ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЕРВЕКИН

Илья Валерьевич

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Захаренко Александр Анатольевич

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ *4*

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ *18*

1.1. Статистика. Эпидемиология рака поджелудочной железы **18**

1.2. Классификация «неметастатического» рака ПЖ. Понятие о резектабельности при раке ПЖ **18**

1.3. Хирургическое лечение рака поджелудочной железы **22**

1.3.1. Исторические аспекты хирургического лечения рака поджелудочной железы 22

1.3.2. Место и роль сосудистых резекций в хирургическом лечении рака ПЖ 24

1.3.3. Роль расширенной лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ПЖ 26

1.3.4. Роль миниинвазивных технологий 28

1.3.5. Прогностические факторы 29

1.3.6. Специфические осложнения после резекции поджелудочной железы 32

1.4. Лекарственное лечение рака поджелудочной железы **35**

1.4.1. Адъювантная химиотерапия рака поджелудочной железы 35

1.4.2. Неоадъювантная химиотерапия в лечении рака поджелудочной железы 39

1.4.2.1. Основные недостатки АХТ в контексте НАХТ 40

1.4.2.2. Обоснование необходимости НАХТ и ее ограничения 42

1.4.2.3. Исследования, изучавшие роль НАХТ в лечении рака ПЖ 43

1.4.3. Текущий стандарт лечения резектабельного рака поджелудочной железы 53

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ *55*

2.1 Дизайн исследования **55**

2.2 Конечные точки **56**

2.3 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование **57**

2.4 Критерии включения **61**

2.5 Критерии невключения **62**

2.6 Характеристика и объем предоперационного лечения и обследования больных **62**

2.7 Неоадъювантная химиотерапия **63**

2.8 Адъювантная химиотерапия **64**

2.9 Хирургическое лечение **64**

2.9.1 Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) 65

2.9.2 Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией (ДРПЖ) 66

2.9.3 Тотальная дуоденопанкреатэктомия 67

2.10 Оценка непосредственных результатов лечения больных **67**

2.10.1 Критерии оценки рентгенологического ответа опухоли на лечение и критерии лечебного патоморфоза 67

2.10.2 Оценка частоты осложнений и нежелательных явлений 68
2.10.3 Патоморфологическое исследование удаленного препарата 70
2.11 Лечение пациентов в послеоперационном периоде 71
2.12 Наблюдение за пациентами 71
2.13 Статистическая обработка данных и их интерпретация 72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 74
3.1 Непосредственные результаты 74
3.2 Общая выживаемость больных 83
3.2.1 ITT-анализ общей выживаемости 83
3.2.2 PP-анализ общей выживаемости 85
3.3 Безрецидивная выживаемость больных 86
3.3.1 ITT-анализ безрецидивной выживаемости 86
3.3.2 PP-анализ безрецидивной выживаемости 88
3.4 Факторы, влияющие на риск рецидива 89
3.5 Факторы, влияющие на риск смерти 92
3.6 Подгрупповой анализ показателей безрецидивной выживаемости 95
3.7 Подгрупповой анализ показателей общей выживаемости 97
3.8 Профиль токсичности химиотерапии 100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 111
ВЫВОДЫ 112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ 119
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ 139

ВВЕДЕНИЕ

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% [1].

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% [1]. 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 [2]. Показатели 5-летней выживаемости составляют 9-10% для пациентов всех стадий [3, 4, 5, 6, 7]. 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 [5].

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 [6]. 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 [6, 7], 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 et al. [136] и Casadei et al. [137], — 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 [139, 140], PREOPANC [141], PREOPANC-2 [142–144]), 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 [145], 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 [146] и NEONAX [148], сравнивавшие 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 Versteijne et al. [152] и Cloyd et al. [157] сообщают о значимом преимуществе неоадъювантного подхода в отношении общей выживаемости и частоты R0-резекций, то Aliseda et al. [153], Uson Junior et al. [154] и Dickerson et al. [155] 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 [158], NCCN [10] и ESMO [159] 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 безрецидиваная 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

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). 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).

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8), протокол № 219 от 21.01.2020.

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-β ≥ 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Статистика. Эпидемиология рака поджелудочной железы

Несмотря на современные достижения в ранней диагностике, стандартизации скрининга и реализации новых методов лечения рака ПЖ, будучи высокоагрессивной злокачественной опухолью, до сих пор представляет собой глобальную проблему для здравоохранения. Протоковый рак ПЖ — агрессивная злокачественная опухоль со стремительным течением болезни [6]. Заболеваемость РПЖ неуклонно растет, несмотря на успехи в диагностике и доступности медицинской помощи, так, по данным GLOBOCAN 2022, рак ПЖ находится на 12-ом месте по заболеваемости, с частотой 510992 человек и на 6-ом месте по уровню летальности, с уровнем 467409 смертей в год. При этом наблюдается отрицательная тенденция в виде роста заболеваемости в течение последних лет с 458 918 в 2018 году до 495 773 в 2020 году [7]. К сожалению, прогноз для пациентов с раком ПЖ остается негативным, несмотря на значительный прогресс в хирургическом и лекарственном лечении. Пятилетняя выживаемость на момент постановки диагноза составляет 10% в США, 80–85% пациентов имеют либо неоперабельную, либо метастатическую опухоль на момент диагностики [8]. Даже для небольшой подгруппы пациентов, у которых диагностирована резектабельная опухоль, прогноз все равно остается неблагоприятным: только 20% пациентов переживают 5-летний рубеж после операции.

1.2. Классификация «неметастатического» рака ПЖ. Понятие о резектабельности при раке ПЖ

В лечении рака поджелудочной железы, достижение онкологических преимуществ за счет резекции опухоли возможно только при отсутствии отдаленных метастазов. На момент постановки диагноза метастатическое поражение обнаруживается у 50–55%, из оставшихся 45–50% пациентов с «неметастатическим» раком ПЖ только 10–15% имеют действительно

резектабельную опухоль [2]. Традиционно, оценка резектабельности при раке ПЖ основывается на оценке взаимосвязи опухоли с основными сосудами данной области (воротная вена и ее конфлюенс, верхняя брыжеечная вена, чревный ствол, общая печеночная артерия, верхняя брыжеечная артерия). Со времен появления понятия погранично-резектабельный рак в 2006 году [9] было предложено несколько систем классификации и дефиниций понятия «резектабельный рак ПЖ», однако, единственной общепринятой на текущий момент является классификация NCCN, классифицирующая заболевание как резектабельное, погранично-резектабельное или местно-распространенное (Таблица 1) [10].

Таблица 1 – *Критерии резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (NCCN)*

Критерий	**Артерия**	**Вена**
Резектабельный РПЖ	Отсутствие контакта между опухолью и ЧС, ВБА, ОПА	Отсутствие контакта между опухолью и ВВ, ВБВ или контакт между опухолью и ВВ/ВБВ на протяжении ≤ 180° от окружности, без нарушения контура сосуда
Погранично-резектабельный	**Головка ПЖ/ крючковидный отросток ПЖ:** Контакт с ОПА, без распространения на ЧС или бифуркацию печеночной артерии, позволяющий выполнить полноценную резекцию и реконструкцию. Контакт с ВБА ≤ 180° от окружности. Или контакт с артериями при наличии вариантной анатомии. **Тело/хвост ПЖ:** Контакт с ЧС ≤ 180° от окружности.	Контакт опухоли с ВВ/ВБВ на протяжении >180° от окружности, контакт на протяжении ≤ 180° от окружности с неровностью контура сосуда или тромбозом, но с подходящим сосудом проксимальнее и дистальнее места поражения, позволяющим безопасно и полностью удалить опухоль и восстановить вену. Плотный контакт опухоли с нижней полой веной (НПВ).
Местно-распространенный	**Головка ПЖ/ крючковидный отросток ПЖ:** Контакт с ЧС или ВБА>180° от окружности. **Тело/хвост ПЖ:** Контакт с ЧС или ВБА>180° от окружности. Контакт с аортой.	Наличие инвазии или тромбоза ВВ/ВБВ без возможности реконструкции.

Примечание – ЧС – чревный ствол; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ОПА – общая печеночная артерия; ВВ – воротная вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ПЖ – поджелудочная железа.

Важно отметить, что определение резектабельности (а вместе с ней и тактики лечения) проводится на момент диагностики, категориальная принадлежность пациента к одной из групп сохраняется, даже если на фоне противоопухолевого лечения взаимоотношения опухоли и сосудов будут отличны от тех, которые были на момент лечения [10].

В последнее время, концепция определения резектабельности опухоли вышла за рамки простой интерпретации анатомических взаимоотношений опухоли и сосудов. Определяется тенденция к включению в классификацию как биологических факторов, ассоциированных с агрессивностью опухоли (CA 19-9), так и функционального статуса пациента, что было реализовано в так называемой парадигме ABC [11,12]:

- ***A (Анатомия):*** местная распространенность опухоли относительно сосудов.
- ***B (Биология):*** уровень онкомаркера CA 19-9, рентгенологический ответ опухоли на противоопухолевое лечение.
- ***C (Состояние пациента):*** общее состояние пациента (включая функциональный статус и сопутствующие заболевания).

С биологической точки зрения, онкомаркер CA 19–9 остается основным прогностическим маркером рака ПЖ, значения которого более 336 Ед/мл (при отсутствии холестаза или желтухи) обычно связаны с повышенным риском распространённого процесса [13]. Тем не менее, около 10% населения являются «несекреторами» и не могут продуцировать CA 19–9 [14]. В этих случаях могут быть рассмотрены альтернативные маркеры, такие как РЭА, DUPAN-2 или CA125, хотя ни один из них не является полностью валидированным для рака ПЖ [15, 16]. Ожидается, что достижения в области жидкостной биопсии и геномного профилирования вскоре внесут весомый вклад в трактовку компонента «B» понятия резектабельности [17, 18].

Компонент «C» отражает прогностическую значимость клинического состояния пациента не только с точки зрения его переносимости лечения, но и

эффекта от терапии. Клиническое улучшение после системной лекарственной терапии (уменьшение болевого синдрома, увеличение веса, улучшение функционального статуса) ассоциируется с более благоприятным прогнозом, в то время как клиническое ухудшение состояния, несмотря на проводимую противоопухолевую терапию, предвещает негативные результаты лечения [19].

Стоит отметить, что несмотря на наличие научных доказательств, относительно влияния компонентов «B» и «C» на прогноз пациентов с РПЖ, единственным стандартизированным и валидизированным методом оценки резектабельности опухоли перед планированием лечения является оценка анатомического взаимоотношения опухоли и сосудов (компонент «A»).

Для выполнения адекватного стадирования и оценки резектабельности принципиально важным является выполнение качественной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), с этой целью был разработан специальный протокол для исследования опухолей ПЖ (Таблица 2) [20].

Таблица 2 *– Протокол мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для оценки злокачественной опухоли ПЖ*

Параметр	Характеристика
Тип сканирования	Спиральное (предпочтительно сканер с 64-мя рядами детекторов или более)
Толщина среза	Максимально тонкое (<3 мм). Предпочтительно субмиллиметровое (0,5–1 мм), если доступно
Интервал	Такой же, как толщина среза (без зазора)
Пероральное контрастирование	Нейтральное контрастное вещество (рентген-контрастное вещество для приема внутрь может исказить трехмерные и проекционные изображения максимальной интенсивности)
Внутривенное контрастное вещество	Йодсодержащие контрастные вещества (предпочтительно высокой концентрации [>300 мг I/л]) со скоростью введения 3–5 мл/сек.
Реконструкция изображения	Аксиальные изображения и многоплоскостные реформаты (во фронтальной и, в соответствии с предпочтениями учреждения, в сагиттальной плоскости) с интервалом реконструкции 2–3 мм. Объемное изображение среза (MIP) или 3D-объемное толстое срез для оценки сосудов (артерий и вен)
Время получения изображения	Панкреатическая паренхиматозная фаза – через 40–50 с и портальная фаза через 65–70 с после начала введения контрастного вещества

1.3. Хирургическое лечение рака поджелудочной железы

1.3.1. Исторические аспекты хирургического лечения рака поджелудочной железы

Первая успешная резекция опухоли большого дуоденального сосочка выполнена ***W. Halsted*** в 1898 году [21]. Им была выполнена резекция нисходящей части двенадцатиперстной кишки (ДПК) с формированием анастомоза конец в конец между верхней и нижней горизонтальной частями ДПК, желчный и панкреатический протоки были реимплантированы в анастомоз.

Первая успешная изолированная резекция головки ПЖ была выполнена ***W. Kausch*** в 1909 году, а описана в 1912 году [22]. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) была впервые предложена и стандартизирована ***A. Whipple*** в 1935 году, результаты лечения 3-х пациентов были представлены им на конгрессе американской хирургической ассоциации [23]. К концу своей хирургической карьеры в 1963 году ***A. Whipple*** выполнил 37 таких операций [24]. В период с 1935 и вплоть до 1970-х годов, ПДР выполнялась лишь изредка из-за высокой госпитальной летальности, составлявшей 25% [25]. Хирургическое лечение рака ПЖ было связано с очень высокими показателями частоты осложнений и высокой смертностью из-за недостаточно развитой анестезиолого-реаниматологической службы, послеоперационного ухода и отсутствия рентгенологических методов диагностики и миниинвазивного лечения осложнений. Кроме того, отсутствие эффективных лекарственных методов лечения (химиотерапии) ухудшало прогноз пациентов, нивелируя положительный эффект хирургического лечения. Это было отмечено ***Crile Jr***. в статье *«The Advantages of Bypass Operations over Radical Pancreatoduodenectomy in the Treatment of Pancreatic Carcinoma»*, которая отражала негативистский подход к радикальным операциям при раке поджелудочной железы и периампулярной области в 1970-х–1980-х годах, пропагандируя симптоматические операции по причине их большей безопасности для пациента [26]. С постепенным развитием хирургической техники, анестезиологического обеспечения, интервенционных технологий – показатель периоперационной

смертности резко снизился с 30% в 1970-х годах до 1% в 2000-х годах [27]. В крупном американском национальном проспективном исследовании сообщалось о внутрибольничной смертности, составившей 5,9%, и о ее значительном снижении с 7,8% до 4,6% с 1998 по 2003 год [28]. Аналогично низкие показатели смертности, менее 2%, были зарегистрированы в других центрах, имеющих опыт проведения радикальных операций при раке ПЖ [29, 30, 31].

Несмотря на тенденцию снижения частоты периоперационной смертности частота осложнений и по сей день остаётся достаточно высокой. В 2006 году группа из Университета Джонса Хопкинса сообщила о частоте осложнений равной 38% среди 1423 пациентов, перенесших ПДР по поводу рака поджелудочной железы [27]. Анализ национальной базы данных (1998–2006 гг.) продемонстрировал, что 22,7% пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы в США, столкнулись с осложнениями, авторы пришли к заключению, что, несмотря на снижение послеоперационной летальности, частота осложнений остается высокой и в значительной степени неизменной [32].

Впервые взаимосвязь между объемом хирургических операций и частотой осложнений и смертности была оценена в исследовании ***Luft*** в 1979 году. Авторы обнаружили, что частота осложнений и летальность в каждой конкретной клинике обратно коррелируют с ежегодным объемом резекций в данной клинике [33]. По данным статьи ***Birkmeyer*** опубликованной в 2002 году [34], показатели летальности при радикальных операциях по поводу рака ПЖ составляли: 16,3% в учреждениях с низким объемом операций (<1 резекция в год) и 3,8% в учреждениях с высоким объемом операций (>16 резекций в год) в США. Несмотря на то, что пороговое значение в 16 резекций в год является довольно низким, уровень смертности в 3,8% кажется приемлемым и репрезентативным. Положительная взаимосвязь между количеством операций в клинике и показателем летальности определяется не только объемом операций в учреждении, но еще и опытом конкретного хирурга – было продемонстрировано, что наименьшие показатели летальности достижимы в центрах с опытом каждого конкретного хирурга более 16 операций в год [35]. В статье **Lidsky** (2017 г.) проведен анализ 7086 пациентов с

раком поджелудочной железы, перенесших радикальную операцию по поводу РПЖ в США, по результатам анализа был выявлен значительно более низкий уровень 30-дневной летальности в крупных центрах, специализированных на хирургическом лечении рака ПЖ с объемом 16 и более радикальных резекций ПЖ в год, по сравнению с локальными центрами, неспециализированных на хирургическом лечении рака ПЖ, с объемом менее 3 резекций в год (30-дневная летальность составляла 2,0% против 6,3%; $p<0,01$) [36]. Положительное эффект количества операций в учреждении проявляется еще и в большей частоте R0-резекций, больших показателях ОВ и БРВ, несмотря на больший удельный вес пациентов с погранично-резектабельными и местно-распространенными опухолями в этих центрах, что подчеркивает благоприятное влияние «эффекта централизации» на результаты хирургического лечения рака ПЖ.

1.3.2. Место и роль сосудистых резекций в хирургическом лечении рака ПЖ

В 1951 году ***Moore*** сообщил о первой резекции верхней брыжеечной вены (ВБВ) при выполнении ПДР [37]. Два десятилетия спустя ***Fortner*** предложил концепт *«Regional resection of cancer of the pancreas»* – резекция ПЖ единым блоком с резекцией ВВ/ВБВ, который был представлен как технически осуществимая и безопасная процедура [38]. С развитием методов диагностики, анестезиологического обеспечения и хирургических навыков резекции ВВ и ВБВ во время операций на поджелудочной железе стали выполняться все чаще и чаще. В последние десятилетия резекция и реконструкция ВВ, ВБВ, и их конфлюенса была усовершенствована и стандартизирована, до такой степени, что в настоящее время это рутинно выполняемая процедура с низкой частотой осложнений и летальностью, достижимой в специализированных учреждениях [39, 40, 41, 42, 43]. Однако, результаты венозных резекций, опубликованные в литературе, остаются противоречивыми. Некоторые исследования демонстрируют значительное увеличение частоты осложнений и летальности при низких показателях выживаемости при резекции ВВ, ВБВ [44, 45, 46, 47]. В то время как в других исследованиях демонстрируется частота осложнений и летальность сопоставимая

с таковой при хирургическом лечении рака ПЖ без резекции вен [40, 48]. Систематический обзор и метаанализ 2019 года, охватывающий 41 исследование, продемонстрировал, что венозная резекция ассоциирована с большей продолжительностью операции, бóльшим объемом интраоперационной кровопотери и приемлемым показателем частоты осложнений и летальности. Так, 30-дневная летальность была несколько выше в группе пациентов, перенесших резекцию вен по сравнению с группой без резекции вен – 3,84% против 3,17%, (p=0,03). Как правило, пациенты, которым выполнялась резекция вен имели больший размер опухоли, у них реже выполнялись R0-резекции – 60,5% против 68,7%, (p<0,01). Показатели 3- и 5-летней ОВ были ниже у пациентов, перенесших резекцию вен: 3-летняя ОВ – 24,5% против 29,4%, (p<0,02); 5-летняя ОВ – 12,7% против 15,4%, (p<0,01) [40].

Исторически, резекция артерий считалась противопоказанием из-за связанной с ней увеличения частоты послеоперационных осложнений и смертности, и на данный момент, она и по-прежнему применяется только при наличии определенных показаний у отобранной категории пациентов [43, 49]. В ретроспективных исследованиях частота осложнений составляет от 16,7% до 100%, в то время как показатели летальности варьируется от 0% до 45,5% [50]. Общая выживаемость через 1, 3 и 5 лет после резекции артерий составляет 49,1%, 8,3% и 0% соответственно. Тем не менее, радикальная резекция рака ПЖ, в сочетании с резекцией артерий предлагает более благоприятный прогноз для пациента, чем лекарственное лечение, и поэтому в последние годы рассматривается у молодых пациентов с хорошим функциональным статусом.

Интраоперационно, для оценки распространенности инвазии артериальных сосудов и оценки технической возможности для выполнения радикальной резекции и реконструкции используется подход *«Artery-first»* [51]. Суть заключается в первоочередном доступе к сосуду и ревизии места предполагаемой инвазии, до пересечения ПЖ, желчного протока или желудка (в отличии от традиционного подхода, при котором доступ к артериям осуществляется в конце резекционного этапа). В основном данный термин используется по отношению к верхней

брыжеечной артерии (ВБА), в зависимости от предполагаемой высоты и протяженности инвазии существует несколько вариантов для реализации данного подхода (передний, латеральный, трансмезоколический и др.). Хотя, в первую очередь подход «*Artery-first*» применим к ВБА, определяется тенденция к аналогичеому подходу в отношении чревного ствола и общей/собственной печеночной артерии [52]. При раке тела/хвоста ПЖ с инвазией чревного ствола или общей печеночной артерии возможно выполнение дистальной резекции ПЖ с резекцией чревного ствола – так называемая модифицированная операция *Appleby* или *DP-CAR (distal pancreatectomy with coeliac axis resection).* Выполнение данной операции возможно у пациентов имеющих стандартную анатомию артерий чревного ствола Michaels 1, развитую панкреатодуоденальную аркаду при отсутствии прогрессирования после НАХТ [53]. Показатели 90-дневной летальности, сообщаемые в литературе, варьируются от 3,5% (в опытных центрах) до 18% (в учреждениях с небольшим объемом операций), что только подчеркивает необходимость централизации и тщательном отборе пациентов для подобных вмешательств [54]. В последние годы были разработаны различные методики для замещения пораженного опухолью сегмента печеночной или берхнебрыжеечной артерии. Помимо резекций коротких сегментов с последующим прямым анастомозом или реконструкцией с использованием венозного или синтетического протеза, возможно использование селезёночной артерии для восстановления кровоснабжения печени или кишки [51].

1.3.3. Роль расширенной лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ПЖ

Панкреатодуоденальная резекция. Метастатическое поражение лимфоузлов является негативным прогностическим фактором, снижающим ОВ и увеличивающим риск рецидива после хирургического лечения рака головки ПЖ. Впервые выполнение расширенной лимфаденэктомии было предложено ***Fortner*** в 1973 [55]. С тех пор вопрос расширенной лимфодиссекции при раке ПЖ продолжает быть дискутабельным и по сей день. В первых ретроспективных

исследованиях, сообщалось об увеличении ОВ за счет ее применения [56, 57]. Однако, последующие многочисленные РКИ и метаанализы не выявили преимуществ в выживаемости пациентов при выполнении им расширенной лимфаденэктомии [58 – 68]. Кроме отсутствия увеличения показателей выживаемости, выполнение расширенной лимфодиссекции способствовало увеличению продолжительности операции, частоты осложнений, объема интраоперационной кровопотери и потребности в гемотрансфузии. Кроме того, увеличивалась частота послеоперационной панкреатической и желчной фистулы, гастростаза, лимфореи и диареи. Согласно консенсусу ***ISGPS 2014***, при хирургическом лечении рака головки ПЖ рекомендовано выполнение стандартной лимфаденэктомии – удаления лимфоузлов станций №. 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a и 17b, удаление лимфоузлов иных групп не рекомендовано по причине отсутствия положительного влияния на выживаемость при увеличении частоты осложнений [69].

Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией. Поскольку рак тела и хвоста поджелудочной железы встречается значительно реже чем рак головки ПЖ, большого количества исследований, оценивающих эффективность расширенной лимфодиссекции при данной локализации нет. На текущий момент времени не опубликовано ни одного РКИ, оценивающего эффективность расширенной лимфодиссекции при раке тела/хвоста ПЖ. В 1997 году ***Nakao*** сообщил о результатах лечения 30 пациентов, перенесших дистальную резекцию по поводу рака поджелудочной железы, и сообщили о наиболее частом поражении лимфатических узлов, окружающих селезеночную артерию, чревный ствол и аорту [70]. Согласно консенсусу ***ISGPS 2014*** года, рекомендуется удаление лимфатических узлов вдоль селезеночной артерии, в воротах селезенки и вдоль нижнего края поджелудочной железы, а также узлов вокруг чревного ствола при опухолях тела поджелудочной железы [69]. Позднее, в серии ретроспективных исследований также не было продемонстрировано положительного эффекта расширенной лимфодиссекции при раке тела и хвоста ПЖ [71 –73].

1.3.4. Роль миниинвазивных технологий

Минимально инвазивный подход активно применяется в хирургическом лечении различных злокачественных опухолей абдоминальной локализации, демонстрируя преимущества перед стандартным подходом (в виде улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения) [74].

Панкреатодуоденальная резекция. На данный момент опубликованы результаты 4-х РКИ, посвященных сравнению открытого и лапароскопического доступа при ПДР. Согласно результатам исследований, между сравниваемыми группами отсутствовали различия по частоте осложнений (ПОПФ, гастростаз, кровотечения), продолжительности послеоперационного койко-дня. Онкологические результаты также не различались между группами (частота R0-резекций, количество удаленных лимфоузлов, показатели выживаемости) [75 – 78]. По данным исследования ***LEOPARD-2*** лапароскопический подход способствует увеличению продолжительности операции и послеоперационной летальности, что явилось причиной досрочного завершения исследования [78]. Многочисленные метаанализы сообщают о сопоставимых показателях частоты осложнений, летальности, об отсутствии различий в онкологических результатах, при одновременном увеличении времени операции и связанных с этим затратах на лечение [79 – 81].

Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией. В ретроспективных исследованиях сообщалось о сопоставимой частоте осложнений и 90-дневной летальности в группах минимально инвазивной и открытой дистальной панкреатоспленэктомии [82 – 87]. В двух РКИ – ***LEOPARD*** и ***LAPOP*** [88, 89] продемонстрировано снижение объема интраоперационной кровопотери и сокращении продолжительности госпитализации в группах минимально инвазивной хирургии по сравнению с открытой. В исследовании ***LEOPARD*** сообщалось о меньшей частоте развития гастростаза и лучшем интегральным

показателем качества жизни в группе минимально инвазивной хирургии. В исследовании ***LAPOP*** не обнаружено различий в частоте и структуре послеоперационных осложнений. В метаанализе, включившем эти и другие РКИ, в группе минимально инвазивной хирургии наблюдались более короткие сроки пребывания в стационаре, меньшая кровопотеря и более низкая частота развития гастростаза [90].

1.3.5. Прогностические факторы

Несмотря на достигнутые успехи в хирургическом и лекарственном лечении рака ПЖ, ранний рецидив рака остается актуальной проблемой – у 40 – 50% пациентов рецидив диагностируется в течение первых 12 месяцев после операции, что ассоциировано с плохим прогнозом [91 – 93]. Предположительно, рентгенологически не выявляемые «микрометастазы», уже присутствуют на момент операции, а недостаточный системный контроль опухоли являются причиной раннего рецидива заболевания. В этом контексте прогностические факторы выступают в качестве суррогатных маркеров, отражающих сложную биологию опухоли и риски раннего рецидива заболевания, позволяющие более точно отбирать кандидатов на хирургическое лечение [94]. Существует широкий спектр различных потенциальных прогностических факторов: характеристика края резекции (R1/R0), статус T, N, размер опухоли, степень дифференцировки, уровень CA 19-9, наличие микроваскулярной, периневральной и лимфоваскулярной инвазии и др. Важно отметить, что понимания роли и оценка различных прогностических факторов раннего рецидива имеет первостепенное значение для разработки персонализированного лечения пациента, включая отбор пациентов, которым необходима НАХТ. До сих пор не существует исследований, которые бы обобщали противоречивые данные относительно роли прогностических факторов и валидизировали бы их применение.

