

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Базин И.С., Гарин А.М., Покатаев И.А., Сагайдак И.В., Поляков А.Н., Чихарева Я.Е., Волков А.Ю., Базина И.В. Изменения парадигмы лечения больных операбельным раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 156–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163.

For citation: Antonova E. Yu., Bazin I. S., Garin A. M., Pokataev I. A., Sagaidak I. B., Polyakov A. N., Chihareva Y. E., Volkov A. Yu., Bazina I. V. A paradigm shift in the treatment of patients with resectable pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 156–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАДИГМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Ю. Антонова¹, И.С. Базин^{1,2}, А.М. Гарин¹, И.А. Покатаев¹, И.В. Сагайдак¹,
А.Н. Поляков¹, Я.Е. Чихарева¹, А.Ю. Волков¹, И.В. Базина³

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: elenaantonova5@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Россия²
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4²

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия³
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1³

Аннотация

Цель исследования – предоставить онкологам и хирургам, специализирующимся на лечении больных раком поджелудочной железы, наиболее полную информацию о значении и роли химиотерапии в лечении пациентов, страдающих операбельным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы, на основе последних литературных данных. **Материал и методы.** Поиск информационных источников произведен в системах Pubmed, COSMIC cancer database. Проанализированы отчеты органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, мировые источники, содержащие сведения по заболеваемости, смертности, одногодичной летальности больных с диагнозом рак поджелудочной железы. Проанализированы данные ретроспективных и проспективных клинических исследований. В работе отражен опыт российских и зарубежных исследователей. **Результаты.** На основании анализа наиболее актуальных публикаций последних лет представлены данные по современным подходам к лечению операбельного рака поджелудочной железы. **Заключение.** Представленные в статье данные обобщают материалы клинических исследований последних лет. Это, в свою очередь, позволит онкологам выбрать наиболее правильную и персонализированную тактику ведения пациентов с операбельным и условно операбельным раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, заболеваемость, адъювантная химиотерапия, неoadъювантная химиотерапия.

A PARADIGM SHIFT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RESECTABLE PANCREATIC CANCER

E.Yu. Antonova¹, I.S. Bazin^{1,2}, A.M. Garin¹, I.A. Pokataev¹, I.B. Sagaidak¹,
A.N. Polyakov¹, Y.E. Chihareva¹, A.Yu. Volkov¹, I.V. Bazina³

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: elenaantonova5@mail.ru¹

Tver State Medical University, Tver, Russia²

4, Sovetskaya Street, 170100-Tver, Russia²

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³

1, Ostrovityanova Street, 117997-Moscow, Russia³

Abstract

Purpose of the study was to provide medical oncologists and surgeons specializing in the treatment of pancreatic cancer patients with the most recent information on the importance and role of chemotherapy in the treatment of patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer. **Material and Methods.** Pubmed and COSMIC databases were used for literature search. Reports of the executive authorities in the field of Health Care of the Russian Federation, as well as worldwide data regarding morbidity and mortality of patients with pancreatic cancer were analyzed. The data of retrospective and prospective clinical trials were studied. **Results.** Based on the analysis of the most recent publications, the authors provided data on modern approaches to the treatment of operable pancreatic cancer. **Conclusion.** The data presented in the article summarize results of recent clinical trials. This will allow oncologists to choose the most correct and personalized tactics for the management of patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, incidence, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) до настоящего времени остается нерешенной проблемой современной онкологии. Это связано, в первую очередь, с трудностями диагностики: менее чем у 10 % больных диагноз выставляется в ранней стадии, когда возможно излечение пациента, но даже при выполнении радикального хирургического лечения большинство больных живут не более пяти лет и погибают от прогрессирования заболевания. Поэтому особенно остро стоит задача улучшения результатов хирургического лечения.

По последним статистическим данным, РПЖ занимает 11-ю позицию среди злокачественных новообразований в мире. В 2018 г. было зарегистрировано 458 918 новых случаев РПЖ, в тот же год этот недуг унес жизни 432 242 человек, что составляет 4,5 % от всех смертей, вызванных раком [1], данное заболевание стоит на 7-м месте среди причин смерти от рака в мире [2]. В ЕС отмечен активный рост заболеваемости и смертности от РПЖ, и, как прогнозируется, он станет второй ведущей причиной смерти от рака к 2030 г., в отличие от большинства видов рака. Если в 2013 г. в США от РПЖ погибло 35 000 больных, то к 2030 г. их число возрастет вдвое. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), если сохранятся современные темпы роста заболеваемости РПЖ, то с 2018 по 2040 г. заболеваемость вырастет на 77,7 % (356 358 новых случаев РПЖ), а смертность (при современном уровне медицины) возрастет на 79,9 % (345 181 смертей) [3].

