

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**ПОКАТАЕВ ИЛЬЯ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Тюляндин Сергей Алексеевич**

**МОСКВА – 2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1. Индукционная терапия при неметастатическом раке поджелудочной железы .....	17
1.1.        Обзор литературы .....	17
1.1.1.    Предоперационная терапия при резектабельных и погранично резектабельных карциномах .....	17
1.1.2.    Индукционная терапия при нерезектабельных карциномах.....	23
1.1.3.    Индукционная лучевая терапия .....	25
1.1.4.    Предикторы отдаленного метастазирования.....	30
1.2.        Результаты собственных исследований.....	32
1.2.1.    Сравнение эффективности и токсичности комбинаций FOLFIRINOX и гемцитабина с пав-паклитакселом в предоперационной и индукционной химиотерапии погранично резектабельного и нерезектабельного рака поджелудочной железы .....	32
1.2.2.    Сравнение химиолучевой терапии и химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы .....	42
1.2.3.    Прогностическая и предиктивная роль диссеминированных опухолевых клеток костного мозга при неметастатическом раке поджелудочной железы .....	60
1.2.4.    Предиктивная роль SMAD4 при неметастатическом раке поджелудочной железы .....	69
1.2.5.    Клинические предикторы риска отдаленного метастазирования рака поджелудочной железы .....	78

Глава 2. Химиотерапия первой линии при метастатическом раке поджелудочной железы .....	84
2.1. Обзор литературы .....	84
2.1.1. История лекарственного лечения метастатического рака поджелудочной железы .....	84
2.1.2. Современные режимы лекарственного лечения рака поджелудочной железы .....	90
2.2. Результаты собственных исследований.....	98
2.2.1. Сравнительный анализ эффективности и токсичности химиотерапии первой линии комбинацией FOLFIRINOX, гемцитабина и паклитаксела, а также другой гемцитабин-содержащей химиотерапии.....	98
Глава 3. Оценка эффективности химиотерапии второй линии .....	124
3.1. Обзор литературы .....	124
3.1.1. Общие принципы химиотерапии II линии.....	124
3.1.2. Химиотерапия II линии при прогрессировании после гемцитабин-содержащей химиотерапии .....	126
3.1.3. Химиотерапия второй линии при прогрессировании после химиотерапии FOLFIRINOX .....	131
3.1.4. Новые направления развития терапии рака поджелудочной железы	132
3.2. Результаты собственных исследований.....	134
3.2.1. Целесообразность проведения химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы .....	134
3.2.2. Оценка эффективности химиотерапии II линии: комбинированная терапия или монокимиотерапия .....	140
3.2.3. Сравнение комбинированных режимов во второй линии терапии рака поджелудочной железы .....	148

Глава 4. Частота, структура и клиническое значение мутаций генов гомологичной рекомбинации при раке поджелудочной железы.....	157
4.1. Обзор литературы .....	157
4.1.1. Клиническое значение дефицита гомологичной рекомбинации.....	157
4.1.2. Частота выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации .....	158
4.1.3. Методы выявления мутаций генов гомологичной рекомбинации ..	159
4.2. Результаты собственных исследований.....	161
4.2.1. Эффективность химиотерапии на основе производных платины и прогноз пациентов с раком поджелудочной железы с дефицитом гомологичной рекомбинации: метаанализ и систематический обзор опубликованных клинических исследований .....	161
4.2.2. Мутации в генах гомологичной рекомбинации при раке поджелудочной железы в Российской популяции .....	173
Глава 5. Обсуждение полученных результатов .....	204
5.1. Современные подходы к индукционной лекарственной терапии при неметастатическом раке поджелудочной железы .....	204
5.2. Возможности индукционной лучевой терапии при нерезектабельном раке поджелудочной железы.....	206
5.3. Перспективы прогнозирования отдаленного метастазирования при неметастатическом раке поджелудочной железы .....	210
5.4. Современные подходы к химиотерапии I линии при метастатическом раке поджелудочной железы .....	215
5.5. Эффективность химиотерапии II линии при раке поджелудочной железы .....	220

5.6. Клиническое значение дефицита системы гомологичной рекомбинации при раке поджелудочной железы .....	227
Заключение .....	236
Выводы .....	240
Список сокращений .....	243
Список литературы .....	246

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы и степень её разработанности

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2017 году рак поджелудочной железы составил 3,0%. Абсолютное число новых случаев в 2017 году составило 9120 случаев среди мужского населения и 9654 случая среди женского населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы составили среди мужчин – 9,11, среди женщин – 5,45 на 100 тысяч населения. Заболеваемость злокачественными новообразованиями поджелудочной железы постоянно растет. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,82%, среди женщин – 20,28 % [1].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2017 году рак поджелудочной железы составил 6,2%, что соответствует 5-му месту, после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 65,2 года, женщин – 71,3 года. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2015 году среди мужчин – 9,01, среди женщин – 4,89 на 100 тысяч населения. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 4,58%, среди женщин – 7,4% [1].

Даже при ранних стадиях заболевания лечение является комбинированным и включает помимо хирургического еще и консервативный этап, в первую очередь химиотерапию.

Рак поджелудочной железы в большинстве случаев диагностируется на III-IV стадии. Результаты лечения остаются неудовлетворительными. Летальность остается крайне высокой: 2/3 пациентов погибают в течение 1 года после установки диагноза [1]. Эти данные указывают на необходимость поиска путей улучшения результатов лечения данной патологии. Одним из этих путей является

оптимизация консервативного этапа лечения, в первую очередь лекарственного лечения.

В настоящее время при карциномах с сомнительной резектабельностью необходимо проведение предоперационной терапии, с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции. При нерезектабельных карциномах рекомендовано проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности[32]. Оптимальные режимы индукционной химиотерапии не определены. Традиционно режимы химиотерапии аналогичны тем, которые рекомендованы для лечения метастатического рака – комбинация FOLFIRINOX или гемцитабина с nab-паклитакселом, а также монокимиотерапия гемцитабином. Мнения экспертов сводятся к назначению комбинированных режимов в связи с более высокими шансами регрессии опухоли и возможностью последующего хирургического вмешательства. Однако рандомизированные исследования сравнения различных режимов химиотерапии при неметастатическом раке поджелудочной железы отсутствуют. Имеющиеся данные свидетельствуют о низкой вероятности достижения резектабельности при местнораспространенном опухолевом процессе: по данным крупнейшего исследования LAP07 только 4% пациентов были прооперированы, при этом частота выполнения хирургических вмешательств и продолжительность жизни никак не коррелировали с интенсивностью индукционной терапии[47]. Значение индукционной терапии для повышения вероятности выполнения R0-резекций и увеличения продолжительности жизни при погранично резектабельных карциномах также не определено. Поэтому вопрос оптимизации индукционной химиотерапии при неметастатическом раке поджелудочной железы является актуальным.

Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена. Рандомизированные исследования не смогли однозначно доказать выигрыш в продолжительности жизни при ее добавлении[47]. Однако небольшие исследования свидетельствуют, что добавление современных методов лучевой терапии к консервативному лечению

после нескольких месяцев химиотерапии, возможно, способно увеличить вероятность достижения резектабельности. При этом частота радикальных резекций после индукционной терапии имеет значительные различия в разных исследованиях[166]. Кроме того, высокая частота отдаленного метастазирования рака поджелудочной железы на момент установки диагноза или в ранние сроки после радикальных хирургических вмешательств указывают на изначально системный характер данного заболевания и ставят под сомнение целесообразность локальных методов лечения у большинства пациентов.

Тем не менее, около 20-30% пациентов умирают от местного прогрессирования заболевания, не имея отдаленных метастазов [47; 55]. К сожалению, до сих пор не валидировано ни одного клинического или лабораторного фактора, указывающего на риск и сроки отдаленного метастазирования при изначально неметастатическом раке поджелудочной железы. Между тем, создание шкалы оценки риска метастазирования способно положить начало индивидуализации в назначении локальных методов лечения, в частности, лучевой терапии.

Алгоритмы лечения метастатического рака поджелудочной железы также содержат нерешенные вопросы. Внедрение комбинированных режимов химиотерапии (режима FOLFIRINOX и комбинации гемцитабина с паб-паклитакселом) позволило улучшить прогноз пациентов, имеющих исходно удовлетворительное состояние без клинически значимых осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний. Однако вопрос, какой из двух режимов комбинированной химиотерапии является оптимальным, остается открытым из-за отсутствия клинических исследований по их прямому сравнению. Высокая токсичность, полученная при применении режима FOLFIRINOX в исследовании PRODIGE4/ACCORD11[22], и подтвержденная при внедрении этого режима в клиническую практику по всему миру[69], требует проведения отдельного анализа эффективности и токсичности в Российской популяции. Результаты подобного анализа до сих пор никем не опубликованы. Между тем, потребность в редукции доз режима FOLFIRINOX с целью снижения токсичности

может снизить эффективность лечения, что требует сопоставления эффективности лечения режима FOLFIRINOX в редуцированных дозах и эффективности других режимов химиотерапии. Проведение данных анализов поможет оптимизировать алгоритм назначения лекарственного лечения пациентам метастатическим раком поджелудочной железы в России.

Стандартов второй линии химиотерапии рака поджелудочной железы не существует. Эффективность химиотерапии второй линии является низкой. Однако ограниченные данные свидетельствуют о том, что ее назначение способно продлить жизнь отдельным пациентам[80]. Отсутствие необходимых клинических исследований и валидированных прогностических моделей не позволяет очертить круг пациентов, кому необходима химиотерапия второй линии, и не позволяет определить оптимальные режимы этой химиотерапии. Нет ясности даже в том, следует ли отдать предпочтение комбинированным режимам или монокимиотерапии. В настоящее время возможными для применения являются различные схемы химиотерапии на основе фторпиримидинов, препаратов платины, гемцитабина и иринотекана[32]. Доказательств превосходства какого-либо режима не существует. Исследования, посвященные этим вопросам, и разработка алгоритма назначения химиотерапии второй линии остро необходимы.

Выбор наилучшего режима терапии при многих солидных опухолях определяется биомаркерами. При раке поджелудочной железы в рутинной клинической практике не используется ни одного биомаркера. Индивидуализация системной терапии возможна и при раке поджелудочной железы, поскольку появились первые сведения, что при наличии мутации *BRCA* опухоли могут быть чувствительны к терапии производными платины[119]. Однако насколько распространены эти мутации у пациентов в России, насколько препараты платины эффективны у данной категории пациентов, могут ли препараты платины быть эффективны при других мутациях?

Ответы на поставленные выше вопросы позволят оптимизировать консервативное лечение пациентов с раком поджелудочной железы. Это улучшит

прогноз пациентов в целом и, возможно, уменьшит число пациентов, которым напрасно проводятся некоторые неэффективные методы противоопухолевого лечения.

### **Цель исследования**

Увеличение продолжительности жизни пациентов с раком поджелудочной железы за счет совершенствования алгоритма консервативного лечения.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить эффективность и токсичность индукционной терапии по схеме FOLFIRINOX с гемцитабин-содержащей химиотерапией для погранично резектабельного и нерезектабельного рака поджелудочной железы.
2. Определить клиничко-лабораторные предикторы риска отдаленного метастазирования неметастатического рака поджелудочной железы.
3. Определить вероятность достижения резектабельности при местнораспространенном раке поджелудочной железы при проведении индукционной терапии.
4. Оценить сроки и характер прогрессирования неметастатического рака поджелудочной железы после комбинированного или комплексного лечения.
5. Определить независимые факторы прогноза пациентов метастатическим раком поджелудочной железы.
6. Провести сравнительный анализ эффективности и токсичности различных режимов химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы с учетом независимых факторов прогноза.
7. Определить частоту, структуру мутаций *BRCA* и других генов гомологичной рекомбинации при раке поджелудочной железы.
8. Определить прогностическое и предиктивное значение мутаций в генах гомологичной рекомбинации.
9. В когорте пациентов, сопоставимых по основным факторам прогноза, сравнить продолжительность жизни при назначении различных режимов

химиотерапии второй линии и при назначении только симптоматического лечения.

### **Научная новизна**

Полученные в работе данные указывают, что современные режимы химиотерапии могут повысить резектабельность исходно нерезектабельных карцином поджелудочной железы. Резектабельность опухолевого процесса может быть достигнута у значительной доли пациентов. Токсичность интенсивных режимов химиотерапии является приемлемой и управляемой. Исследования различных режимов индукционной химиотерапии и индукционной лучевой терапии позволяют создать алгоритм лечения пациентов с погранично резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной железы.

На большом клиническом материале изучены различные режимы химиотерапии метастатического рака. Проведенный сравнительный анализ эффективности и токсичности режимов химиотерапии позволил выделить наилучшие комбинированные режимы химиотерапии, а также оптимальный режим у ослабленных пациентов, которые не могут перенести интенсивные режимы химиотерапии.

