не оказывает клинически значимого влияния на продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери. Отмечено значимое снижение частоты клинически значимой ПОПФ (типы B+C) в группе НАХТ — 18,4% против 47,4% (p<0,01), что способствовало сокращению послеоперационного койко-дня (12 против 18 дней, p<0,01), а также более высокая частота завершения запланированного объема периоперационной химиотерапии (82,7% против 56,7%, p=0,02).

2. Применение НАХТ по схеме mFOLFIRINOX позволяет значимо улучшить непосредственные хирургические и онкологические результаты: в рамках PP-анализа частота R0-резекций составила 86,2% против 70,2% в группе стандартного лечения (p=0,03); частота pN+ статуса — 32,8% против 58,1% (p<0,01); частота резекций воротной/верхней брыжеечной вены в ITT-анализе — 7,9% против 21% (p=0,02). Также отмечено значимое снижение частоты периневральной (36,2% против 68,9%, p<0,01), лимфоваскулярной (36,2% против 54%, p=0,04) и микроваскулярной (17,2% против 59,5%, p<0,01) инвазии.

3. Исследование достигло своей первичной конечной точки: однолетняя безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 78,95% против 40,79% в группе стандартного лечения (p<0,01). Двухлетняя БРВ — 18,42% против 1,32% (p<0,01). Отдаленные результаты лечения пациентов в группе НАХТ значимо превосходят таковые в группе стандартного лечения и по вторичным конечным точкам. Медиана общей выживаемости при ITT-анализе составила 32,7 мес. против 20,1 мес. (HR 0,51; 95%ДИ 0,35–0,74, p<0,01). Медиана

безрецидивной выживаемости при ITT-анализе — 18,1 мес. против 9,8 мес. (HR 0,44; 95%ДИ 0,3–0,63, p<0,01).

4. По данным многофакторного анализа, независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском рецидива, являются: pT3 стадия опухоли (ОР 1,31; p<0,01), микроваскулярная инвазия (ОР 1,91; p=0,02) и степень дифференцировки опухоли G4 (ОР 3,68; p=0,02); независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском смерти, являются: R1-резекция (HR 1,98; p<0,01), лимфоваскулярная инвазия (HR 1,56; p=0,01) и степень дифференцировки опухоли G4 (HR 10,87; p<0,01). Проведение НАХТ является независимым фактором, ассоциированным со снижением как риска рецидива (ОР 0,27; p<0,01), так и риска смерти (HR 0,28; p<0,01).

5. Профиль токсичности неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX является приемлемым и управляемым. Частота нейтропении 3-4 степени в группе НАХТ составила 34,5%, фебрильной нейтропении — 3,4%, что не превышает показатели крупных международных исследований и сопоставимо с группой стандартного лечения (27,1% и 2,1% соответственно, p>0,05). Частота негематологической токсичности 3-4 степени (диарея, тошнота, рвота, полинейропатия) не превышала 15% и не различалась между группами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с резектабельным раком поджелудочной железы (cT1-3N0-2M0) и функциональным статусом ECOG 0-1 рекомендуется проводить неоадъювантную химиотерапию по схеме mFOLFIRINOX (6 циклов) с последующей операцией и адъювантной химиотерапией (6 циклов) в качестве предпочтительной стратегии лечения перед стандартной тактикой с операцией на первом этапе.

2. Учитывая выявленное в исследовании значимое повышение частоты R0-резекций и снижение частоты pN+ статуса, периневральной, лимфоваскулярной и микроваскулярной инвазии на фоне НАХТ, при планировании объема хирургического вмешательства у данной категории больных целесообразно ориентироваться на степень достигнутого рентгенологического и биохимического ответа опухоли на предоперационное лечение как на дополнительный аргумент в пользу выполнения радикальной резекции.

3. Наличие R1-резекции, лимфоваскулярной и микроваскулярной инвазии, а также низкой степени дифференцировки опухоли (G4), установленных в настоящем исследовании в качестве независимых факторов повышенного риска рецидива и смерти, целесообразно использовать для стратификации пациентов после операции.

4. Поскольку профиль гематологической и негематологической токсичности неоадъювантного и адъювантного этапов лечения по схеме mFOLFIRINOX в настоящем исследовании оказался сопоставимым, перенос части химиотерапии на предоперационный этап не требует дополнительных, отличных от стандартных, мер контроля токсичности и может быть реализован в условиях обычной клинической практики онкологических отделений и диспансеров.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты открывают ряд направлений для дальнейших исследований. Представляется целесообразным проведение многоцентрового рандомизированного исследования с большим объемом выборки для подтверждения полученных данных о преимуществе неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в различных онкологических учреждениях РФ.

