

БАЗИН И. С., ПОКАТАЕВ И. А., ПОПОВА А. С., БАЗИНА И. В., ЧИХАРЕВА Я. Е.  
BAZIN I. S., POKATAEV I. A., POPOVA A. S., BAZINA I. V., CHIKHAREVA Y. E.

## Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы

**Цитирование:** Базин И. С., Покатаев И. А., Попова А. С., Базина И. В., Чихарева Я. Е. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 20–25.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s1-20-25

### Резюме

Принципы лечения нематастатического рака поджелудочной железы в настоящее время претерпевают значительные изменения. Пересмотрена клиническая классификация, выделяющая резектабельные, погранично резектабельные и нерезектабельные опухоли. Проводятся исследования, посвященные возможностям неоадьювантной химио- и/или химиолучевой терапии. Изучаются новые режимы химиотерапии и современные методики лучевой терапии. Данная статья посвящена оценке перспектив внедрения в клиническую практику новых методов консервативного этапа лечения нематастатического рака поджелудочной железы.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак поджелудочной железы, неоадьювантная и адьювантная химиотерапия

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Базин Игорь Сергеевич** – д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: bazin\_onk@mail.ru

**Покатаев Илья Анатольевич** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: pokia@mail.ru

**Попова Анна Сергеевна** – ординатор, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: annpopova93@gmail.com

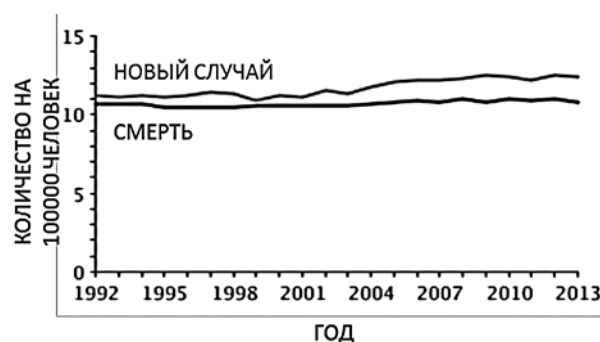
**Базина Инна Викторовна** – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, e-mail: innabazina@gmail.com

**Чихарева Яна Евгеньевна** – ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, e-mail: yanachikhareva@outlook.com

### ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – крайне тяжелое и неблагоприятное по прогнозу заболевание. По данным Международного агентства по изучению рака в Лионе за 2012 г. РПЖ занимает 9-е место по заболеваемости в мире, 4-е – по смертности. Ежегодно в мире регистрируют свыше 230000 первичных пациентов, 98% из которых умирают. За последнее десятилетие (2001–2015 гг.) прирост заболеваемости составил 9,22% (3,52% – среди мужчин и 15,63% – среди женщин). В России в 2015 г. было зарегистрировано 17715 новых случаев РПЖ (четвертое место среди опухолей пищеварительной системы), смертность же составила 17472 случая. Превалирование показателя смертности над показателем заболеваемости обусловлено посмертной диагностикой болезни. В Европе в 2012 г. показатель заболеваемости РПЖ составил 55795, показатель смертности – 56335. В США в 2016 г. РПЖ заболело 53070 человек (3,1% от всех случаев), умерло 41780 пациентов (7% от всех случаев), при этом пятилетняя выживаемость составила 7,7% (рис. 1) [1–5]. Данные по пятилетней выживаемости в России недоступны.

РПЖ редко диагностируется на ранней стадии, когда еще возможна радикальная операция. Хирургия – единственная опция радикального лечения, при этом гастропанкреатодуо-



**Рисунок 1.** Статистика заболеваемости и смертности от РПЖ в США

денальная резекция (ГПДР) очень сложна и выполнима лишь у 15% пациентов с опухолями головки и у 10% пациентов с опухолями хвоста и тела поджелудочной железы (ПЖ) [6]. Однако операция сама по себе не способна привести к выздоровлению – 5-летняя выживаемость для оперативного лечения составляет около 10%, при проведении же адьювантной химиотерапии данный показатель удваивается. Для сравнения, в ведущих американских клиниках в последнее

