

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2019365-72

Роль системной терапии при локализованном раке поджелудочной железы (обзор литературы)

Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Смолин С.А., Бамматов Б.И.*

ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ; 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

Несмотря на все достижения современной клинической и хирургической онкологии, результаты лечения локализованного (раннего) рака поджелудочной железы назвать удовлетворительными сложно. Тем не менее определенных успехов все же удалось добиться и у этой прогностически крайне неблагоприятной группы больных. В статье рассмотрена эволюция системной лекарственной терапии, а также новые концепции в лечении погранично-резектабельного и резектабельного рака поджелудочной железы. Проводимая противоопухолевая терапия позволила значимо улучшить результаты лечения пациентов, при этом обладая приемлемым профилем токсичности. Однако, несмотря на достигнутые результаты, необходимы дальнейшие исследования для повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, рак, адъювантная терапия, неoadъювантная терапия, резектабельность, отдаленные результаты, выживаемость.*

Ссылка для цитирования: Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Смолин С.А., Бамматов Б.И. Роль системной терапии при локализованном раке поджелудочной железы (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 65–72. DOI: 10.16931/1995-5464.2019365-72.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of systemic therapy in localized pancreatic cancer (review)

Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Bammатов B.I.*

Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare; 86, Enthusiastov shosse, 111123, Moscow, Russian Federation

The results of treatment of localized (early) pancreatic cancer are unsatisfactory despite all achievements of modern clinical and surgical oncology. Nevertheless, certain success was achieved even in these extremely unfavorable patients regarding their prognosis. The authors analyzed evolution of adjuvant therapy, as well as new concepts in the treatment of borderline resectable and resectable pancreatic cancer. Modern anticancer therapy with acceptable toxicity profile significantly improved the outcomes. However, further research is needed to improve the effectiveness of treatment despite favorable current results.

Keywords: *pancreas, cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, resectability, long-term results, survival.*

For citation: Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Bammатов B.I. The role of systemic therapy in localized pancreatic cancer (review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 65–72. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019365-72.

There is no conflict of interests.

История адъювантной химиотерапии рака поджелудочной железы (ПЖ) берет начало в 2001 г. в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ESPAC-1, в котором оценивали влияние послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и химиолучевой терапии на выживаемость пациентов после радикальной операции. После проведенной резекции пациенты были рандомизированы на три группы: первая группа получила

химиолучевую терапию (СОД 20 Гр в конкурентном режиме с 5-ФУ), вторая – 5-ФУ в комбинации с фолатом кальция, а третья осталась под активным наблюдением [1]. Медиана общей выживаемости у больных, получивших в адъювантном режиме 5-ФУ, составила 19,7 мес по сравнению с 14 мес у больных группы наблюдения (HR 0,66). Добавление к химиотерапии адъювантной лучевой терапии не привело к увеличению выживаемости: 15,5 мес у больных, получив-

ших послеоперационное лечение, и 16,1 мес — в группе наблюдения (HR 1,18) [2]. Стоит отметить, что это исследование неоднократно подвергали критике в связи с возможным недостаточным контролем качества проведенной лучевой терапии [3]. Однако в итоге исследование ESPAC-1 продемонстрировало преимущества при назначении адъювантной химиотерапии фторпиримидинами, а также неэффективность добавления лучевой терапии к лекарственному послеоперационному лечению.

Следующей вехой в истории адъювантной химиотерапии стало исследование CONCO 001. В этом крупном многоцентровом исследовании III фазы изучали эффективность гемцитабина в адъювантном режиме по сравнению с активным наблюдением за пациентами после радикальной операции. Согласно опубликованным результатам, применение гемцитабина позволило уменьшить относительный риск смерти на 24% (HR 0,76), увеличив медиану общей выживаемости с 20,2 мес в контрольной группе до 22,8 мес [4, 5]. При медиане наблюдения 5 лет абсолютная разница в выживаемости между двумя группами составила 10,3%. Таким образом, именно эти данные и стали отправной точкой пути гемцитабина в качестве стандарта послеоперационной химиотерапии рака ПЖ.