CA 19-9. Впервые прогностическая роль онкомаркера CA 19-9 была продемонстрирована в исследовании ***Berardi*** (2013 г.) [95]. В рамках однофакторного и многофакторного анализа онкомаркер CA 19-9 являлся

негативным прогностическим фактором – мОВ при СА 19-9 ≤ 37 Ед/мл составила 18,5 мес. против 9,2 мес. при СА 19-9> 37 Ед/мл, (p<0,01). В систематическом обзоре и метаанализе ***Leonhardt*** (2024 г.) [96] продемонстрировано негативное влияние СА 19-9 на показатель БРВ. Повышение уровня СА 19-9 было ассоциировано с увеличением риска рецидива как в срок до 6 мес. после операции – ОР 2,63 (95%ДИ 1,77–3,9), так и в срок до 12 мес. после операции – ОР 2,32 (95%ДИ 1,63–3,3). Учитывая корреляцию между значениями СА 19-9 и опухолевой нагрузкой, серийные измерения уровней СА 19-9 могут быть использованы для оценки эффективности НАХТ. Исследование ***Boone*** (2014 г.) [97] показало, что среди пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы снижение СА 19-9 более чем на 50% было ассоциировано с большей вероятностью выполнения R0-резекции – ОР 4,2, (p=0,05), в то время как, ни одному из пациентов с возросшим на фоне лечения уровнем СА 19-9 не была выполнена R0-резекция. Актуальным является оценка СА 19-9 и в контексте прогнозирования резектабельности рака ПЖ. Исследование ***Hartwig*** (2013 г.) [98] демонстрирует негативное влияние повышения уровня СА 19-9 на вероятность радикальной резекции как таковой: СА 19-9 = 5–37 ЕД/мл – 79,7%; 37–100 ЕД/мл – 83,3%; 100–250 ЕД/мл – 82,2%; 250–500 ЕД/мл – 72,1%; 500–1000 ЕД/мл – 67,4%; 1000–2000 ЕД/мл – 61,1%; 2000–4000 ЕД/мл – 45,7%; и ≥4000 ЕД/мл – 38,3% (p=0,01). Хотя повышенный уровень СА 19-9 и является суррогатным маркером большей распространенности опухоли, точные пороговые значения этого маркера до сих пор не описаны и его применение не стандартизировано [99 – 101]. Международная ассоциация панкреатологии рекомендует трактовать случаи рака ПЖ с уровнем СА 19-9 более 500 Ед/мл как погранично-резектабельные опухоли [102].

pN-статус. В исследовании под руководством ***Fukuda*** (2017 г.) [103] была продемонстрирована негативная прогностическая роль положительного статуса pN. По данным исследования мОВ была выше у пациентов с 3 пораженными лимфоузлами (pN1) – 37,5 мес. по сравнению с пациентами с 4 и более пораженными лимфоузлами (pN2) – 23,7 мес., (p<0,01). Многофакторный анализ продемонстрировал, что количество пораженных опухолью лимфоузлов является

независимым фактором, связанным с ОВ – HR 1,92 (p<0,01). В исследовании ***Robinson*** (2012 г.) [104] сообщается о 5-летней ОВ с N0-стадией 55,6%, против 12,9% у пациентов с N1-стадией (p<0,01).

Периневральная, лимфоваскулярная, микроваскулярная инвазия. Ретроспективный анализ результатов лечения 2640 пациентов, проведенный ***Epstein*** (2017 г.) [105] демонстрирует негативное влияние лимфоваскулярной инвазии на продолжительность жизни пациентов после резекции ПЖ по поводу рака. В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, включающей традиционные факторы риска, лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ) была независимым предиктором летального исхода – ОР 1,14, (p= 0,017). При анализе выживаемости по Каплану-Мейеру у пациентов с N0 без ЛВИ наблюдалась значительно большая ОВ по сравнению с пациентами с N0 и ЛВИ (31 мес. против 24 мес., p=0,02). Аналогично, у пациентов с N1 без ЛВИ выживаемость была выше, чем у пациентов с N1 и ЛВИ (18,6 мес. против 16,5 мес., p=<0,01). Под руководством ***Schouten*** (2025 г.) в Нидерландах было проведено национальное когортное исследование, в которое в общей сложности были включены 1630 пациентов [106]. ПНИ была ассоциирована с худшей ОВ как у пациентов с R0 (HR 1,49; 95%ДИ 1,18–1,88; p<0,01), так и у пациентов с R1 (HR 1,39; 95%ДИ 1,06–1,83; p=0,02), а также у пациентов с pN0 (HR 1,75; 95%ДИ 1,27–2,41; p<0,01) и пациентов с pN1-N2 (HR 1,35; 95%ДИ 1,10–1,67; p<0,01). У 315 пациентов с R0N0 многофакторный анализ продемонстрировал, что ПНИ является наиболее сильным предиктором летального исхода (HR 2,24; 95%ДИ 1,52–3,30; P<0,01).

В ретроспективное исследовании ***Yamada*** (2018 г.) [107] было включено 352 пациента, которым была выполнена радикальная резекция рака ПЖ. Частота встречаемости МВИ составила 64,5%. Наличие МВИ было ассоциировано с меньшей мОВ – 21 мес. против 58 мес. (p<0,01). Многофакторный анализ продемонстрировал, что независимыми негативными прогностическими факторами являются: отсутствие АХТ (ОР 2,37; p<0,01) метастазы в лимфатические узлы (ОР 2,95; p=0,01), значение СА 19-9 300 Ед/мл или выше (ОР 1,70; p=0,02) и МВИ (ОР 1,84; p=0,01). В метаанализ ***Huangbao*** (2021 г.) [108] было

включено 17 исследований. Частота МВИ составила 49%. Многофакторный анализ продемонстрировал негативный влияние МВИ как на риск рецидива (ОР 1,78; 95%ДИ 1,53–2,08; p<0,01), так и на риск смерти (HR 1,49; 95%ДИ 1,27–1,74; p<0,01).

R1-резекция. В исследование ***Leonhardt*** (2024 г.) было включено 357 пациентов, перенесших радикальную резекцию по поводу рака ПЖ [109]. Резекция R0 была выполнена у 272 пациентов (76,2%), R1 — у 85 пациентов (23,8%). Медиана общей выживаемости после R0-резекции составила 41,0 мес. против 20,6 мес. после R1-резекции (p=0,01), мОВ в подгруппе пациентов, получивших АХТ составила 44,8 мес. при R0-резекции против 20,1 мес. при R1-резекции (p<0,01). Медиана БРВ в группе R0-резекции составила 17,5 мес. против 9,4 мес. в группе R1-резекции (p<0,01). R1-резеция являлась независимым негативным прогностическим фактором как летального исхода (HR 1,56; 95%ДИ 1,07–2,26; p<0,01) так и рецидива (ОР 1,52; 95%ДИ 1,14–2,0; p<0,01). В мета-анализе ***Demir*** (2018 г.) [110] также было продемонстрировано негативное влияние R1-резекции на риск смерти (HR 1,45; 95%ДИ 1,37–1,52; p<0,01) и риск рецидива (ОР 1,44; 95%ДИ 1,30–1,59; p<0,01) рака ПЖ после радикальной резекции.

1.3.6. Специфические осложнения после резекции поджелудочной железы

Хирургическому лечению опухолей ПЖ присущи определенные специфическое осложнения, которые классифицированы ***International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)*** (таблица 3), к этим осложнениям относят: ПОПФ (послеоперационная панкреатическая фистула), кровотечение после резекции поджелудочной железы, гастростаз, послеорперационный панкератит, лимфорея. Определения осложнений и градация по степеням тяжести отображены в таблице.

Таблица 3 – *Специфические осложения хирургиии поджелудочной железы, в соотвсетвии с классификацией International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)*

Осложнение	Определение	Степени тяжести		
POPF = ПОПФ (послеоперационная панкреатическая фистула) [111]	Любой измеримый объем дренажной жидкости на 3-й послеоперационный день или позже, с уровнем амилазы, превышающим в три раза верхнюю границу нормы в крови, при условии, что это клинически значимо. Повышенный уровень амилазы в дренажной жидкости без влияния на клинический исход пациента не является ПОПФ.	***Биохимическая утечка:*** повышенный уровень амилазы в дренажной жидкости без клинических последствий (ранее класс А ПОПВ). Стояние дренажа до 3 нед после операции.	***ПОПФ В:*** ПОПФ, требующая отклонения от стандартного клинического течения и специфических терапевтических вмешательств, без повторной операции (антибиотикотерапия, интервенционные и эндоскопические вмешательства). Стояние дренажа более 3 нед.	***ПОПФ С:*** ПОПФ, приводящая к органной недостаточности или клинической нестабильности, требующей повторной операции. Либо смерть при наличии любого другого класса ПОПФ
PPH = кровотечение после резекции ПЖ [112]	Послеоперационное кровотечение, возникающее после резекции ПЖ: раннее (в течение 24 часов) или позднее (после 24 часов). Внутрипросевтное/ внепросветное.	***Степень А:*** Незначительное кровотечение, возникающее на ранней стадии. Без изменения состояния пациента. Выполняются диагностические мероприятия, без специфического лечения.	***Степень В:*** Раннее или поздее кровотечение различной степени тяжести. Сопровождается изменением состояния пациента. Требует специфического лечения (гемотрансфузия, перевод в ОРИТ, инвазивные вмешательства).	***Степень С:*** Сильное кровотечение, возникшее на поздней стадии, Состояние пациента тяжелое. Необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Органная дисфункция. Длительная госпитализация в ОРИТ.
Гастростаз [113]	Невозможность вернуться к стандартному питанию в течение первых 7 дней после операции, в том числе длительная назогастральная интубация.	***Степень А:*** Назогастральный зонд сохраняется в течение 4–7 дней или повторно установлен после 3-го послеоперационного дня. Пациент не может принимать твердую пищу перорально к 7-му послеоперационному дню. Могут возникнуть рвота и вздутие живота.	***Степень В:*** Назогастральный зонд сохраняется в течение 8–14 дней или повторно устанавливается после 7-го послеоперационного дня. Пациент не может принимать твердую пищу перорально к 14-му послеоперационному дню, возникает рвота и вздутие живота, и требуется применение прокинетических препаратов.	***Степень С:*** Назогастральный зонд установлен более 14 дней или повторно установлен после 14-го послеоперационного дня. Невозможность приема твердой пищи через рот к 21-му послеоперационному дню. Возникает рвота и вздутие живота, требуется применение прокинетиков.

Продолжение таблицы 3

Осложнение	Определение	Степени тяжести		
Послерезекционный острый панкреатит [114]	Острое воспаление остатка ПЖ, возникающее в течение первых трех послеоперационных суток после резекции ПЖ. 1. Стойкая послеоперационной гиперферментемии сыворотки крови, превышающей верхний предел нормы, в течение как минимум первых 48 часов после операции. 2. Клиническая значимость. 3. Типичная рентгенологическая картина.	***Послеоперационная гиперферментемия:*** Изолированная послеоперационная гиперферментемия без клинических проявлений. Не вызывает никаких отклонений от нормального послеоперационного течения, и не требует рентгенологической диагностики и специфического лечения.	***Степень В*** Клинически значимый панкреатит. Характеризуется: 1. Устойчивым повышением уровня сывороточной амилазы в течение как минимум первых 48 часов после операции; 2. Клиническое ухудшение состояния; 3.Рентгенологические данные, соответствующие острому панкреатиту. Степень В послеоперационного острого панкреатита включает случаи с местными или системными осложнениями средней степени тяжести, которые могут возникать с послеоперационной панкреатической фистулой или без нее. Это требует модификации стандартного послеоперационного лечения, включая целенаправленную фармакологическую терапию (например, антибиотики, нутритивную поддержку), эндоскопические процедуры или интервенционные радиологические вмешательства, специально направленные на лечение панкреатита и его последствий.	***Степень С*** Переход от степени В к степени С при ППАП определяется наличием одного или нескольких из следующих признаков: 1. Стойкая органная недостаточность, продолжающаяся не менее 48 часов; 2. Панкреонекроз, абсцессы брюшной полости, полная несостоятельность анастомоза ПЖ; 3. Необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) для лечения потенциально опасных для жизни состояний, вторичных по отношению панкератиту; 4. Повторная операция для устранения осложнений, возникших в результате панкреатита.

Продолжение таблицы 3

Осложнение	Определение	Степени тяжести		
Лимфорея [115]	Выделение жидкости молочного цвета из дренажа, места установки дренажа или раны на 3-й послеоперационный день или позже, с содержанием триглицеридов ≥ 110 мг/дл (≥ 1,2 ммоль/л)	***Степень А:*** Никаких специфических вмешательств, кроме изменения рациона питания, не требуется.	***Степень В:*** Требуются терапевтические меры, такие как продление пребывания в больнице, назоэнтеральное питание с ограничением липидов, полное парентеральное питание, введение октреотида, установка новых дренажей.	***Степень С:*** Требуется инвазивное лечение в стационаре, госпитализация в отделение интенсивной терапии или смерть в исходе заболевания.

1.4. Лекарственное лечение рака поджелудочной железы

1.4.1. Адъювантная химиотерапия рака поджелудочной железы

До 1990-х годов АХТ после резекции рака ПЖ рутинно не применялась в целом. Увеличение показателей выживаемости при раке ПЖ в течение последних лет стало возможным благодаря огромному прогрессу в лекарственном лечении рака ПЖ. На основании результатов многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, в основном инициированных Европейской исследовательской группой по раку поджелудочной железы (ESPAC), адъювантная химиотерапия стала золотым стандартом лечения после радикальной резекции ПЖ по поводу рака. Несмотря на то, что резекция опухоли является единственным радикальным методом лечения, только лишь хирургическое вмешательство не обеспечивает длительной выживаемости пациентов, средняя продолжительность жизни после резекции составляет около 8–10 мес., с ранним рецидивом в течение первых 6 мес. у большинства пациентов [4, 92]. В таблице 4 в хронологическом порядке представлены наиболее актуальные исследования, посвящённые АХТ при раке ПЖ.

Первое рандомизированное клиническое исследование **GITSG** [116, 117] было проведено в 1974 – 1982гг. В исследование включались пациенты, которым

была ранее была проведена радикальна резекция по поводу рака ПЖ. Объем выборки составил 43 пациента, которые были рандомизированы на 2 группы: группу ЛТ 40 Гр + ХТ 5-ФУ с последующей поддерживающей терапией 5-ФУ в течение 2-х лет и группу динамического наблюдения. Исследование было преждевременно прекращено по причине медленного набора пациентов. Медиана ОВ значительно различалась между двумя группами, при этом более высокие цифры мОВ наблюдались в группе адъювантной ХЛТ – 21,0 мес. против 10,9 мес. (p=0,03). Группой норвежских авторов во главе с **Bakkevold** в 1984 – 1987гг., было организовано многоцентровое исследование [118], в которое был включен 61 пациент, после радикальной резекции ПЖ по поводу рака ПЖ или рака БДС. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группу ХТ по схеме 5-ФУ + Доксорубицин + Митомицин С – 1 раз в 3 недели, в течение 6 циклов и группу наблюдения. Несмотря на недостаточный объем выборки (изначально планировался объем 80 пациентов в каждой из групп), авторами было продемонстрировано статистически значимое увеличение мОВ в группе АХТ – 23 мес. против 11 мес., (p=0,04). Европейской исследовательской группы по раку поджелудочной железы в 1994-2000гг. было проведено исследование **ESPAC-1**. В рамках которого 289 пациентов были рандомизированы либо на химиотерапию фторурацилом/фолиевой кислотой в течение 6 циклов, либо на отсутствие ХТ и ХЛТ СОД 20 Гр + 5-ФУ, либо на отсутствие химиолучевой терапии. Дополнительно 261 пациент был рандомизирован либо на ХТ, либо на ХЛТ против наблюдения в рамках исследования **ESPAC-1 plus** [119, 120]. При медиане наблюдения в 47 месяцев, в рамках факторного дизайна 2×2, мОВ составила 20,1 мес. среди 147 пациентов, получавших химиотерапию, и 15,5 мес. среди 142 пациентов, не получавших химиотерапию (p<0,01). Результаты исследования ESPAC-1 продемонстрировали, что проведение АХТ способствует значительному увеличению выживаемости по сравнению с хирургическим лечением без последующей АХТ. Во многоцентровое рандомизированное исследование **CONKO-001** [121] было включено 354 пациента, рандомизированных на 2 группы: АХТ гемцитабином в объеме 6 циклов и группу наблюдения. Первичная конечная

точка исследования – мБРВ, при оценке которой было выявлено превосходство группы АХТ над группой наблюдения – 13,4 мес. против 6,9 мес. ($p<0,01$), в то время как мОВ оказалась сопоставимой между группами – 22,1 мес. против 20,2 мес. ($p>0,05$). Тем не менее, результаты исследования CONKO-001 продемонстрировали преимущество АХТ с гемцитабином по сравнению с наблюдением. В рамках исследования **ESPAC-3** [122] было проведено прямое сравнение адъювантного 5-ФУ, использованного в исследовании ESPAC-1, и гемцитабина, использованного в исследовании CONKO-001. В общей сложности 1088 пациентов были рандомизированы либо в группу АХТ гемцитабином, либо в группу 5-ФУ в течение 6 месяцев после резекции. При медиане наблюдения в 34,2 мес., мОВ была схожей в обеих группах – 23,0 мес. против 23,6 мес. Однако токсичность 3/4 степени была почти вдвое ниже в группе гемцитабина по сравнению с группой 5-ФУ – 7,5% против 14% ($p<0,05$). С тех пор АХТ гемцитабином стала стандартом лечения рака ПЖ после проведенной резекции. В период 2007 – 2010 гг., в рамках японского исследования **JASPAC-01** [123] сравнивалась эффективность АХТ «пролекарством» фторурацила S-1 и гемцитабином в японской популяции пациентов. При медиане наблюдения в каждой из групп 40,6 мес. и 39,2 мес., при совокупном объеме выборки 377 пациентов был проведен промежуточный анализ, продемонстрировавший снижение риска смерти при применении S-1 в сравнении с гемцитабином, (HR 0,57; 95%ДИ 0,44–0,72; $p<0,01$). Авторы пришли к выводу, что S-1, а не гемцитабин, должен быть стандартом АХТ у японских пациентов. В рамках многоцентрового РКИ **ESPAC-4** [124] 730 пациентов, перенесших резекцию по поводу рака ПЖ, были рандомизированы на 2 группы: 6 циклов АХТ гемцитабином + пероральным капецитабином и группу АХТ гемцитабином. В результате мОВ для пациентов в группе гемцитабина + капецитабин составила 28 мес. по сравнению с 25,5 мес. в группе гемцитабина в монотерапии ($p<0,05$). Также наблюдалась значительно более высокая 5-летняя выживаемость в группе комбинированной терапии – 28,8% против 16,3% ($p<0,05$). Токсические эффекты 3/4 степени были схожи в обеих группах лечения, и пациенты достаточно хорошо переносили оба режима. На

основании этих данных в настоящее время АХТ гемцитабин+капецитабин является одним из стандартов лечения для пациентов с ECOG>1. Во многоцентровое исследование **PRODIGE24/CCTGPA.6** [125] включено 493 пациента, перенесших радикальную резекцию по поводу рака ПЖ с функциональным статусом ECOG 0 или 1. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: АХТ mFOLFIRINOX и группу монотерапии гемцитабином. При анализе выживаемости продемонстрировано превосходство группы mFOLFIRINOX над гемцитабином в моноварианте по мОВ – 54,4 мес. против 35 мес ($p<0,05$). Токсические эффекты 3/4 степени наблюдались у 75,9% пациентов, получавших mFOLFIRINOX, по сравнению с 52,9% пациентов, получавших гемцитабин ($p<0,05$). Учитывая, что АХТ mFOLFIRINOX может обеспечить самую длительную ОВ среди пациентов после хирургического лечения рака ПЖ, этот режим следует предлагать отдельным пациентам с хорошим функциональным статусом после хирургического лечения. В рамках многоцентрового рандомизированного исследования **APACT** [126] была проведена оценка эффективности комбинации гемцитабина с nab-Паклитакселом в адъювантном режиме, в сравнении со стандартной АХТ гемцитабином. В исследование было рандомизировано 866 пациентов, первичной конечной точкой являлась мБРВ. По результатам исследования не было обнаружено значимых различий в мБРВ между двумя группами, мБРВ составила 19,4 мес. (наб-паклитаксел в сочетании с гемцитабином) против 18,8 мес. (гемцитабин), $p=0,18$. Однако, в исследовании было продемонстрировано увеличение мОВ в группе пациентов, получавших гемцитабин + наб-паклитаксел, составившей 41,8 мес. против 37,7 мес. в группе монотерапии гемцитабином ($p<0,01$).

Таблица 4 – *Исследования, изучавшие роль АХТ в лечении больных раком ПЖ.*

Исследование (название/ авторы)	Сроки, г.	Методы лечения	N	мОВ, мес	мБРВ, мес	5-летняя ОВ, %
GITSG [116, 117]	1974–1982	ХЛТ + 5-ФУ + поддерживающая терапия 5-ФУ	21	21,0	-	19
		Наблюдение	22	10,9	-	5
Bakkevold et al. [118].	1984–1987	5-ФУ + Доксорубицин + Митомицин С	30	23	-	4
		Наблюдение	31	11	-	8
ESPAC-1 [119, 120].	1994–2000	5-ФУ/ фолиевая к-та	147	20,1	15,3	21,1
		Наблюдение	142	15,5	9,4	8,4
CONKO-001 [121]	1998–2004	Гемцитабин	179	22,1	13,4	22,5
		Наблюдение	175	20,2	6,9	11,5
ESPAC-3 [122]	2000–2007	5-ФУ/ фолиевая к-та	551	23	14,3	15,9
		Гемцитабин	537	23,6	14,1	17,5
JASPAC-01 [123]	2007–2010	Гемцитабин	190	25,5	5	24,4
		S-1	187	46,5	11,4	44,1
ESPAC-4 [124]	2008–2014	Гемцитабин	366	25,5	13,1	16,3
		GemCap	364	28,0	13,9	28,8
PRODIGE 24 [125]	2012 – 2016	mFOLFIRINOX	247	45,5	21,4	-
		Гемцитабин	246	35,0	12,8	-
APACT [126]	2014 – 2018	Гемцитабин	434	37,7	18,8	-
		GemNabP	432	41,8	19,4	-

Примечание – N – объем выборки, мОВ – медиана общей выживаемости, мБРВ – медиана безрецидивной выживаемости, ОВ – общая выживаемость, ХЛТ – химиолучевая терапия, 5-ФУ – 5-фторурацил, GemCap – гемцитабин + капецитабин, GemNabP – Гемцитабин + nab-Паклитаксел.

1.4.2. Неоадъювантная химиотерапия в лечении рака поджелудочной железы

Появление места для НАХТ, как для стандартного метода лечения рака ПЖ связано с серией небольших клинических исследований и крупных мета-анализов, впервые продемонстрировавших эффективность НАХТ в смешанной когорте пациентов (резектабельный, погранично-резектабельный и местно-распространенный рак ПЖ). Основная проблема в интепритации и экстраполяции данных всех нижеперечисленных исследований и метаанализов состоит в различной трактовке резектабельности рака ПЖ на протяжении различных временных промежутков. В целом, до 2010 года не существовало общепринятых

критериев, определяющих понятия резектабельный, погранично-резектабельный или местно-распространенный рак ПЖ, трактовка понятий значительно различалась от исследования к исследованию. В 2009г консенсусной группой по главе с ***Mark P. Callery*** была проведена стандартизация понятий, касающихся резектабельности опухоли, и были разработаны общепринятые критерии [127]. Позднее в 2010 данную классификация стала использоваться для принятия решения относительно выбора тактики лечения рака ПЖ в рамках рекомендаций NCCN, ESMO и др.

1.4.2.1. Основные недостатки АХТ в контексте НАХТ

В полном объеме провести АХТ после радикального хирургического лечения удается далеко не у каждого пациента. **В мета-анализ 2019 года**, основанный на использовании базы данных SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) в США, было включено 2440 пациентов, оперированных по поводу рака ПЖ в период с 2004 по 2013гг. [128] . Из этих пациентов 65% не получали АХТ по различным причинам, 28% не получил полный объем АХТ, и только 7% завершили АХТ в полном объеме. Медиана ОВ составила 14 мес. для пациентов, не получавших АХТ, 17 мес. для тех, кто получил неполный объем и 22 мес. для тех, кто завершил АХТ в полном объеме ($p \leq 0,05$). Факторами, увеличивающими риск смерти в исследуемой когорте больных, являлись: наличие сопутствующей патологии (CCI $\geq$ 2 vs 0) – HR=1,25 (95% ДИ 1,11 – 1,40, p<0,01), бОльшая стадия T (T3-4 vs T1-2) – HR=1,31 (95%ДИ 1,16 – 1,47, p<0,01), бОльшая стадия N (N- vs N+) – HR=1,48 (95% ДИ 1,33 – 1,63, p<0,01) и отсутствие АХТ – HR=1,35 (95% ДИ 1,22 – 1,51, p<0,01), в то время как факт полного завершения АХТ снижал риск смерти HR=0,78 (95%ДИ 0,65 – 0,96, p=0,01). Наличие сопутствующих заболеваний (CCI $\geq$ 2) – ОР=0,57 (95%ДИ 0,36 – 0,91, p$\leq$0,05), снижало вероятность начала и завершения АХТ в полном объёме (p$\leq$0,05). В исследовании ***C. Poiraud*** (2014 г.) были проанализированы факторы риска, ассоциированные с отказом от АХТ или ее преждевременным прекращением [129]. В исследование было включено 11 599 пациентов с раком ПЖ, проходивших хирургическое лечение во Франции в период

с января 2012 по декабрь 2017 гг. Авторы сообщают, что наиболее частой операцией являлась ПДР, с частотой выполнения 76,3%. Частота послеоперационных осложнений составила 59,4%, причем частота осложнений C-D>3 составила 30,6% относительно всей выборки. Из общего объема выборки только 57,5% пациентов начали АХТ в течение 12 недель с момента оперативного вмешательства, из их числа 67,7% получили более половины запланированного объема АХТ и только 18,6% завершили полный объем запланированного лечения. При проведении многофакторного анализа были определены переменные, ассоциированные с повышенным риском отказа от проведения АХТ: возраст ≥ 80 лет (ОР 2,27; 95%ДИ 1,87–2,76; p<0,01), индекс коморбидности CCI ≥ 4 (ОР 2,14; 95%ДИ 1,75–2,63; p<0,01) и развитие послеоперационных осложнений C-D>3 (ОР 2,1; 95%ДИ 1,92–2,30; p<0,01). Проведение у пациентов НАХТ снижало риск отказа от АХТ (ОР 0,84; 95%ДИ 0,75–0,95; p<0,01) также снижало риск отказа от АХТ выполнение пациентам панкреатэктомии (ОР 0,84; 95%ДИ 0,76 – 0,92; p<0,01). Интересно отметить, что объем хирургического вмешательства не влиял на вероятность проведения АХТ. Факторами риска непроведения полного объема запланированной АХТ являлись: возраст ≥ 80 лет (ОР 1,54; 95%ДИ 1,1–2,15; p<0,01), индекс коморбидности CCI 2–3 (ОР 1,43; 95%ДИ 1,21–1,68; p<0,01) и индекс коморбидности CCI ≥ 4 (ОР 1,47; 95%ДИ 1,02 – 2,12; p<0,01), а также предшествующая НАХТ (ОР 1,78; 95%ДИ 1,42 – 2,24; p<0,01), и сосудистая резекция (ОР 1,19; 95%ДИ 1,03–1,37; p<0,01), в то время как наличие осложнений любой градации по Clavien-Dindo эффекта не оказывало (ОР 0,99; 95%ДИ 0,86–1,13; p=0,08). Аналогичные результаты были получены в крупных национальных когортных исследованиях в Германии и Нидерландах [130, 131]. В исследовании Национальной базы данных по раку США за 2010–2014 годы, включившем 18 470 пациентов, которым была выполнена радикальная операция по поводу рака ПЖ I – II стадии, 27,5% не получали АХТ [132]. Аналогичные данные демонстрируют и обсужденные ранее исследования: в исследованиях CONKO-001, ESPAC-3, JASPAC-01, ESPAC-4 – доля пациентов, завершивших полный курс АХТ гемцитабином , составила 58–65% [121 – 124], за исключением PRODIGE 24 (где

она составила 79%) [125], при АХТ гемцитабин+капецитабин в ESPAC-4 составила 54% [124], при применении 5-ФУ+ фолиевая кислота в ESPAC-4 составила 54%, при применении S-1 (JASPAC-1) и 66% при применении mFOLFIRINOX (PRODIGE 24) [125].

