**Неоадъювантная химиотерапия резектабельного рака поджелудочной железы – новый стандарт лечения?**

Вервекин И.В., Трушин А.А., Курсенко Р.В., Зайцев Д.А., Захаренко А.А.

ФПО ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8, Российская Федерация

**Сведения об авторах:**

**Вервекин Илья Валерьевич –** ординатор кафедры онкологии ФПО ГБОУ ВПО ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0002-3036-9779>,

E-mail: iivervekin@yandex.ru.

**Трушин Антон Александрович –** заведующий онкологическим отделением №1, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0003-3316-9956>,

E-mail: anton.trushin@rambler.ru

**Курсенко Роман Вадимович –** хирург, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0002-0224-8697>, E-mail: romakurss@gmail.com

**Зайцев Данила Александрович –** хирург, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0003-2449-1847>, E-mail: zaytsev.danila@gmail.com

**Захаренко Александр Анатольевич –** д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0002-8514-5377>, E-mail: 9516183@mail.ru

**Для корреспонденции:** Вервекин Илья Валерьевич **–** 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Российская Федерация. Тел.: 89119695285. Е-mail: iivervekin@yandex.ru

**Neoadjuvant chemotherapy for resectable pancreatic cancer - a new standard of care?**

Vervekin I.V., Trushin A.A., Kursenko R.V., ZaitsevD.A., Zakharenko A.A.

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; L’va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russia, 197022

**Ilya V. Vervekin–** Resident Doctor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. <http://orcid.org/0000-0002-3036-9779>, E-mail: iivervekin@yandex.ru

**Anton A. Trushin –** Head of Oncology Department No. 1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. <http://orcid.org/0000-0003-3316-9956>, E-mail: anton.trushin@rambler.ru

**Roman V. Kursenko –** Surgeon, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. <http://orcid.org/0000-0002-0224-869>, E-mail: romakurss@gmail.com

**DanilaA. Zaitsev –** Surgeon, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. <http://orcid.org/0000-0003-2449-1847>, E-mail: zaytsev.danila@gmail.com

**Alexander A. Zakharenko –** Doct. Sci. (Med.), Professor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. <http://orcid.org/0000-0002-8514-5377>, E-mail: 9516183@mail.ru

**For correspondence\*:** Ilya V. Vervekin – First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. 6-8, str. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russian Federation. Phone: 89119695285. E-mail: iivervekin@yandex.ru

**Реферат.**

**Цель.** На основании накопленных данных рандомизированных клинических исследований и метаанализов оценить место неодъювантной химиотерапии резектабельного рака поджелудочной железы.

**Материалы и методы.** При проведении литературного поиска использовались базы данных Pubmed, Сochrane, EMBASE, GoogleScholar с применением ключевых слов MESH «Neoadjuvanttherapy» в комбинации со словосочетаниями «Pancreaticcancer», «Resectable», «Pancreaticoduodenectomy».

**Результаты.** В начале 21 века представление о биологии рака поджелудочной железы сменилось – даже на ранних стадиях, при малом размере, отсутствии поражения лимфоузлов – опухоль следует считать системным заболеванием. Одним из актуальных вопросов на данный момент является необходимость применения неоадъювантной полихимиотерапии у больных с резектабельными опухолями, получены доказательства эффективности и безопасности метода, однако имеется ряд вопросов, на которые ответ еще не получен. Станет ли использование неоадъювантной полихимиотерапии у больных с резектабельным раком поджелудочной железы новым достижением химиотерапии и стандартом лечения – вопрос будущих клинических исследований.

**Заключение.** Проведение неоадъювантной полихимиотерапии у больных резектабельным раком поджелудочной железы – перспективный метод лечения, способный улучшить онкологические результаты лечения, однако, доказательств на данный момент недостаточно.

**Ключевые слова:** Рак поджелудочной железы, неодъювантная химиотерапия, резектабельный рак поджелудочной железы.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

**Abstract.**

**Aim:** Based on the accumulated data from randomized clinical trials and meta-analyses, to evaluate the place of neoadjuvant chemotherapy for resectable pancreatic cancer.