время, как и еще десять лет назад, 5-летняя выживаемость при адъювантной терапии составляет около 20%. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина 5-летняя выживаемость при только хирургическом лечении составила 9%, при добавлении послеоперационной лучевой терапии – 4%, при добавлении послеоперационной адъювантной терапии гемцитабином – 25%. Ретроспективные данные показывают, что в специализированных клиниках результаты лечения лучше, чем в клиниках общего профиля. На сегодняшний день нет проспективных рандомизированных исследований, свидетельствующих, что добавление лучевой терапии меняет данное положение [7]. На протяжении длительного времени стандартом лечения распространенного РПЖ являлась монотерапия гемцитабином. Наиболее значимыми достижениями последних 5 лет является внедрение в клиническую практику двух режимов комбинированной терапии распространенного РПЖ – FOLFIRINOX и комбинации наб-паклитаксела с гемцитабином (рис. 2). Оба режима продемонстрировали достоверное превосходство над монотерапией гемцитабином по всем изученным параметрам эффективности. Введение в практику в 2011 г. FOLFIRINOX (исследование ACCORD11) позволило существенно увеличить медиану про-

Комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела оценена в рандомизированном клиническом исследовании MPACT, данные которого представлены в 2013 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology). Пациенты ( $n = 861$ ), ранее не получавшие лечения, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали наб-паклитаксел  $125 \text{ мг/м}^2$  и гемцитабин  $1000 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые четыре недели, пациенты второй группы – гемцитабин  $1000 \text{ мг/м}^2$  раз в неделю в течение семи недель, а затем в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного курса. Отмечено достоверное увеличение медианы продолжительности жизни: 8,5 месяца для комбинации и 6,7 месяца для гемцитабина (ОР 0,72,  $p = 0,000015$ ). Однолетняя выживаемость составила 35% и 22% в группе комбинированной химиотерапии и группе контроля соответственно ( $p = 0,00020$ ). Кроме того, двухлетняя выживаемость увеличилась с 4 до 9% ( $p = 0,02123$ ). Комбинированная терапия превосходила монотерапию во времени без прогрессирования: медианы составили 5,5 и 3,7 месяца соответственно (ОР 0,69,  $p = 0,000024$ ). Частота объективных ответов, по результатам оценки независимым рентгенологом, составила 23 против 7% [9].

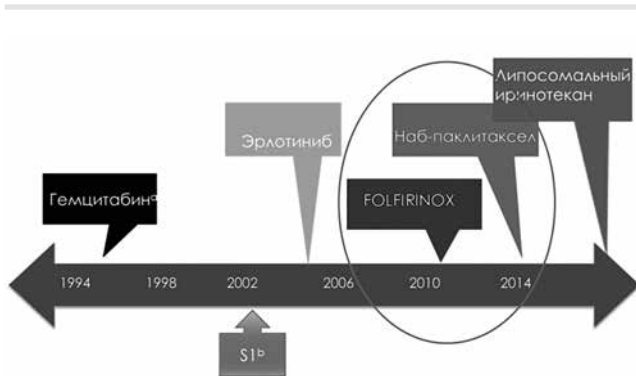


Рисунок 2. Эволюция терапии распространённого РПЖ

должительности жизни (11,1 против 6,8 месяца,  $p = 0,001$ ), времени, свободного от прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца,  $p = 0,001$ ), количество объективных ответов (33,6% против 9,4%), снизить риск смерти на 47% (см. табл. 1). Отметим, что полихимиотерапия целесообразна и возможна у пациентов моложе 76 лет с хорошим общим состоянием, без желтухи [8]. На наш взгляд, режим FOLFIRINOX – лучший вид лечения для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, если уровень билирубина менее  $1,5$  значения верхней границы нормы, общее состояние пациента по шкале ECOG 0–1, возраст – менее 76 лет, и если отсутствует клинически значимая ишемическая болезнь сердца. Однако в реальной клинической практике лишь малая часть пациентов соответствуют вышеперечисленным критериям.