Изучена эффективность терапии второй линии, которая не была стандартизована. Проведенные исследования позволили доказать пользу проведения химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы и подчеркнуть важность использования комбинированных режимов.

Впервые в России проведено крупное исследование дефицита гомологичной рекомбинации ДНК при раке поджелудочной железы. Детально проанализирован материал, объем которого позволяет заключить, что это одно из крупнейших в Мире исследований, посвященных данной проблеме при раке поджелудочной железы. Это исследование впервые предоставило объективные данные по частоте и структуре мутаций в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов Российской Федерации. Полученные данные позволили сделать практические выводы о клинической пользе определения мутаций в генах *BRCA* и *PALB2* у всех пациентов с раком поджелудочной железы.

## Теоретическая и практическая значимость

Проведенное исследование позволяет рекомендовать к практическому применению современный алгоритм предоперационной и индукционной химиотерапии при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы. Должны использоваться наиболее эффективные режимы химиотерапии: гемцитабин с nab-паклитакселом или FOLFIRINOX. Современные комбинированные режимы химиотерапии увеличивают шанс на радикальную резекцию и минимизируют риски прогрессирования болезни. При этом добавление лучевой терапии к индукционному лечению пациентов с нерезектабельным процессом привело к конверсии в резектабельный статус только в 8,6% случаев, что не отразилось на отдаленных результатах лечения.

Режимы FOLFIRINOX и гемцитабин+nab-паклитаксел являются наиболее эффективными при метастатическом раке поджелудочной железы. При отсутствии прямого сравнения двух режимов полученные в настоящей работе данные указывают на их равную эффективность. С учетом профиля токсичности оба режима следует рекомендовать при удовлетворительном состоянии пациента.

При этом другие комбинированные режимы химиотерапии на основе гемцитабина продемонстрировали существенно меньшую эффективность. Поскольку эффективность других гемцитабин-содержащих комбинаций была не выше, чем монокимиотерапия гемцитабином. Эти режимы не должны применяться в клинической практике. При состоянии пациента средней тяжести следует использовать монокимиотерапию гемцитабином.

Анализ 581 пациентов с раком поджелудочной железы на носительство мутаций в генах гомологичной рекомбинации позволил впервые установить, что частота мутаций этих генов составляет 8,6%. Из них мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* выявлены в 5,5% случаев. Выявлено, что именно мутации данных трех генов определяют повышенную чувствительность опухолевых клеток к производным платины. Полученные данные указывают на необходимость внедрения теста на данные мутации у всех пациентов с раком поджелудочной железы. Наличие мутации в одном из этих генов указывает на

приоритетное назначение пациентам платиносодержащих режимов химиотерапии. Изученные в работе тесты на наиболее частые мутации в генах гомологичной рекомбинации не позволяют выявлять подавляющее большинство пациентов с мутациями. Эти тесты должны быть адаптированы перед использованием в клинической практике при раке поджелудочной железы.

Мутации в других генах гомологичной рекомбинации не обладают предикторной и прогностической значимостью. Их рутинное определение не целесообразно.

Проведенное исследование доказало целесообразность применения химиотерапии второй линии и обосновало целесообразность использования комбинированных режимов лечения во второй линии. В отсутствие преимуществ в эффективности какого-либо комбинированного режима свидетельствует в пользу выбора режима терапии на основе данных по предыдущему лечению и ожидаемой токсичности.

Полученные в работе результаты могут быть полезны врачам-онкологам в принятии тактики лечения пациентов с раком поджелудочной железы.

### **Методы и методология исследования**

Исследования основаны на базе данных пациентов с раком поджелудочной железы отделения клинической фармакологии и химиотерапии, которая содержит данные о 970 пациентах, получивших лечение с 2001 по 2019 гг.

В соответствии с задачами исследования отбирались пациенты без отдаленных метастазов для анализа эффективности индукционной терапии, а также пациенты с отдаленными метастазами для анализа эффективности химиотерапии первой и второй линий.

Исследование эффективности индукционной лучевой терапии было проспективным исследованием, протокол которого рассматривался и был утвержден на ученом совете НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол ученого совета от 01.02.2016 г). Получено одобрение локального этического комитета на проведение данного исследования. Оно зарегистрировано на портале [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Исследование SMAD4 при резецированном раке поджелудочной железы проведено совместно с отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с использованием архивного опухолевого материала и базы данных отделения. После отбора исследование включило данные по 91 пациенту.

Исследование диссеминированных опухолевых клеток проводилось проспективно с участием лаборатории гематологии и гемопоэза и включило 17 пациентов.

Исследование мутаций генов гомологичной рекомбинации включило проспективно и ретроспективно собранные данные и биоматериал 581 пациентов с раком поджелудочной железы. Данное исследование выполнено совместно с лабораторией биочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук в рамках экспериментального государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации при координации ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

Комбинации FOLFIRINOX и гемцитабин + nab-паклитаксел являются наиболее эффективными режимами химиотерапии первой линии при метастатическом раке поджелудочной железы.

Оба режима равноэффективны как при индукционной химиотерапии, так и при терапии метастатического процесса. Токсичность режимов различается с большей частотой гастроинтестинальной токсичности при использовании FOLFIRINOX и большей нейротоксичности при использовании комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела. Профиль токсичности обоих режимов является управляемым и позволяет рекомендовать их для практического применения всем пациентам в удовлетворительном состоянии, без серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний.

Добавление индукционной лучевой терапии к лечению пациентов с нерезектабельным опухолевым процессом после завершения химиотерапии

позволяет достичь конверсии в резектабельное состояние опухоли у небольшой доли пациентов и не улучшает отдаленные результаты лечения.

Изученные клинические и лабораторные факторы не позволяют предсказать характер прогрессирования пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на селекцию тех пациентов, опухоли которых прогрессируют по местно-деструктивному пути без отдаленных метастазов.

Подавляющее большинство пациентов при отсутствии макрометастазов имеют диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге, что означает высокий метастатический потенциал карцином поджелудочной железы.

Химиотерапия второй линии статистически значимо увеличивает продолжительность жизни по сравнению с только симптоматическим лечением. При этом комбинированные режимы химиотерапии обладают преимуществом перед монокимиотерапией в продолжительности жизни, даже при поправке на другие факторы прогноза.

ПЦР-тестирование на выявление наиболее частых мутаций с использованием существующих тест-систем не эффективно для определения статуса генов *BRCA* и *PALB2* при раке поджелудочной железы. Секвенирование генов гомологичной рекомбинации позволяет выявить патогенные мутации в генах гомологичной рекомбинации у 8,6 % пациентов. При этом значение для практической медицины в настоящий момент времени имеют только мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, которые встречаются в 5,5% случаев. Мутации в других генах системы гомологичной рекомбинации не влияют ни на прогноз, ни на чувствительность карцином поджелудочной железы к химиотерапии.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Большой объем клинического материала, использование современных методов оценки эффективности лечения, а также использование современных методов статистического анализа данных позволяют считать полученные результаты достоверными.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 16 в

рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом.

Алгоритмы лекарственного лечения и лучевой терапии апробированы на базе отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

# ГЛАВА 1. ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## 1.1. Обзор литературы

### 1.1.1. Предоперационная терапия при резектабельных и погранично резектабельных карциномах

Несколько лет назад разработаны критерии резектабельности рака поджелудочной железы, которые основаны на степени вовлечения в опухоль крупных сосудов. Некоторое неудобство связано с тем, что критерии не унифицированы, и существует несколько версий таких критериев. Однако они более удобны и постепенно вытеснили классификацию TNM при обсуждении тактики лечения пациентов, по крайней мере, при отсутствии отдаленных метастазов (таблица 1).

**Таблица 1** - Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии клиники M.D. Anderson)[6; 98]

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более $180^\circ$
Чревный ствол/печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола

Верхняя брыжеечная вена/воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции
---------------------------------------	-----------	---	---

К сожалению, значительная часть пациентов с погранично резектабельными карциномами оперируются в объеме R1/R2-резекций. По данным крупного японского исследования из 375 пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы 137 пациентов расценены как резектабельные на дооперационном этапе. В 77% случаев им удалось выполнить R0-резекцию. В отличие от этого 142 пациентам с опухолями пограничной резектабельности согласно классификации NCCN частота выполнения R0-резекций была существенно ниже: при вовлечении воротной вены - 70%, при вовлечении общей печеночной артерии – 48%, а при вовлечении верхней брыжеечной артерии- 37% [104].

Результаты проведенных нерандомизированных исследований указывают, что произошедшее смещение концепции лечения неметастатического рака поджелудочной железы в сторону предоперационной терапии привело к заметному увеличению продолжительности жизни пациентов по сравнению с историческим контролем. В 2011 году опубликованы результаты метаанализа, который включил 2184 пациентов с резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной железы. Метаанализ продемонстрировал существенное уменьшение риска положительных краев резекции при проведении предоперационной химиолучевой терапии (отношение рисков (OR) 0,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29-0,65)[64]. Увеличение вероятности выполнения R0-резекций отразилось и на отдаленных результатах лечения. Продemonстрировано увеличение продолжительности жизни по сравнению с группой пациентов, не получавших химиолучевую терапию (OR=0,56, 95% ДИ

0,39-0,80). При этом продолжительность жизни при погранично резектабельных и нерезектабельных опухолях сравнилась с продолжительностью жизни при исходно резектабельных опухолях.

Рандомизированные исследования, посвященные оценке пользы предоперационной химиотерапии у таких пациентов, впервые опубликованы в 2018 году. Исследование PREOPANC, представленное на конгрессе ASCO, было посвящено оптимальной тактике лечения пациентов с резектабельными и погранично резектабельными карциномами поджелудочной железы. В исследование включено 248 пациентов, которые были рандомизированы в группу хирургического лечения с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином и группу индукционной химиотерапии гемцитабином с последующей химиолучевой терапией и операцией на последнем этапе. Почти половина пациентов имели погранично резектабельные опухоли на момент начала лечения[97].

Предоперационная терапия привела к увеличению частоты R0-резекций в 2 раза (с 31% в группе операции на первом этапе до 63% в группе предоперационной терапии,  $p < 0,01$ ). Безрецидивная выживаемость была статистически значимо больше в группе предоперационной терапии. Также имелась тенденция к увеличению продолжительности жизни (таблица 2).

**Таблица 2 - Результаты исследования PREOPANC [97]**

Параметр	Операция + ХТ (n=127)	Предоперационная ХЛТ + операция (n=119)	Значение p
Частота резекций	91/127 (72%)	72/119 (60%)	0,065
Частота R0-резекций	28/91 (31%)	45/72 (63%)	<0,001
Частота серьезных нежелательных явлений	49 (39%)	55 (46%)	0,28
Медиана времени без рецидива	7,9 месяца	9,9 месяца	0,023
Медиана продолжительности жизни (предварительные данные)	13,7 месяца	17,1 месяца	0,074

Время до появления отдаленных метастазов	10,6 месяца	18,4 месяца	0,013
Время до локорегинарного рецидива	11,8 месяца	Не достигнута	0,002

Данные, полученные в голландском исследовании PREOPANC, подтверждаются данными другого исследования II фазы, выполненного в Южной Корее. Авторы выполнили рандомизацию пациентов с погранично резектабельным процессом 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/м<sup>2</sup> еженедельно с последующей операцией и 4 курсами адъювантной химиотерапии гемцитабином, или группу, где лечение начиналось с операции с последующей адъювантной химиолучевой терапией и химиотерапией [57]. Исследование включило 50 пациентов. Проведение предоперационной терапии несколько уменьшило общее число резекций, однако существенно и статистически значимо увеличило частоту выполнения R0-резекций с 33% до 82% (таблица 3). Это привело к увеличению медианы продолжительности жизни с 12 до 21 месяца.

**Таблица 3** - Результаты Южнокорейского рандомизированного исследования II фазы [57]

Параметр	Неoadъювантная ХЛТ (n=27)	Адъювантная ХЛТ (n=23)	Значение p
Двухлетняя выживаемость	40%	26%	0,0028
Медиана ПЖ	21 месяц	12 месяцев	
Частота резекций	17/27 (63%)	18/23 (78%)	0,39
Частота R0-резекций	14/17 (82%)	6/18 (33%)	0,010

Данная тенденция постепенно распространяется на исходно резектабельный рак поджелудочной железы. Небольшое итальянское рандомизированное

исследование II фазы RACT-15 включило 88 пациентов с I-II стадиями заболевания и обязательным условием отсутствия инвазии верхних брыжеечных артерии и вены, воротной вены, чревного ствола и общей печеночной артерии [133]. Пациенты были рандомизированы в контрольную группу (операция с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином), группу операции с последующей адъювантной терапией режимом PEXG (цисплатин 30 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 30 мг/м<sup>2</sup>, гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 15 каждые 4 недели и капецитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-28) или группу периоперационной терапии с проведением 3 курсов PEXG до операции и 3 курсов PEXG после операции. Наилучшие результаты получены в группе с периоперационной химиотерапией: авторы отметили отказ от необходимости резекции крупных вен, отсутствие послеоперационной летальности и меньшую частоту серьезных послеоперационных осложнений (таблица 4). Отдаленные результаты также были лучше в группе периоперационной химиотерапии. На основании этих данных запланировано исследование III фазы.