**Materials and methods:** When conducting a literature search, the Pubmed, Сochrane, EMBASE, Google Scholar databases were used using the MESH keywords "Neoadjuvant therapy" in combination with the phrases "Pancreatic cancer", "Resectable", "Pancreaticoduodenectomy".

**Results.** At the beginning of the 21st century, the understanding of the biology of pancreatic cancer has changed - even in the early stages, with a small size, no damage to the lymph nodes - the tumor should be considered a systemic disease. One of the topical issues at the moment is the need to use neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable tumors, evidence of the effectiveness and safety of the method has been obtained, however, there are a number of questions that have not yet been answered. Whether the use of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer a will become a new achievement in chemotherapy and the standard of care is a matter for future randomized clinical trials.

**Key words:** Pancreatic cancer, neoadjuvant chemotherapy, resectable pancreatic cancer.

**There is no conflict of interest.**

**Введение.** Увеличение выживаемости больных раком поджелудочной железы (РПЖ) до настоящего времени остается нерешенной проблемой современной онкологии. Это, прежде всего, связано с трудностями диагностики: менее чем у 10 % больных диагноз выставляется в ранней стадии, когда возможно излечение пациента. Даже при выполнении радикального хирургического лечения большинство больных живут не более пяти лет и погибают от прогрессирования заболевания. Согласно данным GLOBOCAN в 2018 г. было диагностировано 458 918 вновь заболевших РПЖ [1]. Пятилетняя выживаемость больных РПЖ составляет в среднем 2–15%, при этом доля неоперабельных больных на момент диагностики составляет более 85% [2]. В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире РПЖ занимает 7-е место, в 2018 г. он стал причиной смерти 432 242 пациентов [1]. Несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний в последние десятилетия, прогресс в лечении РПЖ сложно назвать выдающимся. В то время как продолжительность жизни пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки, предстательной железы, легких, кожи и многих других локализаций выросла в несколько раз, успехи в лечении РПЖ менее значимы [2].

Исторически, на первых этапах основные успехи в лечении РПЖ достигались за счет снижения количества послеоперационных осложнений и летальности путем совершенствования оперативной техники, со временем этого стало недостаточно. Широкое внедрение лекарственной терапии в лечении солидных ЗНО желудочно-кишечного тракта не обошло стороной терапию РПЖ.

В последнее время изменилось отношение к пониманию природы РПЖ: даже на ранних стадиях, прогноз заболевания может соответствовать распространённому процессу, при исходно малом размере опухоли, отсутствии данных за вовлечение сосудов, нервов, других органов, лимфогенного и отдаленного метастазирования. Стало ясно, что даже при начальных стадиях заболевания лечение должно быть комбинированным и включая помимо хирургического еще и консервативный этап, в первую очередь химиотерапию.

**Как улучшить результаты лечения РПЖ?**

* **Хирургия.**

История лечения РПЖ неразрывно связана с прогрессом в развитии хирургической техники. Первую серию успешного лечения РПЖ продемонстрировал Аллан Уиппл в 30-е годы ХХ века, с летальностью 31% [3]. В течение 40 последующих лет попытки улучшить результаты хирургического лечения РПЖ были безуспешны, летальность составляла 20—35%, частота осложнений 30—55%, я пятилетняя выживаемость не превышала 6% [4].

Первым ключом к улучшению непосредственных хирургических и отдаленных результатов лечения пациентов с РПЖ был найден Джоном Кэмероном и состоял в увеличении количества выполняемых операций в клиники в единицу времени, путем централизации пациентов в конкретной клинике, что привело к снижению летальности до уровня 1%, в то время как в других учреждениях она составляла 15% [5]. Однако, улучшение хирургической техники, централизация пациентов так и не позволила существенно увеличить общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) у таких пациентов.

