



Оригинальная статья

Есть ли место для хирургического лечения при олигометастатическом протоковом раке головки поджелудочной железы?

Егоров В.И.^{1,2,3} • Котельников А.Г.³ • Патютко Ю.И.³ • Подлужный Д.В.³ • Поляков А.Н.³ • Кудашкин Н.Е.³ • Даминов А.Н.²

Егоров Василий Иванович – канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-онколог онкологического отделения № 11 (мягких тканей)²; соискатель отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>
✉ 420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация.
E-mail: drvasiliy21@gmail.com

Котельников Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>.
E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Патютко Юрий Иванович – д-р мед. наук, профессор, главный научный консультант отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>.
E-mail: mikpat@mail.ru

Подлужный Данил Викторович – канд. мед. наук, доцент, зав. отделением абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>.
E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>.
E-mail: dr.alexpg@gmail.com

Кудашкин Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>.
E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Даминов Альберт Наилевич – врач-онколог, онкологическое отделение № 10 (общей, неотложной и паллиативной онкологии)²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0554-7986>.
E-mail: Albert.daminov.1974@mail.ru

Обоснование. Новые схемы химиотерапии (гемцитабин / наб-паклитаксел, FOLFIRINOX) позволили улучшить показатели общей выживаемости при протоковом раке поджелудочной железы, что возобновило интерес к хирургическому лечению в случае изолированных метастазов в печени.

Цель – определить роль хирургического лечения при протоковом раке головки поджелудочной железы с олигометастазами в печени и установить показания для его проведения.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 490 пациентов с морфологически верифицированным протоковым раком головки поджелудочной железы, которым проводилась панкреатодуоденальная резекция (ПДР) с января 2011 по апрель 2024 г. в двух специализированных стационарах. Двадцати одному больному ПДР выполнена одновременно с резекцией печени (олигометастазы в печени были выявлены интраоперационно).

Результаты. В послеоперационном периоде в группе ПДР с резекцией печени по сравнению с группой ПДР без резекции печени чаще развивался внутрибрюшной абсцесс (4/21 (19,0%) против 10/469 (2,2%), $p = 0,002$) и чаще на 9,8% [95% доверительный интервал (ДИ, метод Миеттинена – Нурминена) 0,21–30,3] выполнялась релапаротомия (3/21 (14,3%) против 21/469 (4,5%), $p = 0,077$); послеоперационная летальность была сопоставима (1/21 (4,8%) против 19/469 (4,1%), $p = 0,591$). В группе ПДР с резекцией печени медиана общей выживаемости составила 11 [95% ДИ 6–16] месяцев, общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 39,2, 16,8 и 7,2% соответственно. У больных после ПДР с резекцией печени, не получавших адъювантную химиотерапию ($n = 5$), медиана общей выживаемости составила

6 [95% ДИ 5–7] месяцев, тогда как у пациентов, получавших химиотерапию ($n = 15$), – 13 [95% ДИ 6–16] месяцев ($p = 0,006$). Общая 3-летняя выживаемость больных после ПДР с резекцией печени при проведении адъювантной химиотерапии была 11,5%. В группе пациентов после ПДР с резекцией печени, которым выполнена радикальная операция (R0), медиана общей выживаемости составила 13 [95% ДИ 6–32] месяцев, в случае резекции R1 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев, R2 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев ($p = 0,021$). Медиана общей выживаемости больных после ПДР с резекцией печени при степени дифференцировки опухоли G1 была 17 [95% ДИ 6–32] месяцев.

Заключение. Хирургическое лечение как компонент комбинированной терапии при олигометастатическом раке головки поджелудочной железы можно рассматривать у определенной категории больных: в случае высокой степени дифференцировки опухоли, при условии обязательной предварительной оценки возможности выполнения резекции R0 и проведения системной химиотерапии.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, олигометастазы, рак поджелудочной железы, резекция печени, общая выживаемость

Для цитирования: Егоров ВИ, Котельников АГ, Патютко ЮИ, Подлужный ДВ, Поляков АН, Кудашкин НЕ, Даминов АН. Есть ли место для хирургического лечения при олигометастатическом протоковом раке головки поджелудочной железы? Альманах клинической медицины. 2024;52(5): 249–258. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-029

Поступила 28.08.2024; доработана 10.10.2024; принята к публикации 28.10.2024; опубликована онлайн 11.11.2024

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала»; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



Протоковый рак поджелудочной железы (РПЖ) – агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. На момент установления диагноза примерно у 50% больных выявляются отдаленные метастазы [1, 2]. Прогнозируется, что в Европе и Северной Америке по показателю смертности в структуре онкологических заболеваний РПЖ уже в ближайшие годы поднимется с третьего на второе место [3].

При наличии даже солитарного отдаленного метастаза хирургическое лечение противопоказано, что переводит протоковый РПЖ в разряд неоперабельной опухоли. Такой позиции придерживается большая часть профессионального сообщества [4–6]. Основной аргумент – неудовлетворительные показатели выживаемости больных протоковым РПЖ и низкая эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, в отличие от нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, когда при наличии метастазов в печени хирургическое лечение признано целесообразным [7, 8].