Учитывая эффективность фторпиримидинов по результатам исследования ESPAC-1 и эффективность гемцитабина в монотерапии по данным исследования CONCO 001, логичным представлялось изучение применения гемцитабина в комбинации с фторпиримидинами, что и легло в основу исследования ESPAC-4 (III фаза). По сравнению с ранними исследованиями, допускавшими сравнение с только наблюдением, в исследовании ESPAC-4 обе группы получали лекарственную адъювантную терапию: либо комбинацию капецитабина с гемцитабином, либо монотерапию гемцитабином [6]. Оказалось, что добавление капецитабина к гемцитабину статистически значимо увеличило медиану выживаемости с 25,5 мес в контрольной группе до 28 мес в группе комбинированной терапии ($p < 0,005$), при этом уменьшение относительного риска смерти составило 18% (HR 0,82).

Попытки добавления к гемцитабину эрлотиниба (по сравнению с гемцитабином) не привели к улучшению результатов адъювантной терапии. Согласно исследованию CONCO-005, комбинация препаратов не продемонстрировала эффективности ни в отношении общей, ни в отношении безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой монотерапии гемцитабином [7].

До недавнего времени четкого стандарта адъювантной химиотерапии рака ПЖ не существовало. И сейчас возможными вариантами явля-

ются монотерапия гемцитабином или 5-ФУ либо комбинация гемцитабина с капецитабином. Последний также можно применять для монотерапии тем пациентам, которым по какой-либо причине невозможно назначить перечисленные режимы.

После введения в клиническую практику нового перорального фторпиримидина S-1 (тегафур-гимерацил-отерацил) в Японии было проведено изучение его эффективности и в адъювантном режиме при резектабельном раке ПЖ (исследование JASPAC-01) среди пациентов азиатской популяции [8]. Применение S-1 продемонстрировало увеличение медианы общей выживаемости с 25,5 до 46,5 мес.

Недавно опубликованные результаты исследования III фазы PRODIGE24/CCTG (после резекции R0 или R1) изменили представление о лечебных возможностях при раке ПЖ. В этом исследовании сравнивали применение адъювантного лечения модифицированным режимом FOLFIRINOX с гемцитабином [9]. Модификация последнего режима потребовалась ввиду непереносимости в этой группе пациентов — струйный 5-ФУ был выведен из режима лечения ввиду высокой частоты нейтропении, а доза иринотекана была редуцирована вследствие увеличения частоты диареи. Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-й группе (контрольной) назначали стандартную адъювантную химиотерапию гемцитабином, во второй — mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м², иринотекан 150 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-ФУ 2400 мг/м² в виде 46-часовой продленной инфузии) в количестве 12 курсов (6 мес терапии). Переносимость более интенсивного режима лечения в сравнении с монотерапией гемцитабином ожидаемо оказалась хуже. Тем не менее химиотерапию в режиме mFOLFIRINOX завершили 66% пациентов, а гемцитабин — 79%. Основные проявления токсичности были связаны с диареей (84,4% в группе комбинированного режима). Несмотря на то что частота нежелательных эффектов 3–4-й степени для группы mFOLFIRINOX составила 75,5% в сравнении с 51,1% в контрольной группе, эффект, полученный при интенсификации химиотерапии, поражает. То, что ранее могло считаться общей выживаемостью для пациентов, радикально оперированных по поводу рака ПЖ, сейчас является лишь безрецидивной выживаемостью (рис. 1). Ее медиана составила 21,6 мес в исследуемой группе и 12,8 мес — в контрольной. На момент трехлетнего наблюдения разница в безрецидивной выживаемости составила 18% (39,7% в группе mFOLFIRINOX, 21,4% в контрольной группе). Общая выживаемость составила 54,5 мес в исследуемой группе и 35 мес в контрольной группе, уменьшение