Отдельного изучения требует вопрос об оптимальной продолжительности неоадъювантного этапа лечения (4 против 6 циклов mFOLFIRINOX) и целесообразности редукции адъювантного компонента у пациентов, продемонстрировавших полный патоморфологический ответ, что позволило бы снизить кумулятивную токсичность лечения без потери онкологической эффективности. Перспективным является поиск предиктивных

биомаркеров ответа опухоли на неоадъювантную химиотерапию (динамика CA19-9, циркулирующая опухолевая ДНК, молекулярно-генетические маркеры), способных на дооперационном этапе выявлять пациентов, которым проведение НАХТ принесет наибольшую пользу, а также пациентов с высоким риском прогрессирования на фоне лечения, нуждающихся в смене тактики.

Учитывая полученные данные о снижении частоты периневральной, лимфоваскулярной и микроваскулярной инвазии на фоне НАХТ, интерес представляет углубленное морфологическое и молекулярное изучение механизмов данного эффекта, что может способствовать персонализации выбора схемы неоадъювантной терапии. Кроме того, представляется актуальным проведение фармакоэкономического анализа предложенной схемы периоперационного лечения и оценка ее влияния на качество жизни пациентов, что позволит всесторонне обосновать целесообразность ее широкого внедрения в клиническую практику.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Вервекин, И. В. Непосредственные результаты применения неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX у больных резектабельным раком поджелудочной железы / И. В. Вервекин, А. А. Захаренко // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 43-53. – DOI 10.21294/1814-4861-2025-24-4-43-53.**
2. **Вервекин, И. В. Результаты применения неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы / И. В. Вервекин, А. А. Захаренко // MD-Onco. – 2025. – Т. 5, № 4. – С. 25-35. – DOI 10.17650/2782-3202-2025-5-4-25-35.**
3. Неоадъювантная химиотерапия при резектабельном раке поджелудочной железы - новый стандарт лечения? / И. В. Вервекин, А. А. Трушин, Р. В. Курсенко, Д. А. Зайцев, А. А. Захаренко // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 80-87. – DOI 10.16931/1995-5464.2023-1-80-87.
4. Одноцентровое исследование онкологических преимуществ проведения неоадъювантной химиотерапии у больных резектабельным раком поджелудочной железы: протокол клинического исследования / И. В. Вервекин, А. А. Трушин, Р. В. Курсенко, Д. А. Зайцев, А. А. Захаренко // Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2023», Санкт-Петербург 3–8 июля 2023. – СПБ: АННМО «Вопросы онкологии». – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 41-43.
5. Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении больных резектабельным раком поджелудочной железы / И. В. Вервекин, А. А. Трушин, Р. В. Курсенко, А. А. Захаренко // Приложение к журналу вопросы онкологии. Тезисы X Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2024», Санкт-Петербург, 04–07 июля 2024. – СПБ: АННМО «Вопросы онкологии», 2024. – С. 229-230.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-ФУ – 5-фторурацил

95% ДИ – 95% доверительный интервал, в который с 95% вероятностью попадает исследуемая величина

ASA – American Society of Anesthesiologists – Американское общество анестезиологов

BRCA1/2 – breast cancer 1/2, гены, кодирующий белки BRCA1/2, участвующие в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Восточное объединенное онкологическое сообщество

G – степень злокачественности опухоли (G1-высоко- , G2-умеренно- и G3-низкодифференцированные карциномы)

GnP – гемцитабин + nab-паклитаксел

HR – Hazard Ratio – отношение рисков наступления события (смерть, рецидив, прогрессирование)

ITT – Intention-to-treatment analysis – анализ в соответствии с исходно назначенным лечением

mFFX – режим mFOLFIRINOX

p – p-value – уровень значимости

PP – Per protocol analysis – анализ в соответствии с протоколом исследования

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – классификация клинико-рентгенологического ответа опухоли на лечение

R1 – «положительный край резекции» – наличие опухолевых клеток в 1мм от края резеккции

SPSS – международная статистическая программа обработки данных

TNM – классификация злокачественных опухолей с учетом критериев T (размер опухоли), N (статус регионарных лимфоузлов) и M (отдаленных метастазов)

АХТ – адъювантная химиотерапия

БДС – большой дуоденальный сосочек

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБА – верхняя брыжеечная артерия

ВБВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДРПЖ – дистальная резекция поджелудочной железы

ИМТ – индекс массы тела, кг/м2

ЛВИ+ – наличие лимфоваскулярной инвазии по данным гистологического исследования

МВИ+ – наличие микроваскулярной инвазии по данным гистологического исследования

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАХТ – неоадъювантная химиотерапия

НЯ – нежелательное явление

ОВ – общая выживаемость

ОПА – общая печеночная артерия

ОР – отношение рисков

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПНИ+ – наличие периневральной инвазии по данным гистологического исследования

ПОПФ – послеоперационная панкреатическая фистула (тип В, тип С)

ТАП – тонкоигольная аспирационная пункция

ТПЭ – тотальная панкреатэктомия

ХТ – химиотерапия

ЧС – чревный ствол

ЧЧХД – чрескожное чреспеченочное холангиодренирование