

Для цитирования: *Егоров В.И., Котельников А.Г., Кантиева Д.М., Базин И.С.* Протоковый рак поджелудочной железы и изолированные метастазы в печени: есть ли место для хирургического лечения? *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(5): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-126-132

For citation: *Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Kantieva D.M., Bazin I.S.* Pancreatic ductal carcinoma with isolated liver metastases: is it worth performing surgical resection? *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(5): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-126-132

ПРОТОВОКОВЫЙ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИЗОЛИРОВАННЫЕ МЕТАСТАЗЫ В ПЕЧЕНИ: ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ?

В.И. Егоров^{1,2}, А.Г. Котельников³, Д.М. Кантиева³, И.С. Базин³

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

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан
Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

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

Аннотация

Актуальность. Протоковый рак поджелудочной железы – одно из самых агрессивных злокачественных новообразований с высокой частотой распространенных стадий в момент диагностики и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Считается, что протоковый рак поджелудочной железы при наличии выявленных отдаленных метастазов на этапе интраоперационной ревизии или до операции является противопоказанием к хирургическому лечению. В настоящее время возобновился интерес к хирургическому лечению у пациентов с олигометастазами рака поджелудочной железы. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах PubMed, Elibrary за период с января 1995 г. по январь 2024 г. Из 1 321 найденного источника для написания обзора использованы 37. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований, посвященных результатам комбинированного лечения рака поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени. **Результаты.** На данный момент не определена тактика лечения пациентов с олигометастатическим раком поджелудочной железы, нет четких критериев отбора больных, кому показано хирургическое лечение. Существующие критерии отбора на операцию при метастатическом раке поджелудочной железы далеко не идеальны, крайне разнородны и, как правило, основаны только на определенных клинико-инструментальных данных. Отправной точкой для разработки критериев отбора для хирургического лечения больных с метастазами рака поджелудочной железы является единое понимание, что такое «олигометастатический рак поджелудочной железы».

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, олигометастатический рак, панкреатодуоденальная резекция, общая выживаемость, резекция поджелудочной железы.

PANCREATIC DUCTUAL CARCINOMA WITH ISOLATED LIVER METASTASES: IS IT WORTH PERFORMING SURGICAL RESECTION?

V.I. Egorov^{1,2}, A.G. Kotelnikov³, D.M. Kantieva³, I.S. Bazin³

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia
49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan
29, Sibirsky trakt, Kazan, 420029, Russia

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Pancreatic ductal cancer is one of the most aggressive malignancy with a high incidence of advanced stages at the time of diagnosis and unsatisfactory long-term treatment results. It is believed that pancreatic ductal cancer in the presence of distant metastases identified at the stage of intraoperative revision or before surgery is a contraindication to surgical treatment. There is currently renewed interest in surgical treatment of patients with oligometastatic pancreatic cancer. **Material and Methods.** The search for sources was carried out in the PubMed and Elibrary systems from January 1995 to January 2024. Of the 1321 sources found, 37 were used to write the review. Data from both retrospective and prospective clinical studies that focused on the results of combined modality treatment of pancreatic cancer with isolated liver metastases were included. **Results.** To date, a standard treatment strategy for patients with oligometastatic pancreatic cancer has not yet been established; there are no definitive criteria for selecting patients who may benefit from surgical treatment. The current selection criteria for surgery for metastatic pancreatic cancer are far from ideal, extremely heterogeneous and, as a rule, are based only on certain clinical and instrumental data. The starting point for developing selection criteria for surgical treatment of patients with metastatic pancreatic cancer is a common understanding of what “oligometastatic pancreatic cancer” is.

Key words: pancreatic cancer, oligometastatic cancer, pancreatoduodenectomy, overall survival, pancreatic resection.

Введение

Протоковый рак поджелудочной железы (РПЖ) – одно из самых агрессивных злокачественных новообразований с высокой частотой распространенных стадий в момент диагностики и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Считается, что в момент постановки диагноза у 50 % больных уже имеются отдаленные метастазы [1, 2]. Прогнозируется рост заболеваемости и смертности от РПЖ в ближайшее десятилетие. В структуре причин смертности от онкологических заболеваний рак ПЖ к концу 3-го десятилетия XXI века займет 2-е место [3].

