

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.Е. Чихарева¹, М.Ю. Федянин^{1,2}, И.С. Базин¹, И.А. Покатаев³, А.А. Трякин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия

Рак поджелудочной железы является агрессивным заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. При метастатическом процессе единственным эффективным методом лечения этой опухоли является химиотерапия. Внедрение комбинированных режимов химиотерапии и развитие молекулярной онкологии в последние годы изменили подходы к лечению этого заболевания. В данном обзоре представлены актуальные литературные данные, а также данные НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина, касающиеся современных аспектов лечения метастатического рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, лекарственная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение метастатического рака поджелудочной железы (РПЖ) многие годы остается одной из самых сложных проблем для онкологов по всему миру. По последним данным пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов с нерезектабельным РПЖ при проведении адекватного системного лечения составляет чуть более 14%. Для пациентов с отдаленными метастазами прогноз еще более неутешительный: 5 лет переживает лишь 3% заболевших [1]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где было пролечено 472 пациента с метастатическим РПЖ, медиана ОВ от момента начала первой линии терапии для данной группы пациентов составила 7,1 месяца. Несмотря на значительный прогресс в области молекулярной онкологии, при распространенном РПЖ единственным эффективным методом лечения при данном заболевании по-прежнему остается химиотерапия.

В 1997 году Burris et al. доказали преимущество монотерапии гемцитабином над болюсным введением 5-фторурацила (5-ФУ), медианы продолжительности жизни составили 5,65 и 4,41 мес. для гемцитабина и 5-фторурацила соответственно ($p = 0,025$) [2]. В последующие годы ученые всячески старались улучшить выживаемость пациентов, комбинируя гемцитабин с различными химиотерапевтическими препаратами и моноклональными антителами, но эти попытки не приводили к увеличению продолжительности жизни пациентов, а в большинстве случаев лишь усиливали токсичность лечения [3–6]. Знаковым событием в лечении РПЖ стала разработка триплета FOLFIRINOX (FFX), продемонстрировавшего явное преимущество в отношении ОВ (11 мес. против 6,8 мес., $p < 0,001$, отношение

рисков (ОР) = 0,57) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рандомизированном исследовании при сравнении с гемцитабином. Ценой такой эффективности режима стала более высокая частота нежелательных явлений в группе FFX [7]. В очередной раз превосходство комбинированных режимов лечения над монотерапией гемцитабином было продемонстрировано в исследовании MPACT, где добавление наб-паклитаксела к гемцитабину (режим GnP) привело к увеличению медианы общей выживаемости с 6,7 до 8,5 месяцев ($p < 0,001$; ОР 0,72) [8]. Доказательная база в отношении проведения второй линии лечения при РПЖ довольно ограниченная. Большинство исследований на этот счет проводились в эпоху монотерапии гемцитабином и слабо соотносятся с современной клинической практикой. Единственной зарегистрированной опцией второй линии при прогрессировании на гемцитабин-содержащих режимах во второй линии является комбинация нанопилосомального иринотекана с 5-ФУ и лейковорином (NALIRI), продемонстрировавшая свою эффективность в рандомизированном исследовании NAPOLI-1 по сравнению с только 5-ФУ и лейковорином [9]. Стандарта второй линии при прогрессировании на фоне FFX в настоящий момент не существует. В данном обзоре представлены актуальные литературные данные, отражающие современные аспекты лечения пациентов с метастатическим РПЖ.

1. ВЫБОР ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящий момент при подборе первой линии лечения у врача имеется три опции: FFX, GnP, монотерапия гемцитабином. Последняя рекомендуется для назначения

ослабленным пациентам с высокой коморбидностью и низким функциональным статусом, в свою очередь, больным с ECOG 0–1 могут быть назначены комбинированные режимы химиотерапии. В то время как при резектабельном процессе режимы GnP и FFX значимо не различались по эффективности в качестве периоперационной терапии в исследовании Sohal et al., ретроспективный анализ Servetto et al. продемонстрировал явное преимущество неoadъювантной терапии FFX перед GnP при местнораспространенном РПЖ (mОВ 21,3 мес. против 13,6 мес.; ОР 0,54; $p < 0,01$) [10,11].