1.4.2.2. Обоснование необходимости НАХТ и ее ограничения

Поскольку рак ПЖ даже на ранних стадиях носит системный характер, проведение НАХТ является вполне логичной стратегией у пациентов с резектабельными опухолями. Данный подход может также преодолеть и некоторые ограничения АХТ. Наблюдаемое увеличение частоты объективного рентгенологического ответа опухоли во время проведения лечебной ХТ FOLFIRINOX способствует использованию данной схемы в неоадъювантном режиме. НАХТ имеет теоретические и эмпирические преимущества и назначаются пациентам со следующими целями [133, 134]:

- Увеличение ОВ и БРВ за счет снижения частоты ранних рецидивов в случае наличия скрытого метастатического поражения (нераспознанного по данным предоперационной оценки) за счет более раннего начала системного лечения.
- Селекция пациентов – за счет исключения пациентов с прогрессированием заболевания на фоне НАХТ и избавление их от заранее неэффективной операции.
- Уменьшение размеров опухоли, снижение степени вовлечения сосудистых структур и соседних органов, тем самым – обеспечение большей вероятности достижения R0-резекции.
- Уменьшение количества пораженных лимфоузлов, периневральной, микроваскулярной и лимфоваскулярной инвазии.
- Формирование временного интервала перед операцией для некоторых пациентов, имеющих абсолютные или относительные противопоказания для хирургического лечения (компенсация хронических сопуствующих заболеваний, нутритивная поддержка, модуляция образа жизни и снижение ECOG и т.д.)

- Увеличение удельного веса пациентов, получивших весь объем химиотерапевтического лечения (в данном случае – периоперационной ХТ).
- Улучшение переносимости пациентами ХТ, что ведет к более высокой приверженности лечению и поддержанию интенсивности дозы.

Основные ограничения НАХТ связаны с возможностью местного и отдаленного прогрессирования на фоне формирования химиорезистентности опухоли, тем самым, пациент, имеющий возможность для проведения радикального хирургического лечения, ее лишается. Токсические эффекты и осложнения на фоне НАХТ также могут привести к снижению функционального статуса пациента и отказу от оперативного лечения. Так по данным крупного метаанализа ***Brown*** (2022 г.) [135], в который было включено 125 исследований с суммарным объемом выборки в 11713 пациентов, получавших неоадъювантное лечение (36,8% – НАХТ; 15,2% – ЛТ; 48% – ХЛТ), частота радикальных резекций после НАХТ (mFOLFIRIBOX/Gem-Nab) составила 66,1% в группе пациентов с резектабельным раком ПЖ. Основные причины отказа от выполнения резекции следующие: отдаленное прогрессирование во время лечения – 8,7%; интраоперационные находки – 6,8%; токсичность – 6,6%; местное прогрессирование во время лечения – 6,2%; предпочтения пациента – 5,2% и другие причины – 1,9%. Это отразилось и на показателях выживаемости – мОВ была выше среди пациентов, перенесших резекцию опухоли, по сравнению с теми, кто ее не перенес – 38,5 мес. против 13,3 мес., HR = 2,87 (95%ДИ 1,90–4,34); $p<0,01$.

1.4.2.3. Исследования, изучавшие роль НАХТ в лечении рака ПЖ

Одно из первых РКИ, посвященных оценке эффективности НАХТ при резектабельном раком ПЖ было проведено ***Golcher*** (2015 г.) [136]. Хотя исследование было прекращено из-за медленного набора пациентов, и результаты не были статистически значимыми, оно продемонстрировало, что НАХТ в сочетании с химиолучевой терапией (ХЛТ) безопасна, обладает приемлемой токсичностью, а также низкой частотой развития послеоперационных осложнений

и низкой летальностью. По данным авторов частота R0-резекции составила 48% против 52% (p=0,81), частота (y)pN0 – 30% против 39% (p=0,44) в группах хирургического лечения на первом этапе и неоадъювантной ХЛТ. Частота и структура послеоперационных осложнений не различалась между группами. При ITT-анализе мОВ составила 14,4 мес. против 17,4 мес. (p=0,96), при PP-анализе – 18,9 мес. против 25 мес. (p=0,79) в группах хирургического лечения на первом этапе и неоадъювантной ХЛТ, соответственно. ***Casadei*** (2015 г.) [137] также продемонстрировал, что неоадъювантная ХЛТ является осуществимым и безопасным методом лечения, однако из-за медленного включения пациентов, исследование было досрочно прекращено. Авторы не обнаружили статистически значимых различий ни в частоте R0-резекций – 25% против 38,9% (p=0,49), ни в показателях мОВ – 19,5 мес. против 22,4 мес. (p=0,97) в группах хирургического лечения на первом этапе и неоадъювантной ХЛТ. В 2018 году ***Jang*** [138] провел проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 110 пациентов с погранично-резектабельным раком ПЖ, рандомизированных на 2 группы: группу неоадъювантной ХЛТ с гемцитабином и группу хирургического лечения на первом этапе. Результаты исследования демонстрируют преимущество в выживаемости в группе пациентов, получавших неоадъювантную ХЛТ: 2-летнаяя ОВ составила 40,7% против 26,1% в группе хирургического лечения на первом этапе, мОВ составила 21 мес. против 12 мес., p=0,03. Кроме того, обнаружено улучшение непосредственных хирургических результатов: R0-резекция и pN0-статус чаще наблюдались в группе неоадъювантной ХЛТ чем в группе хирургического лечения на первом этапе: 51,8% против 26,1%, p=0,04 и 70,6% против 17,6%, p=0,02. Однако, важно отметить, что в исследование включались пациенты с погранично-резектабельным раком ПЖ, но при этом, это первое «положительное» исследование, посвященное неаодъювантному лечению рака ПЖ. В исследование ***Prep-02/JSAP-05*** [139, 140] было включено 364 пациента с резектабельными и погранично-резектабельными опухолями, пациенты были рандомизированы на две группы: группу НАХТ гемцитабин + S1 и группу хиургического лечения на первом этапе. Результаты исследования демонстрируют

преимущества НАХТ по показателям выживаемости: при ITT-анализе мОВ составила 37 мес. против 26,6 мес., (HR 0,73; 95%ДИ 0,56 – 0,95; p=0,02). Показатели 1-,2-,3- летней ОВ составили 75,9%; 52,8% и 36,6% в группе хирургического лечения на первом этапе по сравнению с 87,1%, 63,7% и 50,2% в группе НАХТ, p<0,01. Медиана БРВ составила 11,3 мес. в группе в группе хирургического лечения на первом этапе и 14,3 мес. в группе НАХТ, (HR 0,77; 95%ДИ 0,61 – 0,98; p=0,03). Показатели 1-,2-,3- летней БРВ также были выше в группе НАХТ, составляли 56,6%; 36,1% и 27,5% против 47,6%; 27,1% и 20,0% соответственно, p<0,01. Несмотря на смешанный характер выборки, при подгрупповом анализе, проведение НАХТ в группе больных резектабельным раком ПЖ было связано со снижением риска смерти – HR=0,73 (95%ДИ 0,53–1,01); p=0,03. В группе НАХТ наблюдалась значительно большая частота R0-резекций и pN0-статуса лимфоузлов – 91,1% против 85,9% (p=0,023) и 40,1% против 18,6% (p<0,01). При анализе структуры рецидивов в течение первых 12 мес., чаще всего метастазами поражалась печень. При этом в группе НАХТ частота метастатического поражения печени была значительно ниже, чем в группе хирургического лечения на первом этапе – 30% против 47,9%, (p <0,01). В голландском исследовании ***PREOPANC*** [141] 246 пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным раком ПЖ были рандомизированы на 2 группы: неаодъювантная ХЛТ с гемцитабином и операция на первом этапе. Результаты исследования демонстрируют более высокие показатели выживаемости в группе неоадъювантной ХЛТ – мОВ при ITT-анализе составила 15,7 мес. против 14,3 мес. в группе хирургического лечения на первом этапе (HR 0,73; 95%ДИ 0,56–0,96); p≤0,02). Показатели 5-летней ОВ составили 20,5% для группы неоадъювантной ХЛТ и 6,5% для группы хирургического лечения на первом этапе. Однако, важно отметить, что при подгрупповом анализе неоадъювантная ХЛТ не оказывала влияния на риск смерти в подгруппе больных резектабельным раком ПЖ – HR=0,79 (95%ДИ 0,54–1,16); p=0,23. Медиана БРВ была также выше в группе неоадъювантной ХЛТ и составляла 8,1 мес. против 7,7 мес., HR= 0,69 (95%ДИ 0,53–0,91); p<0,01. Частота R0-резекций, pN0 статуса лимфоузлов, аналогичным

образом, была выше в группе неоадъювантной ХЛТ и составляла: 72% и 65% против 43% и 18% в группе хиургического лечения на первом этапе (p<0,01). Показатели частоты сосудистой инвазии и микроваскулярной инвазии, также, были в пользу неоадъювантной ХЛТ – 45% и 36% против 85% и 65% в группе хиургического лечения на первом этапе (p<0,01). В более позднем исследовании ***PREOPANC-2*** [142 – 144], 375 пациентов были рандомизированы на 2 группы: группу НАХТ FOLFIRINOX в объеме 8 циклов, без последующей АХТ и группу неоадъювантной ХЛТ с гемцитабином. Медиана ОВ составила 21,9 мес. в группе FOLFIRINOX против 21,3 мес. в группе неоадъювантной ХЛТ, HR=0,88 (95%ДИ 0,69–1,13); p=0,32. Стоит обратить внимание на особенности дизайна, ограничивающие интерпретацию полученных данных – авторы оценивали эффект НАХТ в смешанной когорте больных (резектабельный и погранично-резектабельный рак ПЖ), в группе НАХТ адъювантная химиотерапия не проводилась в принципе, несмотря на то что является стандартом после хирургического лечения рака ПЖ. Исследование ***NORPACT-1*** [145] является первым рандомизированных исследованием оценивших эффективность НАХТ FOLFIRINOX в сравнении с хирургическим лечением на первом этапе исключительно у больных резектабельным раком ПЖ. Исследование оказалось «отрицательным» – результаты не продемонстрировали онкологических преимуществ НАХТ. Показатели выживаемости не различались между группами. При ITT-анализе мОВ составила 25,1 мес. в группе НАХТ против 38,5 мес. в группе хирургического лечения на первом этапе, HR=1,52 (95%ДИ 1,00 – 2,33); p=0,05. Медиана БРВ при ITT-анализе в группе НАХТ составила 11,9 мес. против 16,2 мес. в группе хирургического лечения на первом этапе HR=1,3 (95%ДИ 0,85 – 1,99); p=0,22. При post-hoc PP-анализе 83 пациентов, перенесших резекцию и начавших адъювантную химиотерапию, мОВ составила 38,6 мес. в группе НАХТ FOLFIRINOX (n=39) и 38,3 мес. в группе хирургического лечения на первом этапе (n=44), p=0,76. При ITT-анализе непосредственных хирургических результатов обнаружено, что частота R0-резекций и pN0 статуса лимфоузлов была выше в группе НАХТ: 56% против 39% (p=0,02) и 29% против 14% (p<0,01). Результаты

исследования вызвали много критики – частота полной реализации запланированного объема неоадъювантного лечения составила 52 % (4 курса mFOLFIRINOX), в то время как в схожей когорте пациентов в исследованиях ***SWOG S1505*** и ***ESPAC-5*** этот показатель составлял 83% и 79%, соответственно [146, 147]. Другой важной чертой данного исследования, которая также могла оказать негативное влияние результаты, является низкая частота реализации адъювантного лечения, запланированного протоколом: всего 25% в группе НАХТ и 40% пациентов группы хирургического лечения на первом этапе получали адъювантную химиотерапию в режиме mFOLFIRINOX, в то время как в аналогичной когорте пациентов в исследовании ***SWOG S1505*** [146] этот показатель составил 49 %. Медиана ОВ, наблюдаемая в группе НАХТ в данном исследовании, оказалась схожей с мОВ в ряде других исследований, посвященных НАХТ при раке ПЖ: мОВ в исследовании ***SWOG-1505*** – 23,2 мес. в группе mFOLFIRINOX и 23,6 мес., в группе GemNabP; в исследовании ***NEONAX*** – 25,5 мес. в группе GemNabP. А медиана ОВ в группе хирургического лечения на первом этапе, напротив, была в разы выше, чем в аналогичных исследованиях: мОВ в исследовании NEONAX составила 16,7 мес., в ***Prep-02/JSAP-05*** – 26,6 мес., в ***PREOPANC-1*** – 14,3 мес. При этом, стоит обратить внимание на то, что в группе НАХТ только 52% пациентов действительно получили запланированные по протоколу 4 цикла FOLFIRINOX, частота завершения АХТ также была низкой в обоих группах – 51%, причем среди всех пациентов, которые полностью получили АХТ, частота применения именно FOLFIRINOX составила 25% и 40% в группах НАХТ и хирургического лечения на первом этапе. В аналогичной группе в исследовании ***SWOG S1505*** 84% полностью получили 6 циклов запланированного по протоколу mFOLFIRINOX в качестве неоадъювантного лечения и 49% получили в полном объеме АХТ (все 49% - запланированный по протоколу mFOLFIRINOX). В то же время в исследовании ***NEONAX*** [148], в котором оценивалась эффективность НАХТ по схеме GemNabP в полном объеме получили НАХТ и АХТ 90 и 42% соответственно. В рандомизированном исследовании ***SWOG S1505*** [146] 147 пациентов были рандомизированы на 2 группы: периоперационная ХТ mFOLFIRINOX в объеме 6

циклов до и после операции и GemNabP в объеме 3 циклов до и после операции. Ни по отдаленным, ни по непосредственным результатам не было обнаружено статистически значимых различий между группами. 2-летняя ОВ составила 47% для mFOLFIRINOX и 48% для GemNabP, мОВ при этом составила 23,2 мес. против 23,6 мес, (p=0,67). Медиана БРВ также не различалась между группами 10,9 мес. против 14,2 мес, (p=0,86). Частота R0-резекции и pN0-статуса лимфоузлов при PP-анализе составила 85% и 40% в группе mFOLFIRINOX против 85% и 45% в группе GemNabP, (p >0,05). В исследование ***NEONAX*** [148] было включено 127 пациентов, рандомизированных на 2 группы: НАХТ GemNabP в объеме 2 циклов с последующей операцией и АХТ по той же схеме в объеме 4 циклов и группу АХТ в объеме 6 циклов GemNabP. Первичной конечной точкой в исследовании была 18-ти месячная БРВ, с учетом аналогичного показателя в 38% в ***CONKO-001***, авторы ожидали достичь 55% уровня БРВ в каждой из групп. Исследование оказалось «отрицательным», 18-ти месячная БРВ составила 30,8% в группе НАХТ и 19,3% в группе хирургического лечения на первом этапе, (p <0,05). Медиана БРВ составила 11,5 мес. против 5,9 мес. соответственно, (p <0,05). Медиана ОВ составила 25,5 мес. в группе НАХТ против 16,7 мес. в группе хирургического лечения на первом этапе, (p <0,05). Частота R0-резекций составила 87,8% в группе НАХТ и 67,4% в группе АХТ, (p<0,05). Интересен тот факт, что кроме R1-резекций, в исследовании наблюдались и R2-резекции. Частота pN0-статуса лимфоузлов была сопоставима в двух группах и составляла 33,3% и 29,5% соответственно. Эти результаты укрепляют потенциал НАХТ в качестве стратегии лечения резектабельного рака ПЖ. Однако недостижение целевого показателя БРВ в данном исследовании подчеркивает необходимость дальнейших исследований для уточнения алгоритма лечения и оптимизации результатов лечения пациентов, особенно с учетом того, что оптимальный режим еще четко не определен. В рамках рандомизированного исследования II фазы **PANACHE01-PRODIGE48** [149] было рандомизировано 153 пациента на 3 группы: НАХТ mFOLFIRINOX, НАХТ FOLFOX и группа хирургического лечения на первом этапе. 1-летняя ОВ в группе 1, группе 2 и контрольной группе составила: 84,3%; 71,4% и 82,1% соответственно, (p<0,05).

При медиане наблюдения 37,7 мес. мОВ составила 31,3 мес. в группе mFOLFIRINOX; 31,8 мес. в группе FOLFOX, в группе хирургического лечения на первом этапе мОВ не была достигнута. 1-летня БРВ и медиана БРВ составили: 51,4% и 12,4 мес. в группе mFOLFIRINOX; 43,1% и 11 мес. в группе FOLFOX; 38,7% и 6,8 мес. в контрольной группе. Частота R0-резекций и pN0-статуса лимфоузлов составила: 74.5% и 35,3% в группе mFOLFIRINOX; 75% и 46,9% в группе FOLFOX; 45% и 15% в контрольной группе. В более раннем исследовании — ***ALLIANCE A021501*** [150] 126 пациентов были включены в исследование для сравнения эффективности НАХТ mFOLFIRINOX в сочетании с ЛТ (группа №1) и без нее (группа №2) в лечении погранично-резектабельного рака ПЖ. В исследовании сообщалось о мОВ равной 29,8 мес. в группе №1 по сравнению с 17,1 мес. в группе №2, ($p<0,05$). Эти данные демонстрируют больший положительный эффект химиотерапевтического компонента лечения в улучшение показателей выживаемости у пациентов с погранично-резектабельным раком ПЖ, по сравнению с неоадъювантной ХЛТ [150]. В исследовании ***CASSANDRA*** [151] 261 пациент с резектабельными и погранично-резектабельным раком ПЖ был рандомизирован на 2 группы: НАХТ mFOLFIRINOX и НАХТ PAXG. Согласно полученным результатам мБРВ оказалась больше в группе PAXG и составила 16 мес. против 10,2 мес. в группе mFOLFIRINOX, ($p=0,01$). Одна- и трёхлетняя БРВ составили 61% и 33% в группе PAXG против 45% и 13% в группе mFOLFIRINOX, ($p<0,05$). При подгрупповом анализе выживаемости среди пациентов с резектабельным раком ПЖ получены следующие данные: мБРВ составила 19,1 мес. в группе PAXG и 10,4 мес. в группе mFOLFIRINOX, ($p<0,05$). Одно- и трехлетняя БРВ составили 71% и 40% в группе PAXG против 46% и 15% в группе mFOLFIRINOX ($p<0,05$). В таблице 5 отображены основные исследования, посвященные НАХТ у больных резектабельным раком ПЖ.

Таблица 5 – *Исследования, изучавшие роль НАХТ в лечении больных раком ПЖ*

Исследование (название/ авторы)	**Р-РПЖ, ПР-РПЖ**	**Методы лечения**	**N**	**мОВ, мес**	**мБРВ, мес.**	**R0-резекция**
Golcher et al. [136]	Р-РПЖ	GemCis + ЛТ	33	17,4	-	52%
		хирургия	33	14,4	-	48%
Casadei et al. [137]	Р-РПЖ	Gem + ЛТ	20	22,4	-	38,9%
		хирургия	18	19,5	-	25%
Jang et al. [138]	ПР-РПЖ	Gem + ЛТ	27	21	-	51,8%
		хирургия	23	12	-	26,1%
Prep-02/JSAP-05 [139, 140]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	Gem+S-1	182	36,7	14,3	91,1%
		хирургия	179	26,6	11,3	85,9%
PREOPANC [141]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	ЛТ + Gem	120	15,7	8,1	72%
		хирургия	128	14,3	7,7	43%
PREOPANC-2 [142 - 144]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	FOLFIRINOX	188	21,9	-	77%
		ЛТ + Gem	187	21,3	-	75%
NORPACT-1 [145]	Р-РПЖ	FOLFIRINOX	77	25,1	11,9	59%
		хирургия	63	38,5	16,2	39%
SWOG S1505 [146]	Р-РПЖ	mFOLFIRINOX	55	22,4	10,9	85%
		GemNabP	47	23,6	14,2	85%
NEONAX [148]	Р-РПЖ	GemNabP	59	25,2	11,6	88%
		хирургия	59	16,7	5,9	67%
ALLIANCE F021501 [150]	ПР-РПЖ	FOLFIRINOX	70	29,8	15,0	57%
		FOLFIRINOX + ЛТ	56	17,1	11,5	33%
CASSANDRA [151]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	PAGX	133	37,3	17,3	74%
		mFOLFIRINOX	128	26	10,4	51%
PANACHE01-PRODIGE48 [149]	Р-РПЖ	mFOLFIRINOX	72	31,3	12,4	74,5%
		FOLFOX	50	31,8	11,0	45%
		хирургия	28	НД	6,8	15%

Примечание – Р-РПЖ – резектабельный рак ПЖ, ПР-РПЖ – погранично-резектабельный рак ПЖ, N – объем выборки, мОВ – медиана общей выживаемости, мБРВ – медиана безрецидивной выживаемости, ОВ – общая выживаемость, ХЛТ – химиолучевая терапия, 5-ФУ – 5-фторурацил, GemCap – гемцитабин + капецитабин, GemNabP – Гемцитабин + nab-Паклитаксел.

Поскольку нет единого мнения относительно роли НАХТ в лечении резектабельного рака ПЖ различными коллективами авторов проведено несколько мета-анализов по этой теме (таблица 6). ***Versteijne*** (2018 г.) [152] провел мета-анализ 38 исследований с суммарным объемом выборки равным 3484 пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным раком ПЖ. В большинстве исследований в качестве неоадъювантного лечения применялись гемцитабин содержащие схемы в сочетании или без ЛТ. В подгруппе пациентов с резектабельными опухолями мОВ, частота R0-резекций и частота pN0-статуса лимфоузлов составила 14,8 мес., 66,9% и 64,8%, в то время как аналогичные

показатели в группе неоадъювантной терапии составляли: 18,8 мес., 86,8% и 43,8 (p<0,05). При сравнении показателей выживаемости в группах НАХТ и неоадъювантной ХЛТ обнаружено превосходство НАХТ: мОВ – 20,9 мес. (95%ДИ 13,6–27,2) против 17,8 мес. (95%ДИ 9,4–32). В метаанализе ***Aliseda*** (2024 г.) [153] была оценена роль НАХТ в когорте больных резектабельным раком ПЖ. Метаанализ пяти проспективных рандомизированных клинических исследований (Golcher, PACT-15, PREP-02/JSAP-05, PRE-OPANC, NEONAX) включил 625 пациентов, из которых 272 перенесли операцию на первом этапе, а 353 получили НАХТ. В НАХТ 288 пациентов получали только химиотерапию, а 65 — химиолучевую терапию. Наиболее часто применяемым режимом химиотерапии был FOLFIRINOX (n = 147), реже применялся режим FOLFOX (n = 50) и различные протоколы на основе гемцитабина (n = 156). Медиана общей выживаемости составила 25,8 мес. (95% ДИ 21,4–29,9) в группе НАХТ и 22,1 мес. (95%ДИ 18,3–26,5) в группе хирургического лечения на первом этапе, (p>0,05). Исследование не выявило различий в риске смерти между пациентами двух групп (HR 0,88; 95%ДИ 0,72–1,08; p=0,23). Аналогичные результаты были представлены ***Uson*** (2023 г.) [154]. Авторы провели метаанализ, охватывающий шесть рандомизированных клинических исследований (PACT-15, PREP-02/JSAP-05, PREOPANC и NEONAX), суммарный объем выборки составил 805 пациентов с резектабельным раком ПЖ. Все пациенты, влюченные в метаанализ получали гемцитабин-содержащие схемы. Результаты метаанализа демонстрируют отсутствие долгосрочных преимуществ НАХТ: ни по риску смерти (HR 0,76; 95%ДИ 0,52 – 1,11; p=0,15), ни по риску рецидива (ОР 0,71; 95%ДИ 0,46 – 1,09; P=0,11). Единственное преимущество НАХТ заключалось в увеличении частоты R0-резекций – неоадъювантная химиотерапия или лучевая терапия увеличивали вероятность R0-резекции примерно на 20% (ОР 1,2; 95%ДИ 1,04–1,37; p<0,05). В метаанализ ***Dickerson*** (2025 г.) [155] было включено девять РКИ, охватывающих в общей сложности 1194 пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным раком ПЖ (517 – резектабельный, 677 – погранично-резектабельный). Мета-анализ продемонстрировал положительный эффект НАХТ на риск смерти (HR 0,73;

95%ДИ 0,55 –0,98; p=0,01) и риск рецидива (HR 0,80; 95%ДИ 0,65 – 0,99; p= 0,04). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости для пациентов с погранично-резектабельным раком ПЖ (HR 0,6; 95%ДИ 0,38 – 0,96; p<0,01) тогда как в подгруппе резектабельным раком ПЖ значимого преимущества не наблюдалось (HR 0,90 [95%ДИ 0,63 – 1,28], p=0,02). Что касается непосредственных хирургических результатов, частота резекции была несколько ниже в группе НАХТ по сравнению с группой хирургического лечения на первом этапе – 72,6% против 80,6% (95%ДИ 0,89 – 0,99, p=0,02). Однако, НАХТ значительно увеличивала частоту R-резекций – 43,8% против 23,0% (95%ДИ 1,16 –1,57, p=0,02) и частоту pN0 – 30,9% против 15,0% (95%ДИ 1,50 – 2,74, p = 0,01). В свою очередь, другой метаанализ, проведенный ***Chan*** (2025 г.) [156], продемонстрировал, что НАХТ у пациентов с резектабельным раком ПЖ значительно улучшает БРВ по сравнению с операцией на первом этапе. Мета-анализ включал восемь РКИ суммарным объемом выборки 982 пациента (НАХТ – 482, хирургическое лечение на первом этапе – 500 пациентов). Проведение НАХТ способствоало снижению риска рецидива (HR 0,66; 95%ДИ 0,47 – 0,92; p=0,01), увеличению вероятности R0-резекции (ОР 1,20; 95%ДИ 1,01–1,43; p=0,03) и частоты pN0 статса лимфоузлов (ОР 1,68; 95%ДИ 1,28–2,20; p <0,01). При этом различий в риске смерти между группами не было (HR 0,81; 95%ДИ 0,64–1,01; p=0,06). В метаанализе 2020 года ***Cloyd*** (2020 г.) [157] включил 6 рандомизированных исследований, всего было включено 850 пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным раком ПЖ (411 – в группе НАХТ, 439 – в группе хирургического лечения на первом этапе). В качестве режимов неоадъювантной терапии применялись гемцитабин содержищие схемы химиотерапии, с или без лучевой терапии. Результаты метаанализа демонстрируют снижение риска смерти в группе неоадъювантной терапии (HR 0,73; 95%ДИ 0,61–0,86]; p<0,01), мОВ в группе НАХТ составила 25,4 мес. (95%ДИ 22,4–28,7) против 19,4 мес. (95%ДИ 17,2–21,8), в группе операции на первом этапе, p< 0,01. Причем положительный эффект неоадъювантной терапии наблюдался и при подгрупповом анализе среди пациентов с резектабельным раком ПЖ (HR 0,73; 95%ДИ 0,59–0,91;

p<0,01). Проведение неоадъювантной терапии также увеличивало вероятность R0-резекции (ОР 1,51; 95%ДИ 1,18–1,93; p<0,01) и pN0-статуса лимфоузлов (ОР 2,07; 95% ДИ 1,47–2.91; p<0,01).