Считается, что протоковый РПЖ при наличии отдаленных метастазов, выявленных на этапе интраоперационной ревизии или до операции, является противопоказанием к хирургическому лечению, даже если эти метастазы ограничены печенью и диагностированы как солитарные. Такой взгляд общепринят и основывается, помимо факта неудовлетворительной выживаемости оперированных больных протоковым РПЖ, на низкой эффективности противоопухолевой химиотерапии при данном виде новообразований, в отличие, например, от нейроэндокринных опухолей, независимо от степени дифференцировки и индекса пролиферативной активности последних [4, 5].

Тем не менее убедительно показано, что при метастатическом РПЖ современные схемы лекарственной противоопухолевой терапии (Гемцитабин/Наб-паклитаксел, FOLFIRINOX) позволяют добиться лучшей общей выживаемости по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином [6, 7]. С улучшением выживаемости возобновился интерес к возможностям хирургического лечения у пациентов с так называемыми олигометастазами РПЖ [8–10]. Термин «олигометастатическая опухоль» был введен в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum, которые определили его как промежуточную стадию между локализованным и распространенным системным состоянием [11].

В настоящее время вопрос резекции поджелудочной железы и печени при метастатическом РПЖ дискутируется. У положительного решения этого вопроса по-прежнему больше противников, чем сторонников. Однако отмечено, что у ряда пациентов с изолированными в печени солитарными или единичными метастазами РПЖ можно достичь значимого улучшения выживаемости при комбинированном лечении, включающем хирургический метод [12–14]. Данный факт позволяет говорить, что, вероятно, действительно есть типы олигометастатического РПЖ, когда хирургическое

лечение имеет право на существование как компонент лечения данной категории больных.

Целью исследования явился обзор литературы, посвященной биологическим особенностям метастатического РПЖ и роли хирургического метода в лечении таких больных.

Биологические особенности метастатического рака поджелудочной железы

Механизм метастазирования представляет собой крайне сложный и в действительности малоизученный процесс. Избирательное метастазирование в каждом органе связано с развитием определенных процессов, обуславливающих выживание и дальнейшее развитие метастатических опухолевых клеток в новой микросреде [15]. Согласно классической теории, метастазирование РПЖ происходит благодаря различным сигнальным путям и предикторам, которые обуславливают миграцию опухолевых клеток из поджелудочной железы. Их природа многогранна и сложна. В настоящее время известны несколько механизмов и биомаркеров метастазирования РПЖ в том числе так называемые «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (NET). Как было показано *in vivo*, в случае ингибирования этого механизма блокируются процессы метастазирования рака ПЖ [16]. Также изучается роль PCAT-1 (prostate cancer-associated transcript-1) в механизмах метастазирования опухолевых клеток при различных формах рака [17].

Мутация гена *KRAS* предсказывает плохой прогноз при метастатическом РПЖ. Мутированный ген *KRAS* способствует росту опухоли и метастазированию. В частности, установлено, что ген *KRAS* способствует секреции хемокинов, с последующей активацией воспалительных реакций и активного роста опухоли, переходу на анаэробный гликолиз, повышению содержания лактата и активных форм кислорода [18].

Y. Huo et al. (2022) в образцах метастазов рака ПЖ обнаружили белок GJB3, содержание которого значительно увеличивалось при дальнейшем метастазировании протокового РПЖ. Экспериментально было установлено, что истощение GJB3 снижает вероятность метастазирования РПЖ. Авторы делают вывод, что белок GJB3 в перспективе может выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени при метастазах РПЖ в печени [19].

C.D. Hermann et al. (2021) экспериментально изучили половые различия при метастатическом РПЖ. Было установлено, что экспрессия белка TIMP1 у мужчин является параметром риска развития метастазов в печень при колоректальном раке, меланоме и РПЖ, что в перспективе может помочь в выборе тактики лечения при метастатическом РПЖ [20].

FBXL7 – белок, при низком уровне которого практически всегда наблюдались метастазы РПЖ. Дефекты в белке FBXL7 опосредованно

увеличивают миграцию и инвазию клеток, а также экспрессию эпителиально-мезенхимальной трансформации. Слабая экспрессия FBXL7 является индикатором худшей выживаемости [21].