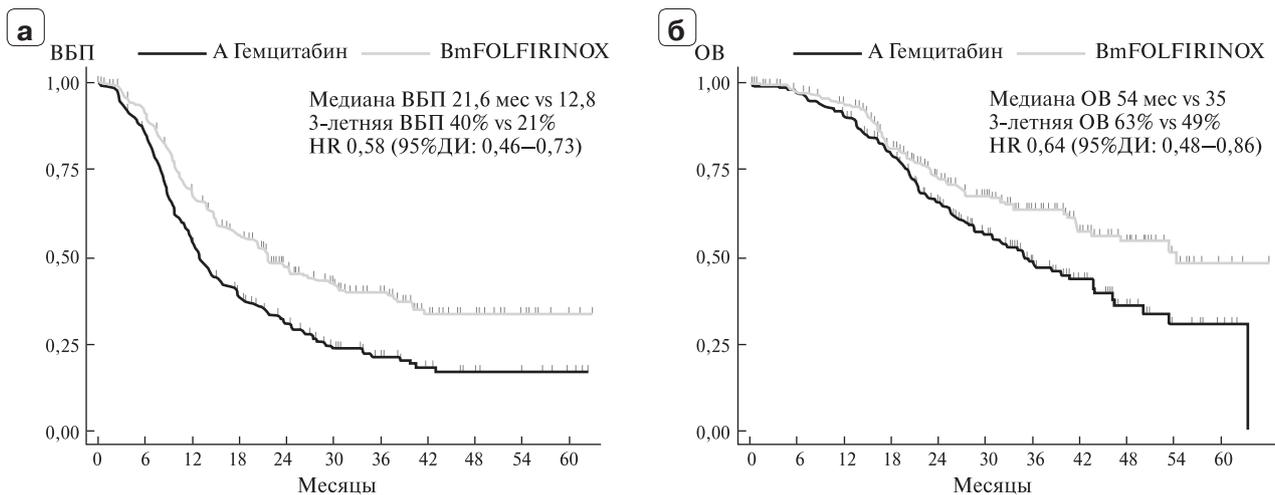


Рис. 1. Диаграмма. Результаты исследования III фазы PRODIGE24/CCTG [9]: а – выживаемость без прогрессирования; б – общая выживаемость.

Fig. 1. Diagram. PRODIGE24/CCTG phase III trial data [9]: a – disease-free survival; b – overall survival.

относительного риска смерти составило 42% (HR 0,58, $p < 0,0001$).

Окончательные сомнения могут быть развеяны воспроизводимыми результатами по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе гемцитабина, поскольку они являются сходными и повторяющимися из исследования в исследование.

Проведенный поданализ безрецидивной выживаемости в заранее запланированных подгруппах демонстрирует преимущество mFOLFIRINOX в адъювантном режиме у всех больных. Вместе с тем несколько лучшие результаты отмечали у пациентов с хорошим соматическим статусом (ECOG 0–1), моложе 70 лет, без серьезных или декомпенсированных сопутствующих заболеваний, а также без серьезных послеоперационных

хирургических осложнений. Таким образом, можно утверждать, что для указанных пациентов именно mFOLFIRINOX является наиболее предпочтительным режимом лечения. Для всех остальных пациентов стандартной адъювантной химиотерапией остается GemCap (гемцитабин и капецитабин) и монокимиотерапия.

Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия (погранично)-резектабельного рака ПЖ

Тактика ведения больных с погранично-резектабельными опухолями долгое время ограничивалась расширенной панкреатодуоденальной резекцией, в том числе и с попытками резекции сосудов. К сожалению, подобный подход не позволил хоть на сколько-нибудь улучшить результаты лечения – напротив, уменьшал продолжительность жизни этих больных. К началу нынешнего столетия стало очевидным, что пациенты с погранично-резектабельными опухолями, которые имеют более высокий риск резекции R1, нуждаются в другом подходе к лечению. Именно это позволило обсуждать такой подход, как предоперационное лечение погранично-резектабельного рака ПЖ.

Одной из целей, которую преследует этот вид лечения, является увеличение частоты резекции R0. Известно, что достижение “чистых” краев резекции является благоприятным прогностическим фактором. Однако не всегда удается добиться абсолютной радикальности, в особенности когда речь идет о погранично-резектабельных опухолях. Группой авторов [10] наглядно продемонстрирована вероятность достижения резекции R0 в зависимости от исходного статуса опухоли и применения неoadъювантной химиотерапии (рис. 2).

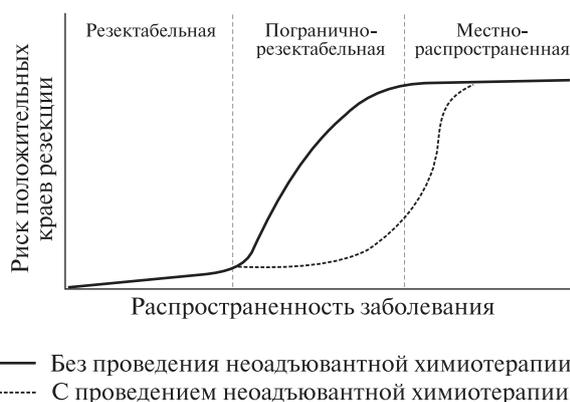


Рис. 2. Диаграмма. Зависимость частоты обнаружения положительного края резекции от распространенности заболевания и проведения неoadъювантной химиотерапии [10].