| Таблица 1.<br>Результаты лечения в исследовании ACCORD11 |            |            |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                          | FOLFIRINOX | Гемцитабин |
| Объективный ответ (%)                                    | 31,6       | 9,4        |
| Время до прогрессирования (мес.)                         | 6,4        | 3,3        |
| Общая выживаемость (мес.)                                | 11,1       | 6,8        |

## ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО РПЖ

### Адъювантная терапия

Целесообразность проведения послеоперационного профилактического лечения была доказана в исследованиях ESPAC1,3 и CONCO-001. Эти исследования продемонстрировали достоверное увеличение как медианы времени без прогрессирования, так и медианы продолжительности жизни в группах пациентов, получавших 5-фторурацил (режим клиники Мейо) или гемцитабин с профилактической целью. В исследовании ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer – Европейская группа по изучению рака поджелудочной железы), проведенном у 289 радикально прооперированных пациентов, сравнивали группу наблюдения, группу пациентов, получавших адъювантную химиотерапию (шесть пятидневных курсов химиотерапии 5-фторурацилом  $425 \text{ мг/м}^2$  + лейковорином  $20 \text{ мг/м}^2$ ) или химиолучевую терапию (шесть курсов комбинации клиники Мейо + облучение  $40 \text{ Гр}$ ). Медиана продолжительности жизни у пациентов, получавших адъювантно химиотерапию 5-фторурацилом, составила 20,1 месяца, у пациентов группы наблюдения – 15,5 месяца ( $p = 0,009$ ). В группе химиолучевой терапии медиана продолжительности жизни была статистически значимо меньше, чем в группе не получавших адъювантного лечения (ОР 1,28) [10–13].

Результаты международного исследования CONCO-001 (2008) с участием 354 оперированных пациентов по поводу локального РПЖ показали, что на фоне применения гемцитабина в адъювантном режиме медиана продолжительности жизни достигает 22,8 месяца. В группе наблюдения этот показатель составил 20,2 месяца ( $p = 0,005$ ). Медиана времени без прогрессирования у пациентов, получавших гемцитабин, составила 13,4 месяца, у пациентов контрольной группы – 6,9 месяца ( $p < 0,001$ ). При стратификации пациентов по типу операции на R0 и R1 медиана времени без прогрессирования у получавших адъювантно гемцитабин составила 15,8 и 13,1 месяца, а в группах наблюдения – 7,3 и 5,5 месяца соответственно. Значительной была разница и в пятилетней общей выживаемости [14, 15].

В исследовании ESPAC-3 приняло участие 1088 прооперированных пациентов, страдающих РПЖ (R1–35%, в 70% наблю-

Таблица 2.  
Адьювантная терапия РПЖ

|                                | Медиана общей выживаемости | 5-летняя выживаемость | % R1 резекций |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|
| ESPAC-1 (группа 5-фторурацила) | 20,1 месяца                | 21%                   | 19%           |
| CONKO-001 (группа гемцитабина) | 22,8 месяца                | 22,5%                 | 19%           |
| ESPAC-3                        | Группа 5-фторурацила       | 23 месяца             | 15,9%         |
|                                | Группа гемцитабина         | 23,6 месяца           | 17,5%         |
| ESPAC-4 (группа GEMCAP)        | 28,8 месяца                | 29%                   | 61%           |

дений в процесс были вовлечены регионарные лимфоузлы). В исследовании сравнивали эффективность адьювантной терапии 5-фторурацилом и лейковорином (первая группа) с таковой гемцитабином (вторая группа). Медиана продолжительности жизни в первой группе составила 23 месяца, во второй – 23,6 месяца, при этом разница статистически недостоверна. Авторы считают, что нецелесообразно исключать 5-фторурацил из арсенала адьювантной терапии РПЖ. Вместе с тем преимуществом гемцитабина они называют его меньшую токсичность [16]. При дополнительном анализе исследования ESPAC-3 показано, что медиана продолжительности жизни при использовании гемцитабина зависит от уровня экспрессии белка-переносчика hENT1. Так, при низком уровне экспрессии медиана выживаемости составила 17,1 месяца, при высоком – 26,2 месяца ( $p = 0,002$ ).