Прямого сравнения FFX и GnP при метастатическом РПЖ не проводилось. Ниже (табл. 1) приведены данные из реальной клинической практики по сравнению эффективности и безопасности FFX и GnP в 1 линии лечения. В систематическом обзоре Puscaddu et al., несмотря на полученную более высокую ОВ в группе FFX, авторы не выявили различия во влиянии на риск прогрессирования и смерти между группами [12]. В работе Chiorean et al. различия ОВ в пользу FFX не достигли статистической значимости, более высокая частота фебрильной нейтропении наблюдалась в группе FFX, в то время как периферическая нейропатия чаще встречалась у пациентов, получавших GnP [13]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина нами были проанализированы 184 пациента с метастатическим РПЖ, получивших лечение режимами GnP и FFX в первой линии. Медиана продолжительности жизни на момент анализа была выше в группе FFX и составила 15,7 месяцев, в группе GnP — 13,3 месяцев с тенденцией к статистически значимым различиям ($p = 0,07$) [14].

Данные опубликованных работ не дают точного ответа на вопрос, какой из двух режимов — FFX или GnP — эффективнее, так как сравниваемые группы в большинстве случаев не были сбалансированы по ключевым признакам, однако большинство авторов в своих выводах склоняется в сторону равной эффективности этих схем. Результаты исследования NAPOLI-3, где было проведено прямое сравнение режима NALIRIFOX (5-ФУ, кальция фолиат, оксалиплатин, нанолипосомальный иринотекан) с GnP, продемонстрировало лучшую медиану ОВ в группе NALIRIFOX (11,1 мес. против 9,2 мес.; $p = 0,04$; ОР 0,84). Авторы приходят к выводу о том, что NALIRIFOX может стать новым стандартом лечения РПЖ. В то же время, отсутствие доказательств о преимуществе нанолипосомального иринотекана перед гидрохлоридом иринотекана и медиана ОВ, идентичная таковой в исследовании с FFX 2011 года, дают основания полагать, что при прямом сравнении GnP и FFX результаты могут сложиться в пользу последнего [15].

2. ВТОРАЯ И ТРЕТЬЯ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Большинство пациентов с РПЖ прогрессируют через 5,5–6,4 месяцев после начала терапии первой линии [20]. Немалая доля больных на момент прогрессирования остаются в хорошем функциональном статусе. По данным опубликованных работ от 16% до 58% пациентов полу-

чают вторую линию лечения [21,22]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина вторая линия терапии была назначена 206 пациентам с метастатическим РПЖ из 472 (43,6%).

К настоящему моменту проведено всего 3 крупных рандомизированных исследования в отношении второй линии лечения. Эффективность 2 линии при РПЖ была доказана в исследовании III фазы CONKO, опубликованном в 2011 году. Данная работа продемонстрировала статистически значимое улучшение ОВ при назначении режима OFF (оксалиплатин, лейковорин и 5-ФУ) во второй линии на 2,5 мес. по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (ОР 0,45, $p = 0,008$) [23]. В дальнейшем было доказано преимущество дуплета 5-ФУ с оксалиплатином над монотерапией 5-ФУ в исследовании PANCREOX [24]. В самом крупном за последние годы исследовании 3 фазы NAPOLI-1 был изучен новый режим NAL-IRI. Медиана ОВ у пациентов составила 6,2 месяца (95% ДИ 4,8–8,4) против 4,2 месяца контрольной группы (HR 0,75, $p = 0,0417$), что привело к утверждению FDA в октябре 2015 года данной комбинации во второй линии терапии [9].

Важно отметить, что все вышеупомянутые работы посвящены изучению второй линии лечения при прогрессировании на монотерапии гемцитабином либо гемцитабин-содержащих схемах, тогда как большинству пациентов с хорошим функциональным статусом в настоящее время обычно назначают режимы FOLFIRINOX и GnP.

2.1. Вторая линия лечения после FOLFIRINOX

Пациентам при прогрессировании на фоне FOLFIRINOX обычно рекомендуется GnP или монотерапия гемцитабином. В отсутствие прямого сравнения данных подходов во второй линии режим GnP является предпочтительным для пациентов в хорошем функциональном статусе, а монотерапия — для более ослабленных больных.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина при сравнении 46 пациентов, получивших лечение в режиме GemNab и 56 пациентов, пролеченных только гемцитабином после FFX в первой линии не было выявлено достоверной разницы в общей выживаемости между группами (15 мес. против 12 мес., $p = 0,672$) Группы были сбалансированы по стадиям и статусу ECOG. Назначение монотерапии в большинстве случаев было связано с отсутствием напаклитаксела в центре. Токсичность различалась в пользу монотерапии гемцитабином с меньшей частотой нейтропении, тошноты и нейротоксичности [59].