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2015 г. РПЖ составил 3,3 %. Абсолютное число новых случаев в 2015 г. составило 8 791 случай среди мужского населения и 8 924 случая среди женского населения. Средний возраст заболевших мужчин – 64,6 года, женщин – 70,3 года. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2015 г. на РПЖ приходилось 5,9 %, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. В 2017 г. было зарегистрировано 16 188 первичных больных РПЖ. Из этих пациентов I стадия – у 3,4 %, II стадия – у 14,3 %, III стадия –

у 20,3 %, IV стадия – у 58,3 % больных. Всего в 2017 г. на учете в онкологических учреждениях по России находилось 19 219 больных РПЖ. Из них наибольшее количество было в Центральном ФО, а именно в Московской области – 1 588 больных, в Южном ФО, а именно в Краснодарском крае – 1 117 больных [4]. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 64,8 года, женщин – 71,3 года. Летальность от рака поджелудочной железы в течение года с момента первичной диагностики в 2017 г. составила 68,2 % – 2-е место после рака легкого [5].

По оценкам GLOBOCAN 2018 и как показывает практика, между странами существуют значительные различия в заболеваемости РПЖ. Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости наблюдаются в Европе и Северной Америке, самые низкие – в Африке и Южной и Центральной Азии. Большие различия в заболеваемости раком поджелудочной железы между странами заставляют предположить, что факторы риска играют важную роль в развитии заболевания [1]. В качестве факторов риска развития для данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [6–7]. С 2014 по 2018 г. 5-летняя выживаемость при РПЖ увеличилась с 6 до 9 %, что свидетельствует о достигнутом прогрессе и о настоятельной необходимости и далее повышать показатели выживаемости [2].

Принципы хирургического лечения

До настоящего времени хирургическое вмешательство остается единственным методом лечения, способным излечить пациента от РПЖ [1]. Основоположником хирургического лечения данного заболевания в начале XX века стал американский хирург Аллен Уиппл, который предложил методику резекции поджелудочной железы.

При выборе хирургического лечения (дистальная резекция, гастропанкреатодуоденальная резекция, расширенная панкреатэктомия и др.) учитывают размер образования, локализацию опухоли, наличие поражения регионарных лимфоузлов

[8]. Гастропанкреатодуоденальная резекция сложна и выполнима лишь у 15 % больных с опухолями головки и у 10 % с опухолями хвоста и тела. Причем из числа оперированных в лучших клиниках 5-летняя выживаемость наблюдается менее чем у 20 % пациентов. При современных хирургических методиках послеоперационная летальность не превышает 5 % [9–10]. Однако медиана выживаемости больных после резекции составляет от 15 до 19 мес. Выполнение R0 резекции, размер опухоли и отсутствие метастазов в лимфатических узлах являются главными прогностическими показателями для долгосрочной выживаемости [11–12]. Выживаемость при операциях R1 сопоставима с химиолучевым лечением без хирургии [13–15].

Адьювантная химиотерапия удваивает показатели выживаемости. Ретроспективные данные показывают, что опытные хирурги и специализированные больницы показывают лучшие результаты, но в ведущих американских клиниках в последнее время, как и 10 лет назад, 5-летняя выживаемость с адьювантной терапией составляет не более 20 % [14]. В России, по данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении – 9 %; операция + послеоперационная лучевая терапия – 4 %; операция + адьювантная терапия гемцитабином – 25 % [16].

Решение о выборе тактики лечения неметастатического РПЖ основывается на оценке резектабельности первичной опухоли, которая должна производиться на мультидисциплинарном консилиуме: хирургами, обладающими достаточным опытом хирургического лечения опухолей билиопанкреатодуоденальной области, радиологами, медицинскими онкологами и рентгенологами. В последние годы в клиническую практику введено понятие погранично-резектабельного РПЖ, определяемого согласно рекомендациям центра MD Anderson и консенсуса АНРВА [17–18]. Пациенты с пограничными опухолями могут быть рассмотрены как кандидаты для оперативного лечения после предоперационной терапии, только если есть вероятность выполнения R0 резекции [19].