В 2016 году были представлены предварительные результаты исследования ESPAC4, в котором в качестве адьювантного лечения была применена комбинация GEMCAP (гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 8-й, 15-й дни + капецитабин 850 мг/м<sup>2</sup> дважды в день с 1-го по 21-й дни 28-дневного курса, всего 6 курсов). Комбинация позволила вобрать в себя все лучшее от фторпиримидинов и гемцитабина и позволила достичь медианы продолжительности жизни в 28,8 месяца [17]. Таким образом, адьювантная терапия является стандартным лечением после операции, и стандарт становится лучше при комбинированной химиотерапии.

В настоящее время исследования по оптимизации адьювантной терапии РПЖ продолжаются: исследование АРАСТ подразумевает сравнение комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела с монотерапией гемцитабином, исследования NCT01526135/France и NCT02355119/Italy подразумевают сравнение режима FOLFIRINOX с монотерапией гемцитабином.

Адьювантная лучевая терапия при РПЖ остается объектом изучения в клинических исследованиях. Особенное внимание уделяется современным методикам облучения, в частности стереотаксической лучевой терапии. Ее преимуществом является создание высокой дозы облучения в зоне поражения всего за 4–6 сеансов без существенного повреждения окружающих нормальных тканей. Меньшая токсичность стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией особенно актуальна у ослабленных пациентов после больших хирургических вмешательств.

Тем не менее, при очевидных преимуществах послеоперационной адьювантной терапии последняя имеет и существенные недостатки. Польза от ее применения невелика, поскольку подавляющее большинство пациентов умирают от прогрессирования опухолевого процесса: 5-летняя общая выживаемость составляет чуть более 20% при адьювантной монотерапии, 29% при использовании режима GEMCAP по предварительным данным. Кроме того, послеопераци-

онная адьювантная терапия возможна только у пациентов, которые быстро восстанавливаются после операции. Более 20% прооперированных пациентов не подходят для адьювантной терапии из-за послеоперационных осложнений. Также нет удовлетворительных текущих данных о пациентах, перенесших R2 резекции. В связи с этим активно рассматриваются другие аспекты терапии нематастатического РПЖ.

### Неоадьювантная терапия

Прежде чем начинать говорить о неоадьювантной терапии РПЖ, необходимо отметить, что в последние годы произошло изменение клинического стадирования РПЖ. Ранее в практике использовалось стадирование AJCC: локализованный резектабельный РПЖ, местно-распространенный нерезектабельный РПЖ и метастатический РПЖ. В настоящее время добавили группу погранично-резектабельных опухолей (ПРО). К сожалению, пока нет четкого определения этого состояния. Методические рекомендации различных профессиональных обществ, в том числе от ESDO, ASCO, NCCN, AHPBA и Intergroup Task Force, имеют определенные отличия. Различные критерии пограничной резектабельности могут привести к различным результатам. Например, в исследовании FDR проводилась неоадьювантная терапия гемцитабином и капецитабином. По локальным критериям 33 пациента имели ПРО и 10 пациентов – нерезектабельный процесс, согласно NCCN критериям 18 пациентов были погранично-резектабельными и 25 нерезектабельными. Из пациентов, оцененных по локальным критериям, 15 пациентов с ПРО были прооперированы, у 13 из них выполнена R0 резекция. Из 2 прооперированных пациентов с исходно нерезектабельной опухолью у 1 выполнена R0 резекция. При оценке по критериям NCCN 11 пациентов с ПРО были прооперированы, в 9 случаях выполнена R0 резекция. В 5 из 6 случаев с первично нерезектабельной опухолью также проведена R0 резекция. Как мы видим, различная оценка приводит к значительному расхождению результатов терапии [18].