Проспективное многоцентровое когортное исследование с включением 57 пациентов, получавших GnP после прогрессирования на FFX, продемонстрировало медиану ВВП 5,1 мес. и ОВ 8,8 мес. [25]. Частота объективного ответа составила 17,5% при контроле заболевания 58,0%. С начала химиотерапии первой линии медиана ОВ составила 18,0 мес. Токсичность 3–4 степени наблюдалась у 40,0% пациентов, наиболее часто встречались нейтропения и нейропатия. В одном из недавних исследований II фазы 30 пациентов, имевших прогрессирование

на фоне FFX, получили GnP во второй линии, медиана ВБП составила 3,8 мес., а ОВ — 7,6 мес. Соответствующие цифры от начала химиотерапии первой линии составили 9,3 и 14,2 мес. О токсичности 3–4 степени сообщалось у 70,0% пациентов, наиболее частыми проявлениями были нейтропения и нейропатия [26]. В крупном популяционном канадском исследовании сравнивались данные 368 пациентов с прогрессирующим РПЖ, получавших FFX в первой линии в двух провинциях, в одной из которых был ограниченный доступ к наб-паклитакселу [27]; 159 пациентов (43,2%) получили лечение второй линии и в равной степени были распределены между GnP (49,1%) и монотерапией гемцитабином (50,9%). Во вторичном анализе медиана ОВ, отсчитываемая от начала химиотерапии второй линии (ОВ2), была больше для GnP по сравнению с монотерапией (5,8 мес. против 4,6 мес., $p = 0,01$).

В другом канадском исследовании были проанализированы 60 пациентов с прогрессирующим РПЖ, которые получали FFX в качестве терапии первой линии. Из них 30 пациентов (50,0%) лечили GnP, 8 (13,3%) — только гемцитабином, а 22 пациента (37,7%) получали оптимальную поддерживающую терапию. Результаты лечения оказались лучше у пациентов, получавших GnP, по сравнению с гемцитабином — медиана ВБП (3,6 мес. против 2,5 мес., $p = 0,03$) и ОВ2 (5,7 мес. против 3,8 мес., $p = 0,03$) [28]. В других исследованиях сообщалось об аналогичных показателях ВБП и ОВ2 при использовании GnP после прогрессирования на FFX [28–30]. В систематическом обзоре de Jesus et al., включавшем 16 исследований, сообщается о более высоком уровне ответа (14,4% против 8,4%, $P = 0,038$), ВБП (3,6 мес. против 2,5 мес.), $p = 0,030$) и лучшей ОВ2 (5,7 мес. против 3,8 мес., $p = 0,030$) при лечении GnP, в сравнении с монотерапией гемцитабином [31]. Таким образом, GnP является предпочтительной терапией второй линии после FFX для пациентов, сохранивших хороший функциональный статус. Другие могут получить пользу от монотерапии гемцитабином, в то же время пациентам в неудовлетворительном общем состоянии следует предложить наилучшее поддерживающее лечение.

2.2. Вторая линия лечения после GnP или монотерапии гемцитабином

При прогрессировании на фоне лечения комбинацией GnP, в странах, где есть доступ к липосомальному иринотекану, стандартом второй линии является режим NALIRI. Для случаев, когда возможности применения данного варианта лечения ограничены, оптимальный режим химиотерапии второй линии не определен. Логичным в такой ситуации представляется назначение другой, уже изученной в отношении РПЖ, комбинации FFX. По данным опубликованных одноруканных исследований, изучающих эффективность и безопасность FFX во второй линии (табл. 2), медиана ОВ варьирует в пределах от 7,0 до 12,8 мес., медиана ВБП — от 2,9 до 5,8 мес. Токсичность 3–4 степени встречалась

в 41% случаев и более, самым частым нежелательным явлением в этих работах была нейтропения.

Несмотря на то, что данные имеющихся исследований поддерживают использование FFX после неудачи на фоне GnP, не каждый пациент способен перенести столь интенсивное лечение во второй линии. Капецитабин в сочетании с оксалиплатином также может быть приемлемой опцией в таком случае. В некоторых публикациях сообщалось о ВБП около 3 мес. и ОВ около 6 мес. при использовании этого дуплета [38–40]. Медиана ВБП и ОВ при монотерапии капецитабином у 41 пациента после неудачи терапии первой линии составила 1,5 мес. и 4,3 мес. в работе Park et al. [41]. Клинических исследований, в которых бы сравнивалась эффективность оксалиплатина и иринотекана при заданных условиях, не проводилось, однако в мета-анализе Sonbol et al. сообщается, что комбинация фторпиримидинов и иринотекана значительно улучшала как ВБП, так и ОВ2, в то время как дуплет с оксалиплатином незначительно увеличил ВБП, но не ОВ2 [42].