Адьювантная химиотерапия

Целесообразность послеоперационного профилактического лечения доказана в исследованиях ESPAC 1, 3 и CONCO-001, которые продемонстрировали достоверное увеличение как медианы времени до прогрессирования, так и медианы общей выживаемости у пациентов, получавших 5-фторурацил (режим клиники Мейо) или гемцитабин с профилактической целью.

В исследовании ESPAC-1 (Европейская группа по изучению РПЖ), проведенном на 289 радикально оперированных пациентах, сравнивались группа наблюдения, группа больных, получавших адьювантную химиотерапию – 6 пятидневных циклов фторурацила (разовая доза 425 мг/м²) + лейковорин (разовая доза 20 мг/м²) и подвергну-

тых химиолучевой терапии (дозы фторурацила и лейковорина были идентичными с химиотерапевтической группой, дозы облучения – 40 Гр). Оказалось, что медиана выживаемости больных, получавших адьювантную химиотерапию фторурацилом, равнялась 20,1 мес, в группе наблюдения – 15,5 мес (p=0,009), а при химиолучевой терапии медиана выживаемости была ниже, чем в группе контроля, не получавшей адьювантного лечения, HR – 1,28 [20–23].

Международное исследование CONCO-001 (2008), проведенное на 354 больных, оперированных по поводу локального РПЖ, показало, что гемцитабин в адьювантном режиме приводит к медиане выживаемости 22,8 мес, в группе наблюдения этот показатель равен 20,2 мес (p=0,005). Безрецидивная выживаемость у получавших гемцитабин, составила 13,4 мес, в контрольной группе – 6,9 мес (p<0,001). При стратификации больных по типу операции на R0 и R1 безрецидивная выживаемость у получавших адьювантно гемцитабин составила 15,8 и 13,1 мес, а в группах наблюдения – 7,3 и 5,5 мес соответственно. Значительной была разница в пятилетней выживаемости 21 и 94 % соответственно [24, 25].

В исследовании ESPAC 3 на 1088 оперированных больных РПЖ (R1 – 35 %, в 70 % в процесс были вовлечены регионарные лимфоузлы) сравнивалась адьювантная терапия фторурацилом + лейковорин (1-я группа) и гемцитабином (2-я группа). Медиана общей выживаемости в 1-й группе – 23 мес, во 2-й группе – 23,6 мес, разница статистически не достоверна. Авторы считают, что тенденция исключения фторурацила из арсенала лечения РПЖ неправильна. Вместе с тем они указывают в качестве преимуществ гемцитабина его меньшую токсичность [26]. При дополнительном анализе исследования ESPAC 3 было показано, что выживаемость при применении гемцитабина зависит от уровня экспрессии hENT1 белка переносчика. Так, при низком уровне экспрессии медиана выживаемости составила 17,1 мес, а при высоком – 26,2 мес (p=0,002) [26].

Японскими учеными в 2016 г. проведено исследование JASPAC 01, в котором сравнили применение в адьювантном режиме S1 (S1 40–60 мг 2 раза в день, 4 нед 6-недельного цикла) и гемцитабин (гемцитабин – 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса). Исследование проведено на 385 больных РПЖ в азиатской популяции. В результате продемонстрировано преимущество S1 над гемцитабином – 5-летняя выживаемость при S1 составила 43,6 %, для гемцитабина – 24,2 % (HR для S1: 0,57). Уровень токсичности III–IV степени также в пользу S1 [26].

Описанные выше исследования, посвященные роли монотерапии в качестве адьювантного лечения больных, оперированных по поводу РПЖ, привели к поиску комбинаций, способных улучшить результаты монотерапии. В исследовании

ESPAC 4 авторы сравнили комбинацию GemCap с монотерапией гемцитабином. В исследование было включено 730 пациентов: 366 больных получали гемцитабин и 364 – комбинацию GemCap. Медиана общей выживаемости в группе монотерапии составила 25,5 мес, в группе комбинированного лечения – 28,0 мес. Пятилетняя выживаемость – 16,3 % и 28,8 % соответственно ($p=0,03$) [27].

На ASCO в 2018 г. представлены результаты исследования PRODIGE 24/CCTG PA.6 24 – рандомизированного исследования III фазы, посвященного оценке эффективности адьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX в сравнении с монотерапией гемцитабином [28–30]. Пациенты после R0 или R1 резекции поджелудочной железы были рандомизированы в группу, получавшую монотерапию гемцитабином, и группу, получавшую химиотерапию по схеме mFOLFIRINOX. В исследование включались пациенты в возрасте 18–79 лет, ECOG 0–1, без признаков заболевания по данным КТ после операции и уровнем CA19–9 ниже 180 Ед/мл.