Fig. 2. Diagram. Correlation of the incidence of positive resection margin, spread of the tumor and neoadjuvant chemotherapy [10].

Таблица. Результаты исследования PREOPANC-1: сравнение частоты R0 и токсичности режимов лечения [13]
Table. PREOPANC-1 trial data: comparison of the incidence of R0-resection and toxicity of treatment modes [13]

Параметр	Операция на первом этапе	Предоперационная химиолучевая терапия	<i>p</i>
Число выполненных резекций, абс. (%)	91 (72)	72 (60)	0,065
Число резекций R0, абс. (%)	28 (31)	45 (63)	<0,001
Частота серьезных нежелательных явлений, абс. (%)	49 (39)	55 (46)	0,28

Другой, не менее важной целью предоперационной терапии является перевод погранично-резектабельных или местнораспространенных опухолей в резектабельные [11], раннее воздействие на микрометастазы. Проведение неоадьювантной терапии позволяет, с одной стороны, оценить чувствительность опухоли к химиотерапии [12], с другой стороны, дает пациенту, имеющему в дебюте заболевания дефицит массы и (или) билиарную гипертензию, время на коррекцию этого состояния (при условии, конечно же, что проводимая предоперационная терапия окажется эффективной) перед выполнением большого хирургического вмешательства. Отсутствие же эффекта или прогрессирование уже на этапе индукционной терапии позволяет избежать “ненужных” хирургических вмешательств, явно не улучшающих прогноз болезни.

Одним из первых исследований, оценивших эффективность предоперационной химиолучевой терапии при погранично-резектабельных и резектабельных опухолях ПЖ, стало исследование PREOPANC-1 [13]. В этом исследовании пациентов рандомизировали на две группы. В первой (контрольной) группе пациентам после операции назначали 6 курсов гемцитабина в адьювантном режиме. Во второй группе проводили 1 курс лечения гемцитабином, затем назначали гемцитабин в радиосенсибилизирующей дозе в конкурентном режиме с лучевой терапией (СОД 36 Гр). Следующим этапом выполняли оперативное лечение, затем назначали оставшийся гемцитабин в адьювантном режиме в объеме 4 курсов. Обе группы были сопоставимы по характеристикам и размеру.

Стоит отметить, что критерии резектабельности и понятие “погранично-резектабельная опухоль” в данном исследовании несколько отличались от общепринятых. Погранично-резектабельная опухоль должна была отвечать минимум одному из следующих условий: опухольная инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности верхней брыжеечной артерии, или артерий чревного ствола, или общей печеночной артерии либо контакт опухоли с верхней брыжеечной или воротной веной на $90-270^\circ$ без окклюзии перечисленных вен. Установлено, что проведение химиолучевой терапии на дооперационном этапе позволило удвоить частоту

резекций R0 с 31% в группе контроля до 63%, что является очень важным благоприятным прогностическим признаком [13] (см. таблицу). Также продемонстрировано увеличение как медианы общей выживаемости с 13,7 мес в контрольной группе до 17,1 мес в группе предоперационной терапии, так и безрецидивной выживаемости: 7,9 и 9,9 мес. Токсичность обоих вариантов лечения оказалась сопоставимой (39% в контрольной группе и 46% в исследуемой) и статистически не значимой.