Таким образом, у пациентов, не подходящих для FFX в качестве терапии второй линии, целесообразно использование двойной комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом, в то время как монотерапия капецитабином может быть рассмотрена для более ослабленных больных. Скромная польза от этих схем всегда должна учитывать возможные нежелательные явления и их влияние на качество жизни пациента, а симптоматическое лечение должно рассматриваться как наилучший вариант для больных в тяжелом общем состоянии.

2.3. Третья линия лечения

По мере развития лекарственного лечения РПЖ и появления эффективных комбинаций, таких как FOLFIRINOX и GEM-NAB, становятся нередкими случаи назначения третьей линии терапии. Согласно литературным данным, порядка 25–30% пациентов, получивших две линии химиотерапии, способны получить третью линию лечения [43]. В НИИЦ онкологии им Н.Н. Блохина для пациентов с метастатическим РПЖ эта цифра составляет порядка 10%, медиана ОВ от начала первой линии лечения у этих больных равна 14,5 мес. [95% ДИ: 11,5; 16,8].

Рандомизированных исследований на этот счет до сих пор не проводилось, однако данные литературы свидетельствуют об успешном применении третьей линии химиотерапии у определенной группы пациентов. К примеру, в исследовании NAPOLI-130% из 378 пациентов уже получили как минимум две линии лечения на момент включения в протокол. В настоящий момент это единственное исследование третьей фазы, включающее третью линию химиотерапии. Австралийские ученые опубликовали результаты реиндукции режима GEM-NAB в третьей линии лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ. В ретроспективный анализ были включены 28 пациентов. Медиана ОВ от момента постановки диагноза

составила 39 мес., от момента начала третьей линии терапии — 12 мес. [44].

Как и в случае со второй линией терапии, решение предлагать пациенту очередную линию химиотерапии или наилучшее поддерживающее лечение должно основываться на общем состоянии больного. Также необходимо выявить прогностические факторы у пациентов, получающих три линии лечения.

3. ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

По мере изучения молекулярно-генетических особенностей опухолевого процесса стали появляться возможности назначения персонализированной терапии для злокачественных новообразований различных локализаций. При РПЖ данный подход изучен недостаточно и не имеет широкого применения, однако некоторые успехи в этом направлении уже имеются.

В рандомизированном исследовании 3 фазы POLO была проведена оценка эффективности поддерживающей терапии олапарибом при сравнении с плацебо у пациентов, которые не прогрессировали после 16 недель лечения в режиме FFX и имели мутацию в гене BRCA. Данная работа продемонстрировала увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости у пациентов в группе олапариба (7,4 месяца против 3,8 месяца; ОР: 0,53; 95% ДИ, 0,35–0,82; $p = 0,004$), однако ОВ значимо не различалась и составила 19,0 и 19,1 месяцев соответственно [45,46]. Следует отметить, что исследование столкнулось с рядом замечаний со стороны научного сообщества, связанными с коротким периодом проведения индукционной химиотерапии, а также использованием плацебо в контрольной группе вместо других, наиболее часто применяющихся в клинической практике режимов поддерживающей химиотерапии (FOLFIRI, монотерапия фторпиримидинами). Тем не менее, препарат был одобрен FDA в качестве поддерживающей терапии у пациентов с мутацией BRCA, не имевших прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии первой линии.

Ингибиторы контрольных точек продемонстрировали свою эффективность при РПЖ с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (dMMR) или высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). В исследовании KEYNOTE-158 в когорте из 22 пациентов с прогрессированием РПЖ и MSI-H медиана ВБП при лечении пембролизумабом составила 2,1 месяца, а медиана ОВ — 4 месяца. У пациентов, ответивших на лечение, продолжительность ответа была длительной и составила 13,4 месяца [47]. К сожалению, данный подход не работает при РПЖ без MSI-H, а доля больных с высоким уровнем MSI при этом заболевании колеблется в районе 1% [48,49].