Благодаря современным схемам химиотерапии (гемцитабин / наб-паклитаксел, FOLFIRINOX (англ. FOLinic acid + Fluogouracil + IRINotecan + OXaliplatin – фолинат кальция + фторурацил + иринотекан + оксалиплатин)) улучшились показатели общей выживаемости больных протоковым РПЖ [9, 10], что позволило поднять вопрос о хирургическом лечении при так называемом олигометастатическом РПЖ [11–13]. Термин «олигометастатическая опухоль» ввели в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum для обозначения переходной стадии заболевания между локализованным и генерализованным раком [14].

Цель данного исследования – определить роль хирургического лечения при протоковом раке головки поджелудочной железы с олигометастазами в печени и установить показания для его проведения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное двуцен- тровое сравнительное исследование. Данные получены из медицинских карт пациентов, которые с января 2011 по апрель 2024 г. были прооперированы по поводу РПЖ с метастазами в печени в двух учреждениях: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала».

Критериями включения служили наличие в историях болезни данных о морфологическом подтверждении протокового рака головки поджелудочной железы и метастаза(ов) в печени, выполнении панкреатодуоденальной резекции (ПДР), в случае удаления метастазов в печени – о макроскопическом удалении всех очагов R0 с подтверждением по результатам интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ), уровне СА 19-9 < 2000 Ед/мл. Критерии исключения: данные о наличии синхронных отдаленных метастазов в других органах, кроме печени; уровень СА 19-9 > 2000 Ед/мл; удаление не всех очагов в печени; другие гистотипы опухолей головки поджелудочной железы; пробные лапаротомии или формирование только обходных анастомозов.

В основную группу включен 21 пациент, перенесший ПДР с резекцией печени по поводу протокового РПЖ с метастазами в печени. У всех больных метастазы в печени не были диагностированы на дооперационном этапе и выявлены во время операции. Всем пациентам выполняли интраоперационное УЗИ печени для оценки распространенности метастазов. Оценивали возможность удаления всех очагов, учитывая их солитарный или единичный характер, после чего бригадой хирургов принималось решение о выполнении условно радикальной операции. Критерием проведения такой операции также был уровень СА 19-9 < 2000 Ед/мл. Для сравнения непосредственных результатов хирургического лечения была отобрана когорта больных, которым в тот же временной период выполняли ПДР без резекции смежных органов при протоковом РПЖ, – 469 наблюдений. Таким образом, всего проанализированы данные 490 пациентов.

Исследовали такие параметры, как клинико-демографические показатели больных (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ)), общий медицинский анамнез (данные о сопутствующих заболеваниях), оценка общего состояния по шкале ECOG (англ. Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа), оценка физического статуса по шкале ASA (англ. American Society of Anesthesiologists – Американское общество анестезиологов), осложнения со стороны первичной опухоли, осложнения послеоперационного периода, показатели опухоли, радикальность операции, уровень СА 19-9. Учитывали 30-дневную послеоперационную летальность. При анализе показателей выживаемости началом наблюдения считали дату операции.

Этическая экспертиза: включение данных в исследование проводили на основании подписанного



информированного добровольного согласия на обследование и лечение, а также использование полученной медицинской информации в обезличенной форме в научных целях. Протокол исследования в этическом комитете не рассматривали.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы StatTech v.4.3.3 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности – с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10, точный критерий Фишера рассчитывали с помощью функции fisher.test в языке R 4.3.3). Оценку функции выживаемости пациентов проводили методом Каплана – Мейера, анализ выживаемости пациентов – методом регрессии Кокса. Различия общей выживаемости оценивали с помощью теста отношения правдоподобия. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении клинико-демографических характеристик пациентов (табл. 1) выявлены следующие статистически значимые межгрупповые различия: в группе ПДР с резекцией печени по сравнению с группой ПДР без резекции печени не было больных со статусом 3 по шкале ASA ($p = 0,033$), чаще регистрировали ретроперитонеальную инвазию ($p = 0,024$) и низкую степень дифференцировки опухоли ($p = 0,021$), был выше уровень СА 19-9 ($p < 0,001$); в группе ПДР без резекции печени чаще встречалась гипертоническая болезнь ($p = 0,006$), больные чаще получали неoadъювантную химиотерапию ($p = 0,005$). Других статистически значимых различий при анализе не установлено (см. табл. 1). Необходимо отметить, что выполнение операций R1 и R2 в группе ПДР с резекцией печени было связано с первичной опухолью в поджелудочной железе, а не с метастазами в печени.