* **Адъювантная химиотерапия (АХТ).**

История адъювантного лечения РПЖ [6] берет свое начало в 2001 г., в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ESPAC-1, в котором авторы оценивали влияние послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и химиолучевой терапии на ОВ после радикальной операции. Пациенты рандомизировались после хирургического лечения на 3 группы: 1-ая группа получала химиолучевую терапию (ХЛТ) (СОД 20 Гр + 5-ФУ), 2-ая – 5-ФУ в комбинации с фолинатом кальция, 3-я – контрольная. Медиана ОВ у больных, получивших в адъювантном режиме 5-ФУ, составила 19,7 мес по сравнению с 14 мес у больных группы наблюдения (HR 0,66). Применение ХЛТ не привело к увеличению выживаемости: 15,5 мес у больных, получивших послеоперационное лечение, и 16,1 мес – в группе наблюдения (HR 1,18). Какую бы критику не испытало на себе это исследование [7], его ценность несомненна – это первое исследование, доказавшее эффективность монохимиотерапии 5-ФУ у пациентов после радикального хирургического лечения РПЖ по сравнению с группой контроля.

Следующий этап в истории АХТ – исследование CONCO 001 [8], в котором сравнили результатымонотерапиигемцитабином с активным наблюдением после операции. Применение гемцитабина снижает относительный риск смерти на 24% (HR 0,76), увеличивает медиану ОВ с 20,2 мес в контрольной группе до 22,8 мес. Именно благодаря этому исследованию АХТ гемцитабином впервые была включена в клинические рекомендации по лечению РПЖ.

Результаты исследований ESPAC-1 и CONCO 001 легли в основу исследования III фазы ESPAC-4, оценившего эффективность комбинации гемцитабина и фторпиримидинов[9]. Пациенты были разделены на 2 группы: одни получаликапецитабин с гемцитабином, другие – монотерапиюгемцитабином. Использование комбинации капецитабина и гемцитабина позволило увеличить медиану ОВ с 25,5 до 28 мес (p <0,005), использование комбинированной терапии снижает относительный риск смерти на 18% (HR 0,82).

В исследовании III фазы CONKO-005 оценивалась эффективность комбинации гемцитабина и эрлотиниба. Комбинация не продемонстрировала эффективности ни в отношении ОВ, ни в отношении БРВ[10].

В азиатских странах зарегистрирован пероральный фторопиримидин S-1 (тегафур-гимерацил-отерацил). Согласно результатам исследования JASPAC-01 применение S-1 увеличивает медиануОВ с 25,5 до 46,5 мес по сравнению с группой контроля [11].

Самое значимое улучшение отделенных результатов лечения было продемонстрировано в исследовании III фазы PRODIGE24/CCTG, в котором проведено сравнение 2х схем:mFOLFIRINOX и гемцитабина [12]. Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1ая –гемцитабин, 2ая - mFOLFIRINOX. Переносимость mFOLFIRINOX по сравнению с монотерапиейгемцитабином оказалась хуже. ТерапиюmFOLFIRINOX завершили 66% пациентов, а гемцитабином – 79%. Основные проявления токсичности были связаны с диареей (84,4% в группе mFOLFIRINOX). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени для группы mFOLFIRINOX составила 75,5% в сравнении с 51,1% в контрольной. Медиана БРВ составила 21,6 мес в исследуемой группе и 12,8 мес – в контрольной. ОВ составила 54,5 мес в исследуемой группе по сравнению 35 мес в контрольной группе, уменьшение относительного риска смерти составило 42% (HR 0,58, p <0,0001). В подгрупповом анализе продемонстрировано преимущество mFOLFIRINOX у всех больных. Наиболее положительные результаты получены у пациентов моложе 70 лет, ECOG 0–1, без сопутствующей коморбидной патологии.

Результаты успешного применения АХТ привели к пересмотру роли хирургии в лечении РПЖ, она перестала рассматриваться как единственный и безальтернативный метод. Задача хирургии сводилась к достижению R0-резекции с минимумом послеоперационных осложнений для скорейшего начала химиотерапии [13].

Таким образом, mFOLFIRINOX является наиболее предпочтительным режимом адъювантного лечения РПЖ, однако у большого числа пациентов проведение его невозможно ввиду их функционального состояния ECOG>1, альтернативной для этих пациентов остается GemCap илимонохимиотерапиягемцитабином.