Еще одной редкой, но полезной находкой при РПЖ может стать перестройка NTRK. Частота встречаемости этой генетической аномалии среди всех пациентов с РПЖ, по данным Allen et al., составляет 0,8% [50]. В случае обнаружения у пациента данной мишени эффективным может оказаться назначение энтрактиниба или ларотректениба,

о чем свидетельствуют результаты корзинных исследований с включением единичных случаев РПЖ [51,52].

Мутации в гене K-RAS обнаруживаются в 90% случаев при РПЖ, однако единственной таргетлируемой среди мутаций этого семейства является G12C. В исследовании CodeBreaK100 исследовалась эффективность соторасиба у пациентов с солидными опухолями поздних стадий с мутацией G12C. В исследование было включено 38 пациентов с РПЖ, 79% из которых уже получили как минимум две линии химиотерапии. Частичный ответ был зарегистрирован в 21,1% случаев, 84,2% пациентов достигли контроля над заболеванием. Медиана продолжительности ответа составила 5,7 месяцев [53]. Пациенты без мутации гена K-RAS при РПЖ также представляют интерес для ученых. По последним данным диккий тип гена K-RAS ассоциируется с благоприятным прогнозом и более высокой частотой встречаемости мутаций BRCA, MSI-H (4,7%), BRAF (6,6%), NTRK (1,8%) и других молекулярных находок [54]. Данная группа пациентов также интересна с точки зрения добавления анти-EGFR препаратов к стандартному лечению. В исследовании 2 фазы изучалась эффективность нимотузумаба в первой линии РПЖ в комбинации с гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. Медиана ОВ/ВБП составила 8,6/5,1 мес. в группе с нимотузумабом по сравнению с 6,0/3,4 мес. в группе монотерапии (ОР = 0,69; $p = 0,0341$ /ОР = 0,68; $p = 0,0163$). ОВ была значимо выше у пациентов без мутаций в гене K-RAS (11,6 против 5,6 мес.; $p = 0,03$) [55]. На вопрос, является ли диккий тип гена K-RAS предиктором ответа на анти-EGFR терапию или же это просто благоприятный прогностический фактор, был дан ответ в китайском исследовании 3 фазы. Дизайн исследования был идентичен вышеупомянутому, но включались лишь пациенты с диким типом K-RAS. Медианы ОВ значимо различались в пользу комбинации гемцитабина с нимотузумабом (10,9 мес. против 8,5 мес.; ОР 0,54; 95% ДИ 0,33–0,88; $p = 0,037$), частота нежелательных явлений в группах была одинаковой [56]. Тирозинкиназный ингибитор эрлотиниб так же изучался при РПЖ. В ретроспективном исследовании 136 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЖ, получали химиотерапию первой линии на основе гемцитабина с эрлотинибом или без него, медиана ОВ была значительно выше в подгруппе пациентов с диким типом, получавших лечение эрлотинибом (9,7 против 5,2 мес., $p = 0,002$). Различий в ОВ на основании статуса мутации KRAS в подгруппе пациентов, получавших гемцитабин без эрлотиниба не было (7,0 против 7,0 месяцев; $p = 0,121$) [57]. В другом исследовании пациенты так же были рандомизированы для оценки эффективности эрлотиниба с гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. В группе дуплета контроль заболевания (85% против 33%; $P = 0,001$), ВБП (медиана 5,9 против 2,4 мес., $P = 0,004$) и ОВ (медиана 8,7 против 6,0 мес.; $P = 0,044$) были выше у пациентов с мутациями EGFR, по сравнению с группой больных без мутаций EGFR [58]. Мутация KRAS не была связана с ответом на лечение или выживаемостью в данном исследовании. Дальнейшее изучение других анти-

EGFR препаратов в комбинации с современными режимами химиотерапии может оказаться перспективным для данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи в терапии рака поджелудочной железы (РПЖ) на протяжении многих лет остаются крайне скромными. Единственной эффективной опцией лечения этого заболевания по сей день остается химиотерапия. Стандартами первой линии химиотерапии в настоящий момент являются FOLFIRINOX и GnP. Результаты опубликованных ретроспективных исследований указывают на равную эффективность данных режимов. Единственной зарегистрированной комбинацией во второй линии при прогрессировании на гемцитабин-содержащих схемах является NALIRI, в то же время, данные из реальной клинической практики говорят об успешном применении режимов FOLFOX, FOLFIRI и даже