**Таблица 4 - Результаты исследования RACT-15 [133]**

Параметр	Операция + гемцитабин (n=26)	Операция + PEXG (n=30)	PEXG-операция – PEXG (n=32)
Частота резекций	22 (85%)	27 (90%)	27 (84%)
Резекции вены	2/22 (9%)	2/27 (7%)	0
Послеоперационная летальность	1 (5%)	1 (4%)	0
Существенные осложнения (Clavien-Dindo III–IV)	4 (23%)	5 (19%)	3 (11%)
Медиана времени без прогрессирования	4,7 месяца	12,4 месяца	16,9 месяца
Медиана продолжительности жизни	20,4 месяца	26,4 месяца	38,2 месяца
Лечебный патоморфоз [50]			
Выраженный	--	--	9 (36%)
Умеренный			8 (32%)
Слабый			8 (32%)

В 2019 году представлены результаты Японского рандомизированного исследования II/III фазы Prep-02/Jsap-05, которое также включало только пациентов, имевших резектабельные случаи рака поджелудочной железы [74]. Это исследование включило 180 пациентов в группу предоперационной химиотерапии гемцитабином в сочетании с S1 и 180 пациентов в группу начала лечения с хирургического лечения (контрольную группу). Все пациенты после операции получали адъювантную химиотерапию препаратом S1. Предоперационная терапия позволила выполнить хирургическое лечение в 140 случаях, тогда как в контрольной группе только 129 пациентов были прооперированы. Общая выживаемость была статистически значимо больше в группе предоперационной химиотерапии: медианы продолжительности жизни составили 36,7 месяца и 26,7 месяца в группе предоперационной терапии и операции соответственно ( $p=0,02$ ).

При исходно резектабельном раке проведение предоперационной химиотерапии имеет и некоторые риски. Необходимость морфологической верификации диагноза, желчной декомпрессии при механической желтухе приводят к задержке начала лечения. Риск прогрессирования первичной опухоли во время предоперационной химиотерапии может сделать радикальную операцию невозможной. Рандомизированные исследования, посвященные оценке пользы и рисков предоперационной химиотерапии, продолжаются. Это позволит взвесить потенциальную пользу и риски ее проведения в ближайшем будущем.

Таким образом, проведенные исследования подчеркнули, что предпочтительным методом лечения погранично резектабельного рака поджелудочной железы является проведение предоперационной терапии, в первую очередь химиотерапии. Вероятно, в скором времени предоперационная терапия станет оптимальным методом лечения и исходно резектабельного процесса, однако окончательный ответ на этот вопрос должны дать новые рандомизированные исследования III фазы.

Новые исследования также должны прояснить, какова роль предоперационной лучевой терапии в отношении отдаленных результатов лечения. Ранее опубликованные рандомизированные исследования не смогли

доказать выигрыша в продолжительности жизни при добавлении лучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы[18; 34; 62; 67]. Либо лучевая терапия наконец найдет свое место в лечении неметастатического рака поджелудочной железы, либо, как при раке желудка, стандартом лечения пациентов с резектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы станет пред- или периоперационная комбинированная химиотерапия.

### **1.1.2. Индукционная терапия при нерезектабельных карциномах**

Правильным обозначением консервативного лечения при нерезектабельных опухолях поджелудочной железы является «индукционная терапия». Сравнительно невысокая эффективность консервативного лечения рака поджелудочной железы не позволяет в большинстве случаев добиться достаточного уменьшения размеров опухоли, чтобы позволить выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Хотя отдельные ретроспективные анализы сообщают о вероятности выполнения R0-резекции более чем 25% пациентам с нерезектабельными карциномами после индукционной терапии[63; 64], все же в самом крупном исследовании LAP07 только 4% пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы были прооперированы[47].

Единого протокола предоперационной и индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остается химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака[32; 142]. При выборе режима химиотерапии следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний. Наибольшая вероятность достижения резектабельности предполагается при применении комбинированных режимов химиотерапии – режима FOLFIRINOX (комбинация оксалиплатина, иринотекана, фолината кальция и 5-фторурацила) или комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела. По данным исследований, выполненных при метастатическом раке, частота объективных эффектов, оцененных врачом-исследователем, при терапии

комбинациями FOLFIRINOX и гемцитабином / nab-паклитакселом составила 31% и 29% соответственно[22; 145].

Если опухоль в результате химиотерапии стала резектабельной, клинические рекомендации указывают на целесообразность выполнения хирургического этапа лечения в максимально короткие сроки[5; 32; 139; 141]. В случае сохранения нерезектабельного состояния при достижении максимального эффекта индукционной химиотерапии тактика лечения остается дискутабельной. Обсуждаются варианты добавления к лечению лучевой терапии, продолжения поддерживающей химиотерапии, динамического наблюдения или даже выполнения лапаротомии с целью оценки возможности выполнения резекции.

Интересный подход представлен группой исследователей из Германии. Они попытались увеличить шанс на выполнение радикальной операции путем использования сразу двух режимов индукционной химиотерапии. В представленном на ESMO в 2019 исследовании NEOLAP 168 пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы получали 2 курса индукционной химиотерапии гемцитабином и nab-паклитакселом. Далее они были рандомизированы в одну из двух групп – группу, продолжавшую ту же химиотерапию, и группу, переключавшуюся на терапию по схеме FOLFIRINOX. Главная цель исследования – добиться конверсии в резектабельный статус опухоли. Все пациенты, не имевшие прогрессирования заболевания после 16 недель терапии, подвергались лапаротомии и, при возможности, резекции железы с опухолью. В группе, продолжившей терапию гемцитабином и nab-паклитакселом, операции выполнены в 30,6% случаев. В группе, получившей альтернирующее лечение двумя режимами химиотерапии, частота резекций составила 45,0%. Поскольку различия не достигли статистической значимости и не было даже тенденции к увеличению общей выживаемости при сравнении экспериментального подхода и традиционного, результаты лечения расценены как негативные[63].

### 1.1.3. Индукционная лучевая терапия

Добавление лучевой терапии к химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы остается дискуссионным. Рандомизированные исследования прошлых лет, которые сравнили эффективность химиолучевой терапии с эффективностью только химиотерапии, не смогли доказать пользу от добавления лучевой терапии с точки зрения отдаленных результатов лечения [18; 34; 47; 54; 62; 67].

Эти исследования проводились в разные годы (80-е годы 20 века и в 21 веке) и использовали как различные методики лучевой терапии, так и различные режимы химиотерапии (таблица 5). Результаты получились противоречивыми: одно исследование показало некоторое преимущество химиотерапии, два исследования показали преимущество химиолучевой терапии, два исследования показали отсутствие статистически значимых различий в продолжительности жизни.

**Таблица 5** - Результаты исследований по сравнению химиотерапии и химиолучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы

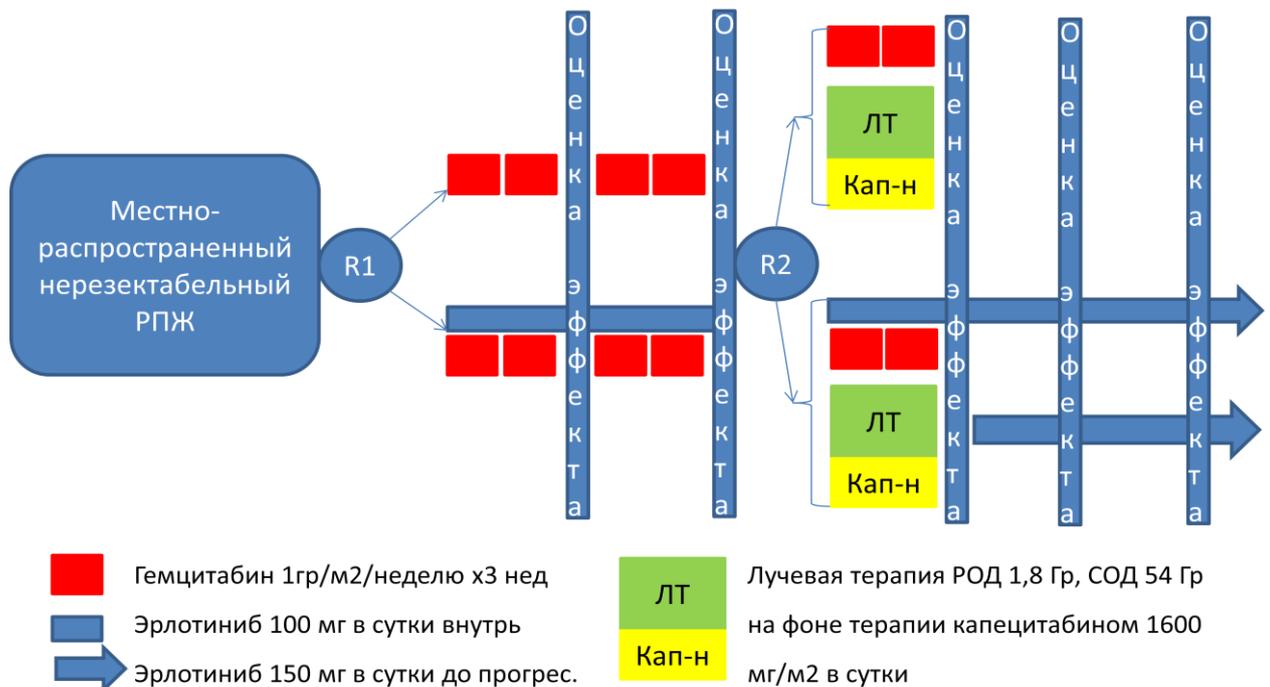
Исследование	Режимы лечения	Число пациентов	Медиана продолжительности жизни, месяцы	Значение p
ECOG (1985) [62]	Лучевая терапия (ЛТ) 40 Гр+5-фторурацил 5-фторурацил	37	8,3	Н.З.
		34	8,2	
GITSG (1988) [34]	ЛТ 54 Гр+5-фторурацил CMF	22	9,7	<0,05
		21	7,4	
FFCD (2006) [18]	ЛТ 60 Гр + цисплатин + гемцитабин Гемцитабин	59	8,6	0,03
		60	13	
ECOG (2011) [67]	ЛТ 50,4 Гр + гемцитабин Гемцитабин	34	11,1	0,017
		37	9,2	

LAP07 (2016)[47]	Гемцитабин±эрлоти-ниб → ЛТ СОД 54 Гр + капецитабин	133	15,2	0,829
	Гемцитабин±эрлоти-ниб	136	16,5	

Гетерогенность результатов исследований свидетельствует о том, что лучевая терапия может быть эффективна у определенной, по-видимому, небольшой группы пациентов. Были предприняты попытки определить эту группу пациентов. Исследовательская группа GERCOR ретроспективно проанализировала результаты четырех своих исследований II-III фазы по лечению пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы. В этих исследованиях изучались различные режимы химиотерапии. Условием протоколов всех исследований было обсуждение добавления лучевой терапии к лечению пациентов, если после трех месяцев химиотерапии опухоль оставалась стабильной и не имела признаков прогрессирования. Применение лучевой терапии оставлялось на усмотрение врача-исследователя[54].

Из 181 пациента 29% имели прогрессирование опухолевого процесса в течение первых трех месяцев от начала химиотерапии. Из оставшихся 128 пациентов 72 получали в дальнейшем химиолучевую терапию, а 56 пациентов продолжили химиотерапию. Анализ результатов лечения этих 128 пациентов показал, что добавление лучевой терапии улучшает прогноз: и время без прогрессирования, и продолжительность жизни увеличились при добавлении лучевой терапии[54]. Авторы сделали предположение, что если начинать лечение с химиотерапии, то около трети случаев не ответят на химиотерапию, обнажив скрытые метастазы, а также агрессивное и резистентное течение опухоли. Такие пациенты погибают в ближайшие недели или месяцы, и добавление лучевой терапии их прогноз не изменит. Пациенты без прогрессирования в течение трех месяцев могут получить пользу от добавления лучевой терапии.

На основании данной гипотезы было инициировано исследование GERCOR LAP07. Исследование оказалось крупнейшим исследованием при местнораспространенном раке поджелудочной железы за всю историю изучения этого процесса и включило суммарно 442 пациента. Дизайн исследования предполагал две последовательные рандомизации (рисунок 1). Вначале пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: группу монотерапии гемцитабином или группу комбинации гемцитабина и эрлотиниба. Те пациенты, которые не имели прогрессирования опухолевого процесса после 4 циклов терапии, были рандомизированы повторно в группу, продолжающую химиотерапию, или группу, начинающую химиолучевую терапию с облучением первичной опухоли на фоне приема капецитабина[47].