* **Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) при погранично-резектабельном и местрораспространенном РПЖ.**

Долгое время тактика лечения больных с погранично-резектабельными опухолями ограничивалась расширенной панкреатодуоденальной резекцией, в том числе с резекцией сосудов. К сожалению, данный подход не позволил как-либо улучшить отдаленные онкологические результаты, из-за роста количества послеоперационных осложнений и летальности. ОВ, БРВ оставались низкими за счет высокого количества нерадикальных операций, которое в начале 2000-х достигало 30–60% по данным разных авторов [14–17]. Если, долгое время выбор метода лечения пациента с погранично-резектабельным РПЖ был прерогативой хирурга, то на данный момент необходимо проведение неоадъювантной химиотерапии на первом этапе в обязательном порядке.

Выделена группа больных с высокой вероятностью резекции R1: контакт опухоли с верхней брыжеечной артерией, веной или общей печеночной артерией. Высокий риск системного распространения обусловлен периневральным распространением. Несмотря на возможность резекции указанных сосудов, вероятность R1-резекции оставалась высокой. Так возникла концепция погранично-резектабельного рака – опухоли с высокой вероятностью R1-резекции [18]. Дальнейшие исследования были направлены на поиск способов увеличения частоты R0 резекций, ОВ и БРВ.

Одним из первых и самых крупных исследований является PREOPANC-1 [19]. В котором пациенты с резектабельным и погранично резектабельным РПЖрандомизировали на 2 группы: предоперационную ХЛТ (3 курса гемцитабина до и после ЛТ и ЛТ на фоне гемцитабина) или на хирургическое лечение с последующим проведением 6 курсов АХТ гемцитабином. Следует отметить, что критерии резектабельности в данном исследовании несколько отличались от общепринятых критериев. Проведение НАПХТ способствовало увеличению частоты R0 резекций в 2 раза: с 31 до 63 % (р<0,001). Медиана ОВ для всех пациентов составила 16,0 месvs 14,3 мес соответственно (р=0,096). Медиана БРВ – 8,1 месvs 7,7 мес (р=0,032). В группе резектабельного РПЖ медиана ОВ составила 14,6 месvs 15,6 мес (р=0,83), БРВ – 9,2 месvs 9,3 мес (р=0,52). В группе погранично резектабельного РПЖ медиана ОВ составила 17,5 месvs 13,2 мес (р=0,029), БРВ – 6,3 месvs 6,2 мес соответственно.

В исследование ESPAC-5F [20] включено 88 больных погранично резектабельным РПЖ, рандомизированных на 4 группы: первичная операция (n=32), НАХТ GEMCAP (n=20), НАХТ FOLFIRINOX (n=20), предоперационная ЛТ (n=16). Операция была выполнена у 66, 55 и 50% пациентов (p=0,668). Частота R0-резекции составила 15% в группе первичной хирургии и 23% в общей группе предоперационного лечения (p=0,721). В результате 1-летняя ОВ составила 42% в группе хирургического лечения и 79, 84, 64% – в группах с предоперационным лечением (р=0,002). Хотя значимого различия в резектабельности и частоте R0-резекции не продемонстрировано, очевидно, что предоперационная ХТ давала преимущества в ОВ и БРВ по сравнению с хирургическим лечением у больных погранично-резектабельным РПЖ.

Еще в одно исследование [21] было включено 194 пациента: с погранично-резектабельным (n = 123) и местнораспространенным (n = 71) РПЖ. 165 пациентов получали предоперационную химиотерапию (FOLFIRINOX или Gemcitabine+nab-paclitaxel) с последующей ХЛТ. Наиболее используемым режимом был FOLFIRINOX, его назначили 165 (85%) больным. Снижение стадии наблюдалось у 28% больных, сосудистая резекция выполнена 65% пациентам (в 94% случаев R0). Однолетняя, двух- и трехлетняя БРВ составили 96%, 78% и 62% в группах FOLFIRINOX, GnP и контроля. В исследовании продемонстрировано, что полный клинический ответ по данным ПЭТ-КТ после проведенного НАПХТ коррелирует с полным патоморфологическим ответом. Авторами выделены 3 фактора ассоциированные с лучшей ОВ и БРВ: минимум 6 циклов НАХТ, снижение СА 19.9 после НАПХТ, полный патоморфологический ответ. Сочетание всех трех факторов определяло наилучший прогноз.