FFX у таких пациентов. Стандарта лечения при прогрессировании на фоне FFX к настоящему моменту не существует. Опубликованные ретроспективные работы демонстрируют эффективность и удовлетворительную переносимость режима GnP и монотерапии гемцитабином в данном случае. Проведение 3 линии терапии, в частности реинтродукция лечения, ранее показавшего свою эффективность, возможно у пациентов в удовлетворительном общем состоянии. Известно, что не каждый пациент с метастатическим РПЖ выигрывает от назначения второй и последующих линий лечения. В ряде случаев химиотерапия лишь снижает качество жизни, не влияя на показатели выживаемости, что делает актуальным изучение прогностических факторов пациентов, получающих две и более линии химиотерапии. Молекулярно-направленный подход при РПЖ находится на начальном этапе своего развития, однако в настоящий момент целесообразно определение мутаций BRCA, MSI, NTRK, K-RAS у этих больных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яна Е. Чихарева, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yanachikhareva@outlook.com

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Игорь С. Базин, д. м. н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: bazin_onk@mail.ru

Илья А. Покатаев, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Алексей А. Трякин, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@gmail.com

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC PANCREATIC CANCER

Y. E. Chikhareva¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2}, I. S. Bazin¹, I. A. Pokataev³, A. A. Tryakin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Kommunarka Moscow Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

³ City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

Abstract: Pancreatic cancer is an aggressive disease with an extremely unfavorable prognosis. The only effective method of treatment for this cancer is chemotherapy. The introduction of combined chemotherapy regimens and the development of molecular oncology in recent years have changed approaches to the treatment of this tumor. This review presents current

literature data, as well as the data from the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, concerning modern aspects of the treatment for metastatic pancreatic cancer.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, systemic therapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yana E. Chikhareva, Clinical oncologist, Chemotherapy Department No. 2 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: yanachikhareva@outlook.com

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of Chemotherapy Service, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Igor S. Bazin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: bazin_onk@mail.ru

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, DSc, Head of the Medical Oncology Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Chemotherapy Department No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pancreatic Cancer — Cancer Stat Facts [Electronic resource]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (accessed: 21.01.2023).
2. Burris H. A. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 1997. Vol. 15, № 6.
3. Heinemann V. et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. Vol. 24, № 24.
4. Rocha Lima C. M. et al. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22, № 18.
5. Moore M. J. et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 15.
6. Kordes S. et al. Phase II study of capecitabine and the oral mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced pancreatic cancer // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015. Vol. 75, № 6.
7. Conroy T. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 364, № 19.
8. von Hoff D. D. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine // *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 369, № 18.
9. Wang-Gillam A. et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10018.
10. Sohal D. P. S. et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol. American Medical Association*, 2021. Vol. 7, № 3. P. 421–427.
11. Servetto A. et al. Use of FOLFIRINOX or Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Single Institution Observational Study // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 19. P. 4939.
12. Pusceddu S. et al. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 4.
13. Chiorean E. G. et al. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a systematic review // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. SAGE Publications Inc., 2019. Vol. 11.
14. Покатаев И. А. Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы: автореф. дис. док. мед. наук 14.01.12 - 2020. – 25-27 с.