**Рисунок 1** - Дизайн исследования GERCOR LAP07 [47]

В результате 40% пациентов имели прогрессирование на этапе химиотерапии до второй рандомизации. Остальные пациенты были повторно рандомизированы: 136 пациентов рандомизированы в группу химиолучевой терапии, и 133 пациента – в группу химиотерапии гемцитабином или комбинацией гемцитабина и эрлотиниба в зависимости от результата первой рандомизации. Сравнительный анализ химиотерапии и химиолучевой терапии продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в отдаленных

результатах. Время без прогрессирования было немного больше при применении облучения, но различия не достигли статистической значимости (медианы составили 8,4 и 9,9 месяца для группы химиотерапии и химиолучевой терапии соответственно,  $p=0,06$ ). Медианы продолжительности жизни были приблизительно одинаковыми в обеих группах и составили 16,5 и 15,2 месяца для группы химиотерапии и химиолучевой терапии соответственно ( $p=0,83$ ).

Только 4% пациентов в данном исследовании были прооперированы. Причем разницы между группой химиотерапии и группой химиолучевой терапии по частоте операций не оказалось. Это указывает на нецелесообразность использования традиционных методов лучевой терапии с целью достижения резектабельности.

Возможно, современные методики лучевой терапии, например, стереотаксическая лучевая терапия, могут иметь преимущества по сравнению с конформной лучевой терапией, которая использовалась в исследовании LAP 07. Однако данные по эффективности стереотаксической лучевой терапии ограничены небольшими ретроспективными анализами. Систематический обзор ретроспективных данных объединил 14 исследований по индукционной терапии местнораспространенного рака поджелудочной железы, выполненных в период с 2012 по 2015 гг [166]. Все 365 пациентов на первом этапе получали химиотерапию по схеме FOLFIRINOX. В последующем 57% пациентов получали дополнительно стереотаксическую лучевую терапию. Частота хирургических вмешательств оказалась достаточно высокой – 28%, из них в 77% выполнена R0-резекция. В 7% документирован полный патоморфологический эффект. Медиана продолжительности жизни в группе пациентов, которых удалось прооперировать, составила 25 месяцев. Для сравнения, средняя продолжительность жизни при исходно резектабельном раке поджелудочной железы является примерно такой же [127]. В группе пациентов, не получавших лучевую терапию, частота операций была более чем в 2 раза ниже – 12%, и медиана продолжительности жизни составила всего 15,7 месяцев [166]. Эти данные свидетельствуют в пользу добавления современных методов лучевой терапии к лечению данной группы

пациентов, если целью является достижение резектабельности. Однако окончательные выводы могут быть сделаны только в случае проведения соответствующего рандомизированного исследования.

Преимуществом стереотаксической лучевой терапии является короткий срок ее проведения, как правило, не превышающий 5 дней. Это позволяет при необходимости быстро продолжить системную химиотерапию и сохранить оптимальную дозовую интенсивность.

Однако полное отсутствие пользы в отдаленных результатах лечения, полученное в исследовании LAP 07, нельзя объяснить только невысокой непосредственной эффективностью конформной лучевой терапии. Авторы этого исследования изучили, за счет чего регистрировалось прогрессирование опухолевого процесса после химиотерапии и после химиолучевой терапии. При анализе всех 442 пациентов, принимавших участие в исследовании, 54% имели прогрессирование опухолевого процесса в виде появления отдаленных метастазов, 34% пациентов имели прогрессирование первичной опухоли без отдаленных метастазов, данные по остальным 12% пациентам отсутствуют.

При анализе пациентов, прошедших вторую рандомизацию, тенденция оставалась неизменной: 52% пациентов имели прогрессирование в виде появления отдаленных метастазов. Применение лучевой терапии снижало риск локального рецидива заболевания с 46% до 32%, однако прогноз большинства пациентов определялся развитием метастатического процесса[47].

Опыт Memorial Sloan-Kettering Center поддерживает данные исследования LAP 07. Из 127 пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы по поводу рака, изолированный местный рецидив выявлен лишь в 12% случаев. В остальных случаях прогрессирование процесса заключалось в появлении отдаленных метастазов[174].

Таким образом, нет доказательств того, что добавление лучевой терапии к химиотерапии у пациентов местнораспространенным раком поджелудочной железы улучшает прогноз заболевания. Тактика, направленная на начало лечения с химиотерапии и отсев пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом после

первых 3-4 месяцев терапии, не оправдала ожиданий. Однако лучевая терапия обеспечивает локальный контроль, и все же существует группа пациентов, смерть которых наступает от прогрессирования местного опухолевого процесса без данных о наличии отдаленных метастазов.

#### **1.1.4. Предикторы отдаленного метастазирования**

На вопрос, как выявить группу пациентов, опухоли которых не склонны к раннему метастазированию, до начала лечения, ответа нет до сих пор. Определенную роль могут сыграть углубленные методы инструментальной диагностики, например, ПЭТ/КТ. В 2013 году были представлены результаты исследования по оценке значения ПЭТ/КТ при раке поджелудочной железы, который на основании стандартных методов исследований расценен как резектабельный или сомнительно резектабельный. Выполнение ПЭТ/КТ у 287 пациентов привело к выявлению отдаленных метастазов лишь в 11% случаев [157]. В опубликованном 2016 году крупном исследовании, в котором приняло участие 550 пациентов с диагнозом опухоли поджелудочной железы, установленном на основании стандартных методов исследования, выполнение ПЭТ/КТ привело к изменению стадии лишь в 14% случаев [35]. Выводом из этих исследований является факт, что ПЭТ/КТ способна выявить лишь небольшую часть пациентов со скрытыми отдаленными метастазами и не может претендовать на решающую роль при планировании локальных методов лечения.

В рекомендациях ASCO указывается на уровень СА 19-9 как маркер метастатического процесса при отсутствии механической желтухи. Авторы рекомендаций ссылаются на серию наблюдений, где значительное повышение СА 19-9 перед операцией является признаком плохого прогноза и раннего метастазирования после операции. Пороговый уровень не определен и находится в между 100 и 400 Ед/мл [59]. Однако эти цифры получены при анализе исходно резектабельных карцином и не могут быть экстраполированы на местнораспространенные карциномы. Дополнительные исследования необходимы, чтобы валидировать прогностическую роль СА 19-9 при местнораспространенном раке поджелудочной железы.

По всей видимости, никакие самые чувствительные инструментальные методы диагностики не способны выявлять микрометастазы заболевания. Решение этого вопроса может быть получено путем внедрения биомаркера-предиктора раннего развития отдаленных метастазов. Немалое внимание уделено белку SMAD4, или DPC4. Считается, что процесс метастазирования опухоли является следствием эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток, когда бывшие эпителиальные клетки приобретают фенотип мезенхимальных, способных перемещаться в организме [89]. Процесс эпителиально-мезенхимального перехода является комплексным и затрагивает активацию и инактивацию многочисленных сигнальных путей и транскрипционных факторов [90]. Однако определенные данные говорят о том, что процесс эпителиально-мезенхимального перехода при раке поджелудочной железы может происходить преимущественно за счет нарушения функции сигнального пути TGF $\beta$  [171]. В случае потери функции одного из белков этого сигнального пути – SMAD4 - наблюдается активация процесса трансформации эпителиальной клетки в мезенхимальную [30]. Согласно одному из наиболее крупных анализов геномных нарушений третьей по частоте мутацией (частота встречаемости – 31%) при раке поджелудочной железы является мутация гена SMAD4 [171]. Опубликованы данные, которые свидетельствуют о возможном потенциале потери экспрессии SMAD4 как маркера, предсказывающем скорое появление отдаленных метастазов [55].

Цикулирующие и диссеминированные опухолевые клетки являются не только предикторами плохого прогноза, но также отдаленного метастазирования при различных солидных опухолях [109]. Исследования по детекции циркулирующих в кровотоке опухолевых клеток при раке поджелудочной железы также проводились, однако ни одно из исследований не ответило на вопрос о вероятности и сроках отдаленного метастазирования при выявлении этих клеток у пациентов с нематастатическим раком поджелудочной железы.

Таким образом, вопрос оптимальной тактики лечения пациентов с погранично резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной

железы является актуальным. Остаются открытыми вопросы оптимального режима химиотерапии, а также роли индукционной химиотерапии в достижении конверсии в резектабельное состояние и увеличении продолжительности жизни.

## **1.2. Результаты собственных исследований**

### **1.2.1. Сравнение эффективности и токсичности комбинаций**

#### **FOLFIRINOX и гемцитабина с paб-паклитакселом в предоперационной и индукционной химиотерапии погранично резектабельного и нерезектабельного рака поджелудочной железы**

##### **1.2.1.1. Методы**

Целью данной работы было сравнение индукционной химиотерапии режимами FOLFIRINOX и гемцитабин + paб-паклитаксел с точки зрения эффективности и токсичности.

##### **1.2.1.1.1. Пациенты**

В данный ретроспективный анализ включались пациенты с морфологически верифицированным нематастатическим раком поджелудочной железы, которые получали индукционную химиотерапию по схеме FOLFIRINOX или комбинацию гемцитабина в сочетании с paб-паклитакселом (GnP) в период с 2009 по 2018 гг. Наличие отдаленных метастазов, назначение изучаемой терапии не в первой линии являлись критериями невключения.

##### **1.2.1.1.2. Химиотерапия**

Режим FOLFIRINOX предусматривал следующую схему введения препаратов: оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно, иринотекан  $180 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно, фолинат кальция  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно, 5-фторурацил  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в болюсное введение, 5-фторурацил  $2400 \text{ мг/м}^2$  в/в капельное введение через центральный венозный доступ в течение 46 часов. Интервал между курсами составлял 14 дней. Комбинация GnP включала применение паклитаксела+альбумина в дозе  $125 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно с последующим введением гемцитабина в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно и в 1,8 и 15-ый дни 28-дневного курса.

### 1.2.1.1.3. Статистический анализ данных

Критерии токсичности оценивались согласно критериям CTC AE v.4.0. Объективный эффект оценивался по критериям RECIST 1.1[2], если пациенту эффект оценивался по компьютерной томографии или магниторезонансной томографии, и по критериям ВОЗ[152], если эффект оценивался по данным ультразвукового исследования.

Время без прогрессирования рассчитывалось от даты начала химиотерапии до прогрессирования заболевания по данным инструментальных методов обследования. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала химиотерапии до даты смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде  $n$  (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано, как правило, небольшим числом пациентов в группах и ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных.

Сравнительный анализ номинальных и порядковых переменных проводился критерием  $\chi^2$ , а также точным критерием Фишера. При применении критерия  $\chi^2$  в таблицах сопряжения 2x2 использована поправка Йейтса. Сравнительный анализ количественных переменных проводился с помощью критерия Манна-Уитни (для сравнения двух групп) или Критерия Крускала-Уоллиса (для сравнения более двух групп) для ненормально распределенных выборок или Т-критерия для нормально распределенных по Критерию Шапиро-Уилка выборок. Сравнительный анализ выживаемости проведен с помощью Логрангового теста. Расчет выживаемости проведен методом Каплана-Майера.

Для оценки влияния ряда признаков на прогноз заболевания проведен регрессионный анализ Кокса. Анализ предусматривал двуступенчатый отбор признаков. На первом этапе проводилась серия однофакторных регрессионных

анализов. Те признаки, которые статистически значимо влияли на прогноз, в дальнейшем анализировались в многофакторном регрессионном анализе с принудительным включением переменных. Если признак статистически значимо влиял на прогноз в многофакторном регрессионном анализе, этот признак расценивался как независимый прогностический фактор для данной группы пациентов.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 20.0. различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

### 1.2.1.2. Результаты

#### 1.2.1.2.1. Характеристика пациентов

В анализ включены данные 105 пациентов, из которых 90 получали комбинацию FOLFIRINOX и 15 пациентов получали комбинацию GnP. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 6.