Результаты PREOPANC схожи с результатами Южнокорейского исследования II/III фазы [22]. Авторы выполнили рандомизацию пациентов с погранично-резектабельным РПЖ на группу предоперационной ХЛТ (СОД 54 Гр с гемцитабином) с последующей операцией и 4 курсами АХТ гемцитабином, и группу первичного хирургического лечения с последующей АХТ. Всего было рандомизировано 50 пациентов. Частота R0-резекции была выше в группе ХЛТ(51,8% против 26,1%, P = 0,004). При анализе отдаленных результатов 2-х летняя ОВ и медиана ОВ были значительно лучше в группе ХЛТ (40,7%, 21 месяц против 26,1%, 12 месяцев, P = 0,028). Таким образом, имеется достаточно серьезная доказательная база целесообразности применения НАХТ в лечении местно-распространенного РПЖ, проведение НАХТ является стандартом лечения, включенным во все рекомендации.

* **Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) при резектабельном РПЖ.**

На данный момент доступны результаты единичных РКИ эффективности НАХТ при резектабельном РПЖ, поэтому определение показаний для ее назначения– наиболее дискутабельная тема последнего времени.

В исследование II фазы PACT-15 было включено 88 больных с резектабельным РПЖ [23], рандомизированных в 3 группы: А – операция + АХТ гемцитабином, В – операция + АХТ PEXG, С – периоперационная PEXG (3 курса до и3 после операции). Наилучшие результаты были получены в группе с периоперационной химиотерапией. Частота резекции воротной вены снизилась с 9% до 0%. Кроме того, наилучшая медиана БРВ и ОВ была достигнута в группе периоперационной PEXG – 16.9 и 38.2 мес., против 4.7 и 20.4 в группе АПХТ Gem и 12.4, и 26.4 в группе АПХТ PEXG. Остальные критерии оказались сопоставимыми: тип резекции, частота осложнений по Clavien–Dindo, частота релапаротомии и т.п. Следует отметить, что в исследовании использовалась не включённая в современные стандарты схема.

В 2019 году опубликованы результаты Японского рандомизированного исследования II/III фазы Prep-02/Jsap-05 [24]. В исследование было включено 360 больных резектабельным РПЖ, рандомизированных на 2 группы: 180 пациентов – периоперационная химиотерапия Gem + S1, 180 пациентов –первичная операция. Все пациенты после операции получали АХТ перпаратом S1. Применение периоперационной химиотерапии Gem + S1 привело к увеличению медианы ОВ с 26,6 до 36,7 мес (p=0,015).

В исследование II фазы SWOG S1505 [25] было включено 102 больных: 55 пациентов – периоперационнаяmFOLFIRINOX; 47 пациентов периоперационнаяGnP. Лучшие отдаленные результаты достигнуты при использовании GnP: двухлетняя ОВ – 41,6% и 48,8%; медиана ОВ – 22,4 месяца и 23,6 месяца. Медиана БРВ составила 10.9 мес в группе mFOLFIRINOX против 14,2 мес в группе GnP. Частота полного патоморфологческого ответа так же была выше в группе GnP – 42% против 25%.

В исследовании II фазы 2015 года оценивалась эффективность предоперационной ХЛТ [26], планировался набор 64 пациентов, однако, завершено оно было раньше ввиду низкой скорости набора. Всего было рандомизировано 20 в группу первичного хирургического вмешательства и 18 в группу предоперационной ХЛТ с гемцитабином. Исследование не продемонстрировало никаких различий в частоте R0-резекций между группами.

Еще одно исследование II фазы [27], не доказавшее эффективности предоперационной ХЛТтак же было досрочно прекращено из-за низкой скорости набора пациентов.