ПДР по поводу протокового РПЖ с удалением всех метастатических очагов в печени выполнена 21 пациенту. В большинстве случаев метастазы в печени были солитарными (57,1%) и располагались в левой доле печени (61,9%) (табл. 2). Медиана размеров очагов в печени составила 1 [1,00; 1,50] см. Связи метастазов в печени с сосудами по данным интраоперационного УЗИ

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных протоковым раком головки поджелудочной железы с метастазами в печени, перенесших панкреатодуоденальную резекцию

Показатель, абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	ПДР с резекцией печени (M1), n = 21	ПДР без резекции печени (M0), n = 469	Значение p
Пол:			
мужской	11 (52,4)	204 (43,5)	0,422
женский	10 (47,6)	265 (56,5)	
Возраст, полных лет	59 [53; 65]	62 [57; 67]	0,154
Индекс массы тела, кг/м ²	25 [23; 27]	25 [22; 28]	0,999
Размер опухоли:			
T1	0 (0,0)	19 (4,1)	0,492
T2	3 (14,3)	121 (25,8)	
T3	18 (85,7)	314 (67,0)	
T4	0 (0,0)	15 (3,2)	
Регионарные метастазы:			
N0	9 (42,9)	232 (49,5)	0,821
N1	11 (52,4)	206 (43,9)	
N2	1 (4,8)	31 (6,6)	
Статус пациента по шкале ECOG:			
0–1	18 (85,7)	335/371* (90,3)	0,453
2–3	3 (14,3)	36/371* (9,7)	



Статус пациента по классификации ASA:

1–2	21 (100,0)	303/371* (81,7)	0,033
3	0	68/371* (18,3)	
СД не ИП	2 (9,5)	61/371* (16,4)	0,550
СД ИП	1 (4,8)	28/371* (7,5)	> 0,999
ИБС	5 (23,8)	110/371* (29,6)	0,806
ИБС, стенокардия напряжения	4 (19,0)	73/371* (19,7)	> 0,999
ИБС, постинфарктный кардиосклероз	1 (4,8)	20/371* (5,4)	> 0,999
ИБС, нарушение ритма сердца	0 (0,0)	29/370* (7,8)	0,387
Цереброваскулярная болезнь	1 (4,8)	15/371* (4,0)	0,593
Гипертоническая болезнь	5 (23,8)	210/371* (56,6)	0,006
Ожирение	3 (14,3)	65 (13,9)	> 0,999
Анемия	2 (9,5)	37 (7,9)	0,680
Желтуха	15 (71,4)	358 (76,3)	0,604
Гистогенез опухоли:			
аденокарцинома	20 (95,2)	450 (95,9)	0,4
муцинозная аденокарцинома	0 (0,0)	10 (2,1)	
смешанный рак	1 (4,8)	4 (0,9)	
недифференцированный рак	0	4 (0,9)	
перстневидноклеточный рак	0	1 (0,2)	
Дифференцировка опухоли:			
G1	3 (14,3)	51 (11,6)	0,021
G2	11 (52,4)	334 (75,7)	
G3	7 (33,3)	56 (12,7)	
Ретроперитонеальная инвазия	16 (76,2)	235 (50,1)	0,024
Периневральная инвазия	9/15* (60,0)	315/456* (69,1)	0,571
Инвазия в вены	5/19* (26,3)	74/468* (15,8)	0,212
Резекция вен	5 (23,8)	97 (20,7)	0,783
Степень радикальности операции:			
R0	16 (76,2)	353 (75,3)	0,263
R1	3 (14,3)	99 (21,1)	
R2	2 (9,5)	17 (3,6)	
Плотность железы:			
мягкая	3 (14,3)	138 (29,4)	0,216
плотная	18 (85,7)	331 (70,6)	
Диаметр протока, см	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,6]	0,221
Неoadъювантная химиотерапия	2 (9,5)	185 (39,4)	0,005
Адъювантная химиотерапия	15 (71,4)	326 (69,5)	> 0,999
СА 19-9, Ед/мл	803 [349; 1600]	77,1 [28,2; 241,4]	< 0,001

ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа, Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИП – инсулинопотребный, СД – сахарный диабет, ПДР – панкреатодуоденальная резекция

* Данные были доступны не для всех пациентов



не обнаружено. Очаги в печени обычно располагались поверхностно подкапсульно или на глубине не более 1 см, за исключением 4 случаев, когда были выявлены интрапаренхиматозные метастазы. Вмешательства на печени у 11 больных были в объеме атипичной резекции, у 6 – сегментэктомии, у 4 – бисегментэктомии.

Как видно из данных табл. 3, операции в группе ПДР с резекцией печени значимо чаще сопровождались внутрибрюшным абсцессом ($p = 0,002$). И хотя по показателю релапаротомии межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,077$, точный критерий Фишера), расчет 95% двустороннего доверительного интервала (ДИ) для разности частот по методу Миеттинена – Нурминена показывает, что в группе ПДР с резекцией печени релапаротомия осуществлялась на 9,8% [95% ДИ 0,21–30,3] чаще, чем в группе ПДР без резекции печени. Это стоит учитывать с целью минимизации рисков для пациентов. Из 3 случаев релапаротомии в группе

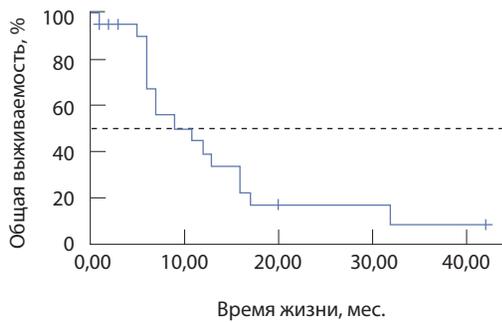
Таблица 2. Характеристика метастатических узлов в печени у пациентов в группе панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени ($n = 21$)