**Таблица 6** - Характеристика пациентов

Параметр	FOLFIRINOX (n=90)	GnP (n=15)	Значение p
Мужской пол, n (%)	39 (43,3%)	10 (66,7%)	0,16
Возраст, лет Медиана (минимум-максимум)	60 (40-78)	64 (44-81)	0,11
Статус ECOG, n (%)			
0-1	78 (86,7%)	11 (73,3%)	0,28
2 или более	3 (3,3%)	2 (13,3%)	
Не известно	9 (10%)	2 (13,3%)	
Стадия T			
T1-T2	6 (6,7%)	0	0,06
T3	32 (35,5%)	10 (66,7%)	
T4	52 (57,8%)	5 (33,3%)	
Диаметр первичной опухоли, мм Медиана (минимум-максимум)	86 (1-105)	41 (25-70)	0,75

Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	37 (41,1%)	6 (42,9%)	0,84
Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	58 (64,4%)	8 (53,3%)	0,59
Резектабельность, n (%)			
Резектабельный	6 (6,7%)	1 (8,3%)	0,66
Погранично резектабельный	20 (22,2%)	4 (33,3%)	
Нерезектабельный	64 (71,1%)	7 (58,3%)	
Не известно	0	3 (20%)	
Уровень СА 19-9, Ед/мл			
Медиана (минимум-максимум)	240 (1-26446)	288 (4-1575)	0,91
Желчеразгрузочные процедуры, n (%)			
Нет			0,69
Наложение анастомозов	51 (56,7%)	9 (60%)	
Стентирование холедоха	17 (19,9%)	4 (26,7%)	
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	9 (10%)	0	
	13 (14,4%)	2 (13,3%)	

Из таблицы 6 следует, что две сравниваемые группы не имеют статистически значимых различий по основным прогностическим показателям, включая демографические параметры (пол, возраст), распространенность опухолевого процесса (стадии T, N, диаметр первичной опухоли, ее локализация в головке или теле/хвосте поджелудочной железы, резектабельность по КТ-критериям, исходному уровню СА19-9), общее состояние по шкале ECOG, осложнения опухолевого процесса (частота и структура методов желчной декомпрессии по поводу механической желтухи).

В целом пациенты в обеих группах в большинстве случаев имели удовлетворительное общее состояние (ECOG 0-1 – 86,7% и 73,3% в группах FOLFIRINOX и GnP соответственно). Обращает внимание, что вследствие преобладания пациентов с опухолью, расположенной в головке поджелудочной железы (64,4% и 53,3% в группах FOLFIRINOX и GnP соответственно), существенному проценту пациентов к моменту начала химиотерапии выполнены

желчеразгрузочные процедуры. В группе FOLFIRINOX 43,3% пациентам выполнена желчная декомпрессия (в 19,9% - наложение обходных анастомозов, в 10% - стентирование общего желчного протока, в 14,4% - выполнена ЧЧХС). В группе GnP 40% пациентам выполнена желчная декомпрессия (в 26,7% - наложение обходных анастомозов, в 13,3% - ЧЧХС).

Медиана числа проведенных курсов химиотерапии составила 6 курсов (от 1 до 12) при использовании FOLFIRINOX и 5 курсов (от 3 до 8) при использовании GnP ( $p=0,36$ ). Двадцать шесть (28,9%) пациентов из группы FOLFIRINOX начали лечение с исходно редуцированными дозами препаратов, в группе GnP исходная редукция дозы отмечена в одном наблюдении (6,7%). Различия между группами по частоте исходной редукции доз являются статистически значимыми ( $p=0,04$ ).

#### **1.2.1.2.2. Токсичность химиотерапии**

В процессе химиотерапии дозы препаратов в режиме FOLFIRINOX редуцировались в 41 случае (45,6%), в режиме GnP - в 3 случаях (20%). Различия по данному показателю между группами имели тенденцию к статистической значимости ( $p=0,09$ ).

В группе FOLFIRINOX лечение потребовало применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) в качестве первичной профилактики нейтропении в 24 (26,7%) случаях. Вторичная профилактика нейтропении с использованием ГКСФ, назначенная в связи с глубокой или затяжной нейтропенией ранее, использовалась в 17 (18,9%) случаях, что означает общую частоту использования ГКСФ при применении FOLFIRINOX 45,6%. При использовании GnP ГКСФ использовался только в одном случае в виде вторичной профилактики (6,7%). Различия между группами по частоте использования ГКСФ являются статистически значимыми ( $p=0,01$ ).

В группе FOLFIRINOX в процессе химиотерапии дозы редуцировались в 41 (45,6%) случае. В группе GnP токсичность потребовала редукции доз в 3 (20%) случаях. Различия между группами по частоте редукции доз препаратов в процессе лечения имеют тенденцию к статистической значимости ( $p=0,09$ ). В конечном итоге все курсы химиотерапии в оптимальных дозах получили 20

(22,2%) пациентов из группы FOLFIRINOX и 11 (73,3%) пациентов из группы GnP ( $p<0,01$ ).

Токсичность двух режимов химиотерапии представлена на рисунке 2. Группы оказались сопоставимы по частоте гематологической токсичности (нейтропении, тромбоцитопении и анемии).



**Рисунок 2** - Сравнительный анализ токсичности индукционной химиотерапии FOLFIRINOX и GnP

Частота большинства негематологических нежелательных явлений также не имела статистически значимых различий. Однако в группе FOLFIRINOX статистически значимо чаще отмечалась диарея при совокупном анализе всех степеней (47,8% и 13,3% для FOLFIRINOX и GnP соответственно,  $p=0,02$ ). В группе FOLFIRINOX отмечалась рвота 3-4 степени (6,7%). В группе GnP рвоты 3-4 степени не выявлено ни в одном случае. Различия между группами по частоте рвоты 3-4 степени имеют тенденцию к статистической значимости ( $p=0,06$ ). В группе GnP отмечено 3 случая холангита (20%), что статистически значимо чаще, чем в группе FOLFIRINOX (2 случая, 2,2%). Во всех случаях причиной холангита была обструкция стента или наружного холангиостомического дренажа.

### 1.2.1.2.3. Непосредственная эффективность терапии

У большинства пациентов лечение завершено планоно по итогам окончания определенного числа курсов - 58 (64,4%) случаев в группе FOLFIRINOX и 7 (46,7%) случаев в группе GnP (таблица 7). Второй по частоте причиной прекращения терапии явилось прогрессирование заболевания: 13 случаев (14,4%) в группе FOLFIRINOX и 2 (13,3%) случая в группе GnP. По причине токсичности лечение завершено у десяти пациентов (11,1%) в группе FOLFIRINOX и у 4 (28,6%) пациентов в группе GnP. Двое пациентов (2,2%) из группы FOLFIRINOX и один пациент (6,7%) из группы GnP отказались от терапии в процессе лечения. Различия между группами по структуре причин окончания терапии являются статистически не значимыми ( $p=0,28$ ).

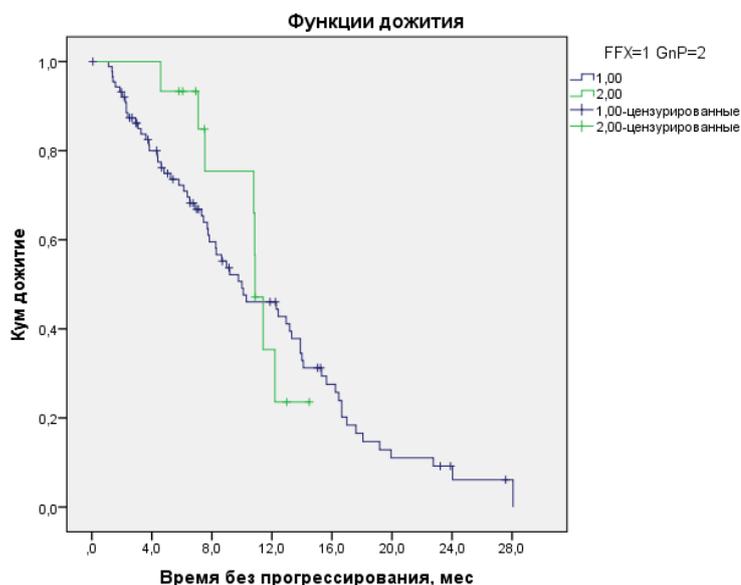
**Таблица 7** - Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения у пациентов, получавших индукционную химиотерапию

Параметр	FOLFIRINOX	GnP	Значение p
Частота объективных эффектов, n (%)			
Частичная регрессия	24 (28,2%)	7 (46,7%)	0,16
Стабилизация	48 (56,5%)	8 (53,3%)	
Прогрессирование	13 (15,3%)	0	
Всего	85 (100%)	15 (100%)	
Хирургическое вмешательство после ХТ, n (%)	24 (26,7%)	5 (33,3%)	0,82
Радикальность операции, n (%)			
R0	20 (83,3%)	5 (100%)	0,62
R1	2 (8,3%)	0	
R2	2 (8,3%)	0	
Причины прекращения терапии			
Плановое окончание	58 (64,4%)	7 (46,7%)	0,28
Прогрессирование	13 (14,4%)	2 (13,3%)	
Токсичность	10 (11,1%)	4 (26,7%)	
Отказ пациента	2 (2,2%)	1 (6,7%)	
Продолжает лечение/не известно	7 (7,8%)	1 (6,7%)	

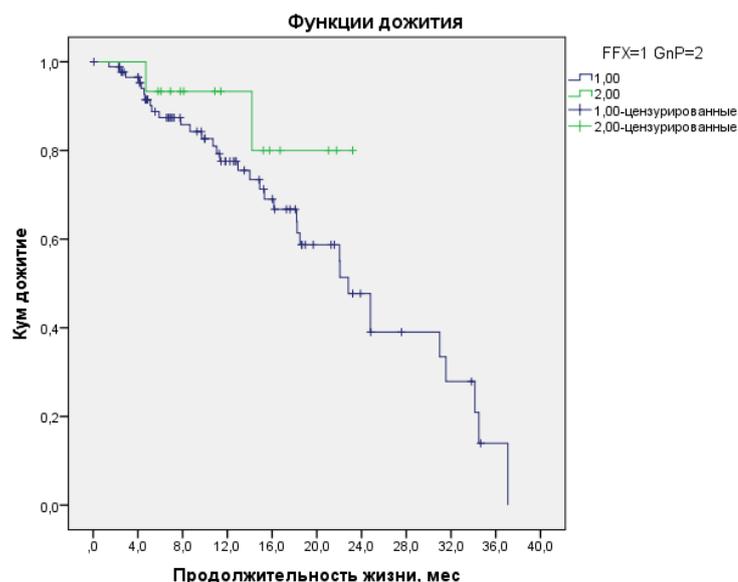
Объективные эффекты оценены у 85 пациентов группы FOLFIRINOX и 15 пациентов группы GnP. Частота объективных эффектов составила 28,2% (24/85) и 46,7% (7/15) для группы FOLFIRINOX и GnP соответственно. Частота контроля болезни, измеренная как сумма объективных эффектов и стабилизаций, составила 84,7% (72/85) и 100% для двух групп соответственно. Различия между группами по непосредственной эффективности являются статистически не значимыми ( $p=0,16$ ).

#### 1.2.1.2.4. Отдаленные результаты лечения

Медиана длительности наблюдения составила 11,3 месяца (2-35 месяцев). При этом для группы FOLFIRINOX медиана длительности наблюдения составила 11,3 месяца, а для группы GnP – 11,4 месяца. Медиана времени без прогрессирования для группы FOLFIRINOX и GnP составила 10,0 и 10,9 месяца соответственно (HR=0,87, 95% ДИ 0,41-1,85,  $p=0,72$ , рисунок 3). Однолетняя общая выживаемость составила 94,4% и 80,3% для группы FOLFIRINOX и GnP соответственно (HR=0,62, 95% ДИ 0,19-2,04,  $p=0,43$ , рисунок 4).



**Рисунок 3** - Время без прогрессирования при применении индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (синяя кривая) и гемцитабин+наб-паклитаксел (зеленая кривая)



**Рисунок 4** - Продолжительность жизни при применении индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (синяя кривая) и гемцитабин+nab-паклитаксел (зеленая кривая)

Для оценки влияния возможного дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с выживаемостью без прогрессирования в качестве конечной точки. На первом этапе выполнена серия однофакторных регрессионных анализов с включением в качестве ковариатов (потенциальных прогностических факторов) известных в рутинной клинической практике параметров распространенности, биологии опухоли, а также состояния пациента. Рассмотрены следующие факторы: возраст, пол, стадия T, N, диаметр первичной опухоли, локализация первичной опухоли в головке или теле/хвосте железы, резектабельность опухоли, гистотип опухоли (протоковый или непротоковый), уровни гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, альбумина, общего билирубина, индекс массы тела, процент снижения массы тела, уровень СА19-9, ECOG-статус, а также проведение химиотерапии с исходной редукцией доз препаратов.

Данные однофакторные анализы продемонстрировали, что стадия T4, нерезектабельная первичная опухоль, по рентгенологической оценке, повышение СА19-9 выше 250 Ед/мл статистически значимо негативно влияют на время без прогрессирования. Данные факторы в последующем проанализированы в

многофакторном регрессионном анализе Кокса. Для оценки их влияния на эффективность двух анализируемых режимов химиотерапии в данный анализ также включена переменная выбора режима химиотерапии (таблица 8).