Терапия FOLFIRINOX, несмотря на изначально предложенную редукцию доз, приводила к высокой частоте диареи, что потребовало внесения изменений в протокол в отношении доз препаратов. В итоге пациенты получали двухнедельные курсы, включающие иринотекан в дозе 150 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолиат кальция в дозе 400 мг/м², 5-фторурацил 2400 мг/м² в режиме внутривенной инфузии в течение 46 ч без болюсного введения 5-фторурацила.

Результаты оказались существенно лучше ожидаемых. Медиана безрецидивной выживаемости для получающих mFOLFIRINOX и гемцитабин составила 21,6 и 12,8 мес ($p<0,001$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость достигла 39,7 % и 21,4 % соответственно [30]. Анализ по подгруппам показал, что выигрывают от терапии все пациенты вне зависимости от стадии, статуса лимфоузлов, краев резекции или степени дифференцировки опухоли. Однако больные со статусом ECOG 1 выигрывают от терапии mFOLFIRINOX несколько меньше, чем пациенты с ECOG 0 [30]. Медиана продолжительности жизни, по предварительным данным, составила 54,4 и 35,0 мес при лечении по схеме mFOLFIRINOX и гемцитабин соответственно ($p=0,003$). Еще ни одно крупное исследование не демонстрировало таких высоких показателей продолжительности жизни, какую получили авторы этого исследования для терапии mFOLFIRINOX [30].

Что касается радиотерапии в адьювантных режимах, то в последние годы все чаще используется стереотоксическая интенсивная лучевая терапия, где достаточно СОД 15–20 Гр для достижения эффекта. Этот вид лучевого воздействия обладает значительно меньшей токсичностью в сравнении с традиционной лучевой терапией 54 Гр малыми фракциями.

На ASCO 2019 были заслушаны первые результаты исследования АРАСТ, в котором приняли участие 866 больных РПЖ, подвергнутых R0 или R1 резекции. Все они имели СА 19–9 ниже 100 Ед/мл и получали в течение 6 мес монотерапию гемцитабином в стандартной дозе (гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни с 2-недельным перерывом) или комбинацию гемцитабина с наб-паклитакселом (гемцитабин 1000 мг/м² и наб-паклитаксел 125 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни). Основной конечной точкой этого исследования была безрецидивная выживаемость, которая в группе, получавшей наб-паклитаксел и гемцитабин, составила 19,4 мес, в группе гемцитабина – 18,8 мес, по сути, негативные результаты. Было лишь небольшое значимое преимущество в общей выживаемости: 40 мес для группы гемцитабин + наб-паклитаксел по сравнению с 36 мес для группы гемцитабина, но, опять же, она не достигла своей основной конечной точки.

Результаты по применению адьювантной терапии у больных раком поджелудочной железы отражены в таблице.

Неoadьювантная терапия

Послеоперационная химиотерапия во многом безуспешна, 5-летняя выживаемость составляет чуть более 20 % при монотерапии, комбинации не позволяют радикально увеличить выживаемость, так как адьювантная терапия возможна только у пациентов, которые быстро восстанавливаются после операции. Более 20 % оперированных пациентов не подходят для адьювантного лечения. Также нет удовлетворительных текущих данных для больных, перенесших R2 резекцию.

Рациональность неoadьювантной терапии заключается в том, что практически всех пациентов можно лечить, их состояние заметно лучше (нет осложнений операции), есть вероятность увеличения частоты R0 резекции, можно снизить технические трудности проведения операции за счет уменьшения размеров образования. Дополнительным преимуществом является получение ткани опухоли для корреляционных исследований, что ведет к лучшему пониманию биологии новообразования.

Ретроспективный опыт MD Anderson онкологического центра показал, что использование предоперационной химиолучевой терапии при резектабельной опухоли отсекает примерно 25 % пациентов, у которых при повторном обследовании после терапии определяют прогрессирующие заболевания, что избавляет этих больных от ненужного оперативного вмешательства [32]. В этом исследовании были изучены 132 пациента, которые в предоперационном периоде получали химиолучевую терапию. Медиана выживаемости составила 21 мес, 32 % пациентов были живы без признаков заболевания 14 мес.