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Количество метастазов:	
1	12 (57,1)
2	7 (33,3)
3	1 (4,8)
4	1 (4,8)
Локализация метастазов:	
правая доля	7 (33,3)
левая доля	13 (61,9)
обе доли	1 (4,8)
Максимальные размеры:	
до 1 см	15 (71,4)
более 1,1 см	6 (28,6)

Таблица 3. Непосредственные исходы операции в группах исследования

Показатель, абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	ПДР с резекцией печени (M1), $n = 21$	ПДР без резекции печени (M0), $n = 469$	Значение p
Осложнения, класс по Clavien – Dindo:	12 (57,1)	310 (66,1)	0,481
1	2 (9,5)	65 (13,9)	–
2	0	112 (23,9)	
3А	7 (33,3)	100 (21,3)	
3Б	2 (9,5)	12 (2,6)	
4	0	2 (0,4)	
5	1 (4,8)	19 (4,1)	
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2 (9,5)	28 (6,0)	0,373
Панкреонекроз	0	3 (0,6)	> 0,999
Кишечный свищ	1 (4,8)	8 (1,7)	0,331
Внутрибрюшной абсцесс	4 (19,0)	10 (2,2)	0,002
Кровотечение из области операции	1 (4,8)	31 (6,7)	> 0,999
Кровотечение из язв желудка	1 (4,8)	32 (6,9)	> 0,999
Панкреатический свищ, тип по классификации ISGPF (2016):	7 (33,3)	82 (17,5)	0,08
ВL	1 (4,8)	8 (1,7)	–
В	5 (23,8)	67 (14,3)	
С	1 (4,8)	7 (1,5)	
Релапаротомия	3 (14,3)	21 (4,5)	0,077
Пневмония	1 (4,8)	16 (3,4)	0,531
Сахарный диабет	1 (4,8)	34 (7,2)	> 0,999
Гастростаз	6 (28,6)	172 (36,7)	0,498
Кровопотеря, мл	700 [300; 1200]	500 [250; 1120]	0,354
Летальность	1 (4,8)	19 (4,1)	0,591

ISGPF (International Study Group on Pancreatic Fistula) – Международная рабочая группа по изучению панкреатических фистул, Ме – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, ПДР – панкреатодуоденальная резекция



Наблюдений	21	9	2	2	1
Цензурировано	0	3	4	4	4
Событий	0	9	15	15	16

Рис. 1. Общая выживаемость больных после панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени

ПДР с резекцией печени одна была по поводу несостоятельности билиодигестивного анастомоза, вторая обусловлена панкреатическим свищем с аррозивным кровотечением, третья – тромбозом резецированной верхней брыжеечной вены (ререзекция вены с протезированием). В 4 случаях развился внутрибрюшной абсцесс, из них у 3 больных – после перенесенной релапаротомии. Послеоперационная летальность в обеих группах не имела статистически значимых различий ($p = 0,591$).

В группе ПДР с резекцией печени медиана общей выживаемости составила 11 [95% ДИ 6–16] месяцев; показатели общей 1-, 2- и 3-летней выживаемости – 39,2, 16,8 и 7,2% соответственно (рис. 1).

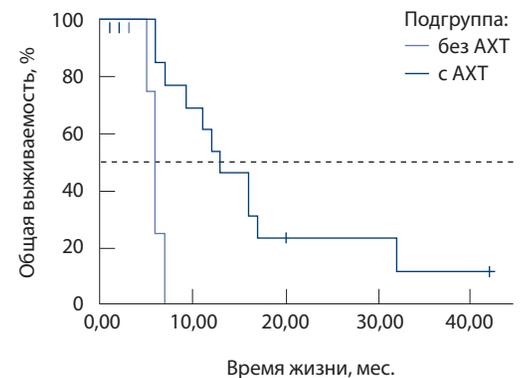
Мы проанализировали влияние адъювантной химиотерапии (АХТ) на общую выживаемость в группе ПДР с резекцией печени (рис. 2). Из 20 пациентов АХТ получили 15 (75%): 7 (46,6%) – гемцитабин, 4 (26,7%) – гемцитабин + капецитабин, 2 (13,3%) – капецитабин, 1 (6,7%) – гемцитабин + оксалиплатин, 1 (6,7%) – FOLFIRINOX. Медиана количества циклов АХТ составила 6. Комбинированная АХТ проведена всего 6 (30%) больным, перенесшим операцию (1 больной умер в послеоперационном периоде). Из 15 пациентов 3 (20%) получили 2-ю линию АХТ по поводу прогрессирования болезни, из них один в дальнейшем получил 3-ю линию противоопухолевой лекарственной терапии. Медиана общей выживаемости в подгруппе без АХТ ($n = 5$) составила 6 [95% ДИ 5–7] месяцев, а в подгруппе получавших АХТ ($n = 15$) – 13 [95% ДИ 6–16] месяцев. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, оказались статистически значимы ($p = 0,006$). Общая 3-летняя выживаемость больных с АХТ составила 11,5%.