В недавнем исследовании [14] авторы, проанализировав опыт лечения больных с погранично-резектабельными ($n = 123$) и местнораспространенными ($n = 71$) опухолями ПЖ с 2010 по 2017 г., сумели выделить ряд факторов, определяющих послеоперационную летальность и отдаленные результаты. Предоперационное лечение включало химиотерапию с последующей химиолучевой терапией. Наиболее используемым режимом неоадьювантной химиотерапии был FOLFIRINOX, его назначили 165 (85%) больным. В 36 (19%) наблюдениях потребовалось изменение режима химиотерапии до начала химиолучевого лечения. В результате проведенной предоперационной терапии “уменьшить” стадию удалось у 28% больных, резекция сосудов (вен и (или) артерий) была выполнена 125 (65%) пациентам, при этом в 94% наблюдений была выполнена резекция R0. 90-дневная летальность составила 6,7%, медиана времени до прогрессирования – 23,5 мес, общей выживаемости – 58,8 мес. Однолетняя, двух- и трехлетняя безрецидивная (и общая) выживаемость составили 65 (96)%, 48 (78)% и 32 (62)% соответственно. Было показано, что полный метаболический ответ по данным ПЭТ-КТ после окончания химиотерапевтического этапа предоперационного лечения коррелировал с полным патоморфологическим ответом. Лишь три из проанализированных факторов коррелировали с улучшением выживаемости: минимум 6 циклов неоадьювантной химиотерапии, существенное уменьшение уровня СА 19.9 после завершения химиотерапии и патоморфологический ответ. Сочетание всех трех факторов определяло наилучший прогноз.

Результаты этого анализа могут изменить подходы в терапии погранично-резектабельных и в особенности местнораспространенных опу-

холей ПЖ: при сохранении нерезектабельности опухоли после 6 базовых курсов химиотерапии у больных без отдаленных метастазов можно и нужно рекомендовать изменение режима химиотерапии. Подобный подход позволяет увеличить вероятность достижения резектабельности и, при наличии двух других факторов благоприятного прогноза, улучшить выживаемость больных.

Открытым остается вопрос: какова роль неоадьювантной химиотерапии при изначально резектабельных опухолях? Вероятность прогрессирования болезни во время предоперационного лечения всегда сохраняется. Более того, проведение химиотерапии требует обязательной морфологической верификации, что может быть сопряжено с определенными техническими трудностями. Также не стоит забывать о вероятности возникновения в процессе лечения необходимости выполнения “сопутствующих” хирургических операций, например дренирования желчных протоков, что не улучшает прогноз болезни и общее состояние больного.

Этот вопрос был рассмотрен в независимых метаанализах [15, 16]. Исследователи сравнили общую выживаемость пациентов с исходно резектабельной опухолью, получивших неоадьювантную химиотерапию и оперированных, с группой пациентов, оперированных на первом этапе с последующей адьювантной химиотерапией. Результаты общей выживаемости оказались лучше в группе предоперационного лечения – 26 мес, в группе оперативного лечения и адьювантной терапии – 21 мес. В то же время необходимо понимать, что это данные метаанализа, а не прямого сравнения, и заведомо в группу предоперационной системной терапии были включены лишь те больные, которые перенесли бы это лечение.

В недавнем итальянском проспективном исследовании II–III фазы РАСТ-15x17 также изучена роль предоперационной химиотерапии у пациентов с исходно резектабельным раком ПЖ. Рандомизировали 88 пациентов на три группы. В 1-й группе больные были оперированы и получили в адьювантном режиме 6 курсов гемцитабина. Во 2-й группе пациенты также были оперированы и получили 6 курсов химиотерапии в режиме PEXG (цисплатин 30 мг/м², эпирубицин 30 мг/м², гемцитабин 800 мг/м² 1-й и 15-й дни, капецитабин 1250 мг/м² 1–28-й дни, курс каждые 4 нед). В 3-й группе пациентам назначили 3 курса PEXG на неоадьювантном этапе, затем выполнили оперативное вмешательство и назначили 3 оставшихся курса PEXG после операции. Оказалось, что перемещение химиотерапии в неоадьювантный режим у исходно резектабельных пациентов статистически значимо увеличивало безрецидивную (4,7 мес в группе

“операция – гемцитабин” по сравнению с 12,4 мес в группе “операция – PEXG” и по сравнению с 16,9 мес в группе “PEXG – операция – PEXG”) и общую выживаемость. При медиане наблюдения 55 мес общая выживаемость в группе “операция – гемцитабин” составила 20,4 мес, в группе “операция – PEXG” – 26,4 мес, в группе “PEXG – операция – PEXG” – 38,2 мес [17]. Ни в одном наблюдении после проведения предоперационной химиотерапии не потребовалась резекция сосудов, в то время как в группе послеоперационной химиотерапии резекция сосудов была выполнена 9% больных. Остальные критерии оказались сопоставимыми: тип резекции, частота осложнений по Clavien–Dindo, частота релапаротомии и т.п. По данным ряда авторов [18, 19], частота послеоперационных осложнений после проведения неоадьювантной химиотерапии составляет 4,3% по сравнению с 29% в группе оперированных на первом этапе, вовлечение перипанкреатической клетчатки – 52,2 и 97,8%.