Каковы задачи неоадьювантной терапии при РПЖ? Основной задачей является улучшение результатов лечения пациентов с плохим прогнозом (низкая степень дифференцировки опухоли, сосудистая инвазия и т. д.). Кроме того, возможно добиться улучшения результатов лечения III стадии болезни, получив возможность влиять на ранние микрометастазы, также увеличить общую выживаемость и частоту выполнения R0 резекций. Выполнение R0 резекции при РПЖ является невыполнимой задачей для большого числа пациентов: например, в исследовании ESPAC4 частота R1 резекций составила 61%.

Возможно, для определения чистоты краев резекции следует использовать критерии RCP. В соответствии с Международным союзом против рака (UICC) резекция R1 определяется как присутствие опухолевых клеток на поверхности края резекции при микроскопии. В отличие от этого, Королевский колледж

патологов (RCP) предложил объявить R1 уже тогда, когда опухолевые клетки находятся в пределах 1 мм от резецированного края. Однако клинические данные пока не позволяют сделать однозначное заключение о целесообразности такого подхода. Выполнено исследование, посвященное определению влияния края резекции на прогноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. В соответствии с критериями UICC, положительный край был обнаружен у 8% пациентов. R-статус оказывал существенное влияние на общую выживаемость на основе однофакторного и многофакторного анализов. Применяя определение RCP, R1 показатель вырос до 26%, в результате чего не оказывал значительного влияния на общую выживаемость в однофакторном анализе [19].

В чем же кроется рациональное зерно применения неoadъювантной терапии у пациентов с локализованным РПЖ? Прежде всего, это возможность инициировать лечение практически всем пациентам. При этом состояние пациентов заметно лучше, поскольку нет послеоперационных осложнений. Так же неoadъювантная терапия увеличивает вероятность выполнения R0 резекции и может снизить трудности проведения операции за счет уменьшения размеров образования. Дополнительный бонус кроется в том, что мы можем получить много ткани для корреляционных исследований и лучшее понимать биологию опухоли.

Особенностями неoadъювантной терапии является то, что оценка не может проводиться согласно RECIST критериям, так как основной целью лечения является создание условий для выполнения R0 резекции (добиться свободных краев резекции, освободить от опухоли сосуды). Неoadъювантная терапия не должна мешать проведению операции, не должна увеличивать операционную летальность или существенно увеличивать частоту послеоперационных осложнений. Кроме того, риск прогрессирования заболевания на фоне данной терапии должен быть лимитирован.

В табл. 3 представлены результаты 3 метаанализов по неoadъювантной химиотерапии РПЖ. В этих исследованиях были различия в определении понятий резектабельные, погранично-резектабельные и нерезектабельные опухоли. Любопытно, что у пациентов с погранично-резектабельными и нерезектабельными опухолями при выполнении операции была такая же продолжительность жизни (22,3 месяца), как и у пациентов с исходно резектабельными опухолями (23 месяца). Означает ли это, что наше определение пограничной резектабельности несовершенно в этих исследованиях?

Комбинированный анализ демонстрирует, что неoadъювантная терапия приводит к повышению частоты выполнения R0 резекций. Результаты не различались при проведении химиотерапии или химиолучевой терапии [20].

Более поздние исследования показывают различия выживаемости для резектабельных и погранично-резектабельных опухолей. Так, недавнее японское ретроспективное исследование, включившее данные по 377 пациентам с локализованным заболеванием, показало, что из 124 пациентов с резектабельной опухолью в 111 случаях (89,5%) выполнена операция (табл. 4).

Из 253 пациентов с погранично-резектабельными опухолями 83,5% прооперированы, при этом при поражении вен (83 пациента) резекция проведена у 76 (89,5%). Если погранично-резектабельное состояние вызвано вовлечением артерий (170 пациентов), резекция выполнена в 82,3% случаев. Из них в 124 случаях предпринята попытка операции без предварительной терапии, и у 100 пациентов (80,6%) выполнена резекция. Оставшимся 46 пациентам проведена неoadъювантная терапия, после которой 40 пациентам (86,9%) удалось выполнить резекцию. Важным выводом является факт, что предоперационное лечение позволило на 18% увеличить частоту R0 резекции [21].