При оценке рисков вероятность смерти на фоне прогрессирования заболевания в отдаленном периоде уменьшалась при проведении АХТ в 9,3 раза по сравнению с больными, не получавшими АХТ (отношение рисков (ОР) 0,107 [95% ДИ 0,023–0,509], $p = 0,005$).

Проведен анализ общей выживаемости больных после ПДР с резекцией печени в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Медиана общей выживаемости в подгруппе G1 составила 17 [95% ДИ 6–32] месяцев, в подгруппе G2 – 11 [95% ДИ 6–16] месяцев, в подгруппе G3 – 6 [95% ДИ 5–12] месяцев ($p = 0,18$).

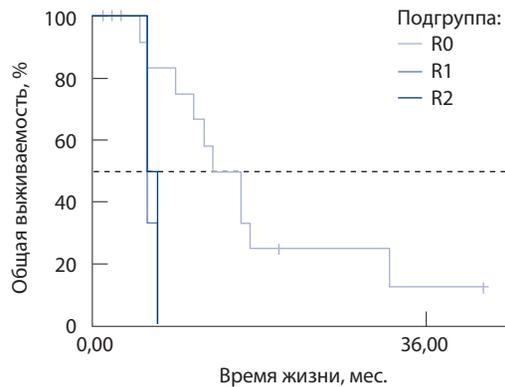
При анализе общей выживаемости в зависимости от степени радикальности операции (рис. 3) установлено, что медиана общей выживаемости в подгруппе R0 составила 13 [95% ДИ 6–32] месяцев, в подгруппе R1 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев, в подгруппе R2 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев ($p = 0,021$). При оценке зависимости рисков от степени радикальности операции отмечено, что вероятность летальности в отдаленном периоде увеличивалась при R1 в 9,9 раза (ОР 9,9 [95% ДИ 1,58–63,09], $p = 0,014$), при R2 – в 8,5 раза (ОР 8,5 [95% ДИ 1,17–62,83], $p = 0,034$).

Показатели общей выживаемости в группе ПДР с резекцией печени не зависели от пола, возраста, статуса по ECOG, ASA, ИМТ, pT (патоморфологическая характеристика распространенности первичной опухоли) и N (наличие и отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах)



	Без АХТ				С АХТ				
Наблюдений	5	0	0	0	15	9	2	2	1
Цензурировано	0	1	1	1	0	2	3	3	3
Событий	0	4	4	4	0	4	10	10	11

Рис. 2. Общая выживаемость в группе панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени в зависимости от получения адъювантной химиотерапии (АХТ)



	R0	
Наблюдений	15	1
Цензурировано	0	4
Событий	0	10
	R1	
Наблюдений	3	0
Цензурировано	0	0
Событий	0	3
	R2	
Наблюдений	2	0
Цензурировано	0	0
Событий	0	2

Рис. 3. Общая выживаемость в группе панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени в зависимости от радикальности операции

опухоли, наличия ретроперитонеальной и периневральной инвазии, инвазии в венах, панкреатического свища, от количества, размеров и локализации метастатических очагов в печени, уровня СА 19-9.

Обсуждение

В настоящее время вопрос резекции поджелудочной железы и печени при протоковом РПЖ с единичными метастазами в печени дискутируется. Отмечено, что у некоторых пациентов с изолированными солитарными или единичными метастазами РПЖ в печени можно достичь достоверного улучшения выживаемости при комбинации лекарственного и хирургического методов лечения [15–17]. А. Namad и соавт. представили наиболее крупный анализ результатов лечения 137 пациентов с РПЖ, перенесших одномоментную резекцию поджелудочной железы и печени. У больных метастатическим РПЖ после хирургического лечения в сочетании с химиотерапией медиана общей выживаемости была статистически значимо больше по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию (15,6 против 8,1 месяца, $p < 0,001$) [18]. В работе S. Sato и соавт. медиана выживаемости больных РПЖ с изолированными метастазами в печень составила 9,9 [95% ДИ 8,3–10,9] месяца в группе пациентов, которые получали

только химиотерапию, 10,4 [95% ДИ 6,6–17,8] месяца в группе пациентов без химиотерапии, которым проводилась резекция поджелудочной железы и печени в связи со случайно выявленными интраоперационно метастазами, и 36,7 [95% ДИ 19,0–84,8] месяца в группе конверсионной операции ($p < 0,001$) [19]. В нашем исследовании адъювантная лекарственная терапия значимо увеличивала выживаемость больных при олигометастатическом РПЖ после хирургического лечения; больных с олигометастатическим РПЖ, которые получали бы только лекарственную терапию (без хирургического лечения), не было. По данным литературы, медиана выживаемости пациентов, получавших только лекарственную терапию, варьирует от 3,4 до 9,9 месяца [18, 19].

Ряд исследователей отводят неоадъювантной лекарственной терапии при олигометастатическом протоковом РПЖ достаточно значимую роль, а отсутствие отрицательной динамики со стороны опухолевого процесса на ее фоне считают одним из важных критериев и показаний для проведения хирургического лечения [18, 20]. В нашем исследовании только 2 (9,5%) больных получили неоадъювантную терапию: один – 6 курсов FOLFIRINOX, второй – 2 курса по схеме «гемцитабин + капецитабин». Это можно объяснить тем, что у всех наших пациентов метастаз(ы) в печени были интраоперационной находкой (не были диагностированы на этапе дооперационного обследования) и, учитывая солитарный или единичный характер и малые размеры очагов, было решено выполнить условно радикальную операцию.