**Таблица 8** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без прогрессирования во всей группе пациентов, получавших индукционную химиотерапию FOLFIRINOX или GnP

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение р
		Нижняя	Верхняя	
Стадия T				
T1-2				0,81
T3	1,66	0,34	8,05	0,53
T4	1,51	0,28	8,16	0,63
Исходная резектабельность				
Резектабельная				0,41
Погранично резектабельная	2,86	0,59	13,87	0,19
Нерезектабельная	2,87	0,55	14,92	0,21
Уровень Ca19-9 перед лечением более 250 мкМ	2,58	1,37	4,86	<0,01
Режим химиотерапии (FOLFIRINOX vs GnP)	0,96	0,32	2,89	0,95

Многофакторный анализ продемонстрировал, что возможный дисбаланс по некоторым прогностическим факторам не имел статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования при сравнении режимов химиотерапии FOLFIRINOX и GnP. Отношение рисков (HR) при сравнении терапии FOLFIRINOX и GnP в регрессионном анализе составило 0,96 (95% ДИ 0,32-2,89,  $p=0,95$ ), т.е. учет дисбаланса по ряду прогностических факторов сохранил статистически незначимыми различия в выживаемости без прогрессирования в группе FOLFIRINOX и GnP.

Единственным фактором, имевшим независимое статистически значимое влияние на время без прогрессирования, было повышение уровня СА19-9 в сыворотке крови до лечения выше 250 Ед/мл.

## **1.2.2. Сравнение химиолучевой терапии и химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы**

### **1.2.2.1. Методы**

Данное исследование было проспективным и имело цель изучить эффективность химиолучевой терапии у пациентов с исходно погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы.

#### **1.2.2.1.1. Пациенты**

##### Критерии включения

Пациенты могли быть включены в исследование только в том случае, если они удовлетворяли **всем** следующим критериям:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- гистологически или цитологически верифицированный диагноз рака поджелудочной железы;
- отсутствие отдаленных метастазов (M0);
- опухолевый процесс должен быть погранично резектабельным или нерезектабельным согласно критериям клиники MD Anderson[98];
- отсутствие предшествующей химиотерапии, лучевой терапии;
- отсутствие других методов противоопухолевого лечения, включая значительные по объему хирургические вмешательства по крайней мере за 3 недели до включения в исследование;
- общее состояние по шкале ECOG 0-2 балла;
- предполагаемая продолжительность жизни не менее 12 недель;

- адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов  $\geq 1500 \times 10^6/\text{л}$ , тромбоцитов  $\geq 100000 \times 10^6/\text{л}$ , гемоглобин  $\geq 90 \text{ г/л}$ ;
- отсутствие наружных дренажей, включая холангиостомы; допустима установка билиарных стентов;
- у женщин возможность забеременеть в течение исследования должна быть прервана применением усовершенствованного метода контрацепции (ВМС, пероральные противозачаточные препараты либо механические противозачаточные средства) в течение исследования и в течение 3 месяцев после его окончания.

#### Критерии невключения

Пациенты не включались в исследование по **любой** из следующих причин:

- наличие отдаленных метастазов;
- острое инфекционное заболевание;
- нарушение функции печени (билирубин  $> 2 \times \text{ВГН}$ ); увеличение концентрации аланиновой трансаминазы (ALT(SGPT)) и аспартаттрансаминазы (AST(SGOT)) более чем в  $2,5 \times \text{ВГН}$ ;
- почечная недостаточность (креатинин  $> 115 \text{ ммоль/л}$  и/или клиренс креатинина согласно формуле Кокрафта-Гоулта  $< 50 \text{ мл/мин}$ );
- язвенная болезнь 12- перстной кишки и желудка в фазе обострения, прорастание опухолью стенки полого органа;
- тяжелые сопутствующие системные заболевания, несовместимые с проведением исследования (по мнению исследователя);
- наличие в анамнезе какого-либо другого злокачественного новообразования за исключением адекватно пролеченного базально-клеточного рака или рака шейки матки *in situ* и случаев, когда срок ремиссии составляет не менее 5 лет;
- использование какого-либо исследуемого препарата за месяц до включения в исследование;

- наличие ВИЧ, сифилиса или активных форм гепатитов В или С;
- аллергия к любому противоопухолевому препарату, планируемому в исследовании (оксалиплатин, иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил);
- беременность, кормление грудью или невыполнение соответствующих мер по контролю детородной функции в течение исследования.

#### **1.2.2.1.2. Дизайн исследования**

Все включенные в исследование пациенты получали индукционную системную терапию по схеме FOLFIRINOX (рисунок 5). После 6-8 курсов химиотерапии в случае признания опухолевого процесса резектабельным, пациентам выполнялось хирургическое лечение. Остальным пациентам в случае отсутствия прогрессирования по критериям RECIST 1.1 предлагалась лучевая терапия в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина или продолжение химиотерапии в поддерживающем режиме до суммарно 6 месяцев общей продолжительности химиотерапии.

Оценка противоопухолевого эффекта выполнялась после 3, 6 курсов химиотерапии. В группе с лучевой терапией дополнительная оценка эффекта проводилась через 1 месяц после выполнения лучевой терапии. Оценка эффекта выполнялась с помощью КТ брюшной полости с в/в контрастированием. Пациенты с прогрессированием опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1 на любом этапе лечения заканчивали лечение в рамках данного исследования. Пациентам без прогрессирования на момент окончания противоопухолевого лечения каждые 12 недель проводилась КТ брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки до момента прогрессирования заболевания или максимум 2 года от момента начала лечения по протоколу. После прогрессирования заболевания телефонные контакты с пациентом (или визиты пациента в клинику) с оценкой его статуса и проводимого противоопухолевого лечения должны выполняться каждые 3 месяца в течение 2 лет от момента начала лечения по протоколу.

Пациенты, закончившие лечение по протоколу по причине прогрессирования, получали лечение на усмотрение врача, которое могло включать хирургическое лечение, системную терапию или лучевую терапию.

Все пациенты разделены на две группы в зависимости от того, получали ли они после индукционной химиотерапии лучевую терапию на первичную опухоль.

Данное исследование утверждено на ученом совете НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол ученого совета от 01.02.2016 г). Получено одобрение локального этического комитета на проведение данного исследования.



**Рисунок 5** - Схема проведения исследования индукционной лучевой терапии

### 1.2.2.1.3. Заборы биологического материала

В рамках изучения метастатического потенциала опухолей изучались диссеминированные опухолевые клетки (ДОК), определяемые в пунктате костного мозга. Для определения ДОК выполнялась пункция костного мозга. Все заборы биологического материала проводились однократно до начала первого курса химиотерапии. Пункция выполнялась из гребня подвздошной кости иглой для биопсии костного мозга G15 с забором 1 мл костного мозга.

На первом этапе выполнялась миелограмма и микроскопическое исследование, направленное на поиск микрометастазов в костном мозге. Определение диссеминированных клеток проводилось с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Определялись общая клеточность образца костного мозга и клетки, положительные по экспрессии  $CD5.2$  и отрицательные по экспрессии  $CD45$ .

#### 1.2.2.1.4. План лечения

##### Химиотерапия

Химиотерапия назначалась по следующей схеме:

Оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в течение 120 минут,

Иринотекан  $180 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в течение 90 минут,

Лейковорин  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в течение 120 минут,

5-фторурацил  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в струйно,

5-фторурацил  $2400 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в течение 46 часов (введение в центральную вену)

Минимальная премедикация включала в/в введение антагониста серотониновых 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазона перед началом химиотерапии, а также 0,1% раствора атропина 0,5-1,0 мл п/к перед началом инфузии иринотекана (при отсутствии противопоказаний). Расчет площади поверхности тела должен быть произведен по формуле Мойслера на реальную массу тела. После премедикации в течение 2 часов в/в вводится разведенный на 500 мл 5% раствора декстрозы оксалиплатин в дозе  $85 \text{ мг/м}^2$ . После окончания инфузии оксалиплатина одновременно вводятся иринотекан  $180 \text{ мг/м}^2$  в течение 90 минут и лейковорин  $400 \text{ мг/м}^2$  в течение 120 минут. Далее следует в/в болюсное введение 5-фторурацила  $400 \text{ мг/м}^2$  и в/в капельное введение 5-фторурацила  $2400 \text{ мг/м}^2$  в течение 46 часов. Интервал между курсами составил 14 дней.

Рутинное применение другой сопроводительной терапии для профилактики осложнений химиотерапии, например, апрепитанта и ГКСФ, не было рекомендовано, но могло быть рассмотрено при возникновении осложнений на фоне предыдущего курса химиотерапии.

### Модификации доз препаратов

В случае неприемлемой токсичности допустима редукция доз препаратов. Уровни редукции доз представлены в таблице 9. Доза фолината кальция не подлежала изменению. Если токсичность требовала редукции препарата более чем на 2 дозовых уровня, препарат отменялся. При этом проведение терапии другими препаратами возможно, если врач-исследователь считал продолжение лечения целесообразным.

**Таблица 9** - Уровни редукции доз препаратов

Препарат	Начальная доза	Первый уровень редукции	Второй уровень редукции
Оксалиплатин	85 мг/м <sup>2</sup>	65 мг/м <sup>2</sup>	50 мг/м <sup>2</sup>
Иринотекан	180 мг/м <sup>2</sup>	150 мг/м <sup>2</sup>	135 мг/м <sup>2</sup>
5-фторурацил болюс	400 мг/м <sup>2</sup>	320 мг/м <sup>2</sup>	240 мг/м <sup>2</sup>
5-фторурацил инфузия	2400 мг/м <sup>2</sup>	2000 мг/м <sup>2</sup>	1600 мг/м <sup>2</sup>

Модификации доз препаратов при возникновении гематологической токсичности представлены в таблице 10, в случае мукозитов – в таблице 11, в случае нейротоксичности – в таблице 12, в случае иной токсичности – в таблице 13.

**Таблица 10** - Коррекция доз препаратов в зависимости от показателей периферической крови в день 1 очередного курса

АЧН		Тромбоциты	Проведение химиотерапии
>1500 кл/мкл	И	>100000 кл/мкл	Начинать новый курс в прежних дозах
<1500 кл/мкл	Или	<100000 кл/мкл	Ожидать восстановления показателей с последующей редукцией препаратов на 1 уровень*

\* При нейтропении альтернативой редукции доз препаратов может быть назначение ГКСФ в рамках принятой в клинике методики вторичной профилактики нейтропении. Решение в пользу редукции доз или назначения ГКСФ оставлено за врачом-исследователем.

В случае возникновения фебрильной нейтропении или нейтропении с АЧН < 100 кл/мкл и длительностью более 7 дней необходима редукция доз препаратов на 1 уровень или назначение ГКСФ после следующих курсов химиотерапии. В случае тромбоцитопении 4 степени необходима редукция доз препаратов на 1 уровень.

**Таблица 11** - Коррекция доз препаратов в зависимости от максимальной степени мукозита (стоматита, эзофагита или диареи) после предыдущего курса химиотерапии

Степень мукозита	Проведение химиотерапии
1 степень	Начинать новый курс в прежних дозах
2 степень	Редукция доз не требуется, если явления снизились до $\leq 1$ степени на дату начала очередного курса; в противном случае следует отложить химиотерапию до купирования симптомов и редуцировать дозы иринотекана и 5-фторурацила на 1 уровень
3-4 степень	Редуцировать дозы иринотекана и 5-фторурацила на 1 уровень

**Таблица 12** - Коррекция доз препаратов в зависимости от максимальной степени нейротоксичности после предыдущего курса химиотерапии

Степень нейротоксичности	Проведение химиотерапии
1 степень	Начинать новый курс в прежних дозах
2 степень	Редукция доз не требуется, если явления снизились до $\leq 1$ степени на дату начала очередного курса; в противном случае следует редуцировать дозу оксалиплатина на 1 уровень
3 степень	Отменить оксалиплатин, продолжить остальную химиотерапию

**Таблица 13** - Коррекция доз препаратов при возникновении другой токсичности после предыдущего курса химиотерапии

Степень токсичности	Проведение химиотерапии
1 степень	Начинать новый курс в прежних дозах
2 степень	Редукция доз не требуется, если явления снизились до $\leq 1$ степени на дату начала очередного курса; в противном случае следует отложить химиотерапию до купирования симптомов и редуцировать дозы препаратов на 1 уровень
3 степень	отложить химиотерапию до снижения интенсивности симптомов $\leq 1$ степени и редуцировать дозы препаратов на 1 уровень
4 степень	Прекратить химиотерапию

### Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия на первичную опухоль выполнялась при сохранении нерезектабельного состояния опухоли, если пациент согласился на данное лечение. Лучевая терапия начиналась в кратчайшие сроки после окончания химиотерапии (через 3 – 8 недель) при условии разрешения основных проявлений токсичности химиотерапии.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась энергией фотонов 6 МэВ на различных ускорителях электронов. С целью уменьшения лучевой нагрузки на критические органы перед проведением топометрической подготовки проводилось обучение пациентов оптимальному дыханию и имплантация рентгеноконтрастных меток.