В японском обсервационном исследовании 2015 года [28] рандомизировано 504 пациента, помимо больных резектабельным РПЖ (n = 273), были включены больные погранично-резектабельным РПЖ по воротной вене (n = 129) и ВБА (n = 102), в каждой группе больные были рандомизированы на 2 подгруппы: первичной хирургии и предоперационной ХЛТ с гемцитабином. Не было статистически значимой разницы в частоте R0 резекций ни в одной из 3х групп. Статистически значимый эффект на медиану БРВ наблюдался только в группе погранично-резектабельного РПЖ с контактом с воротной веной (28,4 против 20,1 месяца; P = 0,044), но не у пациентов резектабельным РПЖ (28,6 против 33,7 месяца; Р = 0,960). НАХЛТ увеличивала медиану времени выживания пациентов с погранично-резектабельного РПЖ с контактом с воротной веной (18,1 против 10,0 месяцев; P = 0,046), но результаты оставались неудовлетворительными. Эти данные свидетельствуют о эффективности НАХЛТ у пациентов с погранично-резектабельным РПЖ, но не у больных с резектабельной опухолью. Исследование PREOPANC вызвало много критики в свой адрес, основная претензия – отсутствие статистически значимой разницы в ОВ между 2-мя группами. В апреле 2022 года были опубликованы отделенные результаты исследования PREOPANC: при среднем периоде наблюдении 59 месяцев ОС была лучше в группе неоадъювантной химиорадиотерапии, чем в группе первоначальных хирургов (HR, 0.73; 95% CI, 0.56 – 0.96; P = 0.025). Хотя разница в средней выживаемость составляла всего 1,4 месяца (15,7 месяца против 14,3 месяца), 5-летняя ОВ составила 20,5% (95% ДИ, от 14,2 до 29,8) при неоадъювантной химиотерапии и 6,5% (95% ДИ, от 3,1 до 13,7) при предварительной хирургии. Это первое исследование продемонстрировавшее эффективность применения НАХТ гемцитабином у больных с резектабельным РПЖ.

Таким образом, к середине 2022 года имеются доказательства безопасности применения НАПХТ, неоднозначные доказательства эффективности. Кроме того, во всех вышеописанных исследованиях оценивалась эффективность применения либо устаревших схем (PEGX), либо недоступных в нашей стране (S-1), тем не менее доказано, что сама по себе НАХТ способна увеличить отделенные результаты лечения больных с резектабельным РПЖ. Применение лучевой терапии самостоятельно либо в комбинации с химиотерапией не позволило улучшить результатов лечения.

До сих пор без ответа остается вопрос о выборе схемы НАХТ, как известно, самой оптимальной схемой АХТ являетсяFOLFIRINOX, при невозможности проведения (ECOG>1) используются гемцитабин-содержащие схемы, либо гемцитабин в моноварианте. Рекомендации МЗ РФ, RUSSCO, NCCN, ESMO не рекомендуют рутинного применения НАПХТ у больных резектабельным РПЖ, однако, не исключают применения в рамках РКИ в крупных клиниках, специализирующихся на лечении опухолей гепатобилиарной зоны. На июль 2022 года пока не опубликовано результатов ни одного исследования, оценивающего эффективность схемы FOLFIRINOX. Опубликованы несколько протоколов исследований: PREOPANC-2 [29] – НАПХТ FOLFIRINOXvs НАХЛТ Гемцитабин + АХТ Гемцитабин; PREOPANC-3 [30], ALLIANCE 021806 [31], NORPACT-1 [32], PANACHE 01 [33] – периоперационныйFOLFIRINOXvs АПХТ FOLFIRINOX.

**Дискуссия.**

Радикальная операция остается единственным способом потенциального излечения пациента от рака поджелудочной железы. Однако, с течением времени, все больший вклад в улучшение показателей общей выживаемости вносит системная химиотерапия. Сначала это была АХТ, увеличившая ОВ с исторического минимума 12 месяцев до 54,5 при применении mFOLFIRINOX, так АПХТ стала стандартом лечения для всех пациентов. Постепенно с распространением применения НАХТ в лечении других солидных опухолей ЖКТ, НАХТ стала применятся и в лечении РПЖ, на данный момент НАХТ – стандарт лечения больных с местнораспростаненной и пограничнорезектабельной опухолью. Нерешенным остается вопрос целесообразности применения НАХТ у больным с резектабельными опухолями. В рекомендациях МЗ РФ, RUSSCO, ESMO, NCCN рутинного применения не рекомендовано, однако.