К ограничениям нашего исследования следует отнести его ретроспективный характер и невозможность выполнить оценку течения заболевания до операции на фоне неоадъювантной химиотерапии. Y. Ushida и соавт. установили, что одним из показаний для операций при РПЖ с олигометастазами в печени служит отсутствие прогрессирования опухолевого процесса на фоне неоадъювантной химиотерапии [20]. Следует также отметить, что большинство схем АХТ, которые применялись для лечения наших больных, не являются на сегодняшний день самыми эффективными при протоковом РПЖ [7, 8]. Комбинированная терапия олигометастатического протокового РПЖ с применением новых и эффективных схем неоадъювантной и АХТ и хирургического лечения, предположительно, позволит улучшить показатели общей выживаемости этой категории больных.

В данном исследовании нам было важно показать, что операции при олигометастатическом РПЖ сопоставимы по непосредственным исходам



с ПДР в стандартном объеме и что у некоторых больных олигометастатическим РПЖ хирургическое лечение имеет право на существование как компонент комбинированного лечения. Полученные нами показатели 3-летней общей выживаемости и медиана продолжительности жизни 17 месяцев для больных столь агрессивным раком с наличием отдаленных метастазов могут быть основанием для проведения спланированных исследований. Это представляется важным, так как действующие рекомендации полностью исключают такую возможность при протоковом РПЖ с изолированными метастазами в печени [4–6]. Доводами в пользу хирургического лечения олигометастатического РПЖ могут быть два аргумента: 1) гистогенез опухоли (протоковый РПЖ) является благоприятным фактором в плане непосредственных исходов операций по сравнению с иными злокачественными новообразованиями периапулярной зоны; 2) условно радикальное удаление панкреатодуоденального комплекса, даже при резектабельных единичных метастазах в печени, одновременно обеспечивает профилактику трех осложняющих течение заболевания синдромов: рецидивирующей механической желтухи, дуоденальной непроходимости и дуоденального кровотечения [21].

В настоящее время не разработаны общепринятые критерии олигометастатического РПЖ. По мнению F. Gebauer и соавт., таковым можно назвать РПЖ с изолированными метастазами в печени в количестве не более 4 и с исходным уровнем СА 19-9 не более 1000 Ед/мл. Пациенты, соответствующие данным критериям, имели лучшую общую выживаемость при метастатическом РПЖ [22]. М. Yamanaка и соавт. считают, что к олигометастатическому РПЖ можно отнести пациентов с исходным уровнем СА 19-9 менее 2000 Ед/мл и наличием до 4 метастатических узлов, максимальный диаметр которых не превышает 5 см [23]. Y. Ushida и соавт. показали, что достоверными факторами лучшего прогноза

при метастатическом РПЖ являются снижение концентрации СА 19-9 в крови до нормальных значений, оценка 0 баллов по модифицированной прогностической шкале Глазго, уменьшение размеров опухоли после химиотерапии по данным инструментальных исследований, продолжительность химиотерапии не менее 8 месяцев и выполнение конверсионной операции [20]. Все перечисленные исследования носят ретроспективный характер, в них изучался широкий спектр показателей, на основании которых предложены весьма разные критерии олигометастатического РПЖ.

В нашем исследовании у больных метастатическим РПЖ, которым проводилось хирургическое лечение, позитивными прогностическими факторами были высокая дифференцировка опухоли, операция R0 на поджелудочной железе и печени, проведение системной химиотерапии.

Перспективным направлением видится изучение молекулярно-генетических особенностей РПЖ, определение которых наряду с клиническими и морфологическими критериями позволит более точно и правильно оценить, в каких случаях РПЖ можно считать олигометастатическим [24–27]. Для уточнения роли СА 19-9 и функционального статуса больных как биологических предикторов показателей выживаемости необходимо проведение крупных многоцентровых исследований по лечению олигометастатического РПЖ.

Заключение

Полученные нами непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных олигометастатическим РПЖ в целом с осторожностью позволяют говорить о хирургическом вмешательстве как о допустимом компоненте комбинированного лечения при высокодифференцированной аденокарциноме поджелудочной железы с обязательной предварительной оценкой возможности выполнения R0-резекции и проведения системной химиотерапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

В.И. Егоров – сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.Г. Котельников – редактирование текста,