Таблица 6 – *Метаанализы, изучавшие роль НАХТ в лечении больных раком ПЖ*

Авторы	**Р-РПЖ, ПР-РПЖ**	**Кол-во исследований**	**n**	**мОВ, мес**	**HR (95% ДИ)**	**мБРВ, мес.**	**Заключение**
Versteijne [152]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	НАХТ	3484	18,8	0,73	-	НАХТ увеличивает мОВ R0- у пациентов с Р-РПЖ/ ПР-РПЖ
		хирургия		14,8		-	
Aliseda [153]	Р-РПЖ	НАХТ	625	25,9	0,88 (0,72 – 1,08)	-	Нет значимых различий вежду группами по мОВ
		хирургия		23,8		-	
Uson [154]	Р-РПЖ	НАХТ	805	-	0,76 (0,52 – 1,11)	-	Нет различий в ОВ и БРВ. Увеличение частоты R0 на 20%
		хирургия		-		-	
Dickerson [155]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	НАХТ	1194	-	0,73 (0,55 – 0,98)	-	Нет увеличения ОВ, увеличение R1
		хирургия		-		-	
Chan [156]	Р-РПЖ	НАХТ	982	-	0,81 (0,65 – 1,01)	12,7	Увеличение БРВ R0 и N0, без увеличение БРВ
		хирургия		-		6,3	
Cloyd [157]	Р-РПЖ/ ПР-РПЖ	НАХТ	850	25,4	0,73 (0,61 – 0,86)	-	Увелчиение ОВ, R0
		хирургия		19,4		-	

Примечание – Р-РПЖ – резектабельный рак ПЖ, ПР-РПЖ – погранично-резектабельный рак ПЖ, N – объем выборки, мОВ – медиана общей выживаемости, мБРВ – медиана безрецидивной выживаемости, ОВ – общая выживаемость

1.4.3. Текущий стандарт лечения резектабельного рака поджелудочной железы

На момент окончания 2025 года в рекомендациях МЗ РФ [158] пациентам с резектабельным раком ПЖ I-III стадий рекомендуется комбинированное лечение (операция и АХТ). При этом альтернативным путем, актуальным, при клинических ситуациях, подходящих по рентгенологическим критериям под классификацию «резектабельный рак», но имеющих признаки высокого риска метастатического процесса (СА 19-9>500 Ед/мл, метастатическое поражение лимфоузлов) является проведение НАХТ длительностью 2-4 мес. до операции, операция и последующая

АХТ после операции длительностью 2-4 мес. В качестве НАХТ рекомендуются схемы, аналогичные схемам для ХТ I линии. В рекомендациях NCCN 2025 года [10] проведение НАХТ рассматривается у пациентов с резектабельным раком ПЖ с наличием или отсутствием факторов риска, при этом, к факторам риска авторы относят наличие одного из следующих факторов: неоднозначных результатов визуализации, значительного повышения уровня СА 19-9, крупной первичные опухоли, увеличенных регионарных лимфоузлов, чрезмерной потери веса и выраженного болевого синдрома. При этом, авторы отмечают отсутствие доказательств высокой силы данного подхода и отсутствие четких рекомендаций относительно выбора схемы лечения. В рекомендациях ESMO [159] авторы акцентируют внимание на отсутствие серьезной доказательной базы эффективностьи НАХТ в лечении резектабельного рака ПЖ, поскольку в опубликованых на момент 2023г, метаанализах и обзорах литературы сообщались противоречивые данные относительно R0-резекций и преимуществ в выживаемости. Таким образом, представленный обзор литературы демонстрирует, что, несмотря на многолетнее изучение проблемы, вопрос о роли неоадъювантной химиотерапии в лечении именно резектабельного рака поджелудочной железы остается открытым: результаты немногочисленных рандомизированных исследований и мета-анализов противоречивы, большинство работ выполнено на смешанных когортах больных резектабельным и погранично-резектабельным раком ПЖ, а данные о применении схемы mFOLFIRINOX в неоадъювантном режиме исключительно у больных резектабельным раком ПЖ ограничены единственным «отрицательным» исследованием NORPACT-1 с низкой долей завершения запланированного объема лечения. Российские проспективные рандомизированные данные по данной проблеме до настоящего времени отсутствовали. Указанные обстоятельства определили необходимость проведения собственного проспективного рандомизированного исследования.

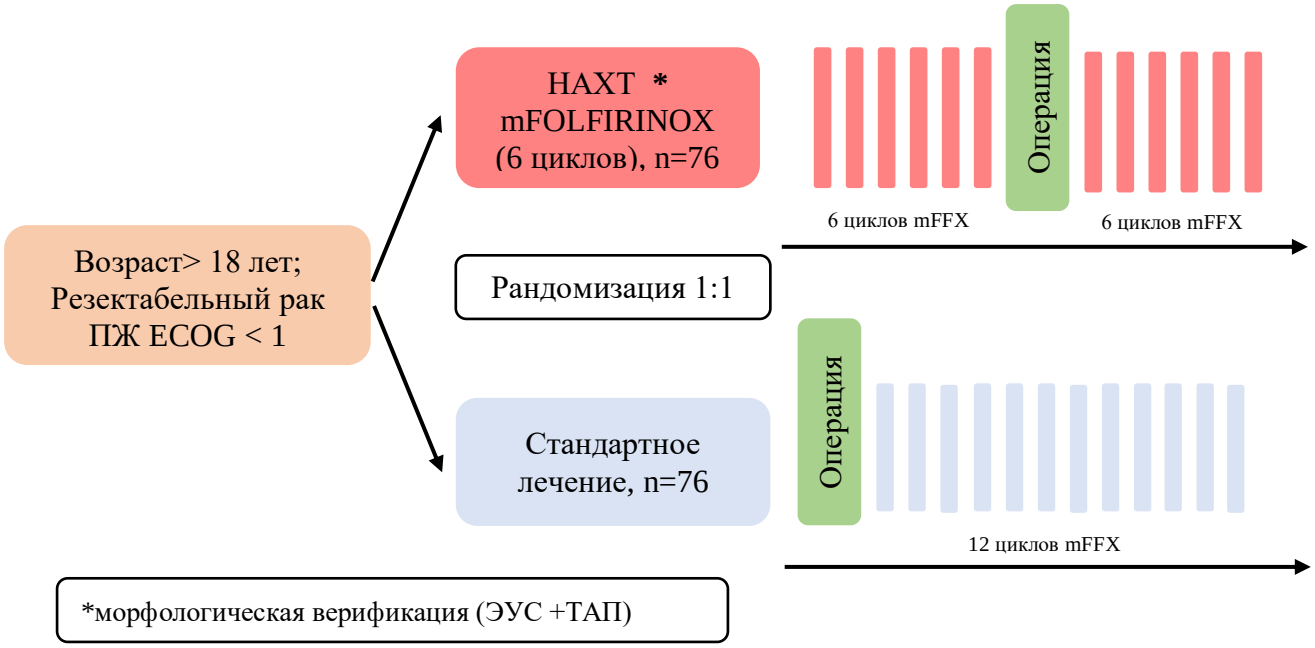
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Материалом исследования послужили данные о 152 пациентах с резектабельным раком поджелудочной железы, получавших лечение с марта 2020 г. по август 2025 г. В исследовании проведен сравнительный анализ НАХТ по схеме mFOLFIRINOX и стандартного лечения с операцией на первом этапе и АХТ у пациентов с резектабельным раком ПЖ. В ходе исследования проведен анализ эффективности и токсичности двух подходов в лечении, а также анализ факторов, влияющих на увеличение ОВ и БРВ. Исследование соответствует стандартам Хельсинкскоӣ декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 219 от 21.01.2020.

2.1 Дизайн исследования

В основе диссертационного исследования лежит проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, оценивающее непосредственные результаты применения неоадъювантной химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX в лечении больных резектабельным раком ПЖ по сравнению со стандартной тактикой лечения (с операцией на первом этапе), 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, предписанное согласно группе рандомизации, при наличии механической желтухи – пациентам выполнялось дренирование желчных протоков (наружное дренирование или эндоскопическое стентирование – на усмотрение врача). 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 AXT 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 (тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии с последующим цитологическим исследованием или чрескожная трепанационная биопсия), после которой проводилось 6 циклов HAXT mFOLFIRINOX, радикальное хирургическое лечение с последующей AXT mFOLFIRINOX в объеме 6 циклов.



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

Рисунок 1 – *Дизайн исследования*

2.2 Конечные точки

Первичная конечная точка:

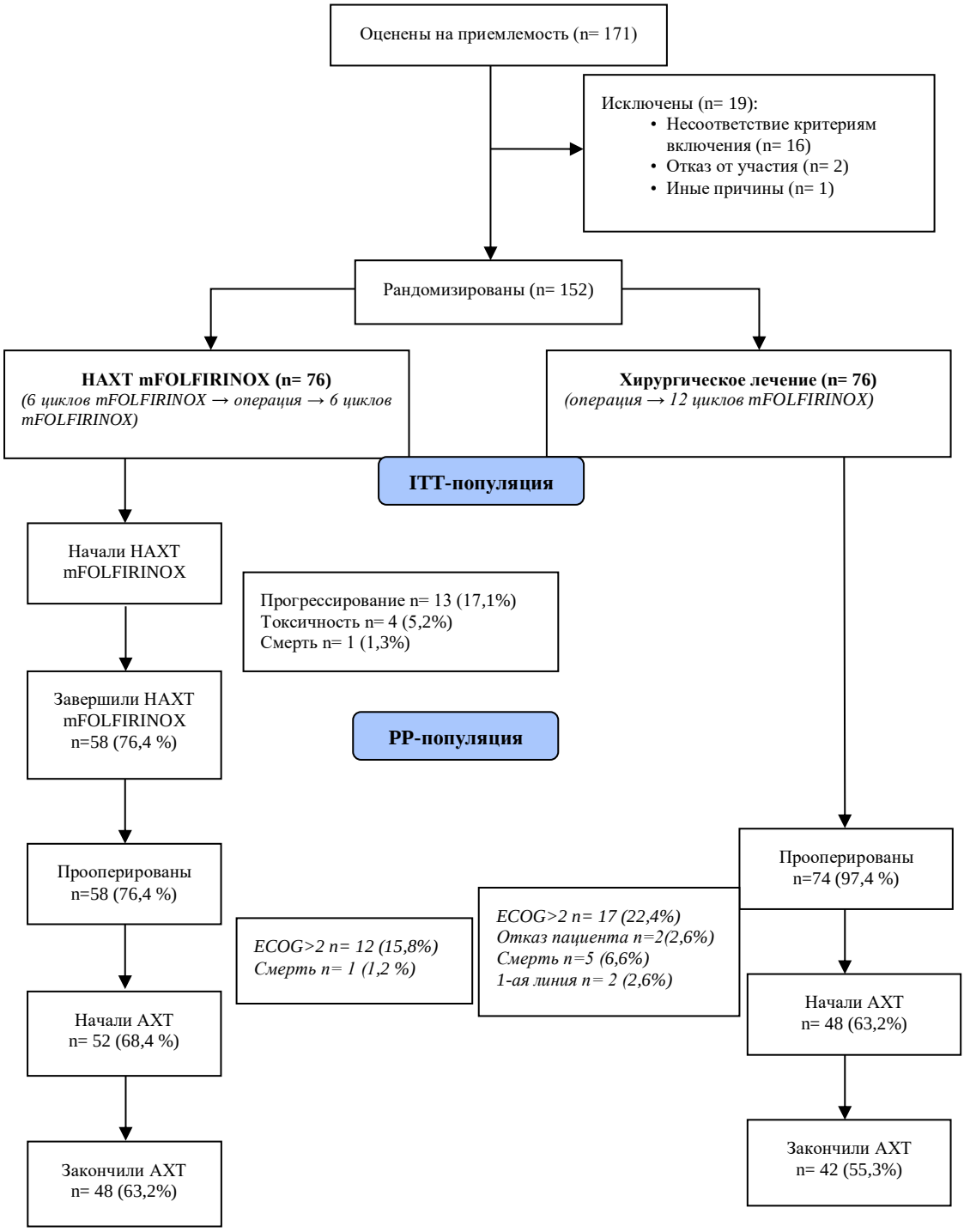
- 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – количество больных, у которых не наблюдается признаков заболевания в течение 1-го года с момента диагностики заболевания и начала лечения.

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).

2.3 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 7) не было обнаружено статистически значимой разницы по большинству показателей. Группы статистически значимо различались по медиане возраста, которая составила 60 лет (IQR: 54 – 65) в группе НАХТ и 67,5 лет (IQR: 60,25 – 72) в группе хирургического лечения на первом этапе (p<0,01), однако, данные различия лишены клинического значения – не оказывают влияния на тактику лечения и прогноз пациентов.

Таблица 7 – *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*

Продолжение таблицы 7

	Стандартное лечение (n=76)	**НАХТ (n=76)**	***p-value***
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

Медиана ИМТ в группе НАХТ составила 24,1 кг/м2 (IQR: 21,7 – 26,7) и была ниже, чем в группе хирургического лечения на первом этапе – 25,3 кг/м2 (IQR: 23,4 – 28,6), p=0,04, при наличии статистически значимого различия показателей, клинические различия несущественны. По остальным показателям группы были сбалансированы. В обоих группах преобладали пациенты женского пола – 46 (60,53%) в группе НАХТ и 45 (59,21%) в группе хирургического лечения на первом этапе. Наиболее частая локализация опухоли в обоих группах – головка поджелудочной железы: 54 (71%) в группе НАХТ и 55 (72,4%) в группе хирургического лечения на первом этапе. Пациенты обоих групп 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).

2.4 Критерии включения

- Пациенты, желающие и способные соблюдать протокол исследования.
- Наличие рака ПЖ, соответствующего критериям резектабельности [10]: 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.

2.5 Критерии невключения

- Наличие у пациента погранично-резектабельного, местно-распространенного или метастатического рака поджелудочной железы [10].
- 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.

2.6 Характеристика и объем предоперационного лечения и обследования больных

Предоперационное обследование и подготовка пациентов к оперативному вмешательству проводились в соответствии с клиническими рекомендациями и внутренними протоколами, принятыми в центре. 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 [158]. 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.

2.7 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.

2.8 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).

2.9 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 [69].

2.9.1 Панкреатодуоденальная резекция (ПДР)

Оперативный доступ осуществлялся с помощью срединной лапаротомии или J-образной лапаротомии, выбор основывался на основании конституциональных особенностей пациента и пожеланий оперирующего хирурга. Ввиду отсутствия доказательств эффективности и безопасности лапаросокпического доступа, данный доступ не применялся [78].

После ревизии органов брюшной полости, исключения метастатического поражения и исключения сосудистой инвазии принималось решение о возможности радикальной хирургической резекции.

Первым этапом выполнялось «вскрытие» сальниковой сумки путем пересечения желудочно-ободочной связки, мобилизация нижнего контура головки и тела поджелудочной железы, после чего выполнялся маневр Кохера с мобилизацией поджелудочной железы от забрюшинного пространства. Затем выполнялась холецистэктомия с мобилизацией элементов печеночно-двендцатиперстной связки и пересечением общего печеночного протока. Пересечение желудка выполнялось на границе его средней и нижней трети при помощи 55-мм режуще-сшивающего аппарата (Ethicon, США) с последующей перитонизацией скрепочного шва культи желудка. Мобилизация тонкой кишки путем пересечения св-ки Трейца, пересечение тощей кишки производилось на уровне дистальных ветвей первой еюнальной артерии и вены, с сохранением последней. Кишка пересекалась при помощи 55-мм режуще-сшивающего аппарата (Ethicon, США) с последующей перитонизацией скрепочного шва культи. Мобилизация перешейка ПЖ на уровне верхних брыжеечных сосудов с формированием тоннеля между перешейком и мезентерикопортальным венозным

конфлюенсом. Ориентиром для пересечения поджелудочной железы являлась линия, проходящая по медиальной поверхности воротной вены, пересечение железы выполнялось с использованием УЗ-диссектора (Ethicon, США) с отдельным пересечением панкретаического протока «холодными» ножницами. С целью оценки состояния края резекции выполнялось срочное интраоперационное гистологическое исследование 1-мм среза. При отрицательном крае резекции в просвет панкреатического протока устанавливался «потерянный дренаж» – полипропиленовый стент диаметром 6-8Fr. Далее выполнялась диссекция связки крючковидного отростка поджелудочной железы со скелетизацией правой полуокружности верхней брыжеечной артерии. После удаления препарата выполнялся реконструктивный этап операции, заключавшийся в последовательном формировании 3-х анастомозов на единой тощекишечной петле: панкреатоентеро-, гепатикоэнтеро- и гастроэнтеро анастомозов. Панкреатоэнтеро анастомоз на «потерянном дренаже» формировался конец-в-бок по модифицированной методике Blumgart (без формирования отдельного ряда швов проток-слизистая) при помощи нити Prolene 4/0. Гепатикоеюно анастомоз формировался по единой методике конец-в-бок при помощи нити PDS 5/0. Гастроэнтеро анастомоз формировался по единой методике бок-в-бок при помощи нити PDS 4/0.

2.9.2 Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией (ДРПЖ)

При отсутствии противопоказаний к выполнению лапароскопических операции, предпочтение отдавалось последнему доступу, в связи с положительными результатами исследований, сравнивающий лапаротомный и лапароскопический доступы [82 – 89]. Операция начиналась с «вскрытия» сальниковой сумки путем пересечения желудочно-ободочной связки в дистальном направлении с пересечением коротких селезеночных сосудов, выполнялась мобилизация нижнего контура тела и хвоста поджелудочной железы. После формировался тоннель между перешейком и мезентерикопортальным венозным конфлюенсом. Ориентиром для пересечения поджелудочной железы являлась

линия, проходящая по латеральной поверхности воротной вены, пересечение железы выполнялось с использованием 55-мм режуще-сшивающего аппарата (Ethicon, США). После пересечения ПЖ проводилась мобилизация панкреатолиенального комплекса вместе с фасцией Герота в дистальном направлении, в зависимости от распространенности опухоли, адреналэктомия выполнялась опционально (модификации RAMPS anterior или RAMPS posterior). После пересечения селезеночных связок препарат удалялся из брюшной полости единым блоком. Выполнялось срочное гистологическое исследование края резекции ПЖ, аналогично способу, описанному выше.

2.9.3 Тотальная дуоденопанкреатэктомия

Операция выполнялась как первичный объем вмешательства, в случаях локализации опухоли в теле/перешейке ПЖ и невозможности сохранить адекватный по объему и по кровоснабжению участок культи ПЖ, так и при 2-х последовательных положительных краях резекции во время выполнения ПДР или ДРПЖ. В некоторых случаях операция выполнялась с целью профилактики послеоперационного панкреатита, в случаях наличия у пациента «мягкой» ПЖ. Методологически алгоритм операции аналогичен последовательно выполняемым ПДР и ДРПЖ, без пересечения ПЖ.

2.10 Оценка непосредственных результатов лечения больных

2.10.1 Критерии оценки рентгенологического ответа опухоли на лечение и критерии лечебного патоморфоза

Оценка рентгенологического ответа опухоли на лекарственное лечение проводится в соответствии с критериями RECIST 1.1 (таблица 8) [160], так при сохранении стабилизации, частичного или полного ответа на фоне НАХТ пациентам показано проведение радикального хирургического лечения.

Таблица 8 – *Критерии рентгенологического ответа опухоли на предоперационное лечение (RECIST 1.1)*

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Исчезновение всех экстранодальных целевых образований. Все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться <10 мм по короткой оси в абсолютном значении
Частичный ответ	Уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30 %; для сравнения берется первичное исследование
Прогрессирование заболевания	─ Увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20 % по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир); ─ Также сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм; ─ Достоверное появление нового опухолевого очага
Стабильный процесс	Все прочие случаи

2.10.2 Оценка частоты осложнений и нежелательных явлений

Тяжесть послеоперационных осложнений пациентов анализируемых групп оценивалась в соответствии с классификацией осложнений Clavien-Dindo [161]. В таблице 9 представлена классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo.

Таблица 9 – *Классификация хирургических осложнений (Clavien-Dindo)*

Степень	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
II	Требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание
III	Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
IIIA	Вмешательства без общего обезболивания
IIIB	Вмешательства под общим обезболиванием
IV	Жизнеопасные осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая транзиторную ишемическую атаку), требующие лечения в отделениях интенсивной терапии/реанимации
IVA	Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)
IVB	Полиорганная недостаточность
V	Смерть пациента

Специфическая послеоперационные осложнения, такие как ПОПФ градировались в соответствии с классификацией ISGPF 2016 [111]. В таблице 10 представлена классификация степеней тяжести ПОПФ.

Таблица 10 – *Классификация степеней тяжести ПОПФ в соответствии с ISGPF*

Показатель	«Биохимическая утечка»	Тип B	Тип C
Уровень амилазы в дренажной жидкости >3ВГН уровня амилазы плазмы	Да	Да	Да
Длительное стояние дренажей (>3 нед.)	Нет	Да	Да
Клинически значимые отклонения в ведении послеоперационного периода и ведении ПОПФ	Нет	Да	Да
Применение интервенционных вмешательств	Нет	Да	Да
Повторные операции	Нет	Нет	Да
Инфекция, связанная с ПОПФ	Нет	Да, без нарушения функции органа	Да, с нарушением функции органа
Органная недостаточность, связанная с ПОПФ	Нет	Нет	Да
Летальность, связанная с ПОПФ	Нет	Нет	Да

Для оценки степени токсичности лекарственной терапии использовались критерии CTCAE v 5.1. В таблице 11 представлена степеней тяжести нежелательных явлений системной химиотерпии.

Таблица 11 – *Классификация степеней тяжести нежелательных явлений системной химиотерпии CTCAE 5.1.*

Степень	Характеристика
1 степень	Симптом(ы) могут быть слабо выраженными или иметь бессимптомное течение, чаще всего регистрируются минимальные отклонения по данным клинико-диагностических процедур. Не представляет опасность для жизнедеятельности
2 степень	Степень выраженности симптом(ов) умеренная, чаще всего они доставляют пациенту неудобство.
3 степень	Выраженное проявление симптом(ов), доставляющее существенный дискомфорт, а иногда и снижение качества жизни. Во многих случаях требует назначение симптоматической терапии и/или госпитализации пациента в стационар.
4 степень	Развившийся симптом и/или симптомокомплекс представляет непосредственную угрозу для жизни пациента. Требует госпитализации пациента в стационар с целью мониторинга витальных функций организма.
5 степень	Смерть пациента в следствие развившихся НЯ.

При наличии гематологических и негематологических осложнений 1-2 степени оценивалось состояние пациента, проводилась симптоматическая коррекция НЯ, что не влияло на проводимую лечебную тактику.

При развитии гематологических и негематологических осложнений 3-4 степени оценивалось состояние пациента, проводилось лечение осложнений, продолжение терапии рассматривалось только после купирования осложнений или снижения тяжести токсичности до 1 степени с редукцией доз препаратов, входящих в режим терапии.

При регистрации негематологической непереносимой токсичности и/или НЯ 3-4 степени, требующих полной отмены лечения и отсрочки более, чем на 4 недели, пациент исключался из исследования с последующим решением вопроса о дальнейшей лечебной тактике.

2.10.3 Патоморфологическое исследование удаленного препарата

Всем пациентам, включенным в анализ, выполнялось патоморфологическое исследование удаленного препарата. Исследование осуществлялось сотрудниками патологоанатомичсекого отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Исследование выполнялось на вакуумизированном препарате, после его фиксации в 10% растворе формалина, с последующим изготовлением микропрепаратов, представленных срезами парафиновых блоков толщиной 3 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Анализ микропрепаратов проводился с ипользованием микроскопа Olimpus BX 46. Стандартный протокол патоморфологичсекого исследования включал в себя оценку: краев резекции, размеры опухоли, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, pT, pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов), наличие в парапанкреатической клетчатке изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла, периневральной, лимфоваскулярной, микроваскулярной инвазии, макроваскулярной инвазии – в случае резекции ВВ/ВББ, степень лечебного

патоморфоза по шкале CAP (College of American Pathologists), представлена в таблице 12. R1-резекция опухоли определялась как резекция, при которой по данным гистологического исследования обнаруживались единичные опухолевые клетки на расстоянии менее 1 мм от хирургического края резекции ПЖ.

Таблица 12 – *Классификация степеней лечебного патоморфоза в соотвествии со шкалой CAP*

Степень патоморфоза	**Характеристика**
0	Полный ответ – опухолевые клетки не определяются (полный некроз/фиброз).
1	Почти полный ответ – определяются единичные опухолевые клетки или мелкие их группы.
2	Частичный ответ – остаточный рак с очевидной регрессией, но группы опухолевых клеток крупнее единичных.
3	Незначительный ответ или его отсутствие – распространенный резидуальный рак без явных признаков регрессии.

2.11 Лечение пациентов в послеоперационном периоде

Лечение в послеоперационном периоде проводилось согласно стандартам, принятым в учреждении. Основные параметры течения послеоперационного периода указывались в индивидуальной регистрационной карте исследуемого: дата поступления и выписки (в случаях, если выписка задерживалась по социальным показаниям, указывалась дата, когда пациент мог быть выписан по медицинским показаниям), сроки пребывания в отделении реанимации, наличие и класс осложнений. Лечение осложнений производилось по принятым на отделении стандартам и определялось лечащим врачом. Информация о возникновении, течении и лечении осложнений заносилась в индивидуальную регистрационную карту исследуемого.

2.12 Наблюдение за пациентами

Через 30 и 90 дней после оперативного лечения пациенты приглашались на контрольный осмотр (в случае невозможности явки совершался телефонный контакт) – оценивалось наличие осложнений послеоперационного периода,

функциональных расстройств. После окончания запланированного протоколом лечения осуществлялись визиты пациента каждые 12 нед. в течение первых двух лет, каждые 6 мес. с выполнением контрольного обследования (МСКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза, СА 19-9 плазмы крови). Данные регистрировались в индивидуальных регистрационных картах.