Одно из существенных ограничений НАХТ – высокая токсичность, которая может способствовать увеличению заболеваемости и смертности, увеличению времени до выполнения операции, прекращению химиотерапии – все эти факторы отрицательно влияют на общую выживаемость онкологических больных. Токсичность класса ≥ 3 наблюдается у 36% пациентов, чаще всего это гематологическая токсичность ≥ 3 степени (25%). Как правило, эти осложнения являются контролируемыми и не мешают 91% пациентов закончить НАХТ без модификации дозы [34]. Кроме того, во время проведения НАХТ у части пациентов с биологически неблагоприятным прогнозом может произойти прогрессирование заболевание, вследствие чего часть их никогда не сможет получить опцию радикального хирургического лечения. С другой стороны НАХТ позволяет проводить биологическую селекцию опухолей – исключить выполнение потенциально неэффективной операции у группы больных с прогрессированием на фоне НАХТ, исключает развитие послеоперационных осложнений у них, в то же время выделяет группу больных с высокой чувствительностью к химиотерапии – именно этой группе операция принесет наибольший успех. Хотя основной целью любой неодъювантной химиотерапии является увеличение показателей выживаемости, не менее важным является увеличение частоты R0-резекции. Неоадъювантная терапия увеличивает вероятность резекции R0 среди всех анатомических подкатегорий РПЖ[34]. Для проведения НАПХТ требуется морфологическая верификация опухоли, проведение биопсии поджелудочной железы сопряжено с рисками развития осложнений: панкреатит, панкреатическая фистула, кровотечение и т.д., однако, в тот же момент частота этих осложнений статистически не различается между группами, является контролируемой и не влияет на исход. В то же время получение морфологического материала позволяет не только верифицировать опухоль, но и провести МГИ для лучшего понимания биологии опухоли, расширения спектра лекарственной терапии. Имеется доказательная база эффективности и безопасности применения НАПХТ при резектабельном РПЖ, не исключается возможность использования в российских и международных рекомендациях в рамках РКИ в крупных специализированных центрах. Но в то же время имеются вопросы, на которые ответа не получено. Во-первых, какому режиму отдать предпочтение – эффективному и агрессивному FOLFIRINOX или менее эффективному гемцитабин содержащему. Во-вторых, как долго проводить НАХТ перед операцией. В-третих, необходимо ли менять схему послеоперационной терапии или проводить периоперационную химиотерапию с использованием одной и той же схемы.

**Заключение.**

Если оценить историю достижений в лечении рака поджелудочной железы, то становится понятным, что все основные успехи в увеличении выживаемости больных были получены с внедрением химиотерапии, сначала химиотерапии как таковой, затем более агрессивных схем послеоперационной терапии, потом предоперационной у больных с порганично-резектабельным заболеванием – все это позволило увеличить ОВ в 5 раз по сравнению с историческим контролем. Сменилось представление о биологии опухоли – даже на ранних стадиях, при малом размере, отсутствии поражения лимфоузлов – опухоль следует считать системным заболеванием. Одним из актуальных вопросов на данный момент является необходимость применения НАПХТ у больных с резектабельными опухолями, получены доказательства эффективности и безопасности метода, однако имеется ряд вопросов, на которые ответ еще не получен. Станет ли использование НАПХТ у больных с резектабельным РПЖ новым достижением химиотерапии и стандартом лечения – вопрос будущих РКИ.