РТХЗ – маркер, высокий уровень которого характерен для пациентов с метастатическим РПЖ, а его чувствительность и специфичность при метастазах рака ПЖ выше, чем сывороточных СА 19-9 и РЭА. M. Goulart et al. (2021) предположили, что РТХЗ является стромальным биомаркером для метастатического РПЖ [22].

Все большее подтверждение находят новые данные о механизме метастазирования. В частности, подтверждается роль эпителиально-мезенхимального перехода как главного механизма метастазирования РПЖ. На этапе внутриэпителиальных предопухолевых изменений в поджелудочной железе в фокусах дисплазии протокового эпителия (PanIn) нарастает общий пул мутаций *KRAS*. Эпителиальные по своему происхождению клетки приобретают иммунофенотип мезенхимальных – стволовых клеток, т.е. становятся подвижными, способными проникать через базальную мембрану в подлежащую строму и системное крово- и лимфообращение. Через системную циркуляцию эти эпителиально-мезенхимальные клетки, не являясь опухолевыми, распространяются в организме человека. Далее в результате мутации генов *p16*, *p53*, *smad4* и других факторов эти эпителиально-мезенхимальные клетки трансформируются в опухолевые и формируют метастазы [23, 24]. Указанный процесс свидетельствует в пользу того, что первичная опухоль и метастазы могут развиваться синхронно, поскольку объем опухолевой массы в метастазах не может быть объяснен только пролиферативными способностями клеток первичной опухоли.

Математическое моделирование кинетики метастазирования среди умерших от РПЖ показало несоответствие большой массы всех имеющихся метастазов скорости деления и возможной диссеминации клеток первичного рака. Такой биологический механизм метастазирования заставляет смотреть на протоковый РПЖ как первично генерализованное заболевание независимо от данных инструментального обследования [25].

Критерии отбора и роль хирургического лечения при олигометастатическом раке поджелудочной железы

В одном из первых крупных исследований P. Addeo et al. (2014) обнаружили, что пациенты с метастатическим РПЖ, которым выполнялась резекция поджелудочной железы и печени, имели приемлемые показатели послеоперационных осложнений и смертности [26]. Y. Kim et al. (2016), в свою очередь, показали, что одновременное удаление первичной опухоли и метастатических очагов достоверно улучшает выживаемость при метастатическом РПЖ [27]. Результаты данных

исследований дали дальнейший стимул для более активного изучения роли хирургических методов в лечении олигометастатического РПЖ.

В настоящее время понятие «олигометастатический РПЖ» не имеет четких общепринятых критериев. По мнению F. Gebauer et al. (2021), это рак поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени или легких в количестве не более четырех и с исходным уровнем СА 19-9 не более 1000 Ед/мл. Пациенты, соответствующие данным критериям, имели лучшую общую выживаемость при метастатическом РПЖ [28].

Свое определение понятия «олигометастатический РПЖ» дали M. Yamana et al. (2021) на основе изучения результатов лечения больных раком ПЖ с изолированными метастазами в печени. Авторами установлено, что оптимальное пороговое значение СА 19-9 для прогнозирования выживаемости более 20 мес при метастазах РПЖ составляло 2000 Ед/мл с чувствительностью и специфичностью 100 и 40 % соответственно. Также показано, что пациенты с единичными метастазами в печени, т. е. не более 4 определяемых очагов, и с максимальным диаметром меньше 5 см имели лучшую выживаемость. Таким образом, авторы установили, что к олигометастатическому РПЖ можно относить пациентов с исходным уровнем СА 19-9 менее 2000 Ед/мл и наличием до 4 метастатических узлов, максимальный диаметр которых не превышает 5 см [29].