15. Wainberg Z. A. et al. A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluoro-uracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). 2023.
16. Wang Y., Camateros P., Cheung W. Y. A Real-World Comparison of FOLFIRINOX, Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel, and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers // *J Gastrointest Cancer*. Humana Press Inc., 2019. Vol. 50, № 1. P. 62–68.
17. Papneja N. et al. Comparisons of Outcomes of Real-World Patients With Advanced Pancreatic Cancer Treated With FOLFIRINOX Versus Gemcitabine and Nab-Paclitaxel: A Population-Based Cohort Study // *Pancreas*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 48, № 7. P. 920–926.
18. Kordes M. et al. Survival Benefits of Chemotherapy for Patients with Advanced Pancreatic Cancer in A Clinical Real-World Cohort // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 9.
19. Cartwright T. H. et al. Clinical Outcomes with First-Line Chemotherapy in a Large Retrospective Study of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated in a US Community Oncology Setting // *Drugs Real World Outcomes*. Springer International Publishing, 2018. Vol. 5, № 3. P. 149–159.
20. de Dosso S. et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer // *Cancer Treat Rev*. 2021. Vol. 96.
21. Tsang E. S. et al. Outcomes and Characteristics of Patients Receiving Second-line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer // *Am J Clin Oncol*. 2019. Vol. 42, № 2.
22. Bachet J.-B. et al. Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: Feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients // *Gastroenterol Clin Biol*. 2009. Vol. 33, № 10–11.
23. Oettle H. et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, № 23.
24. Gill S. et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34, № 32.
25. Portal A. et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after FOLFIRINOX failure: an AGEO prospective multicentre cohort // *Br J Cancer*. 2015. Vol. 113, № 7.
26. Mita N. et al. Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, № 6.
27. Tsang E. S. et al. Real-world Outcomes Among Patients Treated With Gemcitabine-based Therapy Post-FOLFIRINOX Failure in Advanced Pancreatic Cancer // *Am J Clin Oncol*. 2019. Vol. 42, № 12.
28. Zhang H. et al. Efficacy and Tolerability of Second-line Nab-paclitaxel and Gemcitabine After Failure of First-line FOLFIRINOX for Advanced Pancreas Cancer: A Single-institution Experience // *Clin Colorectal Cancer*. 2018. Vol. 17, № 3.
29. Nguyen K. T. et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel as second-line therapy following FOLFIRINOX in metastatic/advanced pancreatic cancer—retrospective analysis of response // *J Gastrointest Oncol*. 2017. Vol. 8, № 3.
30. el Rassy E. et al. Could the combination of Nab-paclitaxel plus gemcitabine salvage metastatic pancreatic adenocarcinoma after folfirinof failure? A single institutional retrospective analysis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017. Vol. 41, № 2.
31. de Jesus V. H. F. et al. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer // *Ther Adv Med Oncol*. 2020. Vol. 12.
32. Assaf E. et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma // *Oncology*. 2011. Vol. 80, № 5–6.
33. Kobayashi N. et al. Effect of FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy failure // *Medicine*. 2017. Vol. 96, № 19.
34. Kim J. H. et al. Attenuated FOLFIRINOX in the salvage treatment of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study // *Cancer Commun*. 2018. Vol. 38, № 1.
35. Chung M. J. et al. Multicenter phase II trial of modified FOLFIRINOX in gemcitabine-refractory pancreatic cancer // *World J Gastrointest Oncol*. 2018. Vol. 10, № 12.
36. Sawada M. et al. Modified FOLFIRINOX as a second-line therapy following gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in metastatic pancreatic cancer // *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, № 1.
37. Matsumoto T. et al. FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Cancer Patients After Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Failure // *Pancreas*. 2020. Vol. 49, № 4.
38. Bullock A. et al. Capecitabine and oxaliplatin as first and second line treatment for locally advanced and metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma // *J Gastrointest Oncol*. 2017. Vol. 8, № 6.
39. Chung K. H. et al. Efficacy of Capecitabine Plus Oxaliplatin Combination Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer after Failure of First-Line Gemcitabine-Based Therapy // *Gut Liver*. 2017. Vol. 11, № 2.

40. Bayoglu I. V. et al. Second-Line Capecitabine and Oxaliplatin Combination for Gemcitabine-Resistant Advanced Pancreatic Cancer // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. Vol. 15, № 17.
41. Park S. J. et al. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer // *World J Gastrointest Oncol*. 2019. Vol. 11, № 11.
42. Sonbol M. B. et al. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis // *Cancer*. 2017. Vol. 123, № 23.
43. Abbassi R., Algül H. Palliative chemotherapy in pancreatic cancer—treatment sequences // *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 4.
44. Dean A. P. et al. Gemcitabine and nab-paclitaxel retreatment as a third-line therapy following second-line FOLFIRINOX for advanced pancreatic adenocarcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, № 15_suppl.
45. Golan T. et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39, № 3_suppl. P. 378–378.
46. Golan T. et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, № 4.
47. Marabelle A. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38, № 1.
48. Waddell N. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer // *Nature*. 2015. Vol. 518, № 7540.
49. Humphris J. L. et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer // *Gastroenterology*. W. B. Saunders, 2017. Vol. 152, № 1. P. 68-74. e2.
50. Allen M. J. et al. Molecular characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with NTRK fusions and review of the literature // *J Clin Pathol*. 2021. P. jclinpath-2021-207781.
51. Drilon A. et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children // *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 378, № 8. P. 731–739. Doebele R. C. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2020. Vol. 21, № 2. P. 271–282.
53. Strickler J. H. et al. Sotorasib in KRAS p. G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388, № 1. P. 33–43.
54. Philip P. A. et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma // *Clinical Cancer Research*. 2022. Vol. 28, № 12. P. 2704–2714.
55. Schultheis B. et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 10. P. 2429–2435.
56. Qin S. et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in K-RAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40, № 17_suppl. P. LBA4011–LBA4011.
57. da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA. 3. *Cancer* 2010; 116: 5599–5607.
58. Wang JP, Wu C-Y, Yeh Y-C, et al. Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a randomized, open-label, prospective trial. *Oncotarget* 2015; 6: 18162–18173.
59. Chikhareva, Y., et al. P-333 Retrospective analysis of second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, 34, S131.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Сравнение эффективности FFX и GnP в первой линии терапии.