2.13 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% [125, 126, 139, 140, 146, 149]. 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Непосредственные результаты

В таблице 13 представлены непосредственные результаты хирургического лечения больных сравниваемых групп.

Таблица 13 – *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 13) 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 перанкреатодуоданальная 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.

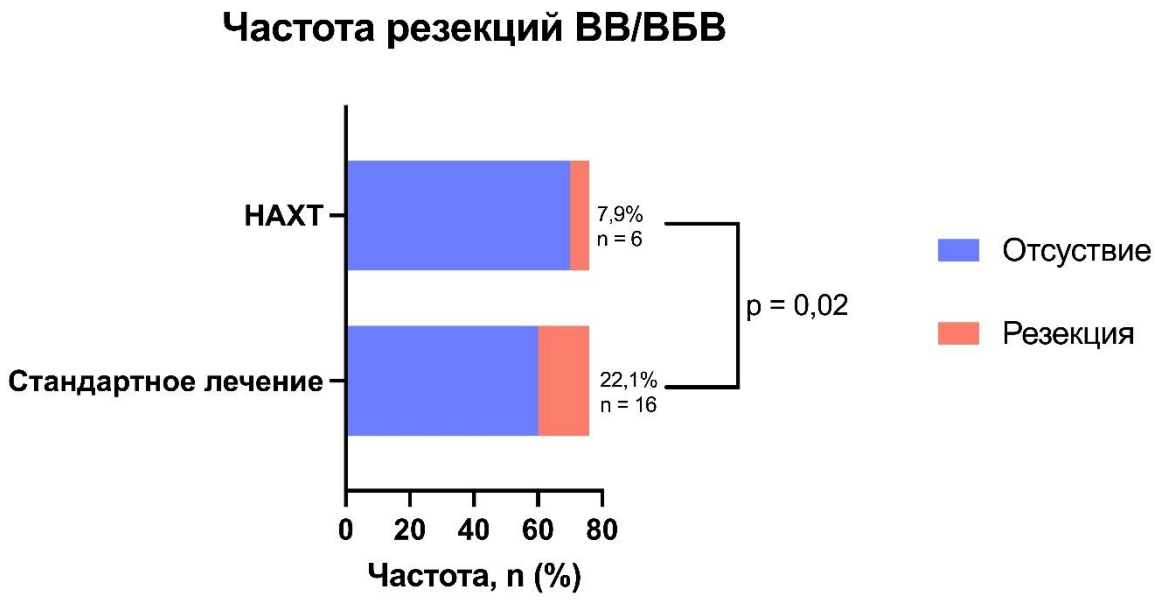


Рисунок 3 – *Частота резекции ВВ/ВБВ (ITT-анализ)*

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).

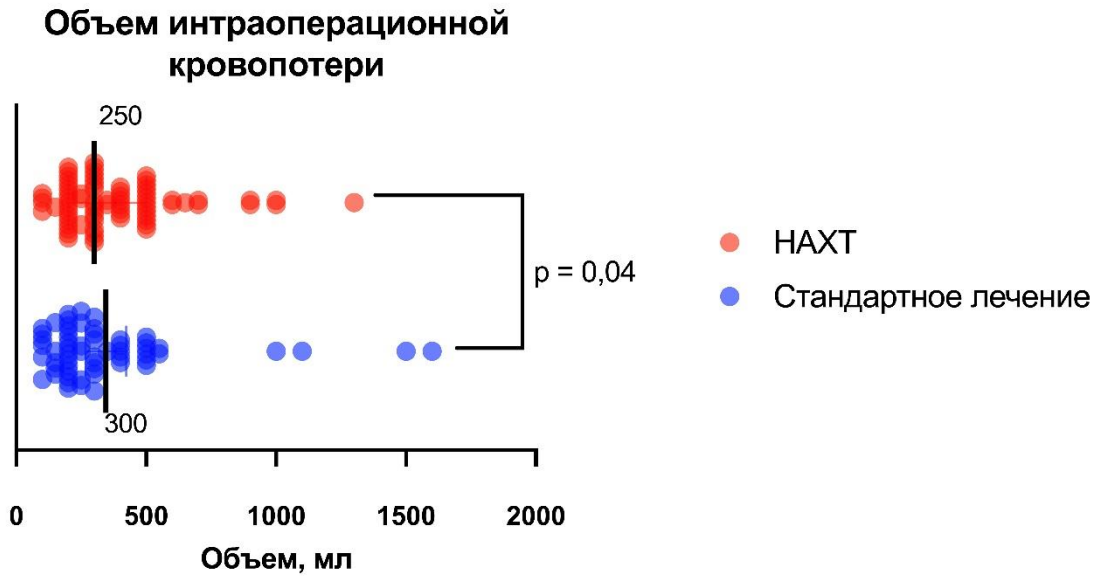


Рисунок 4 – *Объем интраоперационной кровопотери*

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.

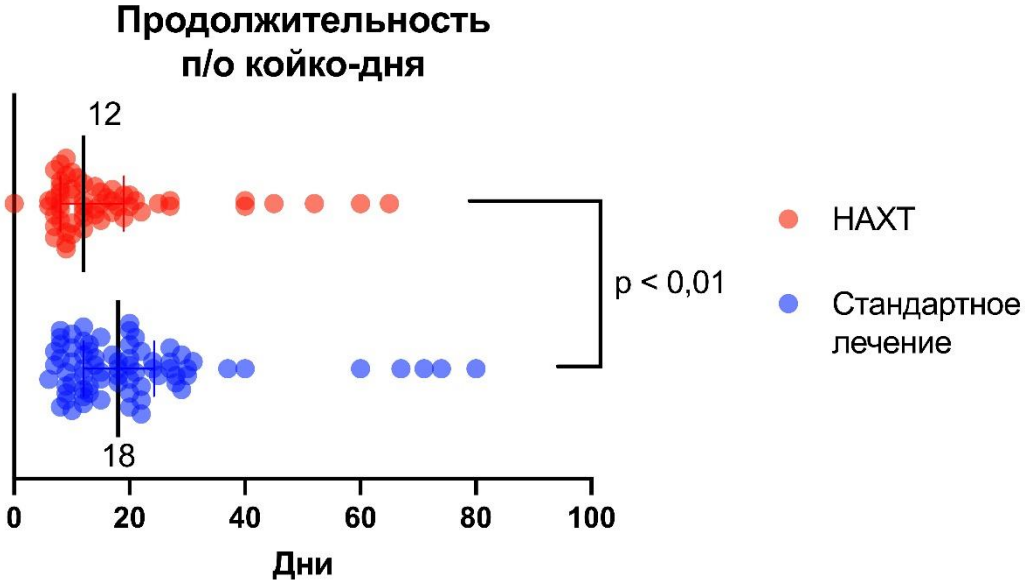


Рисунок 5 – *Продолжительность послеоперационного койко-дня*

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).

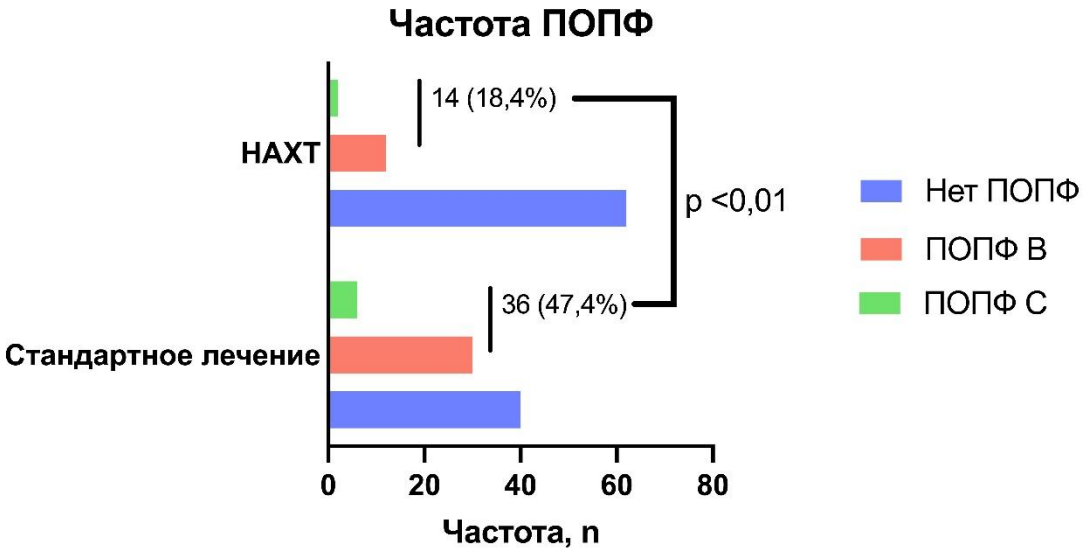


Рисунок 6 – *Частота послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ)*

Частота периоперационной летальности (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.

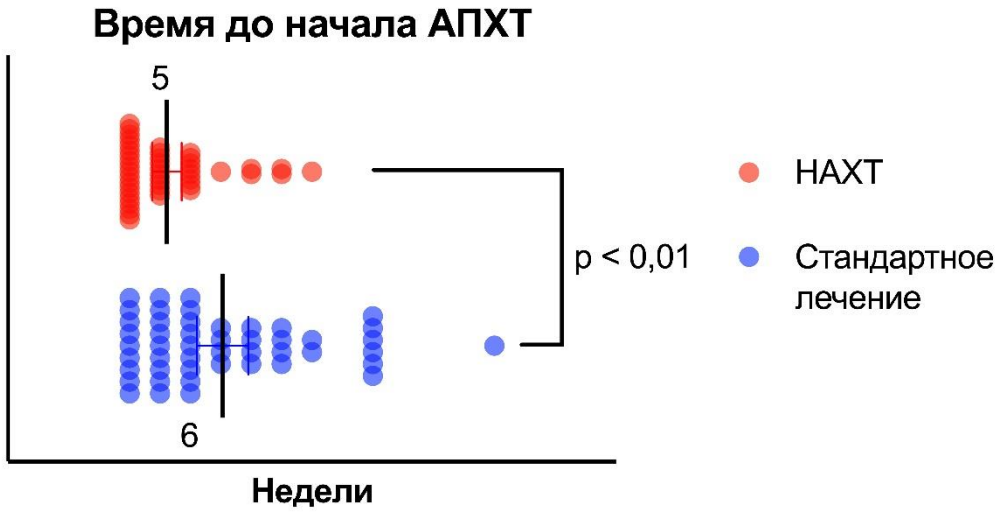


Рисунок 7 – *Время до начала АПХТ*

В таблице 14 представлены непосредственные онкологические результаты лечения больных.

Таблица 14 – *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***

Продолжение таблицы 14

	Стандартное лечение (n=76)	**НАХТ (n=76)**	***p-value***
Мутации (KRAS/BRCA½), n (%):			
BRCA ½	4 (5,3%)	5 (6,6%)	*0,09*
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).

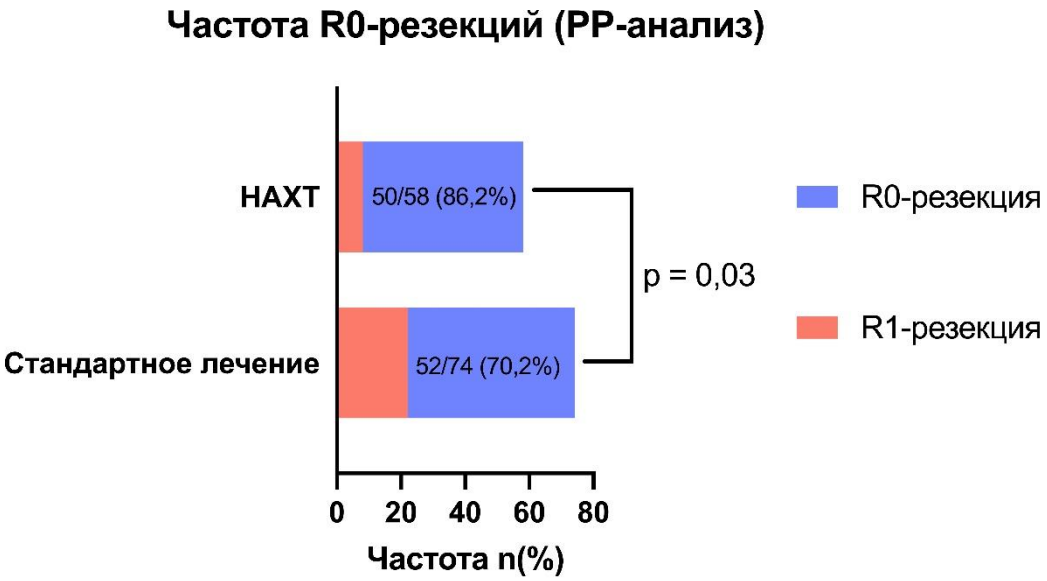


Рисунок 8 – *Частота R0-резекций (PP-анализ)*

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 НАХТ 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.

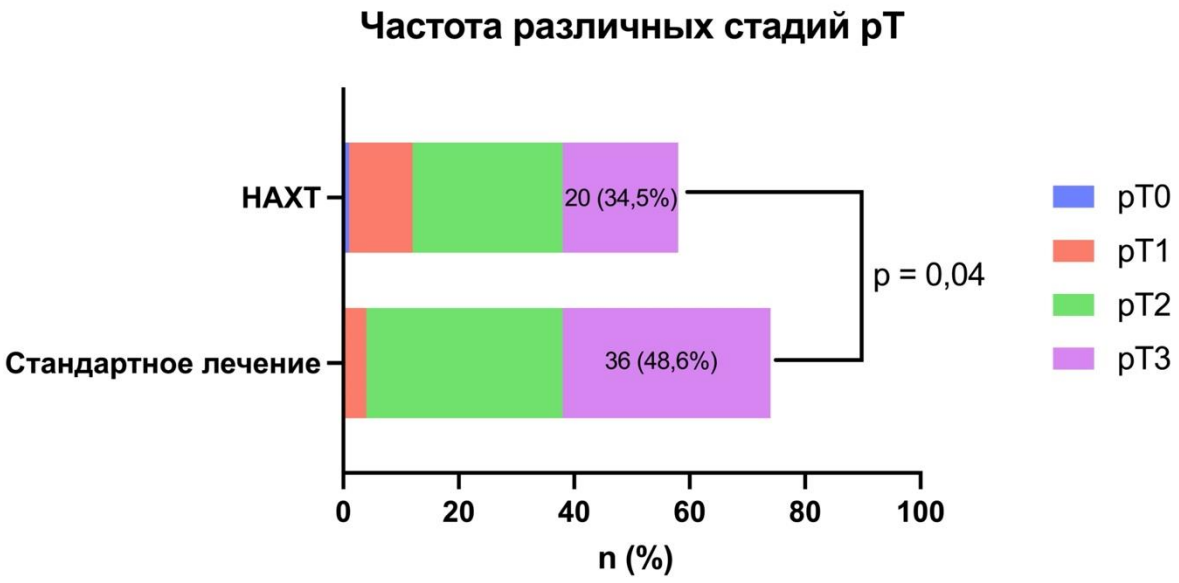


Рисунок 9 – *Частота различных стадий pT*

Частота положительного статуса лимфоузлов (pN+) была выше в группе стандартного лечения (Рисунок 10) и составила 58,1% против 32,8% в группе НАХТ (ОР 1,77; 95%ДИ 1,19 – 2,73; p<0,01).

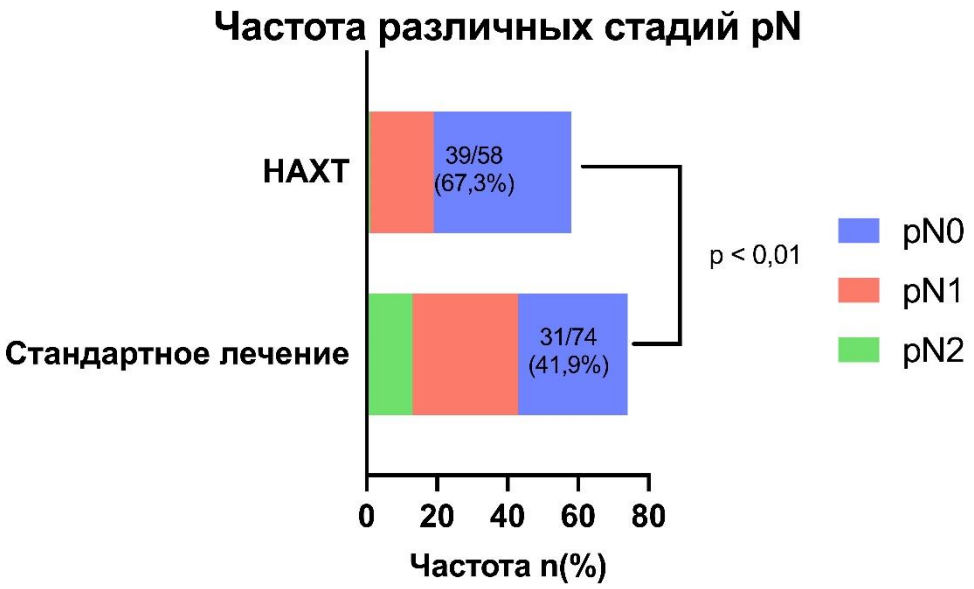


Рисунок 10 – *Частота различных стадий pN*

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 НАХТ способствовало снижению частоты периневральной, лимфо- и микроваскулярной инвазии (Рисунок 11, 12, 13), 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 НАХТ, p<0,05.

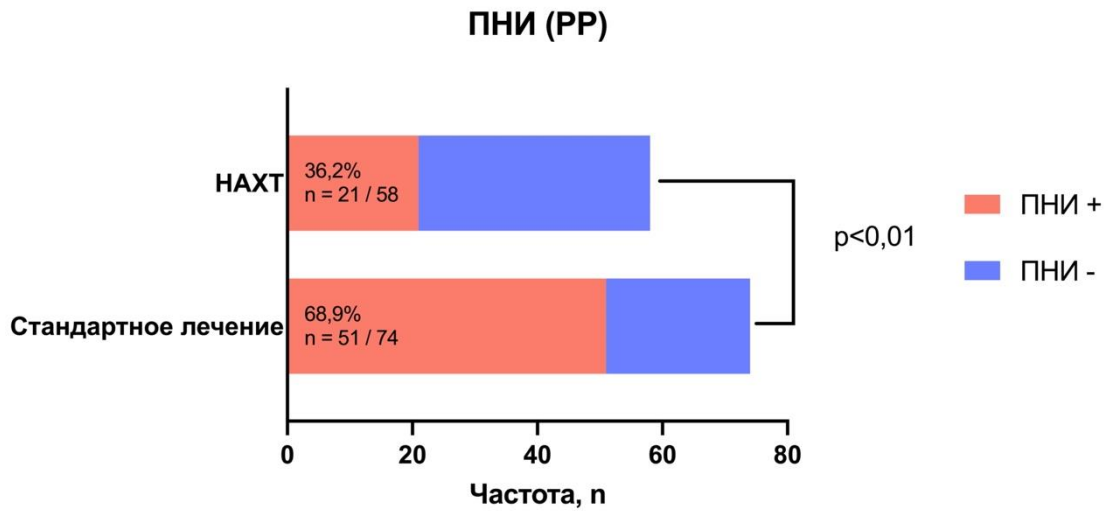


Рисунок 11 *– Частота периневральной инвазии (ПНИ) PP-анализ*

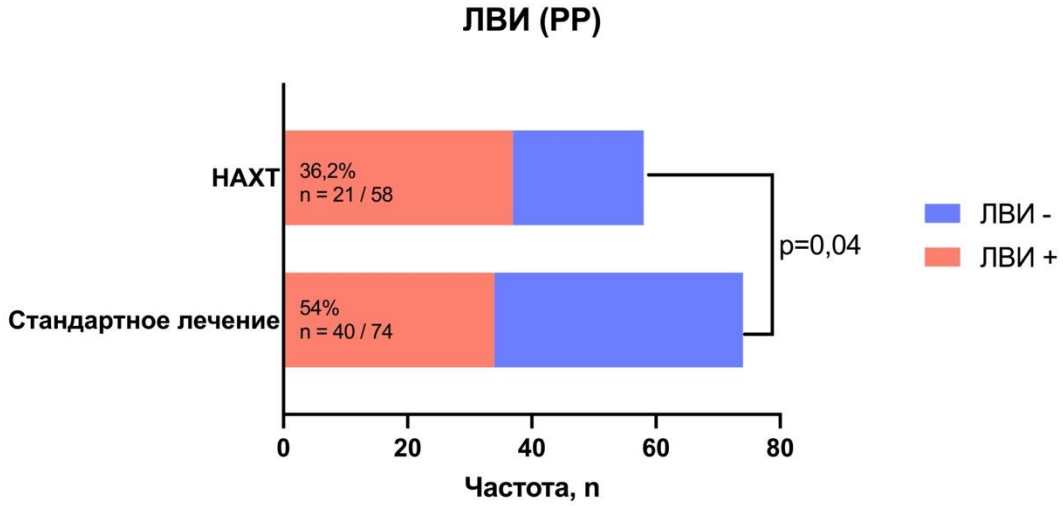


Рисунок 12 *– Частота лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) PP-анализ*

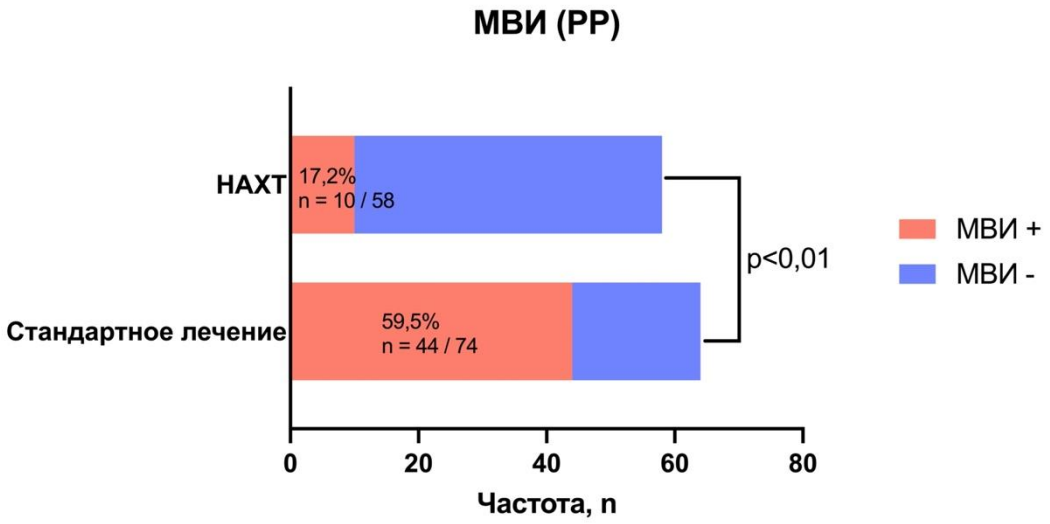


Рисунок 13 – *Частота микроваскулярной инвазии (МВИ) PP-анализ*

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.

3.2 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.

3.2.1 ITT-анализ общей выживаемости

На рисунке 14 представлен график ОВ пациентов двух групп в рамках ITT-анализа, показатели ОВ отображены в таблице 15.

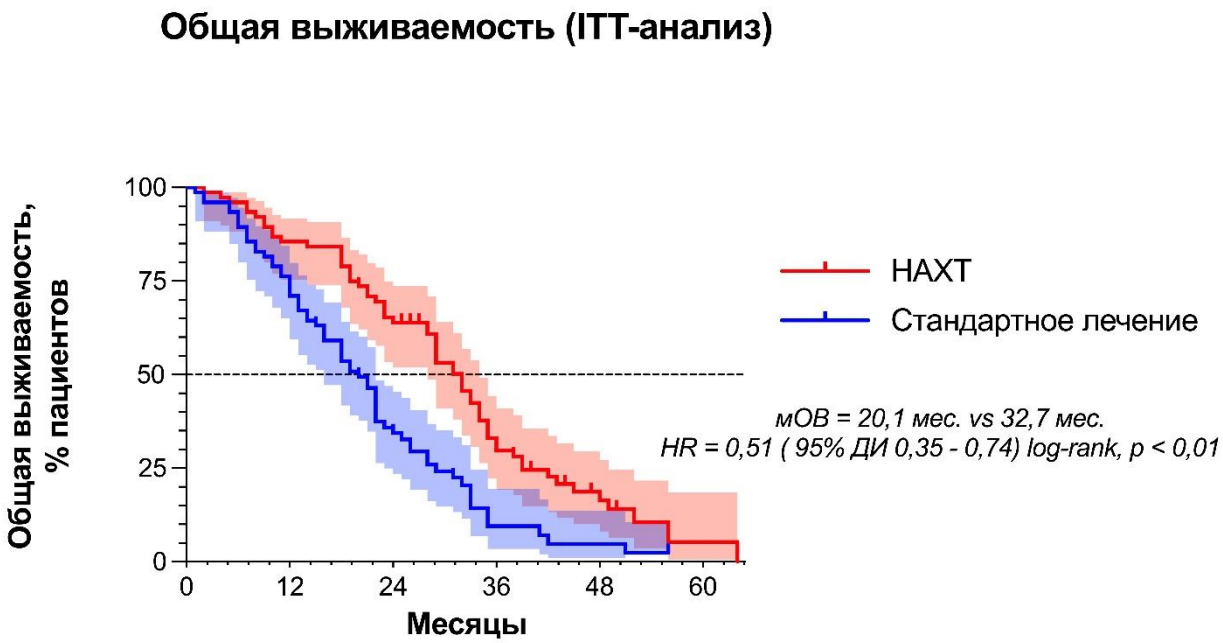


Рисунок 14 – *Общая выживаемость больных (ITT-анализ)*

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 15 – *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

3.2.2 PP-анализ общей выживаемости

На рисунке 15 представлен график ОВ пациентов двух групп в рамках PP-анализа, показатели ОВ отображены в таблице 16.