Таким образом, у пациентов с первично резектабельными опухолями проведение предоперационной химиотерапии уменьшает объем хирургического вмешательства, риск послеоперационных осложнений и улучшает выживаемость.

В метаанализе [20] также было продемонстрировано, что проведение неоадьювантной лучевой и химиолучевой терапии при первично резектабельном раке ПЖ, несмотря на более выраженный лечебный патоморфоз в первичной опухоли (урT0/T1/T2 36 и 21%) и лимфатических узлах (урN1 35 и 59%), увеличение “чистоты” краев резекции (14 и 21%), никак не отразилось на увеличении общей выживаемости. При этом подобные “успехи” достигаются путем значительного повышения частоты послеоперационных осложнений и смертности (7 и 4% соответственно).

При достижении частичного ответа в результате проведения неоадьювантной терапии у онколога может появиться вопрос: требуется ли операция после химиотерапии с удачным эффектом? Ответ на этот вопрос был дан в исследовании [21]. Медиана общей выживаемости пациентов, перенесших резекцию после неоадьювантной химиотерапии, составила 28,8 мес, после неоадьювантной терапии без хирургического вмешательства – 14,5 мес ($p < 0,001$). Более того, в другом исследовании [22] было показано, что достижения резекции R1 вполне достаточно для значимого улучшения результата, а выполнение ре-резекции для достижения R0 не приведет к улучшению результатов. Медиана общей выживаемости составила 19–29 мес для пациентов, перенесших первичную резекцию R0, 11,9–18 мес – вторичную резекцию R0 и 12–23 мес – первичную резекцию R1.

Перспективы и горизонты

Учитывая позитивное исследование по эффективности комбинации гемцитабина и S-1 в адьюванте, данный режим исследовался также и на этапе предоперационного лечения. Недавно были представлены результаты исследования II–III фазы Prer-02/JSAP-05 [23]. В него включали пациентов с исходно резектабельными опухолями, которые затем были рандомизированы на две группы. В 1-й группе пациентов сначала радикально оперировали, затем назначали адьювантный режим S-1 с гемцитабином, во 2-й группе — на первом этапе комплексного лечения назначали 2 курса неoadьювантной химиотерапии в режиме гемцитабин с S-1, затем оперировали и проводили адьювантную терапию. Оказалось, что предоперационная химиотерапия на основе гемцитабина и перорального фторпиримидина (S-1) увеличивает общую выживаемость с 26 до 36,7 мес, несмотря на сопоставимую в обеих группах частоту резекций, частоту резекций R0 и частоту послеоперационных осложнений.

В настоящее время проходят и другие исследования, в которых сравнивают неoadьювантные и периоперационные режимы химиотерапии на основе таких сочетаний, как FOLFIRINOX, гемцитабин с наб-паклитакселом как самостоятельный вариант терапии или в комбинации со стереотаксической лучевой терапией.

Одним из таких исследований является Alliance [24]. Оно позволит оценить роль лучевой терапии в комбинации с mFOLFIRINOX в предоперационном режиме. Предварительные результаты этого исследования демонстрируют общую выживаемость 21,7 мес с частотой выполненных резекций 68% [25].

Также проходят клинические исследования NEPAFOX (сравнение роли периоперационной химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX и гемцитабина в адьювантном режиме при резектабельном и погранично-резектабельном раке ПЖ), NEONAX (схожий дизайн, сравнение наб-паклитаксела с гемцитабином в периоперационном режиме с гемцитабином в адьювантном).

Таким образом, к настоящему моменту достигнуты значимые успехи в лекарственном лечении локализованного рака ПЖ, однако результаты все еще трудно назвать удовлетворительными. Именно по этой причине проводятся все новые и новые клинические испытания в попытке улучшить результат лечения пациентов со злокачественными опухолями ПЖ.

Участие авторов

Жукова Л.Г. — концепция и дизайн статьи, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Гречухина К.С. — написание литературного обзора.