S. Satoi et al. (2023) установили показания к так называемой конверсионной операции при метастатическом РПЖ после химиотерапии в виде критериев ABC-LM: объективный ответ в виде исчезновения метастазов в печени по результатам инструментальных исследований, биологический ответ в виде снижения уровня СА 19-9 менее 150 Ед/мл и возможность хирургического лечения. Помимо вышеуказанных критериев ABC, исчезновение узлов в печени подтверждалось с помощью этапной лапароскопии (лапароскопический ответ – L), а метаболически полные ответы были подтверждены с помощью позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (метаболический ответ – M). Продолжительность лекарственной терапии была не менее 7 мес. Медиана выживаемости от первоначального лечения составила 9,9 мес (95 % ДИ: 8,3–10,9) у пациентов с химиотерапией; 10,4 мес (95 % ДИ: 6,6–17,8) у пациентов без химиотерапии или с химиотерапией продолжительностью менее 3 мес, которым проводилась резекция поджелудочной и резекция печени в связи со случайно выявленными на операции метастазами, и 36,7 мес (95 % ДИ: 19,0–84,8) у пациентов с конверсионной операцией. Конверсионная операция была значимым фактором улучшения общей выживаемости по отношению к обеим первым группам – $p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно. Авторы также отмечают, что хотя пациенты в группе с конверсионной операцией имели явное

преимущество по общей выживаемости, но по безрецидивной выживаемости достоверных различий не наблюдалось [30].

Y. Ushida et al. (2022) представили результаты лечения 454 пациентов с метастатическим раком ПЖ, которым проводилась системная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX или GemNab (гемцитабин + Наб-паклитаксел). Частота объективных ответов при местнораспространенной форме заболевания составила 16 %, при метастатической – 5 %. В группе пациентов, которым системное лечение дополнялось хирургическим, общая выживаемость была выше, чем в группе без операции ($p<0,001$). Достоверными прогностическими факторами лучшего прогноза были: снижение концентрации СА 19-9 в крови до нормальных значений, модифицированная прогностическая оценка по шкале Глазго – 0, уменьшение размеров опухоли после химиотерапии по данным инструментальных исследований, продолжительность химиотерапии не менее 8 мес и выполнение конверсионной операции [31].

A. Namad et al. (2022) ретроспективно проанализировали результаты лечения 891 больного РПЖ с изолированными метастазами в печени, из которых 137 выполнялась одномоментная резекция поджелудочной железы и печени. Медиана общей выживаемости у пациентов, перенесших резекцию, составила 10,7 мес по сравнению с 3,4 мес у пациентов, которым хирургическое лечение не проводилось ($p<0,001$). Пациенты с метастатическим РПЖ, получавшие хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией, имели достоверно более длительную медиану общей выживаемости (15,6 vs 8,1 мес) по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию ($p<0,001$). Также отмечено, что риск смерти в группе больных с хирургическим лечением был ниже, чем у тех, кто не подвергся оперативному вмешательству (ОР 0,5, 95 % ДИ: 0,4–0,6; $p<0,001$) [32]. Недостатки данного исследования: в работе нет подробных данных относительно типа резекции печени, характеристик метастазов печени (количество, местоположение, размеры), отсутствуют достаточно полные данные об уровне СА 19-9, точных режимах, количестве курсов и сроках химиотерапии. Несмотря на обнадеживающие результаты, авторы сделали осторожное заключение, что хирургическое лечение при изолированных метастазах РПЖ в печени должно осуществляться только в рамках хорошо спланированного проспективного клинического исследования [32].

M. Tanaka et al. (2019) в свое исследование включили пациентов с метастатическим РПЖ с изолированными метастазами в печени, которым проводилась системная химиотерапия по схемам FOLFIRINOX или mFOLFIRINOX [33]. Из 101 пациента после системной лекарственной терапии синхронная резекционная операция выполнена в

43 (43 %), а пробная операция – в 58 (57 %) случаях. Послеоперационные осложнения III+ ст. по Clavien–Dindo наблюдались у 12 (28 %) пациентов. Больные, перенесшие условно радикальную операцию, имели значительно более длительную медиану выживаемости (21,9 vs 16,4 мес) по сравнению с пациентами после пробной лапаротомии ($p=0,006$). Авторами установлены следующие пороговые значения для хирургического лечения метастатического РПЖ: не более 6 метастатических узлов в печени, не менее 8 мес системной предоперационной терапии по схеме FOLFIRINOX, уменьшение первичной опухоли по результатам КТ, уровень СА 19-9 не выше 900 Ед/мл до лечения и не выше 150 Ед/мл после химиотерапии [33].