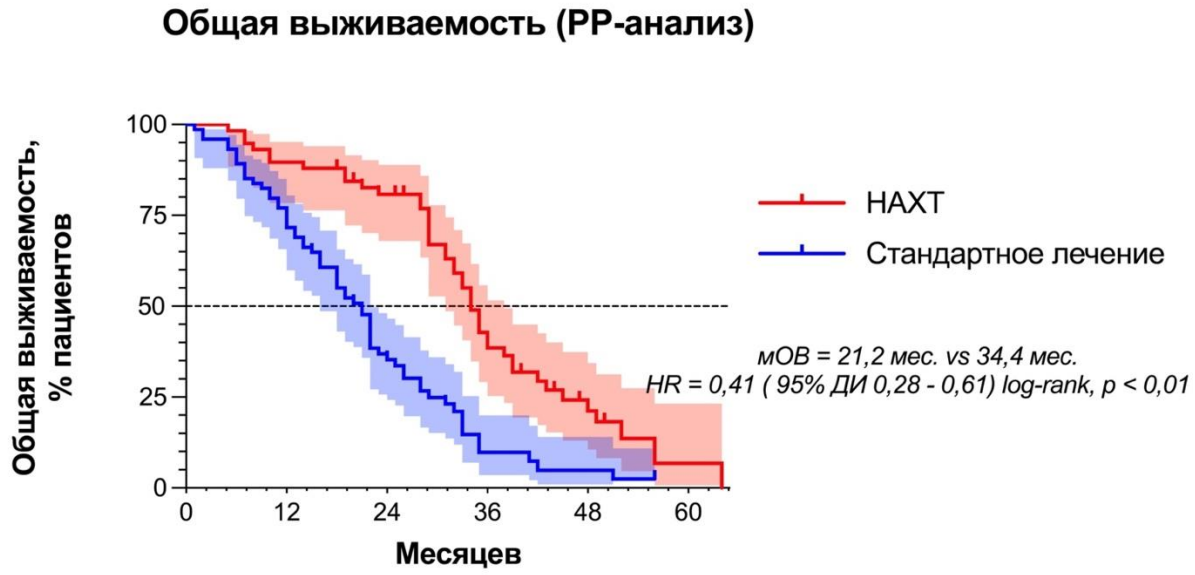


Рисунок 15 – *Общая выживаемость больных (PP-анализ)*

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 16 – *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

3.3 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).

3.3.1 ITT-анализ безрецидивной выживаемости

На рисунке 16 представлен график БРВ пациентов двух групп в рамках ITT-анализа, показатели БРВ отображены в таблице 17.

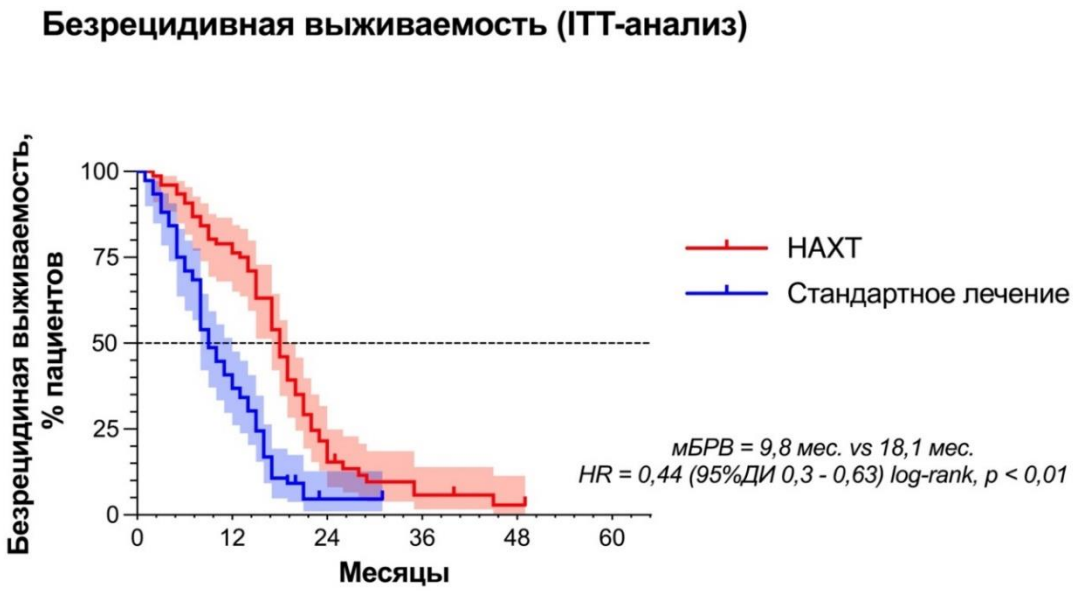


Рисунок 15 – *Безрецидивная выживаемость больных (ITT-анализ)*

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 17 – *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

3.3.2 PP-анализ безрецидивной выживаемости

На рисунке 17 представлен график БРВ пациентов двух групп в рамках PP-анализа, показатели БРВ отображены в таблице 18.

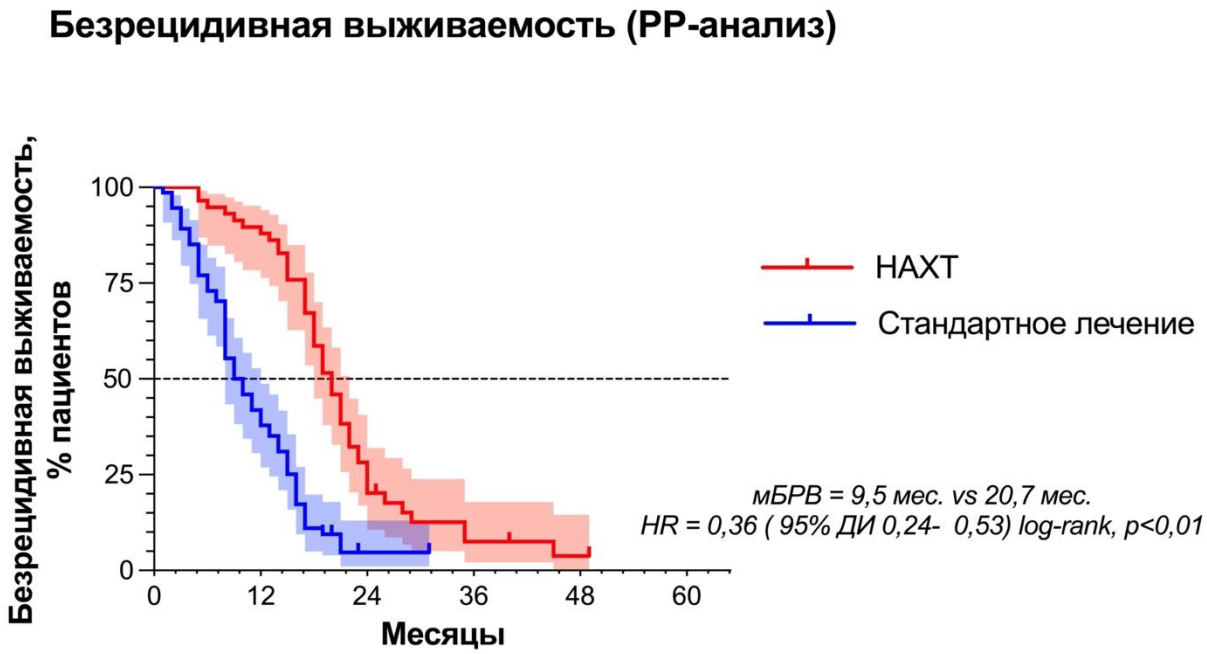


Рисунок 16 – *Безрецидивная выживаемость больных (PP-анализ)*

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 18 – *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

3.4 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 сТ (сТ2 против сТ3), сN (сN+ против сN-), уровень СА 19-9 пред началом лечения, радикальная резекция, резекция ВВ/ВББ, послеоперационная стадия рТ, рN, 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 19 систематизированы данные однофакторного и многофакторного анализов.

Таблица 19 – *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 0,98 – 4.10	*0,42*			
G3	1,89	1,97 –	*0,78*			
G4	4,79	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*			

Продолжение таблицы 19

Фактор	**Однофакторный анализ**			**Многофакторный анализ**		
	ОР	**95%ДИ**	***p***	**ОР**	**95%ДИ**	***p***
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.

На рисунке 18 представлен график forest plot, демонстрирующий влияние различных факторов на риски развития рецидива в рамках многофакторного анализа.

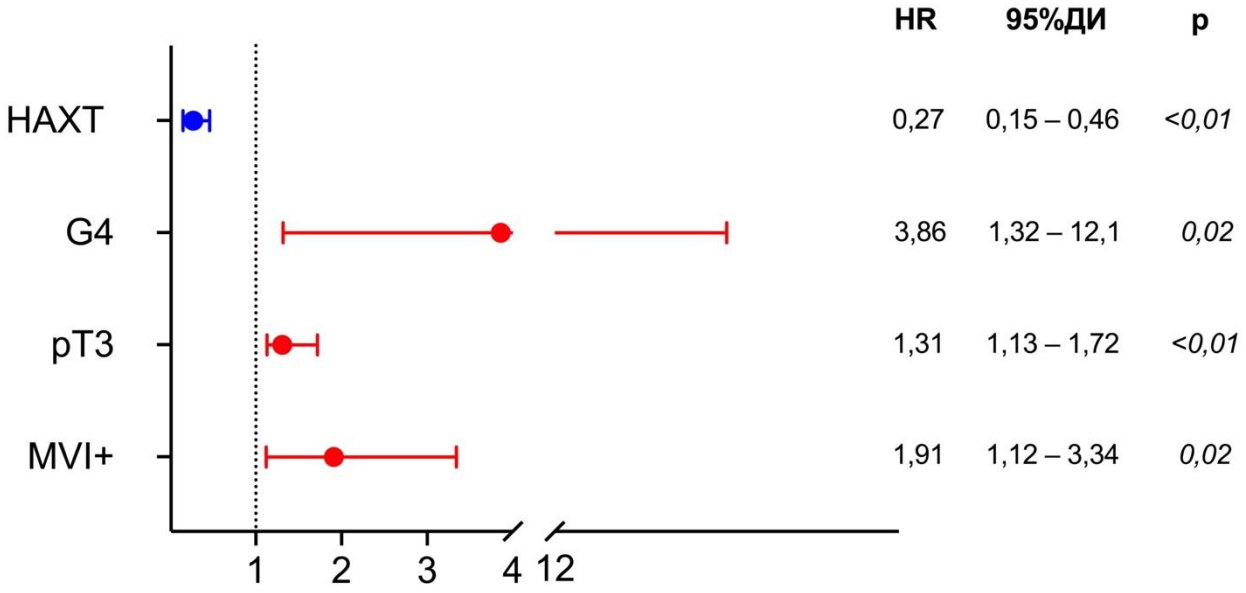


Рисунок 17 – *Влияние различных факторов на риск рецидива (График Forest plot)*

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).

3.5 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 20 систематизированы данные однофакторного и многофакторного анализов.

Таблица 20 – *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	*0,39*			
G3	2,71	1,3 – 6,57	***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***

Продолжение таблицы 20

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	**95%ДИ**	***p***	**HR**	**95%ДИ**	***p***
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 19 представлен график forest plot, демонстрирующий влияние различных факторов на риски развития рецидива в рамках многофакторного анализа.

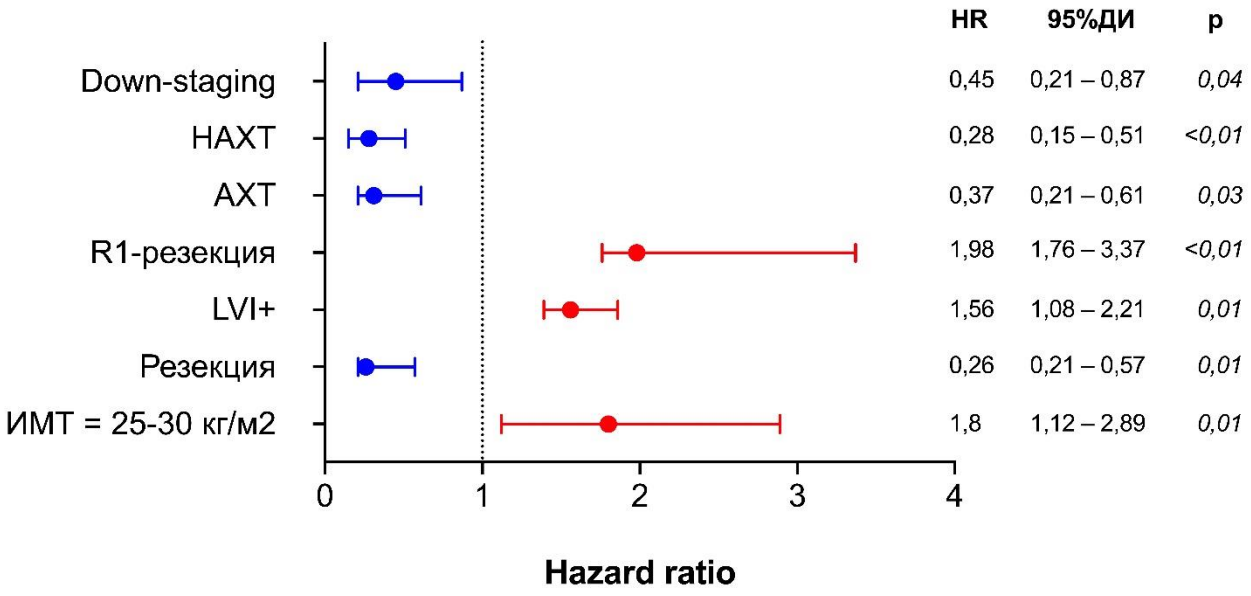


Рисунок 18 – *Влияние различных факторов на риск смерти (График Forest plot)*

3.6 Подгрупповой анализ показателей безрецидивной выживаемости

С учетом обнаруженных факторов, повышающих относительный риск рецидива, был проведен подгрупповой анализ БРВ. На рисунке 20 представлен график подгруппового анализа БРВ пациентов двух групп в зависимости от стадии pT (pT1-2 против pT3). Медина БРВ в группе НАХТ при pT1-2 составила 20,1 мес., при pT3 – 19,2 мес., в то время как в группе стандартного лечения мБРВ при аналогичных стадиях pT составила 14,1 и 9,3 мес., соответственно, log-rank p<0,01.

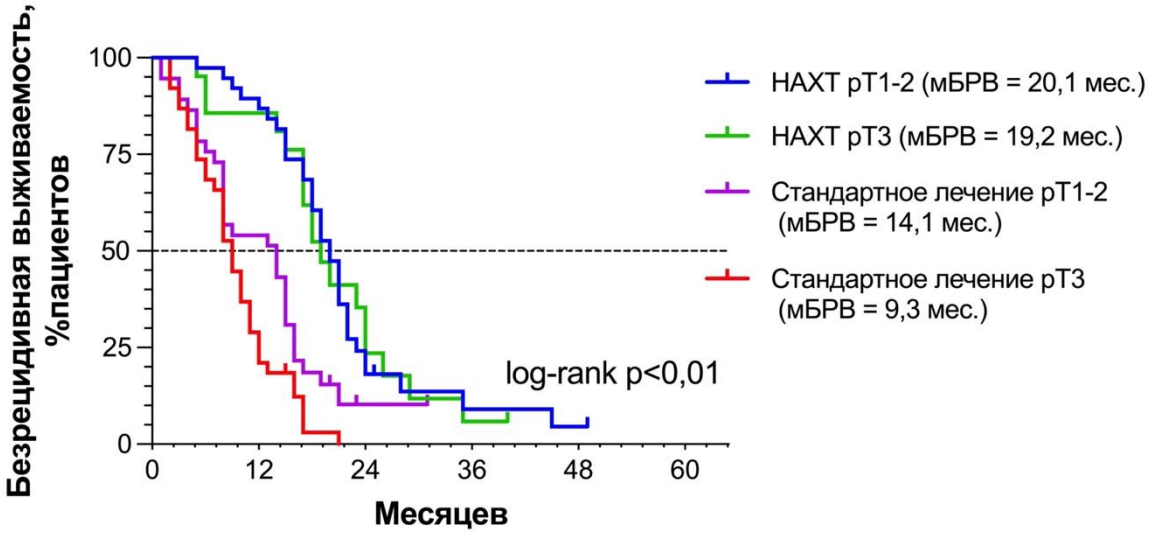


***Рисунок 19** – Безрецидивная выживаемость больных в подгруппах в зависимости от стадии pT (График Kaplan–Meier)*

Проведен подгрупповой анализ БРВ пациентов двух групп в зависимости от степени дифференцировки опухоли G (G1-3 против G4), результаты которого представлены на рисунке 21. Медиана МРБ в группе НАХТ, подгруппе G1-3 составила 19,6 мес. и 9,4 мес. в подгруппе G4, в группе стандартного лечения в аналогичных подгруппах мБРВ составила 10,2 и 7,4 мес., соответственно, log-rank p<0,01.

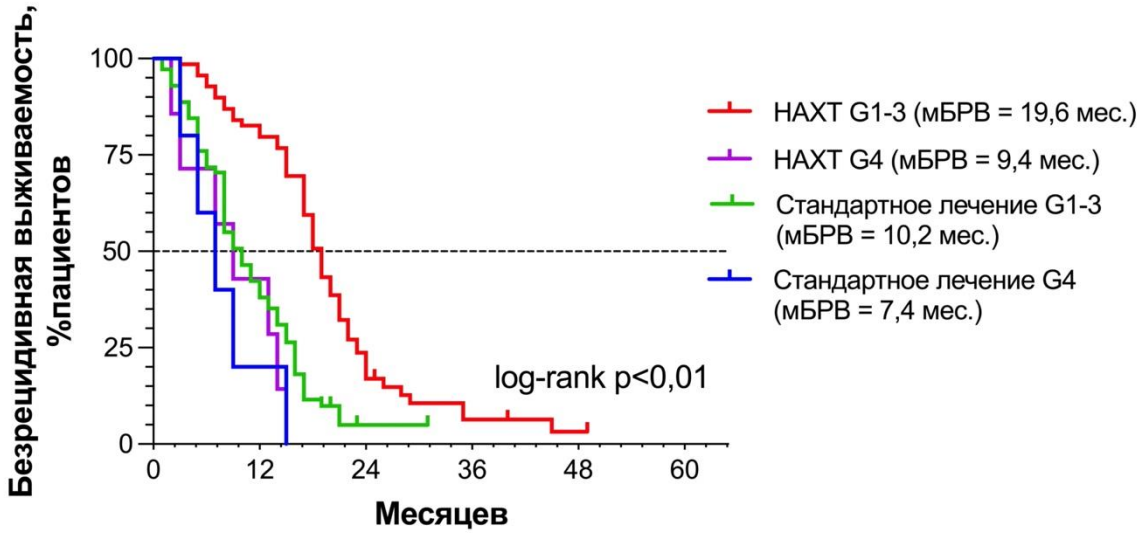


***Рисунок 20** – Безрецидивная выживаемость больных в подгруппах в зависимости от степени дифференцировки G (График Kaplan–Meier)*

Также был проведен подгрупповой анализ различий в мБРВ пациентов двух групп в зависимости от наличия или отсутствия МВИ (МВИ+ против МВИ-), результаты представлены на рисунке 22. Согласно данным анализа мБРВ при наличии МВИ в группе НАХТ составила 17,5 мес., при отсутствии МВИ – в 21,7 мес., в то время как в группе стандартного лечения при наличии МВИ мБРВ составила 9,2 мес, а при отсутствии МВИ – 11,4 мес., log-rank p<0,01.

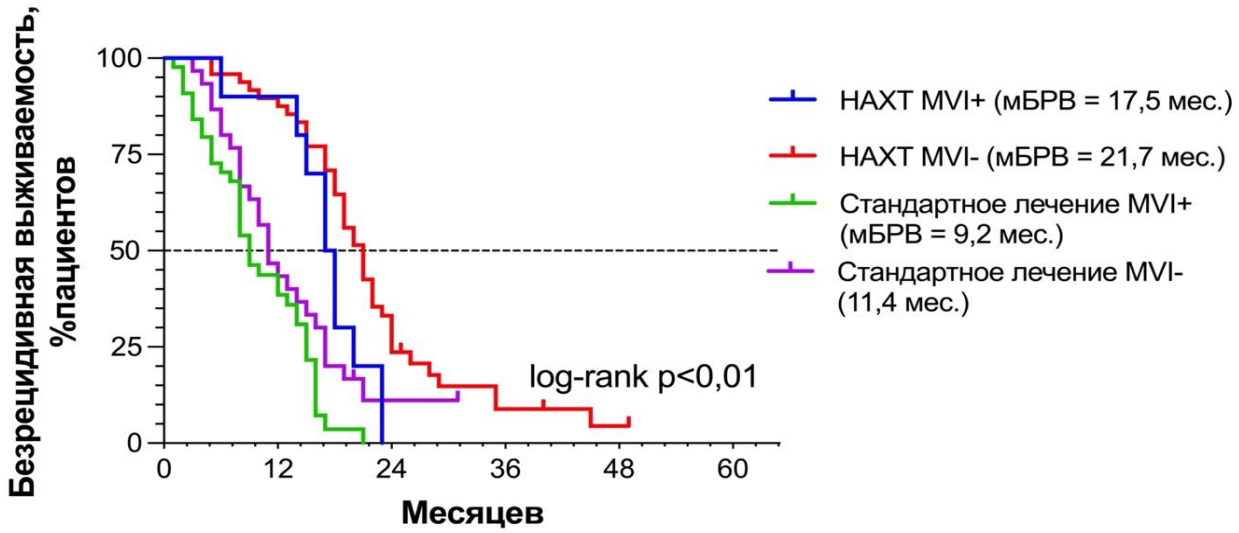


Рисунок 21 *– Безрецидивная выживаемость больных в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия микроваскулярной инвазии (График Kaplan–Meier)*

3.7 Подгрупповой анализ показателей общей выживаемости

С учетом обнаруженных факторов, влияющих на относительный риск смерти, был проведен подгрупповой анализ ОВ в зависимости от наличия или отсутствия факторов. В анализ были включены следующие факторы: наличие down-staging эффекта, проведение АХТ, выполнение резекции, R1-резекция. На рисунке 23 представлен график подгруппового анализа ОВ пациентов двух групп в зависимости от наличия или отсутствия down-staging эффекта.

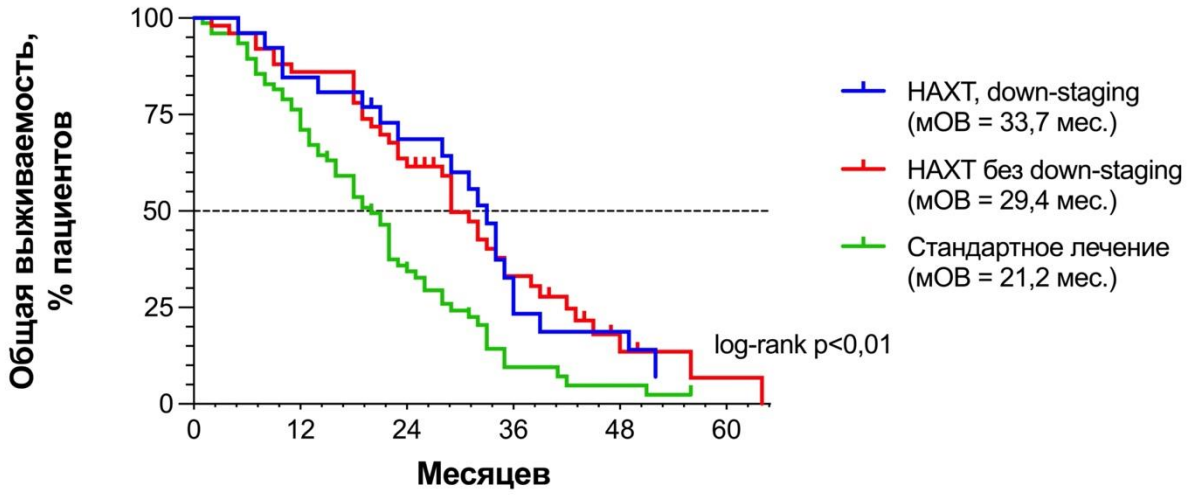


Рисунок 22 – *Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия down-staging эффекта (График Kaplan–Meier)*

Статистически значимое преимущество в ОВ группы НАХТ сохраняется даже при отсутствии down-staging эффекта у пациентов после проведенного лечения, так мОВ в группе стандартного лечения составила 21,2 мес. против 33,7 мес. и 29,4 мес. в группе НАХТ с down-staging эффектом и без него, соответственно, log-rank p<0,01. При этом, при оценке влияния down-staging эффекта на ОВ внутри группы НАХТ разницы в риске смерти не выявлено – HR=1,1 (95%ДИ 0,58 – 1,7), p=0,98.

Наиболее выраженный эффект на увеличение мОВ наблюдался при проведении у пациентов и НАХТ и АХТ (рисунок 24). Медиана ОВ в группе НАХТ + АХТ составила 36,5 мес. против 19,2 мес. в группе НАХТ без АХТ, в аналогичных подгруппах пациентов, получавших стандартное лечение с АХТ и без мОВ составила 22,1 мес и 13,6 мес., соответственно, log-rank p<0,01.

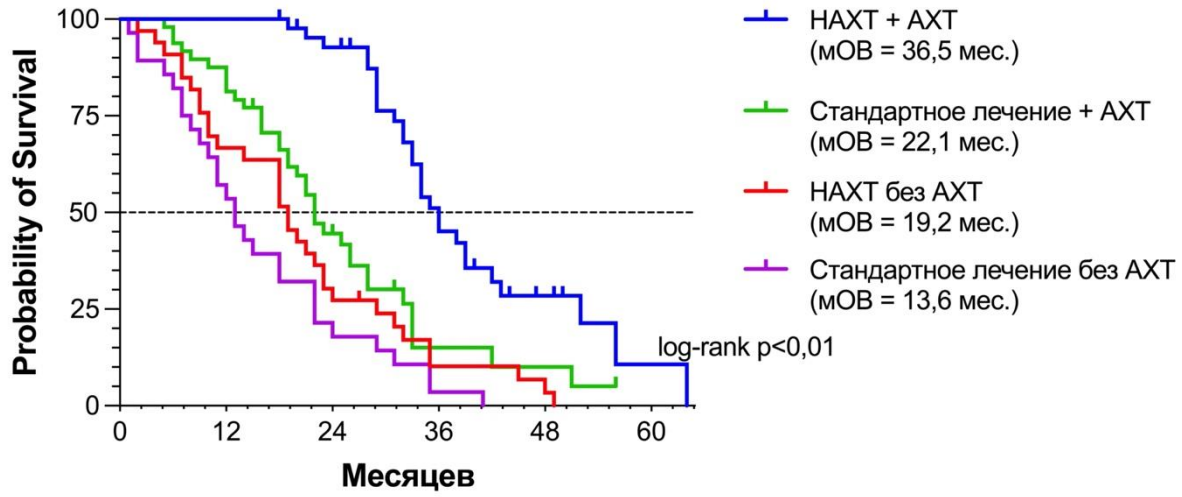


Рисунок 23 – *Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия АХТ (График Kaplan–Meier)*

При анализе ОВ в подгруппах больных, которым была выполнена резекция и проведена АХТ наблюдалось преимущество группы НАХТ над группой стандартного лечения (рисунок 25). Медиана ОВ в подгруппе НАХТ составила 36,6 мес. против 22,3 мес. в группе стандартного лечения, HR = 0,36 (95%ДИ 0,21 – 0,6), log-rank p<0,01.