Резюмируя возможности неoadъювантной химиотерапии, следует отметить, что мы в состоянии достигнуть R0 резекции у пациентов с погранично-резектабельными и резектабельными опухолями (и, возможно, в отдельных случаях при местно-распространенном процессе). Мы получаем объективные ответы на стандартную неoadъювантную терапию даже без применения современных режимов лечения. Возможно, оценка по RECIST критериям неадекватна для оценки эффективности неoadъювантной терапии. Даже самые токсичные схемы лечения серьезным образом не влияют на частоту послеоперационных осложнений.

Могут ли новые режимы химиотерапии улучшить результаты? На ASCO 2016 озвучены результаты небольшого исследования, где для неoadъювантной терапии использована комбинация гемцитабин + паб-лаклитаксел. Было включено 58 пациентов с резектабельными (15), погранично-резектабельными (16) и местно-распространенными опухолями (27). Число циклов химиотерапии варьировалась, а 24 пациента также получили лучевую терапию помимо химиотерапии. У 17 пациентов зафиксировано прогрессирование опухоли, 35 прооперировано (12 резектабельных, 8 погранично-резектабельных и 15 местно-распространенных случаев).

Таблица 3.  
Результаты трех метаанализов, посвященных оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии

|                                       | Andrulli et al, 2012                                                                  | Muru Assifi et al, 2011                                                                                                                        | Gillen et al, 2010                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Исследования, включенные в метаанализ | Проспективные                                                                         | Проспективные 2 фазы                                                                                                                           | Ретроспективные и проспективные                                                                                                                                          |
| Количество исследований               | 20                                                                                    | 14                                                                                                                                             | 111                                                                                                                                                                      |
| Количество пациентов                  | 707                                                                                   | 536                                                                                                                                            | 4394                                                                                                                                                                     |
| Период                                | 1998–2008                                                                             | 1993–2010                                                                                                                                      | 1980–2009                                                                                                                                                                |
| Лечение                               | ХТ на основе гемцитабина ± ЛТ                                                         | ХТ на основе гемцитабина или 5-фторурацила                                                                                                     | ЛТ, ХЛТ или ХТ                                                                                                                                                           |
| Результат                             | Потенциальный эффект НАХТ только у малого числа пациентов с нерезектабельной опухолью | 1/3 погранично-резектабельных опухолей переходит в резектабельные. Только пациенты с местно-распространенным заболеванием могут извлечь выгоду | Для резектабельных опухолей частота резекций и выживаемость одинаковы в случае НАХТ или операции + АХТ. 1/3 нерезектабельных опухолей при НАХТ становится резектабельной |

**Таблица 4. Результаты ретроспективного анализа по оценке результатов лечения в зависимости от резектабельности РПЖ**

| Группа опухолей                                | % R0 резекций                                         | Медиана беспрогрессивной выживаемости (мес.) | Медиана общей выживаемости (мес.) |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| Резектабельные                                 |                                                       | 21,1                                         | 20,9                              |
| Погранично-резектабельные (вовлечение вен)     |                                                       |                                              | 16,3                              |
| Погранично-резектабельные (вовлечение артерий) | 67%<br>(операция – 62%, неoadъювантная терапия – 80%) | 14,4                                         | 13,7                              |

Согласно Ryan Grade Pathological Response, у 18 пациентов зарегистрирован плохой ответ, у 17 – хороший. Медиана продолжительности жизни при плохом ответе составила 16,5 месяца, при хорошем – 30,6 месяца [22].