De Simoni O. et al. (2020) в систематическом обзоре и метаанализе показали, что медиана выживаемости при метастатическом раке ПЖ варьировала от 23 до 56 мес у пациентов с системной химиотерапией в сочетании с хирургическим лечением и от 11 до 16,4 мес в группе исключительно полихимиотерапии. Общая выживаемость была значительно выше у пациентов, перенесших химиотерапию (FOLFIRINOX) с последующей операцией, по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию (FOLFIRINOX) (ОШ 10,69, 95 % ДИ: 14,18–17,2, $p<0,00001$). Также авторами показано, что только 8,2 % пациентов после завершения системной терапии была проведена операция. Однако следует отметить, что критерии отбора в каждом случае были разные – от полного клинического ответа до наличия максимум 6 метастатических узлов в печени, естественно, при резектабельности первичной опухоли. Данный факт, безусловно, говорит о сложностях формирования критериев отбора на операцию больных метастатическим РПЖ и проведения системного анализа [34].

Особый интерес представляет выполнение метакронных резекций печени при прогрессировании РПЖ. Единственным найденным нами исследованием по этому вопросу оказалась работа C. Schwarz et al. (2020), в которой проведен сравнительный анализ результатов лечения больных с метакронными метастазами РПЖ в группах с

хирургическим и лекарственным лечением. Количество метастазов в печени составило от 1 до 3. Медиана общей выживаемости у больных после резекции печени составила 36,8 мес по сравнению с 9,2 мес в группе химиотерапии ($p=0007$). Однако следует учесть небольшой объем выборки и ретроспективный характер исследования [35].

Заключение

На основании анализа литературы можно сделать вывод, что группа пациентов с олигометастатическим РПЖ представляет новую проблему для онкологического сообщества. До сих пор не определена тактика лечения в подобных случаях, нет четких критериев отбора больных, кому показано хирургическое лечение. Сложность проблемы обусловлена тем, что нет рандомизированных контролируемых исследований, которые бы подтвердили превосходство какого-либо подхода в лечении [36, 37]. Поскольку отбор пациентов с метастатическим РПЖ для хирургического лечения является первостепенным вопросом, вероятно, для его решения необходимо объединение усилий специалистов клинической и фундаментальной онкологии, поскольку изучение биологических особенностей опухоли, возможно, позволит выделить особые подтипы протокового РПЖ, при которых хирургическое лечение действительно может улучшить отдаленные результаты. Безусловно, отправной точкой для разработки критериев отбора для хирургического лечения больных с метастазами РПЖ является единое понимание, что такое «олигометастатический рак поджелудочной железы», четких критериев которого пока нет. Кроме отдаленных результатов при метастатическом РПЖ, актуальным видится вопрос качества жизни пациентов после операции и тех, кому операция не проводилась. Крайне важен вопрос о причинах смерти среди неоперированных пациентов. Есть основания полагать, что среди неоперированных больных достаточно большое число тех, кто умер от осложнений первичной опухоли в виде рецидива механической желтухи, дуоденальной непроходимости, кровотечения из распадающейся опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. He J., Ahuja N., Makary M.A., Cameron J.L., Eckhauser F.E., Choti M.A., Hruban R.H., Pawlik T.M., Wolfgang C.L. 2564 resected periam pullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014; 16(1): 83–90. doi: 10.1111/hpb.12078.
2. Louvet C., Philip P.A. Accomplishments in 2007 in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2008; 2(3s): 37–41.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
4. Mayo S.C., de Jong M.C., Pulitano C., Clary B.M., Reddy S.K., Gamblin T.C., Celinski S.A., Kooby D.A., Staley C.A., Stokes J.B., Chu C.K., Ferrero A., Schulick R.D., Choti M.A., Mentha G., Strub J., Bauer T.W., Adams R.B., Aldrighetti L., Capussotti L., Pawlik T.M. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional

analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(12): 3129–36. doi: 10.1245/s10434-010-1154-5.

5. Ejaz A., Reames B.N., Maithel S., Poultides G.A., Bauer T.W., Fields R.C., Weiss M.J., Marques H.P., Aldrighetti L., Pawlik T.M. Cytoreductive debulking surgery among patients with neuroendocrine liver metastasis: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(3): 277–84. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.039.

6. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécauarn Y., Adenis A., Raoul J.L., Gourgou-Bourgade S., de la Fouchardière C., Bennouna J., Bacht J.B., 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): 1817–25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

7. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., Seay T., Tjulandin S.A., Ma W.W., Saleh M.N., Harris M.,

- Reni M., Dowden S., Laheru D., Bahary N., Ramanathan R.K., Tabernero J., Hidalgo M., Goldstein D., van Cutsem E., Wei X., Iglesias J., Renschler M.F. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1691–703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
8. 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): 1533–9. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.398.
9. 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., Izbicki J.R., 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): 136–44. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.019.
10. Frigerio I., Regi P., Giardino A., Scopelliti F., Girelli R., Bassi C., Gobbo S., Martini P.T., 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): 2397–403. doi: 10.1245/s10434-017-5885-4.
11. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
12. Hackert T., Niesen W., Hinz U., Tjaden C., Strobel O., Ulrich A., Michalski C.W., Büchler M.W. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(2): 358–63. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.023.
13. Wright G.P., Poruk K.E., Zenati M.S., Steve J., Bahary N., Hogg M.E., Zuriekat A.H., Wolfgang C.L., Zeh H.J. 3rd, Weiss M.J. 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): 1830–5. doi: 10.1007/s11605-016-3256-2.
14. Klein F., Puhl G., Guckelberger O., Pelzer U., Pulankavumkal J.R., Guel S., Neuhaus P., Bahra M. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2012. doi: 10.1155/2012/939350.
15. Shi H., Li J., Fu D. Process of hepatic metastasis from pancreatic cancer: biology with clinical significance. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142(6): 1137–61. doi: 10.1007/s00432-015-2024-0.
16. 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.
17. Liang C., Qi Z., Ge H., Liang C., Zhang Y., Wang Z., Li R., Guo J. Long non-coding RNA PCAT-1 in human cancers: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018; 480: 47–55. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.043.
18. Buscail L., Bournet B., Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(3): 153–68. doi: 10.1038/s41575-019-0245-4.
19. Huo Y., Zhou Y., Zheng J., Jin G., Tao L., Yao H., Zhang J., Sun Y., Liu Y., Hu L.P. GJB3 promotes pancreatic cancer liver metastasis by enhancing the polarization and survival of neutrophil. *Front Immunol.* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.983116.
20. Hermann C.D., Schoeps B., Eckfeld C., Munkhbaatar E., Kniep L., Prokopchuk O., Wirges N., Steiger K., Häußler D., Knolle P., Poulton E., Khokha R., Grünwald B.T., Demir I.E., Krüger A. TIMP1 expression underlies sex disparity in liver metastasis and survival in pancreatic cancer. *J Exp Med.* 2021; 218(11). doi: 10.1084/jem.20210911.
21. Moro L., Pagano M. Epigenetic suppression of FBXL7 promotes metastasis. *Mol Cell Oncol.* 2020; 7(6). doi: 10.1080/23723556.2020.1833698.
22. Goulart M.R., Watt J., Siddiqui I., Lawlor R.T., Imrli A., Hughes C., Saad A., ChinAleong J., Hurt C., Cox C., Salvia R., Mantovani A., Crnogorac-Jurcevic T., Mukherjee S., Scarpa A., Allavena P., Kocher H.M. Pentraxin 3 is a stromally-derived biomarker for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5(1): 61. doi: 10.1038/s41698-021-00192-1.
23. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M., Maitra A., Bailey J.M., McAllister F., Reichert M., Beatty G.L., Rustgi A.K., Vonderheide R.H., Leach S.D., Stanger B.Z. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012; 148(1–2): 349–61. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.025.
24. Tuveson D.A., Neoptolemos J.P. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell.* 2012; 148(1–2): 21–3. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.021.
25. Haeno H., Gonen M., Davis M.B., Herman J.M., Jacobuzio-Donahue C.A., Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell.* 2012; 148(1–2): 362–75. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.060.
26. Addeo P., Oussoultzoglou E., Fuchshuber P., Rosso E., Nobili C., Langella S., Jaeck D., Bachellier P. Safety and outcome of combined liver and pancreatic resections. *Br J Surg.* 2014; 101(6): 693–700. doi: 10.1002/bjs.9443.
27. Kim Y., Kim S.C., Song K.B., Kim J., Kang D.R., Lee J.H., Park K.M., Lee Y.J. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2016; 18(4): 325–31. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.014.
28. Gebauer F., Damanakis A.I., Popp F., Quaaas A., Küttling 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.
29. Yamanaka M., Hayashi M., Yamada S., Sonohara F., Takami H., Inokawa Y., Shimizu D., Hattori N., Kanda M., Tanaka C., Nakayama G., Koike M., Koderu Y. A Possible Definition of Oligometastasis in Pancreatic Cancer and Associated Survival Outcomes. *Anticancer Res.* 2021; 41(8): 3933–40. doi: 10.21873/anticancer.15189.
30. Sato S., Yamamoto T., Hashimoto D., Yamaki S., Matsui Y., Ikeura T., Boku S., Shibata N., Tsybul'skiy 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): 2587–99. doi: 10.21037/jgo-23-655.
31. 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): 5038–50. doi: 10.1245/s10434-022-11503-6.
32. Hamada A., Underhill J., Ansari A., Thayaparan V., Cloyd J.M., Li Y., Pawlik T.M., 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): 1464–70. doi: 10.1016/j.surg.2021.12.029.
33. Tanaka M., Heckler M., Mihajevic A.L., Sun H., Klaiber U., Heger U., Büchler M.W., Hackert T. CT response of primary tumor and CA19-9 predict resectability of metastasized pancreatic cancer after FOLFIRINOX. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(8): 1453–9. doi: 10.1016/j.ejso.2019.03.039.
34. De Simoni O., Scarpa M., Tonello M., Pilati P., Tolin F., Spolverato Y., Gruppo M. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020; 12(11): 3402. doi: 10.3390/cancers12113402.
35. Schwarz C., Fitschek F., Primavesi F., Stättner S., Margolis G.A., Weiss M.A., Stavrou G.A., Oldhafer K.J., Kornprat P., Wundsam H., Fischer I., Längle F., Függer R., Hauer A., Klug R., Kieler M., Prager G., Schindl M., Stremtzer S., Bodingbauer M., Sahora K., Kaczirek K. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* 2020; 35: 169–73. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.005.
36. Zhou W., Wang D., Lou W. Current Role of Surgery in Pancreatic Cancer With Synchronous Liver Metastasis. *Cancer Control.* 2020; 27(1): 1–7. doi: 10.1177/1073274820976593.
37. Mitsuka Y., Yamazaki S., Yoshida N., Yan M., Higaki T., Takayama T. Time interval-based indication for liver resection of metastasis from pancreatic cancer. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1): 294. doi: 10.1186/s12957-020-02058-5.