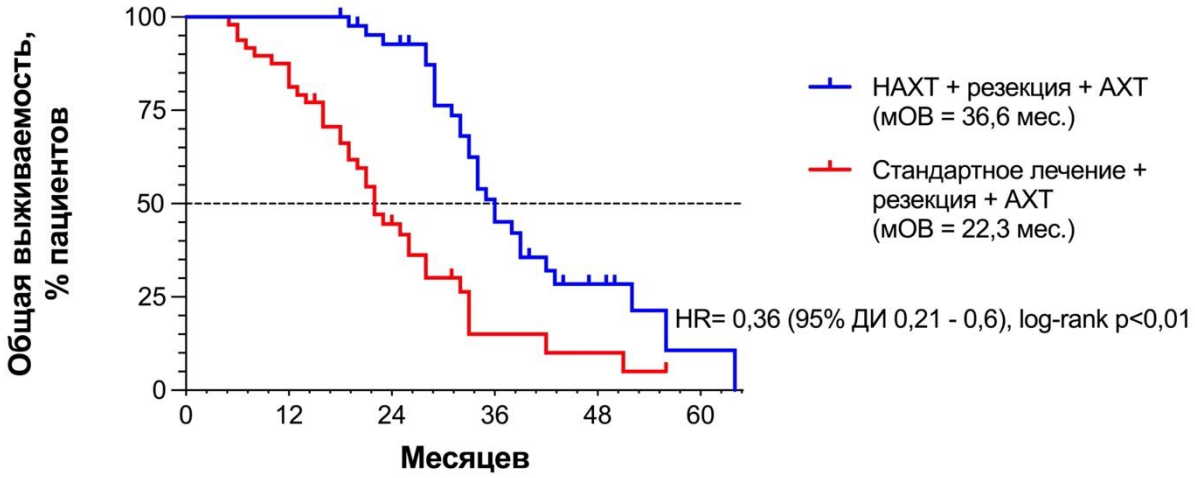


Рисунок 24 – *Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от выполнения или невыполнения резекции опухоли (График Kaplan–Meier)*

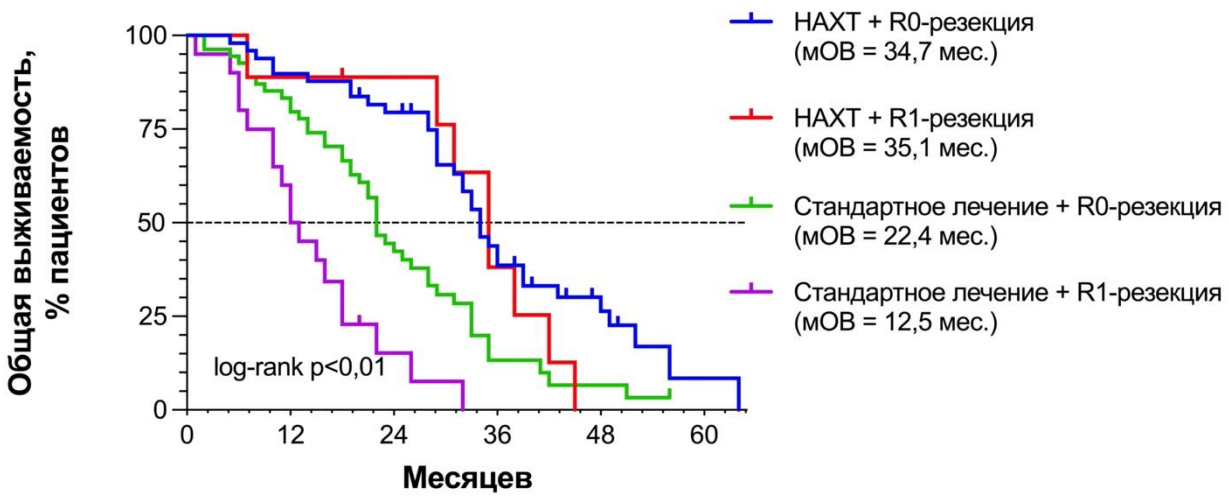


Рисунок 25 – *Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от характеристики края резекции R0/R1 (График Kaplan–Meier)*

Также, ОВ оценена в подгруппах больных, которым была выполнена R0- и R1-резекция (рисунок 26). Статистически значимое преимущество группы НАХТ над группой стандартного лечения сохранялось вне зависимости от характеристики края резекции (R1- или R0). Медиана ОВ в группе НАХТ + R0-резекция составила 34,7 мес., в группе НАХТ + R1-резекция – 35,1 мес., против 22,4 мес. и 12,5 мес. в группе стандартного лечения при R0- и R1-резекции, соотвсетвенно, log-rank $p<0,01$.

3.8 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 21 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 21 – *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 22 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 22 – *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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак ПЖ на сегодняшний день остается одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом, занимая ведущие позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний в России и в мире [1, 6, 7]. Несмотря на то, что радикальное хирургическое вмешательство остается единственным радикальным методом лечения, частота рецидивов в первые 12-24 месяцев после лечения остается недопустимо высокой, даже у пациентов с резектабельными формами заболевания, перенесших операцию и адъювантную химиотерапию [5, 91, 92]. Данная особенность свидетельствует о системной природе заболевания уже на ранних стадиях и определяет необходимость поиска новых, более эффективных стратегий комбинированного лечения.

Одним из перспективных направлений является использование неоадъювантной химиотерапии. Исторически НАХТ применялась с целью уменьшения стадии опухоли (down-staging) и увеличения частоты R0-резекций при погранично-резектабельном раке ПЖ, однако в современном понимании ее основная роль видится в биологической селекции пациентов — выявлении пациентов с более агрессивным течением болезни, со склонностью к быстрому прогрессированию на фоне системной терапии, и избавлении их от неэффективного и травматичного хирургического вмешательства [133, 134]. Кроме того, проведение НАХТ позволяет увеличить частоту выполнения радикальных резекций и патоморфологического ответа, что в конечном итоге должно трансформироваться в улучшение отдаленных результатов лечения больных [165, 152, 166].

До настоящего времени не существовало единого мнения о роли НАХТ в лечении резектабельного рака ПЖ. Результаты крупных рандомизированных исследований являются противоречивыми: если исследования ***Prep-02/JSAP-05*** [139, 140] и ***NEONAX*** [148] продемонстрировали преимущество НАХТ в виде увеличения выживаемости, то в исследовании ***NORPACT-1*** [145] выживаемость

между группами не различалась, а исследование ***SWOG S1505*** [146] не выявило различий в эффективности между различными режимами неоадъювантной терапии. Гетерогенность дизайна исследований, включение смешанных когорт (резектабельный и погранично-резектабельный рак ПЖ), использование различных схем и продолжительности НАХТ затрудняют интерпретацию результатов и внедрение их в реальную клиническую практику. Результаты мета-анализов также являются противоречивыми: в одних сообщается о преимуществе НАХТ в отношении выживаемости [152, 166], в другие — только в отношении улучшения непосредственных хирургических результатов (R0, pN0), без влияния на выживаемость [154, 156]. В современных рекомендациях МЗ РФ [158], NCCN [10], ESMO [159] проведение НАХТ при резектабельном раке ПЖ рассматривается в качестве одной из альтернативных опций для как для отдельных пациентов с факторами высокого риска (рекомендации МЗ РФ, ESMO), так и для всех пациентов в целом (NCCN), что подчеркивает отсутствие убедительных доказательств высокого уровня в этом вопросе.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности НАХТ по схеме mFOLFIRINOX по сравнению со стандартным подходом у пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы. В исследование было включено 152 пациента. Группы были сбалансированы по основным клинико-демографическим показателям, за исключением медианы возраста (60 лет в группе НАХТ против 67,5 лет в контрольной группе, $p<0,01$) и ИМТ (24,1 кг/м^2 против 25,3 кг/м^2, $p=0,04$), что, однако, не имело существенного клинического значения для оценки эффективности терапии. Важно отметить, что, в отличие от многих зарубежных исследований, в нашу работу включались только пациенты с резектабельными опухолями в соответствии с критериями NCCN [10], что делает выборку однородной и позволяет экстраполировать результаты именно на эту категорию больных.

В данном исследовании было продемонстрировано, что НАХТ позволяет провести полный объем запланированного лечения большему числу пациентов.

Частота проведения адъювантной химиотерапии после операции в группе НАХТ составила 82,7%, что оказалось значимо выше, чем в группе стандартного лечения — лишь 56,7% (p=0,02). Этот показатель в контрольной группе согласуется с данными крупных рандомизированных исследований: в исследовании ***ESPAC-4*** АХТ завершили лишь 54% пациентов [124], а в исследовании ***PRODIGE 24*** этот показатель достиг 79%, но только у отобранных пациентов с хорошим функциональным статусом [125]. Трудности с проведением адъювантной терапии после операции хорошо известны: по данным ***Altman*** (2019 г.) [128], основанным на популяционном регистре SEER, до 65% пациентов вовсе не получают адъювантное лечение, а завершают его в полном объеме лишь единицы. Более того, в настоящем исследовании в группе НАХТ наблюдалось более раннее начало адъювантной терапии (5 против 6 недель, p<0,01), что также является важным прогностическим фактором. Более высокая частота завершения лечения в группе НАХТ, вероятно, обусловлена лучшей переносимостью терапии в предоперационном периоде на фоне сохранного нутритивного статуса и функциональных резервов организма, а также отсутствием негативного влияния тяжелых послеоперационных осложнений, таких как панкреатическая фистула типа B и C, частота которой в группе НАХТ была значимо ниже (18,4% против 47,4%, p<0,01). Мы связываем это с развитием фиброзных изменений в паренхиме поджелудочной железы на фоне проведенного лечения, что снижает риск несостоятельности панкреатоеюноанастомоза. Это также подтверждается меньшей продолжительностью послеоперационного койко-дня в группе НАХТ (12 против 18 дней, p<0,01). Профиль токсичности самой химиотерапии в обеих группах был сопоставим и не превышал таковой в исследовании ***PRODIGE 24*** [125], что свидетельствует о безопасности применяемых режимов. Частота нейтропении 3-4 степени составила 27,1% и 34,5% в группах контроля и НАХТ соответственно (p=0,09), а фебрильной нейтропении — 2,1% и 3,4%, что является приемлемым показателем. Полученные нами данные о токсичности согласуются с опубликованными результатами других исследований. Так, частота нейтропении 3-4 степени в нашем исследовании (27,1–34,5%) сопоставима с данными мета-

анализа ***V. Trieu*** **(2024 г.)**, в котором этот показатель составил 29,3% [162]. Частота фебрильной нейтропении в нашем исследовании (2,1–3,4%) также не превышает показатели, зарегистрированные в крупных исследованиях, где она варьирует от 2% до 5,4% [163]. Важно отметить, что в нашем исследовании не наблюдалось случаев тяжелой (≥3 степени) периферической нейропатии, гепатотоксичности или стоматита, частота которых в литературе может достигать 10% и более [162]. Это подчеркивает не только эффективность, но и благоприятный профиль безопасности НАХТ.

Применение НАХТ способстовало улучшению основных непосредственных результатов лечения. В рамках PP-анализа частота R0-резекций в группе НАХТ достигла 86,2%, что значимо выше, чем в группе стандартного лечения (70,2%, p=0,03). Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований ***NEONAX***, где частота R0-резекций в группе НАХТ составила 87,8% [148], и ***Prep-02/JSAP-05*** — 91,1% [139], и превосходят показатели в группе НАХТ исследования ***NORPACT-1*** (56%) [145], что может быть обусловлено более высокой частотой завершения запланированных курсов терапии в нашем исследовании. Систематический обзор и мета-анализ литературных данных, проведенный ***Ye*** (2020 г.) [164] и включивший 11 исследований, также подтверждает, что проведение НАХТ значимо повышает частоту R0-резекций по сравнению с хирургическим лечением на первом этапе. Более того, в нашем исследовании наблюдался выраженный «down-staging» эффект: частота pT3 стадии и pN+ статуса была значимо ниже в группе НАХТ (p=0,04 и p<0,01 соответственно). Также НАХТ способствовала статистически значимому снижению частоты периневральной, лимфоваскулярной и микроваскулярной инвазии — независимых факторов неблагоприятного прогноза, ассоциированных с худшей общей и безрецидивной выживаемостью [105, 106, 108]. Эти данные свидетельствуют о системном эффекте НАХТ, направленном на эрадикацию микрометастазов и снижение инвазивного потенциала опухоли, что является залогом улучшения отдаленных результатов лечения.

Настоящее исследование достигло своей первичной конечной точки. Однолетняя безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 78,95%, что значимо выше, чем в контрольной группе (40,79%, p<0,01). Это преимущество сохранялось и при анализе медианы БРВ: 18,1 мес. против 9,8 мес. (ITT-анализ) и 20,7 мес. против 9,5 мес. (PP-анализ). Полученные показатели выглядят весьма убедительно на фоне данных литературы. В исследовании ***NEONAX*** медиана БРВ в группе НАХТ составила 11,5 мес. [148], в ***NORPACT-1*** — 11,9 мес. [145], а в исследовании ***PANACHE01-PRODIGE48*** — 12,4 мес. для режима mFOLFIRINOX [149]. Важно отметить, что недавно опубликованные результаты исследования ***CASSANDRA*** [151] продемонстрировали медиану бессобытийной выживаемости всего 10,2 мес. в группе mFOLFIRINOX, что лишь немногим превышает результаты нашей контрольной группы. Даже более эффективный режим PAXG в этом исследовании продемонстрировал медиану бессобытийной выживаемости 16,0 мес., что все еще уступает показателю, достигнутому в нашей работе. В исследовании ***PREOPANC-2*** [143, 144] медиана выживаемости без прогрессирования при использовании 8 циклов неоадъювантного FOLFIRINOX (без адъювантной терапии) составила лишь 12,1 мес., что подтверждает критическую важность проведения полного объема лечения, включая послеоперационный компонент. Столь выраженное преимущество в нашей работе, вероятно, связано с оптимальным дизайном, включением только пациентов с резектабельным раком ПЖ, высоким процентом завершения как предоперационной (88,4%), так и послеоперационной (82,7%) терапии, а также использованием схемы mFOLFIRINOX на всех этапах лечения, а не только в рамках НАХТ. Полученные нами данные демонстрируют, что полный периоперационный подход с использованием mFOLFIRINOX позволяет достичь результатов, превосходящих как режимы с неполным объемом терапии, так и альтернативные схемы лечения, представленные в современной литературе.

Преимущество НАХТ также было продемонстрировано в отношении общей выживаемости. Медиана ОВ в группе НАХТ при ITT-анализе составила 32,7 мес. против 20,1 мес. в контрольной группе (p<0,01). Достигнутая в настоящем

исследовании мОВ (32,7 мес.) практически идентична показателю, зарегистрированному в исследовании ***Prep-02/JSAP-05*** (36,7 мес.) [139], и существенно превосходит результаты других исследований, включавших пациентов с только резектабельным раком ПЖ: ***NEONAX*** (25,2 мес.) [148], ***NORPACT-1*** (25,1 мес.) [145] и ***PANACHE01-PRODIGE48*** (31,3 мес.) [149]. В исследованиях со смешанными популяциями (резектабельный + погранично-резектабельный рак ПЖ) результаты, как правило, были ниже. Так, медиана ОВ в группе FOLFIRINOX в исследовании ***PREOPANC-2*** [143, 144] составила лишь 21,9 мес., а в мета-анализе ***Cloyd*** (2020 г.) [157] медиана ОВ в группе НАХТ достигала 25,4 мес. Тот факт, что наш результат существенно превосходит эти показатели, подчеркивает важность двух ключевых факторов, реализованных в дизайне нашего исследования: 1) строгий отбор только пациентов с истинно резектабельным раком и 2) использование схемы mFOLFIRINOX как в рамках НАХТ, так и в рамках АХТ. Особого внимания заслуживает сравнение с исследованием ***NORPACT-1*** [145], которое также изучало эффективность НАХТ по схеме mFOLFIRINOX у пациентов с резектабельным раком ПЖ, но не выявило преимущества НАХТ. Разница в результатах (32,7 мес. в нашем исследовании против 25,1 мес. в NORPACT-1) наглядно демонстрирует, что успех стратегии НАХТ зависит не только от самого факта ее применения, но и от качества ее реализации: в нашем исследовании полный курс НАХТ завершили 88,4% пациентов, а запланированную адъювантную терапию — 82,7%, тогда как в исследовании NORPACT-1 эти показатели составили лишь 52% и 51% соответственно.

Проведенный многофакторный регрессионный анализ Кокса позволил выявить независимые факторы, ассоциированные с риском рецидива и смерти, что имеет важное значение для стратификации пациентов и выбора оптимальной лечебной тактики. В отношении риска рецидива независимыми неблагоприятными факторами явились pT3 стадия (ОР 1,31; 95% ДИ 1,13-1,72; $p<0,01$), наличие микроваскулярной инвазии (МВИ+) (ОР 1,91; 95% ДИ 1,12-3,34; $p=0,02$) и степень дифференцировки опухоли G4 (ОР 3,68; 95% ДИ 1,32-12,1; $p=0,02$). Полученные данные полностью согласуются с современными представлениями о биологии рака

поджелудочной железы. Микроваскулярная инвазия, по данным мета-анализа ***Huangbao*** *(2021 г.)* [108], увеличивает риск рецидива почти вдвое (ОР 1,78), что подтверждает ее роль как ключевого маркера гематогенной диссеминации. Низкая степень дифференцировки (G3-G4) ассоциирована с более агрессивным течением заболевания и худшими отдаленными результатами [96]. Наиболее важным результатом исследования стало выявление того, что проведение НАХТ является независимым фактором, значимо снижающим риск рецидива более чем в 3,5 раза (ОР 0,27 [95% ДИ 0,15-0,46], p<0,01), что подчеркивает ее ключевую роль в улучшении контроля над заболеванием. Факторами, увеличивающими риск смерти являлись: избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м²) (ОР 1,80; 95% ДИ 1,12-2,89; p=0,01), наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ+) (ОР 1,56; 95% ДИ 1,39-1,86; p=0,01), G4 степень дифференцировки (ОР 10,87; 95% ДИ 3,24-38,7; p<0,01) и R1-резекция (ОР 1,98; 95%ДИ 1,76-3,37; p<0,01). Лимфоваскулярная инвазия, по данным ***Epstein*** **(2017г.)** [105], является независимым предиктором летального исхода (ОР 1,14), а R1-резекция, согласно мета-анализу ***Demir*** (2018 г.) [110], увеличивает риск смерти на 45% (HR 1,45). Напротив, факторами, ассоциированными со снижением риска смерти, стали: выполнение радикальной резекции (ОР 0,26; 95% ДИ 0,21-0,57; p=0,01), проведение АХТ (ОР 0,31; 95% ДИ 0,21-0,61; p=0,03), проведение НАХТ (ОР 0,28; 95%ДИ 0,15-0,51; p<0,01), а также наличие down-staging эффекта (ОР 0,45; 95% ДИ 0,21-0,87; p=0,04). Значение адъювантной химиотерапии как независимого фактора улучшения прогноза подтверждено в исследовании ***CONKO-001***, где проведение АХТ гемцитабином увеличило медиану БРВ с 6,9 до 13,4 месяцев (p<0,01) [121]. В мета-анализе ***Versteijne*** *(2018 г.),* обобщившем данные 38 исследований с 3484 пациентами, было показано, что проведение любого вида АХТ ассоциировано с улучшением отдаленных результатов лечения [152]. Выявление down-staging как независимого благоприятного фактора прогноза (снижение риска смерти на 55%) полностью соответствует данным литературы, подчеркивающим важность ответа опухоли на предоперационное лечение [97]. В исследовании ***Boone*** (2014 г.) [97] было показано, что снижение уровня СА 19-9 более чем на 50% на фоне НАХТ

ассоциировано с большей вероятностью выполнения R0-резекции (ОР 4,2), а в работе ***Khattab*** (2019 г.) [19] клиническое улучшение на фоне терапии предвещало более благоприятный прогноз. Полученные нами данные подтверждают, что достижение down-staging является не просто патоморфологическим феноменом, а ключевым суррогатным маркером эффективности лечения.

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют, что НАХТ по схеме mFOLFIRINOX с последующей операцией и АХТ является эффективной и безопасной стратегией лечения резектабельного рака поджелудочной железы. Данный подход позволяет не только улучшить непосредственные хирургические результаты, но и, что самое главное, приводит к значимому увеличению безрецидивной и общей выживаемости по сравнению со стандартной тактикой. Высокий профиль безопасности, лучшая переносимость и «завершаемость» всего объема лечения делают этот подход предпочтительным для пациентов с хорошим функциональным статусом. Требуются дальнейшие исследования для уточнения оптимальной продолжительности терапии и поиска новых предиктивных биомаркеров для персонализации данного подхода.

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 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/м^2

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

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.

2. Pancreatic cancer: a Review / W. Park, A. Chawla, E. M. O'Reilly // JAMA. – 2021. – Vol. 326, № 9. – P. 851–862. – DOI 10.1001/jama.2021.13027. – Erratum in: JAMA. – 2021. – Vol. 326, № 20. – P. 2081. – DOI 10.1001/jama.2021.19984.

3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.

4. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives / J. P. Neoptolemos, J. Kleeff, P. Michl [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 333–348.

5. Pancreatic cancer: Advances and challenges / C. J. Halbrook, C. A. Lyssiotis, M. Pasca di Magliano, A. Maitra // Cell. – 2023. – Vol. 186, № 8. – P. 1729–1754. – DOI 10.1016/j.cell.2023.02.014.

6. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 7–34. – DOI 10.3322/caac.21551.

7. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249. – DOI 10.3322/caac.21660.

8. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020 [Электронный ресурс] / American Cancer Society. – Atlanta, GA: American Cancer Society, 2020. – URL: https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html (дата обращения: 06.05.2025).

9. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions, Management, and Role of Preoperative Therapy / G. R. Varadhachary, E. P. Tamm, J. L. Abbruzzese [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2006. – Vol. 13, № 8. – P. 1035–1046.

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2025 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network. – Fort Lauderdale, FL: NCCN, 2025. – URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455 (дата обращения: 03.02.2025).

11. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease / M. H. Katz, P. W. Pisters, D. B. Evans [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2008. – Vol. 206, № 5. – P. 833–846. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020.

12. Improved clinical staging system for localized pancreatic cancer using the ABC factors: a TAPS consortium study / E. N. Dekker, J. L. van Dam, Q. P. Janssen [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42, № 12. – P. 1357–1367. – DOI 10.1200/JCO.23.01311.

13. Can preoperative carbohydrate antigen 19–9 predict metastatic pancreatic cancer? Results of a systematic review and meta-analysis / S. S. Raza, H. Khan, S. Hajibandeh [et al.] // HPB (Oxford). – 2024. – Vol. 26, № 5. – P. 630–638. – DOI 10.1016/j.hpb.2024.01.017.

14. Relationship between CA 19.9 and the Lewis phenotype: options to improve diagnostic efficiency / M. Parra-Robert, V. M. Santos, S. M. Canis [et al.] // Anticancer Research. – 2018. – Vol. 38, № 10. – P. 5883–5888. – DOI 10.21873/anticanres.12931.

15. Serum DUPAN-2 could be an alternative biological marker for CA 19-9 nonsecretors with pancreatic cancer / K. Omiya, A. Oba, Y. Inoue [et al.] // Annals of Surgery. – 2023. – Vol. 277, № 6. – P. e1278–e1283. – DOI 10.1097/SLA.0000000000005395.

16. Ca 125 is an independent prognostic marker in resected pancreatic cancer of the head of the pancreas / N. Napoli, E. F. Kauffmann, M. Ginesini [et al.] // Updates in Surgery. – 2023. – Vol. 75, № 6. – P. 1481–1496. – DOI 10.1007/s13304-023-01587-4.

17. Prognostic value of Circulating tumor DNA in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis / Z. Fang, Q. Meng, B. Zhang [et al.] // Aging. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 2031–2048. – DOI 10.18632/aging.202199.

18. KRAS mutation detection by liquid biopsy for pancreatic ductal adenocarcinoma / M. Yousef, A. Yousef, M. W. Hurd [et al.] // Journal of Hematology & Oncology. – 2025. – Vol. 18, № 1. – P. 44. – DOI 10.1186/s13045-025-01696-0.

19. Long-term outcomes by response to neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation in patients with resected pancreatic adenocarcinoma / A. Khattab, S. Patruni, S. Abel [et al.] // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2019. – Vol. 10, № 5. – P. 918–927. – DOI 10.21037/jgo.2019.07.02.

20. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association / M. M. Al-Hawary, I. R. Francis, S. T. Chari [et al.] // Radiology. – 2014. – Vol. 270, № 1. – P. 248–260.

21. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct / W. S. Halsted // Boston Medical and Surgical Journal. – 1899. – Vol. 141. – P. 645–654.

22. Das carcinoma der papilla duodeni und senine radikale entfeinung / W. Kausch // Beitrage zur Klinischen Chirurgie. – 1912. – Bd. 78. – S. 439–486.

23. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater / A. O. Whipple, W. B. Parsons, C. R. Mullins // Annals of Surgery. – 1935. – Vol. 102, № 4. – P. 763–779.

24. A reminiscence: pancreaticoduodenectomy / A. O. Whipple // Review of Surgery. – 1963. – Vol. 20. – P. 221–255.

25. Radical pancreaticoduodenectomy: A 22 year experience with the complications, mortality rate, and survival rate / J. J. Monge, E. S. Judd, R. P. Gage // Annals of Surgery. – 1964. – Vol. 160. – P. 711–719.

26. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma / G. Crile, Jr. // Surgery, Gynecology & Obstetrics. – 1970. – Vol. 130, № 6. – P. 1049–1053.

27. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience / J. M. Winter, J. L. Cameron, K. A. Campbell [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2006. – Vol. 10, № 9. – P. 1199–1210.

28. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective / J. T. McPhee, J. S. Hill, G. F. Whalen [et al.] // Annals of Surgery. – 2007. – Vol. 246, № 2. – P. 246–253.

29. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system / S. R. Grobmyer, F. M. Pieracci, P. J. Allen [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2007. – Vol. 204, № 3. – P. 356–364.

30. Outcomes in pancreatic surgery are negatively influenced by pre-operative hospitalization / W. B. Pratt, C. M. Vollmer, M. P. Callery // HPB (Oxford). – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 57–65.

31. Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss / K. K. Kazanjian, O. J. Hines, J. P. Duffy [et al.] // Archives of Surgery. – 2008. – Vol. 143, № 12. – P. 1166–1171.

32. National complication rates after pancreatectomy: beyond mere mortality / J. P. Simons, S. A. Shah, S. C. Ng [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2009. – Vol. 13, № 10. – P. 1798–1805.

33. Should operations be regionalized? The empirical relationship between surgical volume and mortality / H. S. Luft, J. P. Bunker, A. C. Enthoven // The New England Journal of Medicine. – 1979. – Vol. 301, № 25. – P. 1364–1369.

34. Hospital volume and surgical mortality in the United States / J. D. Birkmeyer, A. E. Siewers, E. V. Finlayson [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, № 15. – P. 1128–1137.

35. Surgeon volume and operative mortality in the United States / J. D. Birkmeyer, T. A. Stukel, A. E. Siewers [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349, № 22. – P. 2117–2127.

36. Going the extra mile: improved survival for pancreatic cancer patients traveling to high-volume centers / M. E. Lidsky, Z. Sun, D. P. Nussbaum [et al.] // Annals of Surgery. – 2017. – Vol. 266, № 2. – P. 333–338.

37. Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein / G. E. Moore, Y. Sako, L. B. Thomas // Surgery. – 1951. – Vol. 30, № 3. – P. 550–553.

38. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach / J. G. Fortner // Surgery. – 1973. – Vol. 73, № 2. – P. 307–320.

39. Portal vein resection for advanced pancreatic head cancer / J. Weitz, P. Kienle, J. Schmidt [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2007. – Vol. 204, № 4. – P. 712–716.