Автор	Дизайн исследования	N	M1	Группы (n)	Медиана ОВ, мес., p-value	мВБП, мес., p-value	Токсичность
Wang et al. [9], 2019	Ретроспективное когортное	225	58%	FFX 92; GnP 87; Gem 46	FFX 14.1; GnP 10.5; Gem 4.2	FFX 8.4; GnP 8.5; Gem 3.7	Большая гематологическая токсичность в группе FFX
Pusceddu et al. [12], 2019	Систематический обзор	3813	NA	FFX 1690; GnP 2123	1.15 longer for FFX. P = 0.03		Нейтропения в FFX, нейтропатия, анемия в GnP
Chiorean et al. [13], 2019	Систематический обзор	6915	NA	FFX > 3556 GnP > 3359	FFX 15.9; GnP 14.4	FFX 11.7; GnP 8.5	Нейтропения в FFX, нейтропатия GnP
Papreja et al. [17], 2019	Ретроспективное когортное	119	77%	FFX 317; GnP 337	FFX 9.0; GnP 9.0	FFX 6.0; GnP 4.0	FFX- тромбоземболия 2–3 ст, GnP- слабость
Kordes et al. [18], 2019	Ретроспективное когортное	595		FFX 31; GnP 66; Gem 185	FFX 9.9; GnP 9.8; Gem 6.6		Не было различий в токсичности
Cartwright et al. [19], 2018	Ретроспективное когортное	486	100%	FFX 159; GnP 255; Gem 72	FFX 11.4; GnP 9.8; Gem 4.4		Не было различий в токсичности
Kim et al. [34], 2018	Ретроспективное когортное	654	100%	FFX 317; GnP 337	FFX 13.8; GnP 12.1; P = 0.96		Меньшая токсичность в группе GnP
Покатаев И. А. [14] 2020	Ретроспективное когортное	184	100%	FFX 99; GnP 85	FFX 15.7; GnP 13.3; P = 0.07	FFX 6,4; GnP 6,4; P=0.33	Высокая частота нейтропении 3–4 степени в группе FFX
Wainberg et al. [15]	Рандомизированное, III фаза	770	100%	NFX 383 GnP 387	NFX 11,1 GnP 9,2 p = 0,04 OP = 0,84 (0,71–0,99)	NFX 7,4 GnP 5,6 p = 0,0001 OP = 0,70 (0,59–0,74)	Более высокая частота диареи и гипокалиемии в группе NFX

FFX: 5-фторурацил, фторурацил (болюсный), иринотекан, оксалиплатин + кальция фолинат;

GnP: гемцитабин, паклитаксел + альбумин, Gem: гемцитабин,

NFX: 5-фторурацил, нанолипосомальный иринотекан, оксалиплатин, кальция фолинат.

Таблица 2. Вторая линия химиотерапии после применения режимов на основе гемцитабина в реальной клинической практике.

Автор	n	M1	1 линия	2 линия	мВБП (мес)	мОВ (мес)	Токсичность
Assaf et al. [32], 2011	27	100%	Gem	FFX	3.0	8.5	Нейтропения 3–4 ст. 56%
Kobayashi et al. [33], 2017	18	100%	Gem	FFX	2.8	9.8	Токсичность 3–4 ст. 83%
Kim et al. [34], 2018	39	82%	Gem	FFX	3.8	8.5	41% нейтропении 3–4 ст.
Chung et al. [35], 2018	48	79%	Gem	FFX	5.8	9.0	65% нейтропении 3–4 ст.
Sawada et al. [36], 2020	104	100%	GnP	mFFX/FFX	5,3/4,3	6,9/12,8	Токсичность не различалась
Matsumoto et al. [37], 2020	23	83%	GnP	FFX	3,9	7,0	55% токсичность 3–4 ст.

FFX: 5-фторурацил, фторурацил (болюсный), иринотекан, оксалиплатин, кальция фолинат.