Смолин С.А. — сбор и обработка материала.

Бамматов Б.И. — сбор и обработка материала.

Authors participation

Zhukova L.G. — concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Grechukhina K.S. — writing text.

Smolin S.A. — collection and analysis of data.

Bammatov B.I. — collection and analysis of data.

Список литературы [References]

1. Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D., Almond J., Link K., Beger H., Bassi C., Falconi M., Pederzoli P., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Lacaine F., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Friess H., Büchler M.W. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001; 358 (9293): 1576–1585. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06651-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06651-X).
2. Crane C.H., Ben-Josef E., Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2713–2715. <http://doi.org/10.1056/NEJM200406243502617>.
3. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X., Fuller C.D., Willett C.G., Abrams R.A., Hoffman J.P., Thomas C.R. Jr. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61 (4): 965–966. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.018>.
4. Oettle H., Post S., Neuhaus P., Gellert K., Langrehr J., Ridwelski K., Schramm H., Fahlke J., Zuelke C., Burkart C., Gütberlet K., Kettner E., Schmalenberg H., Weigang-Koehler K., Bechstein W.O., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Roll L., Doerken B., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297 (3): 267–277. <http://doi.org/10.1001/jama.297.3.267>.
5. Oettle H.I., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.
6. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluy O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriff D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
7. Sinn M., Bahra M., Liersch T., Gellert K., Messmann H., Bechstein W., Waldschmidt D., Jacobasch L., Wilhelm M., Rau B.M., Grützmann R., Weinmann A., Maschmeyer G., Pelzer U., Stieler J.M., Strieler J.K., Ghadimi M., Bischoff S., Dörken B., Oettle H., Riess H. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks — a prospective randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (29): 3330–3337. <http://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6463>.