Большинство исследований по неoadьювантной терапии пациентов с раком поджелудочной желе-

Адьювантная терапия при раке поджелудочной железы
Adjuvant therapy for pancreatic cancer

Исследование (год)/ Study (year)	Химиотерапия/ Chemotherapy	Общая выживаемость/ Overall survival
ESPAC1 (2004)	5-фторурацил/5FU	24 мес/months
CONCO-001 (2007)	Гемцитабин/ Gemcitabine	24 мес/months
ESPAC4 (2017)	Гемцитабин + капецитабин/ Gemcitabine + capecitabine	28 мес/months
PRODIGE24 (2018)	mFOLFIRINOX	54,4 мес/months
JASPAC01 (2016)	S1	46,5 мес/months
APACT (2019)	Наб-паклитаксел+гемцитабин/ Nab-paclitaxel + gemcitabine	40 мес/months

зы являются ретроспективными или небольшими исследованиями фазы II. Однако в 2018 и 2019 гг. были опубликованы 2 исследования III фазы.

Результаты проведенных нерандомизированных исследований показывают, что смещение концепции лечения операбельного рака поджелудочной железы в сторону предоперационной химио- или химиолучевой терапии привело к заметному увеличению продолжительности жизни пациентов по сравнению с историческим контролем [32].

Рандомизированное исследование III фазы PREOPANC, представленное на конгрессе ASCO в 2018 г., было посвящено оптимальной тактике лечения резектабельной и погранично-резектабельной аденокарциномы поджелудочной железы. В исследование было включено 248 пациентов, которых рандомизировали в группу хирургического лечения с последующей адьювантной химиотерапией гемцитабином 6 циклов и группу больных, получавших индукционную химиотерапию гемцитабином с последующей химиолучевой терапией, операцией и 4 циклами гемцитабина в адьювантном режиме. Почти половина пациентов имели погранично-резектабельную болезнь на момент начала лечения [33].

Предоперационная терапия привела к увеличению частоты R0 резекций в 2 раза: с 31 до 63 % ($p < 0,001$). Безрецидивная выживаемость, время до рецидива, время до появления отдаленных метастазов были достоверно лучше при индукционной терапии. Также имелась тенденция к увеличению продолжительности жизни, а если рассмотреть группу оперированных пациентов, разница в продолжительности жизни равнялась 13 мес – 16,8 и 29,9 мес соответственно ($p = 0,001$) [33].

Результаты, полученные в голландском исследовании PREOPANC, коррелируют с данными другого исследования II фазы, выполненного в Южной Корее. Авторы выполнили рандомизацию пациентов с погранично-резектабельным РПЖ на группу предоперационной химиолучевой терапии, в которой пациенты получали лучевую терапию в дозе СОД 54 Гр в сочетании с гемцитабином

в радиосенсибилизирующей дозе 400 мг/м² еженедельно с последующей операцией и 4 курсами адьювантной химиотерапии гемцитабином, и группу, где лечение начиналось с операции с последующей адьювантной химиолучевой терапией и химиотерапией. Исследование включило 50 пациентов. Проведение предоперационной терапии несколько уменьшило общее число резекций, однако существенно и статистически значимо увеличило частоту R0 резекций с 33 до 82 %. Это привело к увеличению медианы продолжительности жизни с 12 до 21 мес [12, 32].

В отличие от предыдущих исследований, итальянское рандомизированное исследование II фазы РАСТ-15 включало только пациентов РПЖ I–II стадии, обязательным условием являлось отсутствие инвазии верхних брыжеечных артерии и вены, воротной вены, чревного ствола и общей печеночной артерии [12]. В исследование включено 88 пациентов, которые рандомизированы в контрольную группу (операция с последующей адьювантной химиотерапией гемцитабином), группу операции с последующей адьювантной терапией режимом PEXG (диплатин – 30 мг/м², эпирубицин – 30 мг/м², гемцитабин – 800 мг/м² в 1-й, 15-й дни каждые 4 нед и капецитабин – 1 250 мг/м² в 1–28-й дни) или группу периоперационной терапии – 3 курса PEXG до операции и 3 курса PEXG после операции.

Лучшие результаты получены в группе с периоперационной химиотерапией, наблюдались отказ от необходимости резекции крупных вен, отсутствие послеоперационной летальности и меньшая частота серьезных послеоперационных осложнений. Отдаленные результаты также были лучше в группе периоперационной химиотерапии. Вероятно, в скором времени предоперационная терапия станет стандартом лечения и исходно резектабельного опухолевого процесса [32].