Основная критика неoadъювантной терапии звучит из уст хирургов. Неприятие базируется на том, что часть пациентов, получающих неoadъювантную терапию, никогда не оперируют в связи с прогрессированием опухолевого процесса на фоне лечения. Т.о., из анализа выживаемости исчезает группа пациентов, что в свою очередь приводит к не корректному сравнению результатов нео- и адъювантной терапии. С позиции химиотерапевтов звучит другой аргумент – 90% радикально прооперированных пациентов никогда не излечиваются, поэтому РПЖ – первично-метастатическая болезнь и, устраняя пациентов с наиболее агрессивным течением заболевания, мы, вероятно, предотвращаем бесполезную операцию. Но данная теория еще не доказана.

#### Предоперационная химиолучевая терапия

Касаясь вопроса, может ли предоперационная химиолучевая терапия улучшить результаты лечения неметастатического РПЖ, обратимся к нескольким небольшим исследованиям. Так, в исследовании E4201 сравнивали химиотерапию гемцитабином и химиолучевую терапию у пациентов с местнораспространенным РПЖ (табл. 5). В результате в обеих группах частота объективных ответов оказалась одинаковой при применении химиотерапии и химиолучевой терапии.

Может ли химиотерапия, назначенная перед химиолучевой терапией, обеспечить лучший результат? В небольшом исследовании, включившем 70 пациентов с пограничным (n = 24) и нерезектабельным (n = 46) РПЖ, проводили либо химиолучевую терапию, либо химиотерапию с последующим назначением химиолучевой терапии (табл. 6).

Пациенты, перенесшие химиотерапию с последующей химиолучевой терапией, имели достоверно лучшую общую выживаемость по сравнению с одной химиолучевой терапией [23]. В современной клинической практике очень редко идут на предоперационную химиолучевую терапию, т. к. слишком мало свидетельств об ее эффективности.

Первый опыт применения периоперационной терапии представлен на ASCO 2016. В небольшом исследовании 42 пациентам с резектабельными опухолями было запланировано 4 курса химиотерапии гемцитабином и nab-паклитакселом (два курса до и два курса после операции). В итоге только 60% получили послеоперационную терапию. Причиной отмены послеоперационного этапа химиотерапии явилось медленное восстановление после операции. В 30 случаях выполнена резекция, в половине случаев в объеме R0. Согласно критериям резектабельности NCCN7 из 42 пациентов имели погранично-резектабельные и 3 местно-распространенные карциномы [24]. В другом исследовании 21 пациент с резектабельными опухолями получили лечение по схеме mFOLFIRINOX в объеме 8 курсов (4 курса до и 4 курса после операции). Из них прооперировано 17 пациентов (81%). Частота R0 резекций составила 94%. При этом у 15% прооперированных пациентов помимо первичной опухоли удаляли метастазы из печени. Патоморфологический эффект получен у 59%, при этом полный патоморфологический эффект выявлен у 6%. Медиана продолжительности жизни составила 33,4 месяца [25]. Таким образом, на современном этапе развития онкологической науки в лечении неметастатического рака поджелудочной железы больше вопросов, чем ответов.

1. Какое лечение является оптимальным: химиотерапия, химиолучевая терапия или химиотерапия с последующей химиолучевой терапией?
2. Какой режим химиотерапии следует применять: FOLFIRINOX, гемцитабин + nab-паклитаксел или другой режим?
3. Как долго продолжать лечение: 2–4 курса или больше? Требуется ли послеоперационная химиотерапия, если проведена предоперационная?
4. Каковы наши конечные цели: улучшение выживаемости, частоты R0 резекции, частоты объективных ответов по критериям RECIST или степень лечебного патоморфоза?
5. Для какого молекулярного подтипа опухоли это лечение целесообразно: плоскоклеточный, ошибочно дифференцированный эндокринно-экзокринный, предшественник панкреатита или иммуногенный?