Получена/Received 22.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.09.2024

Принята к публикации/Accepted 30.09.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Василий Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог онкологического отделения, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). SPIN-код: 7794-4210. Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Котельников Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8710-4003. Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Кантиева Даяна Магомедовна, онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): GLV-5759-2022. ORCID: 0000-0003-3953-0036.

Базин Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2186-5878. Researcher ID (WOS): J-6618-2017. Author ID (Scopus): 000326249341. ORCID: 0000-0003-2624-9341.

ВКЛАД АВТОРОВ

Егоров Василий Иванович: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, написание статьи, редактирование.

Котельников Алексей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Кантиева Даяна Магомедовна: обзор литературы, написание черновика статьи.

Базин Игорь Сергеевич: научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vasily I. Egorov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist, Department of Oncology, Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Alexey G. Kotelnikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Dayana M. Kantieva, MD, Oncologist, 2-nd Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GLV-5759-2022. ORCID: 0000-0003-3953-0036.

Igor S. Bazin, MD, DSc, Leading Researcher, 2-nd Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-6618-2017. Author ID (Scopus): 000326249341. ORCID: 0000-0003-2624-9341.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vasily I. Egorov: general project management, study concept, processing of research results, manuscript writing, editing.

Alexey G. Kotelnikov: supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Dayana M. Kantieva: literature review, drafting of the manuscript.

Igor S. Bazin: scientific editing, approval of the final version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and 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 were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.