**Список литературы:**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68(6): 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69(1): 7–34. http://doi.org/10.3322/caac.21551.
3. Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann. Surg*. 1935; 102(4): 763–779.
4. Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin. J. Cancer Res*. 2015; 27 (4): 332–348. http://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.
5. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann. Surg. 2006; 244(1): 10–15. <http://doi.org/10.1097/01.sla.00002176-73.04165.ea>
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A randomized trial of chemo- radiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N. Engl. J. Med. 2004; 350(12): 1200–1210. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa032295>
7. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, Fuller CD, Willett CG, Abrams RA, Hoffman JP, Thomas CR 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.
8. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, 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.
9. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE. 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.
10. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann 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.
11. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura 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.
12. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N. Engl. J. Med. 2018;379(25):2395-2406. doi:10.1056/NEJMoa1809775.
13. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, Madura JA, Wiebke EA, Lillemoe KD. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J. Gastrointest. Surg. 2006; 10(10): 1338–1345. http://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.09.008.
14. Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Mosella G. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Chir. Ital. 2000; 52(3): 263–270.
15. Millikan K, Deziel D, Silverstein J, Kanjo T, Christein J, Doolas A, Prinz R. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. Am Surg. 1999 Jul;65(7):618-23. PMID: 10399969.
16. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J. Gastrointest. Surg. 2000; 4(6): 567–579. http://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80105-5
17. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreatico- duodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-Year Experience. World J. Surg. 2003; 27(3); 324–329. <http://doi.org/10.1007/s00268-002-6659-z>
18. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann. Surg. Oncol. 2006; 13(8): 1035–1046. <http://doi.org/10.1245/ASO.2006.08.011>.
19. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Buijsen J. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J. Clin. Oncol. 2020;38(16):1763-1773. doi: 10.1200/JCO.19.02274.
20. Ghaneh P., Palmer D.H., Cicconi S. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. J. Clin. Oncol. 2020;38(15;suppl.;abstr 4505). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4505
21. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. Ann Surg. 2021 Feb 1;273(2):341-349. doi: 10.1097/SLA.0000000000003284.
22. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW. 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. Ann Surg. 2018 Aug;268(2):215-222. doi: 10.1097/SLA.0000000000002705.
23. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R. 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. doi: 10.1016/ S2468-1253(18)30081-5.
24. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). Jpn J. Clin. Oncol. 2019; 49(2): 190-194. doi: 10.1093/jjco/hyy190.
25. Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, Gandhi NS. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfi- rinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). J Clin Oncol. 2020;38(15; suppl;abstr 4504). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4504
26. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, Santini D. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. J. Gastrointest. Surg. 2015;19(10):1802-1812. doi:10.1007/s11605-015-2890-4
27. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein WO. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlen ther Onkol. 2015;191(1):7-16. doi:10.1007/s00066-014-0737-7
28. Fujii T, Satoi S, Yamada S, Murotani K. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. J. Gastroenterol. 2017;52(1):81-93. doi:10.1007/s00535-016-1217-x
29. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, Total neoadjuvant FOLFIRINOX vs. 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. BMC Cancer. 2021; 21(1):300. doi: 10.1186/s12885-021-08031-z
30. Perioperative or Adjuvant mFOLFIRINOX for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov identifier. Available online at: https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT04927780 (accessed August 1, 2022).
31. Testing the Use of the Usual Chemotherapy Before and After Surgery for Removable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov identifier. Available online at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340141 (accessed August 1, 2022).
32. Labori KJ, Lassen K, Hoem D, Grønbech JE. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial - 1 (NorPACT-1)) - study protocol for a national multicentre randomized controlledtrial. BMC Surg. 2017;17(1):94. doi: 10.1186/s12893-017-0291-1
33. Schwarz L, Vernerey D, Bachet JB, Tuech JJ, Portales F. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX- based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). BMC Cancer. 2018; 18(1):762. doi: 10.1186/s12885-018-4663-4
34. Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. World J. Surg. Oncol. 2017;15(1):183. doi:10.1186/s12957-017-1240-2

**Участие авторов**

**Вервекин И.В.** – сбор и обработка информации, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Трушин А.А.** – редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Курсенко Р.В.** – редактирование рукописи.

**Зайцев Д.А.** – редактирование рукописи.

**Захаренко А.А.** – редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Author contributions**

**Vervekin I.V.** – collection and processing of information, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Trushin A.A.** – editing the manuscript, approval of the final version of the article.

**Kursenko R.V.** - Editing the manuscript.

**Zaitsev D.A.** - Editing the manuscript.

**Zakharenko A.A.** – editing the manuscript, approval of the final version of the article.