При проведении топометрической подготовки положение пациента фиксировалось с помощью вакуумного матраса. Компьютерная томография толщиной среза 2,5 мм проводилась в оптимальной фазе дыхательного цикла, на вдохе с задержкой дыхания, с контрастированием.

Серии КТ-сканов, полученные при топометрической подготовке, загружались из архива информационно-управляющей онкологической системы в программу планирования. В программе планирования врач радиотерапевт, изучив данные КТ, МРТ и ПЭТ КТ, выбирал объемы облучения, с учетом толерантности критических органов, окружающих опухоль, соблюдая следующие критерии для стереотаксической лучевой терапии: клинический объем опухоли не должен превышать  $100 \text{ см}^3$ ;  $1 \text{ см}^3$  и  $5 \text{ см}^3$  двенадцатиперстной кишки не должны входить в объем облучения более 30 и 27 Гр соответственно, максимальная доза на желудок не должна превышать 30 Гр; максимальная доза на спинной мозг должна быть менее 18 Гр; объем обеих почек, получивших 15 Гр, должен быть менее 35%.

Готовая программа передавалась медицинским физикам на расчет. Лечение проводилось на линейных ускорителях электронов.

Для снижения межфракционных позиционных проблем за 3 часа до лечения пациенты не должны были принимать пищу.

Укладка пациентов осуществлялась аналогично как при КТ симуляции, с использованием рентгенологических систем перед каждым сеансом лечения для верификации точной позиции пациента.

В исследовании использован пятидневный режим фракционирования дозы излучения: РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр. При невозможности соблюдения ограничения дозы излучения на органы риска, предписанная разовая очаговая доза снижалась до 6 Гр, за 5 фракций, суммарная очаговая доза составляла 30 Гр.

В случае опухолей большого размера (более 4 см) или вовлечения стенки двенадцатиперстной кишки по данным КТ без прорастания слизистой двенадцатиперстной кишки (случаи прорастания опухолью слизистой не подвергались лучевой терапии) использовалась конформная лучевая терапия в РОД 2,4 Гр до СОД 36 Гр или в РОД 1,8-2,0 Гр до СОД 45-54 Гр в сочетании с капецитабином в дозе  $1600 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$  внутрь ежедневно в течение всего периода облучения.

### 1.2.2.1.5. Задачи исследования

Основная задача: улучшить результаты лечения пациентов с погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы путем применения химиолучевой терапии

Первичная конечная точка: время до прогрессирования, рассчитанное от момента начала химиотерапии до момента выявления объективных признаков прогрессирования согласно инструментальным методам исследования или смерти пациента (в зависимости от того, что наступит раньше).

Вторичные конечные точки:

- оценить продолжительность жизни, рассчитанную от момента начала химиотерапии до смерти пациента или даты последнего контакта;
- оценить наилучший объективный эффект при применении химиотерапии в сочетании с лучевой терапией;
- дать оценку возможности выполнения R0 резекций;
- дать характеристику токсичности терапии согласно критериям NCI CTC 4.03;
- провести сравнительный анализ частоты отдаленного метастазирования и времени до появления отдаленных метастазов.

### 1.2.2.1.6. Статистический анализ данных

Статистическая гипотеза

Однолетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы на фоне применения только химиотерапии составляет 26%[47]. Ожидаемая 1-летняя выживаемость без прогрессирования при дополнительном применении лучевой терапии составит 60%. При ошибке первого рода ( $\alpha$ ) 0,05, ошибке второго рода ( $\beta$ ) 0,2 необходимо включение 34 пациентов в группу с лучевой терапией.

Методы статистического анализа

Время без прогрессирования рассчитывалось от даты начала химиотерапии до прогрессирования заболевания по данным инструментальных методов обследования. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала

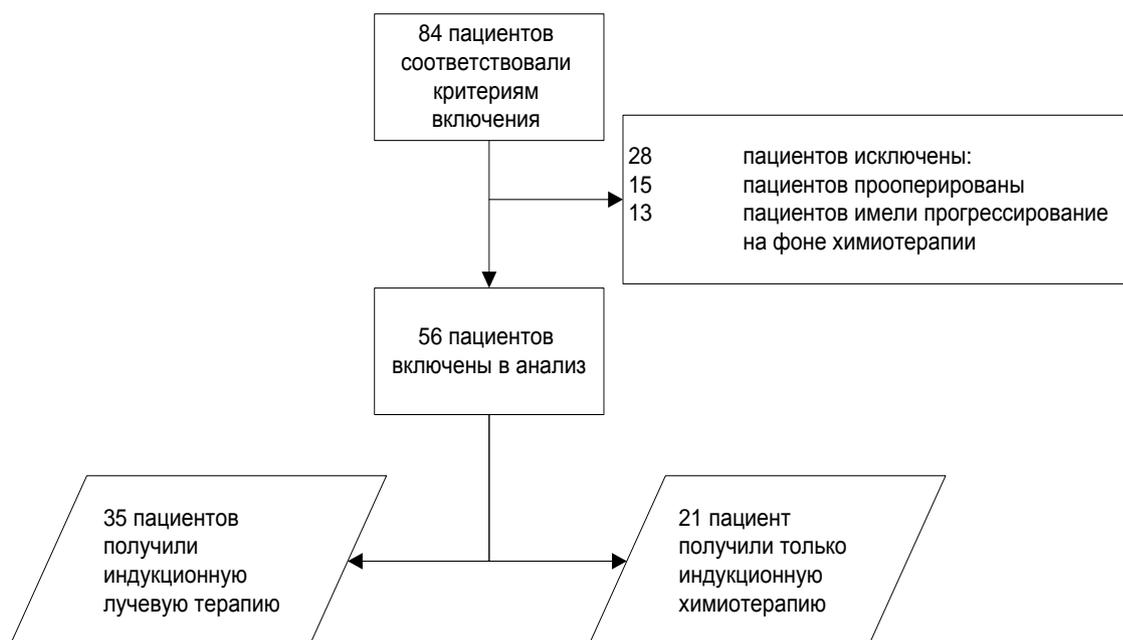
химиотерапии до даты смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Другие детали статистического анализа данных аналогичные изложенным в разделе 1.2.1.1.3 данной работы.

## 1.2.2.2. Результаты

### 1.2.2.2.1. Характеристика пациентов

В анализ включены данные 84 пациентов (рисунок 6). Все пациенты по поводу погранично-резектабельного или нерезектабельного рака поджелудочной железы получали индукционную химиотерапию по схеме FOLFIRINOX. Из них 15 прооперированы после проведения индукционной химиотерапии и не включены в анализ. У 13 пациентов отмечено прогрессирование опухоли во время химиотерапии, они также не включены в данный анализ. Из оставшихся 56 пациентов 35 получили индукционную лучевую терапию после химиотерапии и 21 пациент не получили лучевой терапии.



**Рисунок 6** - Диаграмма включения пациентов в исследование индукционной лучевой терапии

Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 14. Из таблицы 14 следует, что две сравниваемые группы не имеют статистически значимых различий по основным прогностическим показателям, включая

демографические параметры (пол, возраст), распространенность опухолевого процесса до начала химиотерапии (стадии T, N, диаметр первичной опухоли, исходному уровню СА19-9), общее состояние по шкале ECOG, осложнения опухолевого процесса (частота и структура методов желчной декомпрессии по поводу механической желтухи), а также эффект проведенной химиотерапии (частота объективных эффектов, уровень СА19-9 после окончания химиотерапии).

**Таблица 14** - Характеристика пациентов, включенных в исследование индукционной лучевой терапии

Параметр	Группа ЛТ (n=35)	Группа контроля (n=21)	Значение p
Мужской пол, n (%)	17 (48,6%)	8 (38,1%)	0,63
Возраст, лет Медиана (минимум-максимум)	61 (45-75)	60 (45-76)	0,42
Статус ECOG, n (%)			
0-1	33 (94,3%)	19 (90,5%)	0,45
2 или более	1 (2,9%)	0	
Не известно	1 (2,9%)	2 (9,5%)	
Стадия T, n (%)			
T1-T2	0	1 (4,8%)	0,10
T3	8 (22,9%)	9 (42,9%)	
T4	27 (77,1%)	11 (52,4%)	
Диаметр первичной опухоли в мм Медиана Минимум-максимум	45 20-80	38 12-70	0,12
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	14 (40%)	10 (47,6%)	0,78
Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	17 (48,6%)	17 (81,0%)	0,03
Наличие сахарного диабета, n (%)	12 (34,3%)	4 (19,0%)	0,36
СА 19-9 перед ХТ, Ед/мл Медиана (минимум-максимум)	134(1-26446)	334 (7-1302)	0,98
СА 19-9 после ХТ до ЛТ, Ед/мл Медиана (минимум-максимум)	72 (1-10919)	44 (14-276)	0,90

Желчеразгрузочные процедуры, n (%)			
Нет			
Наложение анастомозов	6 (17,1%)	18 (85,7%)	0,87
Стентирование холедоха	7 (20%)	3 (14,3%)	
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	5 (14,3%) 3 (8,6%)	3 (14,3%) 1 (4,8%)	
Исходная редукция доз препаратов, n (%)	9 (25,7%)	10 (47,6%)	0,17
Число курсов химиотерапии до лучевой терапии, n (%)			0,82
Медиана (минимум-максимум)	6 (3-12)	6 (2-9)	
Эффект химиотерапии RECIST 1.1, n (%)			
Объективный эффект	10 (28,6%)	4 (19%)	0,55
Стабилизация	25 (71,4%)	15 (71,4%)	
Не известно	0	2 (9,5%)	
Причины прекращения терапии, n (%)			
Плановое окончание	32 (91,4%)	16 (76,2%)	0,18
Токсичность	3 (8,6%)	3 (14,3%)	
Отказ пациента	0	2 (9,5%)	
Характер проведенной лучевой терапии, n (%)			
SBRT	30 (85,7%)	0	--
Режим классического фракционирования дозы излучения	5 (14,3%)	0	

Однако группы имели статистически значимые различия по частоте локализации опухоли в головке поджелудочной железы: в группе лучевой терапии 48,6% пациентов имели опухоли в головке поджелудочной железы, тогда как в группе без лучевой терапии - 81% пациентов ( $p=0,03$ ). Различия, вероятно, возникли вследствие отказа в проведении лучевой терапии части пациентам с прорастанием опухоли головки в стенку двенадцатиперстной кишки.

В целом пациенты в обеих группах в большинстве случаев имели удовлетворительное общее состояние (ECOG 0-1 – 94,3% и 90,5% в группах с

лучевой терапией и без нее соответственно). Почти все пациенты исходно имели нормальные уровни альбумина, общего билирубина, гемоглобина, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение менее 5. Преобладали пациенты с нерезектабельным опухолевым процессом по рентгенологическим данным (91,4% в группе с лучевой терапией и 76,2% в группе без лучевой терапии,  $p=0,24$ ). Преимущественно включены пациенты с инвазией крупных артериальных сосудов (T4) – 77,1% в группе лучевой терапии и 52,4% в группе без лучевой терапии ( $p=0,10$ ).

Во время химиотерапии у 28,6% пациентов из группы лучевой терапии и у 19% пациентов из группы контроля отмечены объективные эффекты по критериям RECIST 1.1 в виде частичных регрессий ( $p=0,55$ ).

#### **1.2.2.2. Непосредственная эффективность терапии**

Медиана числа курсов химиотерапии в обеих группах составила 6 ( $p=0,82$ ). При этом в группе лучевой терапии один пациент получил только 3 курса. В группе контроля 5 пациентов получили 2-4 курса химиотерапии по схеме FOLFIRINOX. Причиной проведения недостаточного числа курсов была токсичность лечения – 8,6% и 14,3% в группах с лучевой и без лучевой терапии соответственно, а также отказ двух пациентов от продолжения терапии (9,5%) в группе без лучевой терапии. Различий между группами по частоте и структуре преждевременного отказа от химиотерапии были статистически не значимыми ( $p=0,18$ ).