8. Uesaka K., Boku N., Fukutomi A., Okamura Y., Konishi M., Matsumoto I., Kaneoka Y., Shimizu Y., Nakamori S., Sakamoto H., Morinaga S., Kainuma O., Imai K., Sata N., Hishinuma S., Ojima H., Yamaguchi R., Hirano S., Sudo T., Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016; 388 (10041): 248–257. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9).
9. Thierry C., Pascal H., Mohamed H., Meher B.A., Alice C.W., Jean-Luc R., Laurence C., Eric F., Pascal A., James J.B., Thierry L., Eric A., Roger F., Marc Y., Julien V., Alain S., Claire J.Z., Patrick R.T., Florence C., Jean-Baptiste B. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: LBA4001-LBA4001.
10. Gilbert J.W., Wolpin B., Clancy T., Wang J., Mamon H., Shinagare A.B., Jagannathan J., Rosenthal M. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (9): 2067–2076. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx180>.
11. Massucco P., Capussotti L., Magnino A., Sperti E., Gatti M., Muratore A., Sgotto E., Gabriele P., Aglietta M. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (9): 1201–1208. <http://doi.org/10.1245/s10434-006-9032-x>.
12. Quiros R.M., Brown K.M., Hoffman J.P. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest.* 2007; 25 (4): 267–273. <http://doi.org/10.1080/07357900701206356>.
13. Versteijne E., van Eijck C.H., Punt C.J., Suker M., Zwinderman A.H., Dohmen M.A., Groothuis K.B., Busch O.R., Besselink M.G., de Hingh I.H., Ten Tije A.J., Patijn G.A., Bonsing B.A., de Vos-Geelen J., Klaase J.M., Festen S., Boerma D., Erdmann J.I., Molenaar I.Q., van der Harst E., van der Kolk M.B., Rasch C.R., van Tienhoven G. Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG). Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (suppl.); abstr. LBA4002).
14. Truty M.J., Kendrick M.L., Nagorney D.M., Smoot R.L., Cleary S.P., Graham R.P., Goenka A.H., Hallemeier C.L., Haddock M.G., Harmsen W.S., Mahipal A., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Grothey A.F. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 2019. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003284>. [Epub ahead of print].
15. Xu J.Z., Wang W.Q., Zhang S.R., Xu H.X., Wu C.T., Qi Z.H., Gao H.L., Li S., Ni Q.X., Yu X.J., Liu L. Neoadjuvant therapy is essential for resectable pancreatic cancer. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25: 1. <http://doi.org/10.2174/0929867325666180413101722>. [Epub ahead of print].
16. Mokdad A., Minter R., Zhu H. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (5): 515–522. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5081>.
17. Reni M., Balzano G., Zanon S., Zerbi A., Rimassa L., Castoldi R., Pinelli D., Mosconi S., Doglioni C., Chiaravalli M., Pircher C., Arcidiacono P.G., Torri V., Maggiora P., Ceraulo D., Falconi M., Gianni L. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3 (6): 413–423. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30081-5](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30081-5).
18. Barenboim A., Lahat G., Geva R., Nachmany I., Nakache R., Goykhman Y., Brazowski E., Rosen G., Isakov O., Wolf I., Klausner J.M., Lubezky N. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018; 44 (10): 1619–1623. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.057>.
19. Chapman B.C., Gleisner A., Rigg D., Messersmith W., Paniccia A., Meguid C., Gajdos C., McCarter M.D., Schulick R.D., Edil B.H. Perioperative and survival outcomes following neoadjuvant FOLFIRINOX versus gemcitabine abraxane in patients with pancreatic adenocarcinoma. *JOP.* 2018; 19 (2): 75–85. Published online 2018 Mar 30.
20. Mokdad A.A., Minter R.M., Yopp A.C., Porembka M.R., Wang S.C., Zhu H., Augustine M.M., Mansour J.C., Choti M.A., Polanco P.M. Comparison of overall survival between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16 (12): 1468–1475. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7068>.
21. Javed A.A., Wright M.J., Siddique A., Blair A.B., Ding D., Burkhart R.A., Makary M., Cameron J.L., Narang A., Herman J., Zheng L., Laheru D., Weiss M.J., Wolfgang C., He J. Outcome of patients with borderline resectable pancreatic cancer in the contemporary era of neoadjuvant chemotherapy. *J. Gastrointest. Surg.* 2018; 23 (1): 112–121. <http://doi.org/10.1007/s11605-018-3966-821>.
22. Petrucciani N., Nigri G., Debs T., Giannini G., Sborlini E., Antolino L., Aurello P., D'Angelo F., Gugenheim J., Ramacciato G. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatol.* 2016; 16 (6): 1037–1043. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2016.09.004>.
23. Motoi F., Kosuge T., Ueno H., Yamaue H., Satoi S., Sho M., Honda G., Matsumoto I., Wada K., Furuse J., Matsuyama Y., Unno M. Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (suppl. 4); abstr. 189). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02839343>.
24. Katz M.H., Shi Q., Ahmad S.A., Herman J.M., Marsh Rde W., Collisson E., Schwartz L., Frankel W., Martin R., Conway W., Truty M., Kindler H., Lowy A.M., Bekaii-Saab T., Philip P., Talamonti M., Cardin D., LoConte N., Shen P., Hoffman J.P., Venook A.P. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg.* 2016; 151 (8): e161137. <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.1137>.

Сведения об авторах [Authors info]

Жукова Людмила Григорьевна – доктор мед. наук, профессор РАН, заместитель директора по онкологии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>. E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Гречухина Катерина Сергеевна – клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-0616-5477>. E-mail: kbardovskaya@gmail.com

Смолин Сергей Алексеевич – клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-8887-2660>. E-mail: hsifdaeh@gmail.com

Бамматов Басир Идрисович – клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-0144-5656>. E-mail: bammatovb@yahoo.com

Для корреспонденции *: Жукова Людмила Григорьевна – 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-495-304-30-35, доб. 1292. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; zhukova.lyudmila008@mail.ru

Lyudmila G. Zhukova – Doct. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Oncology of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>. E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Katerina S. Grechukhina – Resident of the Chemotherapy Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0002-0616-5477>. E-mail: kbardovskaya@gmail.com

Sergey A. Smolin – Resident of the Chemotherapy Department of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <https://orcid.org/0000-0001-8887-2660>. E-mail: hsifdaeh@gmail.com

Basir I. Bammatov – Resident of the Chemotherapy Department of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <https://orcid.org/0000-0002-0144-5656>. E-mail: bammatovb@yahoo.com

For correspondence *: Lyudmila G. Zhukova – Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare; 86, Enthusiastov shosse, 111123, Moscow, Russian Federation. Phone: 8-495-304-30-35, доб. 1292. E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 7.05.2019.
Received 7 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.