утверждение итогового варианта текста рукописи; Ю.И. Патютко – утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.В. Подлужный – редактирование текста, анализ полученных результатов; А.Н. Поляков – сбор клинического материала, написание текста рукописи; Н.Е. Кудашкин – сбор и анализ клинического материала; А.Н. Даминов – сбор клинического материала, написание текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):83–90. doi: 10.1111/hpb.12078.
- Louvet C, Philip PA. Accomplishments in 2007 in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2008;2(3 Suppl): S37–S41.
- Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic cancer: Changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention. *Gastroenterology*. 2023;164(5):752–765. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.012.
- Temporo MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Del Chiaro M, Dillhoff M, Donahue TR, Dotan E, Ferrone CR, Fountzilas C, Hardacre J, Hawkins WG, Klute K, Ko AH, Kunstman JW, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, Narang AK, Obando J, Polanco PM, Reddy S, Reyngold M, Scaife C, Shen J, Vollmer C, Wolff RA, Wolpin BM, Lynn B, George GV. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439–457. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.
- Springfeld C, Bailey P, Büchler MW, Neoptolemos JP. ESMO 2023 pancreatic cancer guidelines signal stepwise progress. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024;13(2):362–365. doi: 10.21037/hbsn-24-37.
- Покатаев ИА, Гладков ОА, Загайнов ВЕ, Кудашкин НЕ, Кучин ДМ, Лядов ВК, Подлужный ДВ, Трякин АА, Федянин МЮ, Черных МВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2022;12(3s2-1):530–544. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544. Pokataev IA, Gladkov OA, Zagaynov VE, Kudashkin NE, Kuchin DM, Lyadov VK, Podluzhny DV, Tryakin AA, Fedyanin MYu, Chernykh MV. [Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer]. *Malignant Tumours: RUSSCO Practical Guidelines*. 2022;12(3s2-1): 530–544. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544.
- Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Mentha G, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: Results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3129–3136. doi: 10.1245/s10434-010-1154-5.
- Ejaz A, Reames BN, Maithele S, Poultides GA, Bauer TW, Fields RC, Weiss MJ, Marques HP, Aldrighetti L, Pawlik TM. Cytoreductive debulking surgery among patients with neuroendocrine liver metastasis: A multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20(3):277–284. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.039.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, Andrikou K, Muffatti F, Balzano G, Reni M, Cascinu S, Falconi M. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(10):1533–1539. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.398.
- Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, Perinel J, Adham M, Dervenis C, Agalianos C, Malleo G, Maggino L, Stein A, Izbic J, Bockhorn M. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016;160(1):136–144. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.019.
- Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, Gobbo S, Martini PT, Capelli P, D'Onofrio M, Malleo G, Maggino L, Viviani E, Butturini G. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: A new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2397–2403. doi: 10.1245/s10434-017-5885-4.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, Michalski CW, Büchler MW. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):358–363. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.023.
- Wright GP, Poruk KE, Zenati MS, Steve J, Bahary N, Hogg ME, Zuriekat AH, Wolfgang CL, Zeh HJ 3rd, Weiss MJ. Primary tumor resection following favorable response to systemic chemotherapy in stage IV pancreatic adenocarcinoma with synchronous metastases: A bi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(11):1830–1835. doi: 10.1007/s11605-016-3256-2.
- Klein F, Puhl G, Guckelberger O, Pelzer U, Pulkankavumkal JR, Guel S, Neuhaus P, Bahra M. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:939350. doi: 10.1155/2012/939350.
- Hamad A, Underhill J, Ansari A, Thayaparan V, Cloyd JM, Li Y, Pawlik TM, Tsung A, Abushahin L, Ejaz A. Surgical treatment of hepatic oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *Surgery*. 2022;171(6):1464–1470. doi: 10.1016/j.surg.2021.12.029.
- Satoi S, Yamamoto T, Hashimoto D, Yamaki S, Matsui Y, Ikeura T, Boku S, Shibata N, Tsybulsky D, Sekimoto M. Oncological role of surgical resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with liver-only synchronous metastases in a single-center retrospective study. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(6):2587–2599. doi: 10.21037/jgo-23-655.
- Ushida Y, Inoue Y, Oba A, Mie T, Ito H, Ono Y, Sato T, Ozaka M, Sasaki T, Saiura A, Sasahira N, Takahashi Y. Optimizing indications for conversion surgery based on analysis of 454 consecutive Japanese cases with unresectable pancreatic cancer who received modified FOLFIRINOX or gemcitabine plus nab-paclitaxel: A single-center retrospective study. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(8):5038–5050. doi: 10.1245/s10434-022-11503-6.
- Søreide K, Labori KJ. Risk factors and preventive strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: A comprehensive review. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(10):1147–1154. doi: 10.3109/00365521.2016.1169317.
- Gebauer F, Damanakis AI, Popp F, Quaas A, Kütting F, Lutz K, Held S, Deuß B, Göser T, Waldschmidt D, Bruns C. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5-fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC). *BMC Cancer*. 2021;21(1):1239. doi: 10.1186/s12885-021-08966-3.
- Yamanaka M, Hayashi M, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Inokawa Y, Shimizu D, Hattori N, Kanda M, Tanaka C, Nakayama G, Koike M, Kodera Y. A possible definition of oligometastasis in pancreatic cancer and associated survival out-



comes. *Anticancer Res.* 2021;41(8):3933–3940. doi: 10.21873/anticancer.15189.

24. Kajioka H, Kagawa S, Ito A, Yoshimoto M, Sakamoto S, Kikuchi S, Kuroda S, Yoshida R, Umeda Y, Noma K, Tazawa H, Fujiwara T. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis. *Cancer Lett.* 2021;497:1–13. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.015.