40. Venous resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review / X. Wang, I. E. Demir, S. Schorn [et al.] // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 4. – P. 46. – DOI 10.21037/tgh.2019.06.04.

41. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? / O. Turrini, J. Ewald, L. Barbier [et al.] // Annals of Surgery. – 2013. – Vol. 257, № 4. – P. 726–730.

42. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / M. Bockhorn, F. G. Uzunoglu, M. Adham [et al.] // Surgery. – 2014. – Vol. 155, № 6. – P. 977–988.

43. Current state of vascular resections in pancreatic cancer surgery / T. Hackert, L. Schneider, M. W. Büchler // Gastroenterology Research and Practice. – 2015. – Vol. 2015. – P. 120207. – DOI 10.1155/2015/120207.

44. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head / J. H. Allema, M. E. Reinders, T. M. van Gulik [et al.] // British Journal of Surgery. – 1994. – Vol. 81, № 11. – P. 1642–1646.

45. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database / A. W. Castleberry, R. R. White, S. G. De La Fuente [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 19, № 13. – P. 4068–4077.

46. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10,206

patients / M. Worni, A. W. Castleberry, B. M. Clary [et al.] // JAMA Surgery. – 2013. – Vol. 148, № 4. – P. 331–338.

47. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma / F. Giovinazzo, G. Turri, M. H. Katz [et al.] // British Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 103, № 3. – P. 179–191.

48. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study / R. Ravikumar, C. Sabin, M. Abu Hilal [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2014. – Vol. 218, № 4. – P. 401–411.

49. Radical pancreatic cancer surgery-with arterial resection / U. Klaiber, A. Mihaljevic, T. Hackert // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 4. – P. 8. – DOI 10.21037/tgh.2018.12.02.

50. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis / N. Mollberg, N. N. Rahbari, M. Koch [et al.] // Annals of Surgery. – 2011. – Vol. 254, № 6. – P. 882–893.

51. Splenic artery use for arterial reconstruction in pancreatic surgery / T. Hackert, J. Weitz, M. W. Buchler // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2014. – Vol. 399, № 5. – P. 667–671.

52. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy / P. Sanjay, K. Takaori, S. Govil [et al.] // British Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 99, № 8. – P. 1027–1035.

53. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer / S. Klompmaker, T. de Rooij, J. J. Korteweg [et al.] // British Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 103, № 8. – P. 941–949.

54. Outcomes and risk score for distal pancreatectomy with celiac axis resection (DP-CAR): an international multicenter analysis / S. Klompmaker, N. A. Peters, J. van Hilst [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 772–781.

55. Regional resection and pancreatic carcinoma / J. G. Fortner // Surgery. – 1973. – Vol. 73, № 5. – P. 799–800.

56. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head / O. Ishikawa, H. Ohhigashi, Y. Sasaki [et al.] // Annals of Surgery. – 1988. – Vol. 208, № 2. – P. 215–220.

57. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas / T. Manabe, G. Ohshio, N. Baba [et al.] // Cancer. – 1989. – Vol. 64, № 5. – P. 1132–1137.

58. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality / C. J. Yeo, J. L. Cameron, K. D. Lillemoe [et al.] // Annals of Surgery. – 2002. – Vol. 236, № 3. – P. 355–366.

59. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma / M. B. Farnell, R. K. Pearson, M. G. Sarr [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 138, № 4. – P. 618–630.

60. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial / Y. Nimura, M. Nagino, S. Takao [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 230–241.

61. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer / J. Y. Jang, M. J. Kang, J. S. Heo [et al.] // Annals of Surgery. – 2014. – Vol. 259, № 4. – P. 656–664.

62. Extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective randomized single center trial / J. Sperling, J. Schuld, A. M. Hechler [et al.] // European Surgery. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 26–33.

63. Standard versus extended lymphadenectomy in radical surgical treatment for pancreatic head carcinoma / I. Ignjatovic, S. Knezevic, D. Knezevic [et al.] // Journal of BUON. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 232–238.

64. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / C. W. Michalski, J. Kleeff, M. N. Wente [et al.] // British Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 94, № 3. – P. 265–273.

65. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / B. V. Dasari, S. Pasquali, R. S. Vohra [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Vol. 19, № 9. – P. 1725–1732.

66. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma / L. A. Orci, J. Meyer, C. Combescure [et al.] // HPB (Oxford). – 2015. – Vol. 17, № 7. – P. 565–572.

67. Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery? / M. J. Kang, J. Y. Jang, S. W. Kim // Cancer Letters. – 2016. – Vol. 382, № 2. – P. 259–265.

68. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis / C. Svoronos, G. Tsoulfas, A. Katsourakis [et al.] // ANZ Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 84, № 10. – P. 706–711.

69. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) / J. A. Tol, D. J. Gouma, C. Bassi [et al.] // Surgery. – 2014. – Vol. 156, № 3. – P. 591–600.

70. Lymph node metastasis in carcinoma of the body and tail of the pancreas / A. Nakao, A. Harada, T. Nonami [et al.] // British Journal of Surgery. – 1997. – Vol. 84, № 8. – P. 1090–1092.

71. Appropriate Lymph Node Dissection Sites for Cancer in the Body and Tail of the Pancreas: A Multicenter Retrospective Study / K. Tanaka, Y. Kimura, T. Hayashi [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 18. – P. 4409. – DOI 10.3390/cancers14184409.

72. Optimal Region of Lymph Node Dissection in Distal Pancreatectomy for Left-Sided Pancreatic Cancer Based on Tumor Location / H. Ishida, T. Ogura, A. Takahashi [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 2414–2424.

73. Clinical implications of lymphadenectomy for invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas / T. Minagawa, T. Sugiura, Y. Okamura [et al.] // Annals of Gastroenterological Surgery. – 2022. – Vol. 6, № 4. – P. 531–542.

74. Oncologic benefits of laparoscopic and minimally invasive surgery: a review of the literature / L. I. Amodu, R. S. Howell, D. Daskalaki [et al.] // Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. – 2022. – Vol. 7. – P. 5. – DOI 10.21037/ales-21-48.

75. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System / H. J. Asbun, J. A. Stauffer // Journal of the American College of Surgeons. – 2012. – Vol. 215, № 6. – P. 810–819.

76. Minimal-invasive approach to pancreatoduodenectomy is associated with lower early postoperative morbidity / Z. Moghadamyeghaneh, D. Sleeman, L. Stewart // American Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 217, № 4. – P. 718–724.

77. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors / S. Dokmak, F. S. Ftériche, B. Aussilhou [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2015. – Vol. 220, № 5. – P. 831–838.

78. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial / J. van Hilst, T. de Rooij, K. Bosscha [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 199–207.

79. Robotic pancreaticoduodenectomy provides better histopathological outcomes as compared to its open counterpart: a meta-analysis / X. Da Dong, D. M. Felsenreich, S. Gogna [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 3774. – DOI 10.1038/s41598-021-83591-x.

80. Meta-analysis of robotic versus open pancreaticoduodenectomy in all patients and pancreatic cancer patients / Y. Fu, J. Qiu, Y. Yu [et al.] // Frontiers in Surgery. – 2022. – Vol. 9. – P. 989065. – DOI 10.3389/fsurg.2022.989065.

81. Safety and efficacy of robot-assisted versus open pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of multiple worldwide centers / W. Zhang, Z. Huang, J. Zhang [et al.] // Updates in Surgery. – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 893–907.

82. Minimally invasive RAMPS in well-selected left-sided pancreatic cancer within Yonsei criteria: long-term (>median 3 years) oncologic outcomes / S. H. Lee, C. M. Kang, H. K. Hwang [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2014. – Vol. 28, № 10. – P. 2848–2855.

83. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Time for a Randomized Controlled Trial? Results of an All-inclusive National Observational Study / L. Sulpice, O. Farges, N. Goutte [et al.] // Annals of Surgery. – 2015. – Vol. 262, № 5. – P. 868–874.

84. LDP vs ODP for pancreatic adenocarcinoma: a case matched study from a single-institution / M. Zhang, R. Fang, Y. Mou [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2015. – Vol. 15. – P. 182. – DOI 10.1186/s12876-015-0411-2.

85. Impact of minimally invasive vs. open distal pancreatectomy on use of adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma / K. L. Anderson, Jr., M. A. Adam, S. Thomas [et al.] // American Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 213, № 4. – P. 601–605.

86. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Cancer Provides Oncologic Outcomes and Overall Survival Identical to Open Distal Pancreatectomy / O. Kantor, D. S. Bryan, M. S. Talamonti [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2017. – Vol. 21, № 10. – P. 1620–1625.

87. Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study / J. van Hilst, T. de Rooij, S. Klompmaker [et al.] // Annals of Surgery. – 2019. – Vol. 269, № 1. – P. 10–17.

88. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial / T. de Rooij, J. van Hilst, H. van Santvoort [et al.] // Annals of Surgery. – 2019. – Vol. 269, № 1. – P. 2–9.

89. Comparison of the duration of hospital stay after laparoscopic or open distal pancreatectomy: randomized controlled trial / B. Björnsson, A. L. Larsson, C. Hjalmarsson [et al.] // British Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 107, № 10. – P. 1281–1288.

90. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy: an individual patient data meta-analysis of two randomized controlled trials / M. Korrel, F. L. Vissers, J. van Hilst [et al.] // HPB (Oxford). – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 323–330.

91. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma / V. P. Groot, G. Gemenetzis, A. B. Blair [et al.] // Annals of Surgery. – 2019. – Vol. 269, № 6. – P. 1154–1162.

92. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma / V. P. Groot, N. Rezaee, W. Wu [et al.] // Annals of Surgery. – 2018. – Vol. 267, № 5. – P. 936–945.

93. Patterns of recurrence after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a secondary analysis of the ESPAC-4 randomized adjuvant chemotherapy trial / R. P. Jones, E. E. Psarelli, R. Jackson [et al.] // JAMA Surgery. – 2019. – Vol. 154, № 11. – P. 1038–1048.

94. The evolutionary origins of recurrent pancreatic cancer / H. Sakamoto, M. A. Attiyeh, J. M. Gerold [et al.] // Cancer Discovery. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 792–805.

95. Prognostic factors in pancreatic cancers: the role of perineural, vascular and lymphatic invasion and CA 19-9 / R. Berardi, A. Mandolesi, C. Pellei [et al.] // Journal of Gastrointestinal & Digestive System. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 135. – DOI 10.4172/2161-069X.1000135.

96. Prognostic Factors for Early Recurrence After Resection of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. S. Leonhardt, C. Gustorff, U. Klaiber [et al.] // Gastroenterology. – 2024. – Vol. 167, № 5. – P. 977–992. – DOI 10.1053/j.gastro.2024.05.028.

97. Serum CA 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic adenocarcinoma / B. A. Boone, J. Steve, M. S. Zenati [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21, № 13. – P. 4351–4358.

98. CA 19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy / W. Hartwig, O. Strobel, U. Hinz [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2013. – Vol. 20, № 7. – P. 2188–2196.

99.Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma / S. K. Maithel, S. Maloney, C. Winston [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 15, № 12. – P. 3512–3520.

100. Carbohydrate antigen 19.9 accurately selects patients for laparoscopic assessment to determine resectability of pancreatic malignancy / C. M. Halloran, P. Ghaneh, S. Connor [et al.] // British Journal of Surgery. – 2008. – Vol. 95, № 4. – P. 453–459.

101. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer / N. Alexakis, I. P. Gomatos, S. Sbarounis [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 265–269.

102. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017 / S. Isaji, S. Mizuno, J. A. Windsor [et al.] // Pancreatology. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 2–11.

103. Prognostic impact of nodal statuses in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Fukuda, T. Asaoka, S. Maeda [et al.] // Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 279–284. – DOI 10.1016/j.pan.2017.01.003.

104. Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma / S. M. Robinson, A. Rahman, B. Haugk [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 38, № 4. – P. 333–339. – DOI 10.1016/j.ejso.2011.12.020.

105. Microscopic lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma / J. D. Epstein, G. Kozak, Z. V. Fong [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2017. – Vol. 116, № 6. – P. 658–664. – DOI 10.1002/jso.24723.

106. Perineural Invasion is an Important Prognostic Factor in Patients with Radically Resected (R0) and Node-negative (pN0) Pancreatic Cancer / T. J. Schouten, V. J. Kroon, M. G. Besselink [et al.] // Annals of Surgery. – 2025. – Vol. 282, № 6. – P. 1083–1091. – DOI 10.1097/SLA.0000000000006320.

107. Microscopic Venous Invasion in Pancreatic Cancer / M. Yamada, T. Sugiura, Y. Okamura [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 1043–1051. – DOI 10.1245/s10434-017-6324-2.

108. Prognostic Significance of Microvascular Invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Li, W. Pan, L. Xu [et al.] // Medical Science Monitor. – 2021. – Vol. 27. – P. e930545. – DOI 10.12659/MSM.930545.

109. The Revised R Status is an Independent Predictor of Postresection Survival in Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Treatment / C. S. Leonhardt, D. Pils, M. Qadan [et al.] // Annals of Surgery. – 2024. – Vol. 279, № 2. – P. 314–322. – DOI 10.1097/SLA.0000000000005874.

110. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer / I. E. Demir, C. Jäger, A. M. Schlitter [et al.] // Annals of Surgery. – 2018. – Vol. 268, № 6. – P. 1058–1068. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002345.

111. The 2016 update of the international study group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis [et al.] // Surgery. – 2017. – Vol. 161, № 3. – P. 584–591. – DOI 10.1016/j.surg.2016.11.014.

112. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an international study group of pancreatic surgery (ISGPS) definition / M. N. Wente, J. A. Veit, C. Bassi [et al.] // Surgery. – 2007. – Vol. 142, № 1. – P. 20–25. – DOI 10.1016/j.surg.2007.02.001.

113. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the international study group of pancreatic surgery (ISGPS) / M. N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis [et al.] // Surgery. – 2007. – Vol. 142, № 5. – P. 761–768. – DOI 10.1016/j.surg.2007.05.005.

114. Postpancreatectomy acute pancreatitis (PPAP): definition and grading from the international study group for pancreatic surgery (ISGPS) / G. Marchegiani, S. G. Barreto, E. Bannone [et al.] // Annals of Surgery. – 2022. – Vol. 275, № 4. – P. 663–672. – DOI 10.1097/SLA.0000000000005226.

115. Definition and classification of Chyle leak after pancreatic operation: a consensus statement by the international study group on pancreatic surgery / M. G.

Besselink, L. B. van Rijssen, C. Bassi [et al.] // Surgery. – 2017. – Vol. 161, № 2. – P. 365–372. – DOI 10.1016/j.surg.2016.06.058.

116. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection / M. H. Kalser, S. S. Ellenberg // Archives of Surgery. – 1985. – Vol. 120, № 8. – P. 899–903.

117. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer // Cancer. – 1987. – Vol. 59, № 12. – P. 2006–2010.

118. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study / K. E. Bakkevold, B. Arnesjo, O. Dahl [et al.] // European Journal of Cancer. – 1993. – Vol. 29A, № 5. – P. 698–703.

119. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial / J. P. Neoptolemos, J. A. Dunn, D. D. Stocken [et al.] // The Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9293. – P. 1576–1585.

120. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, H. Friess [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, № 12. – P. 1200–1210.

121. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial / H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 3. – P. 267–277.

122. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, C. Bassi [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304, № 10. – P. 1073–1081.

123. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01) / K. Uesaka, N. Boku, A. Fukutomi [et al.] // The Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10041. – P. 248–257.

124. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-

label, randomised, phase 3 trial / J. P. Neoptolemos, D. H. Palmer, P. Ghaneh [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10073. – P. 1011–1024.

125. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer / T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379, № 25. – P. 2395–2406.

126. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial / M. A. Tempero, U. Pelzer, E. M. O'Reilly [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 11. – P. 2007–2019. – DOI 10.1200/JCO.22.01134.

127. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement / M. P. Callery, K. J. Chang, E. K. Fishman [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2009. – Vol. 16, № 7. – P. 1727–1733. – DOI 10.1245/s10434-009-0408-6.

128. Completion of Adjuvant Chemotherapy After Upfront Surgical Resection for Pancreatic Cancer Is Uncommon Yet Associated with Improved Survival / A. M. Altman, K. Wirth, S. Marmor [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26, № 12. – P. 4108–4116.

129. Adjuvant chemotherapy omission after pancreatic cancer resection: a French nationwide study / C. Poiraud, X. Lenne, A. Bruandet [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 123. – DOI 10.1186/s12957-024-03393-7.

130. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis / T. M. Mackay, F. J. Smits, D. Roos [et al.] // HPB (Oxford). – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 233–240. – DOI 10.1016/j.hpb.2019.06.019.

131. Impact of complications after resection of pancreatic cancer on disease recurrence and survival, and mediation effect of adjuvant chemotherapy: nationwide, observational cohort study / A. C. Henry, J. C. van Dongen, I. W. J. M. van Goor [et al.] // BJS Open. – 2023. – Vol. 7, № 2. – P. zrac174. – DOI 10.1093/bjsopen/zrac174.

132. Multi-agent neoadjuvant chemotherapy improves survival in early-stage pancreatic cancer: A National Cancer Database analysis / A. Deng, C. Wang, S. J. Cohen

[et al.] // European Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 147. – P. 17–28. – DOI 10.1016/j.ejca.2021.01.004.

133. Treatment of Pancreatic Cancer—Neoadjuvant Treatment in Resectable Pancreatic Cancer (PDAC) / T. Seufferlein, T. J. Ettrich // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 4. – P. 21. – DOI 10.21037/tgh.2019.03.03.

134. Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer / A. G. Raufi, G. A. Manji, J. A. Chabot [et al.] // Seminars in Oncology. – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 19–27.

135. Surgical resection rates after neoadjuvant therapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma: Meta-analysis / Z. J. Brown, V. Heh, H. E. Labiner [et al.] // British Journal of Surgery. – 2022. – Vol. 110, № 1. – P. 34–42.

136. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: Results of the first prospective randomized phase II trial / H. Golcher, T. B. Brunner, H. Witzigmann [et al.] // Strahlentherapie und Onkologie. – 2015. – Vol. 191, № 1. – P. 7–16.

137. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets / R. Casadei, M. Di Marco, C. Ricci [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Vol. 19, № 10. – P. 1802–1812.

138. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial / J. Y. Jang, Y. Han, H. Lee [et al.] // Annals of Surgery. – 2018. – Vol. 268, № 2. – P. 215–222.

139. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) / F. Motoi, T. Kosuge, H. Ueno [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 49, № 2. – P. 190–194.

140. Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and S-1 Versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Randomized Phase II/III Prep-02/JSAP05 Trial / M. Unno, F. Motoi, Y. Matsuyama [et al.] // Annals of Surgery. – 2026. – Vol. 283, № 1. – P. 57–64. – DOI 10.1097/SLA.0000000000006730.

141. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial / E. Versteijne, J. L. van Dam, M. Suker [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 11. – P. 1220–1230.

142. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): Study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial / Q. P. Janssen, J. L. van Dam, B. A. Bonsing [et al.] // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 300. – DOI 10.1186/s12885-021-08031-z.

143. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): A multicenter randomized controlled trial / B. Groot Koerkamp, Q. P. Janssen, J. L. van Dam [et al.] // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. S1323. – DOI 10.1016/j.annonc.2023.09.2765.

144. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial / Q. P. Janssen, J. L. van Dam, M. L. van Bekkum [et al.] // The Lancet Oncology. – 2025. – Vol. 26, № 10. – P. 1346–1356. – DOI 10.1016/S1470-2045(25)00363-8.

145. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): A multicentre, randomised, phase 2 trial / K. J. Labori, S. O. Bratlie, B. Andersson [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2024. – Vol. 9, № 3. – P. 205–217.

146. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial / D. P. S. Sohal, M. Duong, S. A. Ahmad [et al.] // JAMA Oncology. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 421–427.

147. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial / P.

Ghaneh, D. Palmer, S. Cicconi [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 8, № 2. – P. 157–168. – DOI 10.1016/S2468-1253(22)00348-X.

148. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group / T. Seufferlein, W. Uhl, M. Kornmann [et al.] // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 91–100.

149. Neoadjuvant FOLF(IRIN)OX Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Randomized Noncomparative Phase II Trial (PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study) / L. Schwarz, J. B. Bachet, A. Meurisse [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43, № 16. – P. 1984–1996.

150. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial / M. H. G. Katz, Q. Shi, J. Meyers [et al.] // JAMA Oncology. – 2022. – Vol. 8, № 9. – P. 1263–1270.

151. Results of a randomized phase III trial of pre-operative chemotherapy with mFOLFIRINOX or PAXG regimen for stage I-III pancreatic ductal adenocarcinoma / M. Reni, M. Macchini, G. Orsi [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43, Suppl. 17. – P. LBA4004.

152. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer / E. Versteijne, J. A. Vogel, M. G. Besselink // British Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 105, № 8. – P. 946–958.

153. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer: Reconstructed patient-level meta-analysis of randomized clinical trials / D. Aliseda, P. Martí-Cruchaga, G. Zozaya [et al.]. // BJS Open. – 2024. – Vol. 8, № 5. – P. 1–9.

154. Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / P. L. S. Uson Junior, E. S. D. Dias, N. M. de Castro [et al.] // ESMO Open. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7.

155. Neoadjuvant treatment versus upfront surgery in borderline resectable and resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Meta-analysis / L. D. Dickerson, J. Gittens, C. Brunning [et al.]. // BJS Open. – 2025. – Vol. 9, № 2. – P. 1–10

156. Clinical Outcomes of Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials / A. H. Y. Chan, Y. Zhao, H. L. Tan [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2025. – Vol. 32, № 6. – P. 4094–4107.

157. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / J. M. Cloyd, V. Heh, T. M. Pawlik [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1–2

158. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы. — 2024. [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/355_5 (дата обращения: 14.01.2026).

159. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / T. Conroy, P. Pfeiffer, V. Vilgrain [et al.] // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34, № 11. – P. 987–1002.

160. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // European Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228–247. – DOI 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

161. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240, № 2. – P. 205–213.

162. Meta-analysis comparing the incidence of serious adverse events, overall survival, and progression-free survival in PDAC patients harboring unresectable tumors treated with mFOLFIRINOX or FOLFIRINOX / V. Trieu, S. Qazi, S. Fein [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. 1444.

163. Clinical Outcome and Safety of Triweekly Modified FOLFIRINOX Therapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer / K. Hosokawa, K. Ikezawa, Y. Kai [et al.] // Journal of Gastrointestinal Cancer. – 2025. – Vol. 56, № 187.

164. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Ye, Q. Zhang, Y. Chen [et al.] // HPB : [official journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association]. – Oxford, 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 821-832.

165. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages / S. Gillen, T. Schuster, C. Meyer Zum Büschenfelde [et al.] // PLoS Medicine. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 1–15

166. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis / A. A. Mokdad, R. M. Minter, H. Zhu [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 515–522.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

***Рисунок 1** – Дизайн исследования* 56
***Рисунок 2** – Диаграмма CONSORT* 58
***Рисунок 3** – Частота резекции ВВ/ВБВ (ITT-анализ)* 75
***Рисунок 4** – Объем интраоперационной кровопотери* 76
***Рисунок 5** – Продолжительность послеоперационного койко-дня* 76
***Рисунок 6** – Частота послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ)* 77
***Рисунок 7** – Время до начала АПХТ* 78
***Рисунок 8** – Частота R0-резекций (PP-анализ)* 79
***Рисунок 9** – Частота различных стадий pT* 80
***Рисунок 10** – Частота различных стадий pN* 81
***Рисунок 11** – Частота периневральной инвазии (ПНИ) PP-анализ* 82
***Рисунок 12** – Частота лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) PP-анализ* 82
***Рисунок 13** – Частота микроваскулярной инвазии (МВИ) PP-анализ* 83
***Рисунок 14** – Общая выживаемость больных (ITT-анализ)* 84
***Рисунок 15** – Безрецидивная выживаемость больных (ITT-анализ)* 87
***Рисунок 16** – Безрецидивная выживаемость больных (PP-анализ)* 88
***Рисунок 17** – Влияние различных факторов на риск рецидива (График Forest plot)* 92
***Рисунок 18** – Влияние различных факторов на риск смерти (График Forest plot)* 95
***Рисунок 19** – Безрецидивная выживаемость больных в подгруппах в зависимости от стадии pT (График Kaplan–Meier)* 96
***Рисунок 20** – Безрецидивная выживаемость больных в подгруппах в зависимости от степени дифференцировки G (График Kaplan–Meier)* 96
***Рисунок 21** – Безрецидивная выживаемость больных в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия микроваскулярной инвазии (График Kaplan–Meier)* 97
***Рисунок 22** – Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия down-staging эффекта (График Kaplan–Meier)* 98
***Рисунок 23** – Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия АХТ (График Kaplan–Meier)* 99
***Рисунок 24** – Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от выполнения или невыполнения резекции опухоли (График Kaplan–Meier)* 99
***Рисунок 25** – Общая выживаемость больных в подгруппах в зависимости от характеристики края резекции R0/R1 (График Kaplan–Meier)* 100

***Таблица 1** – Критерии резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (NCCN)* 19
***Таблица 2** – Протокол мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для оценки злокачественной опухоли ПЖ* 21
***Таблица 3** – Специфические осложения хирургиии поджелудочной железы, в соотвсетвии с классификацией International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)* 33
***Таблица 4** – Исследования, изучавшие роль АХТ в лечении больных раком ПЖ.* ... 39
***Таблица 5** – Исследования, изучавшие роль НАХТ в лечении больных раком ПЖ* . 50
***Таблица 6** – Метаанализы, изучавшие роль НАХТ в лечении больных раком ПЖ* 53
***Таблица 7** – Характеристика больных, рандомизированных в исследование* 59
***Таблица 8** – Критерии рентгенологического ответа опухоли на предоперационное лечение (RECIST 1.1)* 68
***Таблица 9** – Классификация хирургических осложнений (Clavien-Dindo)* 68
***Таблица 10** – Классификация степеней тяжести ПОПФ в соответствии с ISGPF* 69
***Таблица 11** – Классификация степеней тяжести нежелательных явлений системной химиотерпии CTCAE 5.1.* 69
***Таблица 12** – Классификация степеней лечебного патоморфоза в соотвествии со шкалой CAP* 71
***Таблица 13** – Непосредственные хирургические результаты лечения больных* ... 74
***Таблица 14** – Непосредственные онкологические результаты лечения больных* . 78
***Таблица 15** – Общая выживаемость больных (ITT-анализ)* 85
***Таблица 16** – Общая выживаемость больных (per protocol анализ)* 86
***Таблица 17** – Безрецидивная выживаемость больных (ITT-анализ)* 87
***Таблица 18** – Безрецидивная выживаемость больных (per protocol анализ)* 89
***Таблица 19** – Результаты однофакторного и многофакторного анализа переменных, влияющих на риск рецидива* 90
***Таблица 20** – Результаты однофакторного и многофакторного анализа переменных, влияющих на риск смерти* 93
***Таблица 21** – Гематологическая токсичность (согласно CTCAE v5.1)* 101
***Таблица 22** – Негематологическая токсичность (согласно CTCAE v5.1)* 102