Ранее опубликованные рандомизированные исследования не смогли доказать выигрыша в продолжительности жизни при добавлении лучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы [34–37].

В недавно опубликованном рандомизированном исследовании III фазы Prer-02/JSAP-05 проведено сравнение общей выживаемости 364 больных операбельным РПЖ, 182 из которых были подвергнуты операции с последующей адъювантной химиотерапией S-1 и 182 больным дополнительно на первом этапе было проведено 2 курса неоадъювантной химиотерапии гемцитабином + S-1. Дополнение оперативного лечения в комбинации с адъювантной химиотерапией двумя курсами неоадъювантной химиотерапии привело к достоверному улучшению медианы общей выживаемости больных с 26,6 до 36,7 мес (HR – 0,72; 95 % ДИ – 0,55–0,94; p=0,015 [стратифицированный log-rank тест]) [38].

Заключение

Если в недавнем прошлом дискуссии о роли консервативного лечения у больных операбельным

раком поджелудочной железы складывались из обсуждения вопроса о целесообразности терапии как таковой, то в настоящее время адъювантная терапия стала стандартом ведения этой категории пациентов. Европейский и Американский советы экспертов пока не рекомендуют неоадъювантную терапию для резектабельных пациентов, за исключением клинических испытаний. Вместе с тем опубликованные в 2019 г. результаты двух исследований III фазы, доказывающие перспективность проведения неоадъювантной или периоперационной терапии у пациентов с резектабельным или погранично-резектабельным РПЖ, позволяют в ближайшей перспективе включить неоадъювантную терапию в стандарты лечения. Результаты ряда исследований, ожидаемые в ближайшем будущем, могут внести дополнительные уточнения по применению лучевой терапии при операбельном и местнораспространенным РПЖ [32].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. 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. doi:10.3322/caac.21492.
2. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
3. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Bray F. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. URL: http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=1&population=900&mode=population&sex=0&canse=39&age_group=value&arc_male=0&arc_female=0 (cited 23.06.2019).
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. С. 86–89. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. P. 86–89 (in Russian)].
5. Ассоциация онкологов России. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. 2017. 35 с. [Russian Oncology Association. Pancreas cancer. Clinical recommendations. 2017. 35 p. (in Russian)].
6. Duell E.J., Lucenteforte E., Olson S.H., Bracci P.M., Li D., Risch H.A., Fontham E.H. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012; 23(11): 2964–2970. doi: 10.1093/annonc/mds140.
7. Huang Y., Cai X., Qiu M., Chen P., Tang H., Hu Y., Huang Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57(11): 2261–9. doi: 10.1007/s00125-014-3361-2.
8. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y., Kraft P., Stampfer M.J., Michaud D.S., Rifai N. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(1): 82–91. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836.
9. Lynch S.M., Vrieling A., Lubin J.H., Kraft P., Mendelsohn J.B., Hartge P., Canzian F., Stepilowski E., Arslan A.A., Gross M., Helzlsouer K., Jacobs E.J., LaCroix A., Petersen G., Zheng W., Albanes D., Amundadottir L., Bingham S.A., Boffetta P., Boutron-Ruault M.C., Chanock S.J., Clipp S., Hoover R.N., Jacobs K., Johnson K.C., Kooperberg C., Luo J., Messina C., Palli D., Patel A.V., Riboli E., Shu X.O., Rodriguez Suarez L., Thomas G., Tjønneland A., Tobias G.S., Tong E., Trichopoulos D., Virtamo J., Ye W., Yu K., Zeleniuch-Jacquette A., Bueno-de-Mesquita H.B., Stolzenberg-Solomon R.Z. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009; 170(4): 403–13. doi: 10.1093/aje/kwp134.
10. Базин И.С., Соловьяненко М.А., Насырова Р.Ю., Подлужный Д., Костякова Л., Гарин А.М. Лекарственная терапия в современном лечении рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2011; 24: 30–34. [Bazin I.S., Solovyanenko M.A., Nasyrova R.Yu., Podluzhny D., Kostyakova L., Garin A.M. Drug therapy in the presence of pancreatic cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2011; 24: 30–34. (in Russian)].
11. Van Tienhoven G., Versteijne E., Suker M., Groothuis K.B., Busch O.R., Bonsing B.A., Zwinderman A.H. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic can-

cer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(18_suppl.). doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002.

12. Howard T.J., Krug J.E., Yu J., Zyromski N.J., Schmidt C.M., Jacobson L.E., Madura J.A., Wiebke E.A., Lillemoe K.D. 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 Dec; 10(10): 1338–45. doi: 10.1016/j.gasur.2006.09.008.