**Таблица 5. Непосредственные результаты исследования E4201**

|                     | Только Гемцитабин<br>N = 35 | Гемцитабин + ХЛТ<br>N = 34 |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Частичная регрессия | 5%                          | 6%                         |
| Стабилизация        | 35%                         | 68%                        |
| Прогрессирование    | 16%                         | 6%                         |
| Эффект не оценен    | 46%                         | 21%                        |

**Таблица 6. Сравнение химиолучевой терапии и химиотерапии с последующей химиолучевой терапией**

| Стратегии                                                                | Резекция | Медиана выживаемости (мес.) |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------|
| ХЛТ 50,4 Гр (53% нерезектабельным РПЖ)                                   | 20       | 12,4                        |
| Химиотерапия на основе гемцитабина, далее ХЛТ (83% нерезектабельным РПЖ) | 20       | 18,7                        |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что выбрать? Адьювантная, неоадьювантная или периоперационная химиотерапия? А может быть химиолучевая терапия? Хотя адьювантная терапия является стандартом лечения неметастатического РПЖ, ее возможности ограничены: большинство пациентов умирают от прогрессирования заболевания. Не все пациенты восстанавливаются после операции вовремя и не способны получить адьювантное лечение.

Предоперационная терапия может сократить число ненужных хирургических операций у пациентов с агрессивной болезнью, увеличить частоту R0 резекций. Пациенты могут надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения. Имеющиеся данные указывают на потребность в проспективных исследованиях, а также в поиске единых и согласованных определений резектабельности и R1 резекций.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е. М., Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 3с.
- Аксель Е. М., Давыдов М. И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 3с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). // МНИОИ им. П. А. Герцена. – 2016.
- Ferlay J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008 // International journal of cancer. – 2010. – Vol. 127. – № 12. – P. 2893–2917.
- SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. URL: <http://seer.cancer.gov/staeacts/html/pancreas.html>
- Chaudry M. A., Winslet M. C. Surgical oncology. – New York: Oxford University Press, 2009.
- Cameron J. L. et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies // Annals of surgery. – 2006. – Vol. 244. – № 1. – P. 10–15.
- Conroy T. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364. – № 19. – P. 1817–1825.
- U. S. Food and Drug Administration Approves ABRAXANE® in Combination with Gemcitabine as First-Line Treatment of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. Press Releases, Celgene. September 6, 2013.
- Crane C. H., Ben-Josef E., Small W. Jr. Chemotherapy for pancreatic cancer // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350. – № 26. – P. 2713–2715.
- Koshy M. C. et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1 // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2005. – Vol. 61. – № 4. – P. 965–966.
- Morris S. L., Beasley M., Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350. – № 26. – P. 2713.
- Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // Jama. – 2007. – Vol. 297. – № 3. – P. 267–277.
- Neuhaus P. et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) // ASCO Annual Meeting Proceedings. – 2008. – Vol. 26. – № 15\_suppl. – LBA4504.
- Neoptolemos J. P. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // Jama. – 2010. – Vol. 304. – № 10. – P. 1073–1081.
- Regine W. F. et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial // Jama. – 2008. – Vol. 299. – № 9. – P. 1019–1026.
- Neoptolemos J. P. et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma // ASCO Annual Meeting Proceedings. – 2016. – Vol. 34. – № 18\_suppl. – LBA4006.
- Lee J. L. et al. Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma // Surgery. – 2012. – Vol. 152. – № 5. – P. 851–862.
- Janot M. S. et al. Can the new RCP R0/R1 classification predict the clinical outcome in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head? // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2012. – Vol. 397. – № 6. – P. 917–925.
- Assifi M. M. et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials // Surgery. – 2011. – Vol. 150. – № 3. – P. 466–473.
- Hirono S. et al. Treatment strategy for borderline resectable pancreatic cancer with radiographic artery involvement // Pancreas. – 2016. – Vol. 45. – № 10.
- Alvarez-Gallego R. et al. Pathological response to neoadjuvant gemcitabine plus nabpaclitaxel in pancreatic adenocarcinoma to improve survival. // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (suppl; abstr 4109).
- Arvold N. D. et al. Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – № 12. – P. 3026–3035.
- Barbour A. et al. Initial survival outcomes for the AGITG GAP study – a phase II study of perioperative nab-paclitaxel and gemcitabine for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (suppl; abstr 4105).
- Marsh R. W. et al. Peri-operative modified FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: A pilot study. // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (suppl; abstr 4103).