25. Wang Y, Jiang XM, Feng ZX, Li XL, Zhang WL. Long noncoding RNA PCAT-1 accelerates the metastasis of pancreatic cancer by repressing RBM5. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1164. doi: 10.26355/eurrev_202102_24810.

26. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gas-*

troenterol Hepatol. 2020;17(3):153–168. doi: 10.1038/s41575-019-0245-4.

27. Huo Y, Zhou Y, Zheng J, Jin G, Tao L, Yao H, Zhang J, Sun Y, Liu Y, Hu LP. GJB3 promotes pancreatic cancer liver metastasis by enhancing the polarization and survival of neutrophil. *Front Immunol.* 2022;13:983116. doi: 10.3389/fimmu.2022.983116.

Is there a place for surgery in oligometastatic ductal carcinoma of the pancreatic head?

V.I. Egorov^{1,2,3} • A.G. Kotelnikov³ • Yu.I. Patyutko³ • D.V. Podluzhny³ • A.N. Polyakov³ • N.E. Kudashkin³ • A.N. Daminov²

Background: New chemotherapy regimens (gemcitabine / nab-paclitaxel, FOLFIRINOX) have improved overall survival rates in ductal carcinoma, which has renewed the interest in surgical treatment for isolated liver metastases.

Aim: To identify the role of surgery in ductal carcinoma of the pancreatic head with liver oligometastases.

Methods: We retrospectively analyzed the data from 490 patients with morphologically verified ductal carcinoma of the pancreatic head in two specialized centers, who had undergone pancreatoduodenectomy (PD) from January 2011 to April 2024. In 21 patients, PD was performed simultaneously with liver resection (liver oligometastases were found during the surgery).

Results: In the postoperative period after PD with liver resection, compared to that after PD without liver resection, intra-abdominal abscesses were more frequent (4/21 (19.0%) versus 10/469 (2.2%), $p = 0.002$) and relaparotomy was performed more often by 9.8% [95 confidence interval (CI), Miettinen-Nurminen score method) 0.21–30.3] (3/21 (14.3%) versus 21/469 (4.5%), $p = 0.077$). The postoperative death rates were comparable (1/21 (4.8%) versus 19/469 (4.1%), $p = 0.8$). The median overall survival of the patients after PD with liver resection was 11 (95% CI: 6–16) months, and overall 1-, 2-, and 3-year survival rates were 39.2, 16.8 and 7.2%, respectively. In the patients after PD with liver resection without any adjuvant chemotherapy

($n = 5$), the median overall survival was 6 (95% CI: 5–7) months, and in those with chemotherapy, 13 (95% CI: 6–16) months ($p = 0.006$). The overall three-year survival of the patients after PD with liver resection and adjuvant chemotherapy was 11.5%. In the patients after PD with liver resection R0, the median overall survival was 13 (95% CI: 6–32) months, with R1 resection 6 (95% CI: 6–7), and with R2 resection 6 (95% CI: 6–7) months ($p = 0.021$). The median overall survival of patients after PD with liver resection for G1 tumors was 17 (95% CI: 6–32) months.

Conclusion: Surgery as a component of combination therapy for oligometastatic pancreatic head cancer can be considered in a certain category of patients with high tumor differentiation grade and mandatory preliminary assessment of the feasibility of R0 surgery and systemic chemotherapy.

Key words: pancreatoduodenectomy, oligometastasis, pancreatic cancer, liver resection, overall survival

For citation: Egorov VI, Kotelnikov AG, Patyutko Yul, Podluzhny DV, Polyakov AN, Kudashkin NE, Daminov AN. Is there a place for surgery in oligometastatic ductal carcinoma of the pancreatic head? *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(5): 249–258. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-029

Received 28 August 2024; revised 10 October 2024; accepted 28 October 2024; published online 11 November 2024

Vasilii I. Egorov – MD, PhD, Assistant of the Chair of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, Oncologist, Department of Oncology No. 11 (soft tissues)², Applicant for the Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>
✉ Ul. Butlerova 49, Kazan, 420021, Russian Federation. E-mail: drvasiliy21@gmail.com

Aleksey G. Kotelnikov – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Yury I. Patyutko – MD, PhD, Professor, Chief Scientific Advisor, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Danil V. Podluzhny – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Alexandr N. Polyakov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: dr.alex@gmail.com

Nikolai E. Kudashkin – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Albert N. Daminov – MD, Oncologist, Department of Oncology No. 10 (general, emergency and palliative oncology)³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0554-7986>. E-mail: Albert.daminov.1974@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

V.I. Egorov, clinical data collection, statistical analysis, text writing; A.G. Kotelnikov, text editing, approval of the final version of the manuscript; Yu.I. Patyutko, approval of the final version of the manuscript; D.V. Podluzhny, text edition, analysis of the study results; A.N. Polyakov, clinical data collection, text writing; N.E. Kudashkin, clinical data collection; A.N. Daminov, clinical data collection, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Kazan State Medical University; ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal; ul. Sibirskiy trakt 29, Kazan, 420029, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115522, Russian Federation