13. Jang J.Y., Han Y., Lee H., Kim S.W., Kwon W., Lee K.H., Oh D.Y., Chie E.K., Lee J.M., Heo J.S., Park J.O., Lim D.H., Kim S.H., Park S.J., Lee W.J., Koh Y.H., Park J.S., Yoon D.S., Lee I.J., Choi S.H. 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.

14. Reni M., Balzano G., Zanon S., Zerbi A., Rimassa L., Castoldi R., Pinelli D., Mosconi S., Dogliani C., Chiaravalli M., Pircher C., Arcidiacono P.G., Torri V., Maggiora P., Ceraulo D., Falconi M., Gianni L. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(6): 413–423. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30081-5.

15. Bilimoria K.Y., Talamonti M.S., Sener S.F., Bilimoria M.M., Stewart A.K., Winchester D.P., Ko C.Y., Brentem D.J. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Oct; 207(4): 510–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.033.

16. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., Arnold M.A., Chang D.C., Coleman J., Hodgin M.B., Sauter P.K., Hruban R.H., Riall T.S., Schulick R.D., Choti M.A., Lillemoe K.D., Yeo C.J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov; 10(9): 1199–210. doi: 10.1016/j.gasur.2006.08.018.

17. Zervos E.E., Rosemurgy A.S., Al-Saif O., Durkin A.J. Surgical management of early-stage pancreatic cancer. *Cancer Control*. 2004 Jan-Feb; 11(1): 23–31. doi: 10.1177/107327480401100104.

18. Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006 Jul; 244(1): 10–5. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.

19. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug; 13(8): 1019–20. doi: 10.1245/ASO.2006.02.902.

20. Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L., Xiong H.Q., Crane C.H., Wang H., Lee J.E., Pisters P.W., Evans D.B., Wolff R.A. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug; 13(8): 1035–46. doi: 10.1245/ASO.2006.08.011.

21. Pokataev I.A., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3-s2): 401–413. [Pokataev I.A., Alieva B.B., Gladkov O.A., Zagainov V.E., Kudashkin N.E., Patyutko Yu.I., Tryakin A.A. Practical recommendations for the treatment of pancreatic cancer glands. *Malignant*

tumors: Practical recommendations of RUSSCO. 2018; 8 (3-s2): 401–413. (in Russian)].

22. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., Bassi C., Dunn J.A., Hickey H., Beger H., Fernandez-Cruz L., Dervenis C., Lacaïne F., Falconi M., Pedersoli P., Pap A., Spoooner D., Kerr D.J., Büchler M.W.; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18; 350(12): 1200–10. doi: 10.1056/NEJMoa032295.

23. Crane C.H., Ben-Josef E., Small W.Jr. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 24; 350(26): 2713–5.

24. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X., Fuller C.D., Willett C.G., Abrams R.A., Hoffman J.P., Thomas C.R.Jr. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 15; 61(4): 965–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.018.

25. Morris S.L., Beasley M., Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(26): 2713–5. doi: 10.1056/NEJM200406243502617.

26. Oettle H., Post S., Neuhaus P., Gellert K., Langrehr J., Ridwelski K., Schramm H., Fahlke J., Zuelke C., Burkart C., Guberlet K., Kettner E., Schmalenberg H., Weigang-Koehler K., Bechstein W.O., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Roll L., Doerken B., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17; 297(3): 267–77. doi: 10.1001/jama.297.3.267.

27. Neuhaus P., Riess H., Post S., Gellert K., Ridwelski K., Schramm H., Oettle H. 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). *J Clin Oncol.* 2008; 26(15_suppl.): LBA4504-LBA4504.

28. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C., Ghaneh P., Cunningham D., Goldstein D., Padbury R., Moore M.J., Gallinger S., Mariette C., Wente M.N., Izbicke J.R., Friess H., Lerch M.M., Dervenis C., Oláh A., Butturini G., Doi R., Lind P.A., Smith D., Valle J.W., Palmer D.H., Buckels J.A., Thompson J., McKay C.J., Rawcliffe C.L., Büchler M.W.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Sep 8; 304(10): 1073–81. doi: 10.1001/jama.2010.1275.

29. Neoptolemos J.P., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., Segersvard R. 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. *J Clin Oncol.* 2016; 34(18suppl). doi: 10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA4006.

30. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., Valle J.W., Palmer D.H., McDonald A.C., Carter R., Tebbutt N.C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Charnley R.M., Lacaïne F., Scarfe A.G., Middleton M.R., Anthony A., Ghaneh P., Halloran C.M., Lerch M.M., Oláh A., Rawcliffe C.L., Verbeke C.S., Campbell F., Büchler M.W.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary

adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012 Jul 11; 308(2): 147–56. doi: 10.1001/jama.2012.7352.

31. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013 Oct 9; 310(14): 1473–81. doi: 10.1001/jama.2013.279201.

32. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., Ben Abdelghani M., Wei A.C.C., Raoul J.L., Lecomte T. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOL-FIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2018; 36(18_suppl.). doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001.

33. Breslin T.M., Hess K.R., Harbison D.B., Jean M.E., Cleary K.R., Dackiw A.P., Vauthey J.N. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 123–132.

34. Покатаев И.А. Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы. Злокачественные опухоли 2018; 3s1: 76–81. [Pokataev I.A. A review of new studies that can change the clinical practice of pancreatic cancer. *Malignant tumors* 2018; 3s1: 76–81. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-76-81.

35. Van Tienhoven G., Versteijne E., Suker M., Groothuis K.B., Busch O.R., Bonsing B.A., Zwinderman A.H. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(18_suppl.). doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002.

36. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1988 Jul 20; 80(10): 751–5.

37. Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., Rougier P., Mariette C., Bouché O., Bosset J.F., Aparicio T., Mineur L., Azzedine A., Hammel P., Butel J., Stremsdoerfer N., Maingon P., Bedenne L. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 2008 Sep; 19(9): 1592–9. doi: 10.1093/annonc/mdn281.

38. Motoi F., Kosuge T., Ueno H., Yamaue H., Satoi S., Sho M., Honda G., Matsumoto I., Wada K., Furuse J., Matsuyama Y., Unno M.; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Feb 1; 49(2): 190194. doi: 10.1093/jjco/hyy190.

Поступила/Received 23.06.2019
Принята в печать/Accepted 27.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Антонова Елена Юрьевна, аспирант, отделение химиотерапии № 1 торако-абдоминального отдела (химиотерапии № 17), НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: elenaantonova5@mail.ru. SPIN-код: 6335-7053.

Базин Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2186-5878. AuthorID (РИНЦ): 266861.

Гарин Август Михайлович, профессор, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Покатаев Илья Анатольевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7338-9428. AuthorID (РИНЦ): 146516. ORCID: 0000-0001-9864-3837.

Сагайдак Игорь Всеволодович, профессор, ведущий научный сотрудник, хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы № 7, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 154621.

Поляков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, онколог-хирург, хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы № 7, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9924-0256. AuthorID (РИНЦ): 764535. ORCID: 0000-0001-5348-5011.

Чихарева Яна Евгеньевна, клинический ординатор, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Волков Александр Юрьевич, аспирант, хирургическое отделение № 6 (абдоминальной онкологии) торако-абдоминального отдела, НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3013-4392. AuthorID (РИНЦ): 1036201.

Базина Инна Викторовна, кандидат технических наук, доцент кафедры физики и математики ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 226862.

ВКЛАД АВТОРОВ

Антонова Елена Юрьевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Базин Игорь Сергеевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Гарин Август Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Покатаев Илья Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сагайдак Игорь Всеволодович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Поляков Александр Николаевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Чихарева Яна Евгеньевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Волков Александр Юрьевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Базина Инна Викторовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena Yu. Antonova, MD, Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia). E-mail: elenaantonova5@mail.ru.

Igor S. Bazin, MD, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

August M. Garin, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Илья А. Pokataev, MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Igor V. Sagaidak, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Surgery for Liver and Pancreas Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Alexander N. Polyakov, MD, PhD, Oncologist-Surgeon, Department of Surgery for Liver and Pancreas Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Jana E. Chihareva, MD, Clinical Resident, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Alexander Yu. Volkov, MD, Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Inna V. Bazina, PhD, Associate Professor, Russian National Research Medical University named after N. And. Pirogov (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena Yu. Antonova: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Igor S. Bazin: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

August M. Garin: data analysis, critical revision for the important intellectual content.

Илья А. Pokataev: data analysis, critical revision for the important intellectual content.

Igor V. Sagaidak: data analysis, critical revision for the important intellectual content.

Alexander N. Polyakov: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Jana E. Chihareva: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Alexander Yu. Volkov: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Inna V. Bazina: data analysis, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.