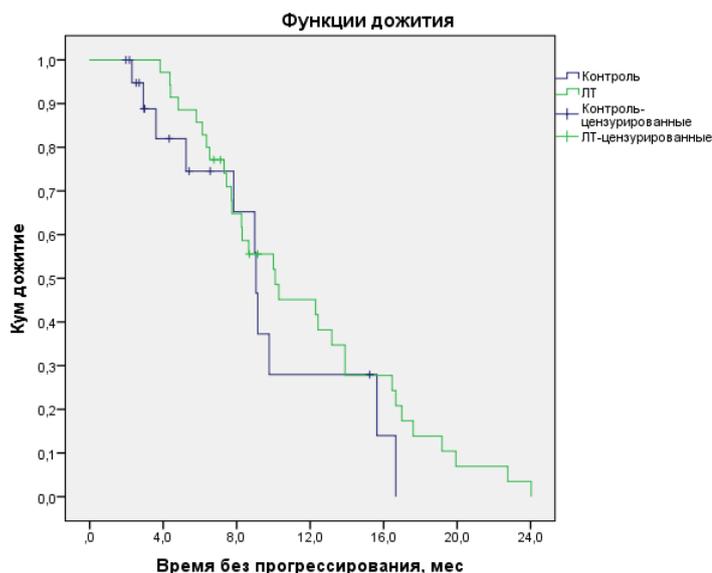
Лучевая терапия в 30 случаях (85,7%) была стереотаксической и включала облучение первичной опухоли с РОД 7,5 Гр и СОД 37,5 Гр. В остальных 5 случаях (14,3%) лучевая терапия проведена в режиме классического фракционирования дозы излучения.

Частичная регрессия при проведении лучевой терапии выявлена у 4 пациентов (11,4%). В 27 случаях (77,1%) отмечена стабилизация опухоли. В 4 случаях (11,4%) отмечено прогрессирование опухоли после проведения лучевой терапии. Во всех случаях прогрессирования был выявлен рост опухоли в облученной зоне, без появления отдаленных метастазов.

После лучевой терапии три пациента (8,6%) были прооперированы в объеме дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы. Во всех трех случаях выполнены R0-резекции.

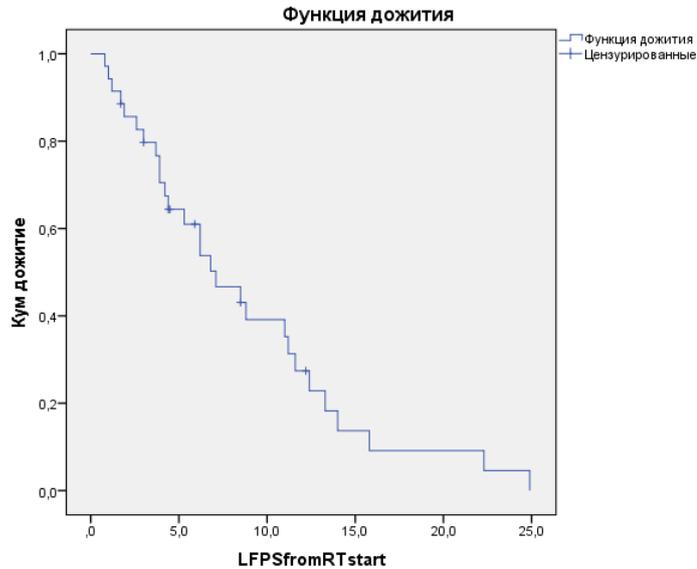
### 1.2.2.2.3. Отдаленные результаты лечения

Медиана длительности наблюдения составила 13,8 месяца (4,2-24,8 месяца). В группе контроля 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 27,9%, в группе лучевой терапии – 45,1% (рисунок 7). Это означает, что эффективность лучевой терапии по первичной конечной точке не достигла ожидаемого значения в 60%. Медиана времени без прогрессирования составила 9,0 и 10,1 месяца для группы контроля и группы лучевой терапии (HR=0,68, 95% ДИ 0,33-1,39, p=0,29).



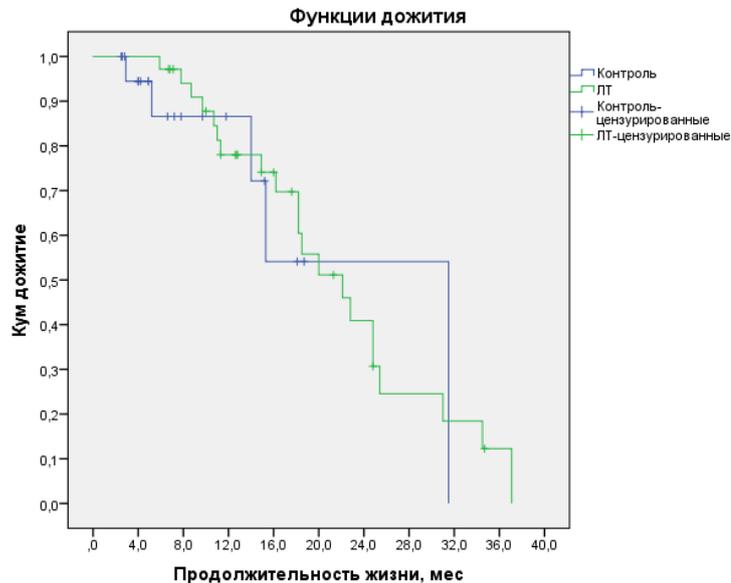
**Рисунок 7** – Время без прогрессирования от начала индукционной химиотерапии при добавлении индукционной лучевой терапии (зеленая кривая) и без нее (синяя кривая)

Медиана времени от начала лучевой терапии до локорегионального прогрессирования составила 7,1 месяца (95% ДИ 3,9-10,3 месяца, рисунок 8).



**Рисунок 8** - Время до локорегионального прогрессирования от даты начала лучевой терапии

Медиана продолжительности жизни в группе лучевой терапии и без нее составили 22,1 и 31,5 месяца (рисунок 9). Однолетняя общая выживаемость составила 78% и 86,6% для группы с лучевой и без лучевой терапии, различия между группами являются статистически не значимыми (HR=0,84, 95% ДИ 0,31-2,28, p=0,84).



**Рисунок 9** – Продолжительность жизни от начала индукционной химиотерапии при добавлении индукционной лучевой терапии (зеленая кривая) и без нее (синяя кривая)

Рассматривая причину отсутствия эффекта от лучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы, проверена гипотеза о том, что в подавляющем большинстве случаев прогрессирование было связано с отдаленным метастазированием опухоли. Рассчитано время от начала лечения до появления отдаленных метастазов, которое сопоставлено с данными по времени без прогрессирования, а также рассчитана доля пациентов, которые прогрессировали без появления отдаленных метастазов за счет изолированного локорегионарного прогрессирования (таблица 15).

**Таблица 15** - Структура локализации прогрессирования пациентов, получивших индукционную химиотерапию в сочетании с лучевой терапией или без нее

Параметр	Группа лучевой терапии	Группа контроля	Значение р
Пациенты с зарегистрированным прогрессированием заболевания, n (%)	31 (88,6%)	11 (52,4%)	<0,01
Структура пациентов по типу прогрессирования, n (%)			
Появление отдаленных метастазов	21 (67,7%)	3 (27,7%)	0,02
Появление локорегионарного рецидива / продолженный рост	8 (25,8%)	5 (45,5%)	
Появление и метастазов и рецидива одновременно	2 (6,5%)	0	
Не известно	0	3 (27,3%)	
Всего	31 (100%)	11 (100%)	
Медиана времени до появления отдаленных метастазов, месяцы	13,9	26,7	0,28

Значительная часть пациентов имели прогрессирование за счет изолированного локорегионарного рецидива: 8 (25,8%) в группе, кому проведена

лучевая терапия, и 5 (45,5%) в группе контроля. Различия между группами являются статистически значимыми ( $p=0,02$ ). Следует отметить, что из пяти пациентов с изолированным локорегионарным прогрессированием из группы контроля четырем пациентам выполнено локальное лечение по поводу прогрессирования: в двух случаях выполнена необратимая электропорация опухоли и в двух случаях – лучевая терапия на опухолевый процесс.

Полученный перекрест (cross-over) мог иметь существенное влияние на продолжительность жизни, которая не имела статистически значимых различий между группой лучевой терапии и группой контроля ( $p=0,84$ ). Однако он не мог оказать влияния на время без прогрессирования, которое также не имело статистически значимых различий в обеих группах ( $p=0,29$ ).

В группе лучевой терапии медиана времени до появления отдаленных метастазов составила 13,9 месяца, а медиана времени без прогрессирования - 10,1 месяца. Статистически значимых различий между группой лучевой терапии и группой контроля по времени до появления отдаленных метастазов не выявлено ( $p=0,28$ ).

Для оценки влияния возможного дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с выживаемостью без прогрессирования в качестве конечной точки. На первом этапе выполнена серия однофакторных регрессионных анализов с включением в качестве ковариатов (потенциальных прогностических факторов) известных в рутинной клинической практике параметров распространенности, биологии опухоли, а также состояния пациента. Список оцениваемых ковариатов включает факторы, перечисленные в разделе 1.2.1, с добавлением факторов, отражающих интенсивность и эффект проведенной химиотерапии.

Данные однофакторные анализы продемонстрировали, что только повышение общего билирубина статистически значимо негативно влияет на время без прогрессирования во всей группе пациентов (HR 4,63, 95% ДИ 1,81-11,89,  $p<0,01$ ). Другие факторы не имели статистически значимого влияния на риск прогрессирования. Фактор повышения общего билирубина в последующем

проанализирован в многофакторном регрессионном анализе Кокса вместе с фактором назначения лучевой терапии (таблица 16).

**Таблица 16** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без прогрессирования во всей группе пациентов, включенных в исследование индукционной лучевой терапии (n=56)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Повышение общего билирубина выше верхней границы нормы	4,56	1,78	11,70	<0,01
Проведение индукционной лучевой терапии	0,80	0,38	1,72	0,57

Многофакторный анализ продемонстрировал, что возможный дисбаланс по уровню общего билирубина не имел статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования при сравнении групп пациентов, получивших и не получивших индукционную лучевую терапию.

### **1.2.3. Прогностическая и предиктивная роль диссеминированных опухолевых клеток костного мозга при неметастатическом раке поджелудочной железы**

#### **1.2.3.1. Методы**

Целью настоящей работы было изучение роли диссеминированных опухолевых клеток костного мозга как предикторов течения и метастазирования рака поджелудочной железы.

Дизайн исследования и критерии включения подробно описаны в разделе 1.2.2.

#### **1.2.3.1.1. Выявление диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге**

Пациентам, подписавшим дополнительное информированное согласие на пункцию костного мозга, до начала химиотерапии выполнялась пункционная биопсия костного мозга с целью выявления диссеминированных опухолевых

клеток. Пункция выполнялась из гребня подвздошной кости иглой для биопсии костного мозга G15 с забором 1 мл костного мозга.

На первом этапе выполнялась миелограмма и микроскопическое исследование, направленное на поиск микрометастазов в костном мозге. Определение диссеминированных клеток проводилось с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Определялись общая клеточность образца костного мозга и клетки, положительные по экспрессии Cam5.2 и отрицательные по экспрессии CD45.

#### **1.2.3.1.2. Статистическая гипотеза и анализ данных**

Целью данного анализа явилась оценка влияния диссеминированных опухолевых клеток на время до появления отдаленных метастазов. В качестве отдаленных метастазов рассматривались все нерегинарные инструментально или морфологически подтвержденные метастазы согласно TNM классификации (8-е издание). Время до появления отдаленных метастазов рассчитывалось от начала индукционной химиотерапии до даты появления отдаленных метастазов. Также оценивалось влияние диссеминированных опухолевых клеток на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Поиск пороговых значений для диссеминированных опухолевых клеток выполнялся путем построения ROC-кривых.

Первичная конечная точка – прогностическая значимость отрицательного результата – отношение числа пациентов, у которых при отсутствии ДОК в пунктате костного мозга не появятся отдаленные метастазы в течение 15 месяцев от даты начала химиотерапии, к общему числу пациентов без отдаленных метастазов в течение 15 месяцев наблюдения.

Данная конечная точка рассчитана исходя из данных литературы, согласно которым при применении химиотерапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы медиана времени без прогрессирования составляет 11 месяцев[49]. У пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы практическая роль биомаркера, предсказывающего риск появления отдаленных метастазов, состоит в селекции пациентов на дополнительное лечение

с целью локального контроля первичной опухоли (например, лучевая терапия, необратимая электропорация и др.). В этом случае повышение медианы времени без прогрессирования до 15 месяцев за счет более эффективного локального контроля опухолевого роста является клинически приемлемой величиной.

Для минимизации числа пациентов в данном исследовании, учитывая небезопасность инвазивной процедуры для забора костного мозга, применена стратегия планирования выборки на основе двустадийного дизайна Симона с правилом раннего прекращения при неэффективности[138]. Приемлемая прогностическая ценность отрицательного результата составляет 70%. Неприемлемая прогностическая ценность отрицательного результата для расчета выборки в первую часть исследования составляет 50%. С учетом ошибки первого рода ( $\alpha$ ) = 0,05, мощности исследования = 80% в исследование необходимо набрать 39 пациентов. При этом после набора 16 пациентов исследование следует прекратить досрочно по причине бесперспективности в случае, если число пациентов с отсутствием ДОК в пунктате костного мозга и отдаленных метастазов в течение 15 месяцев от даты начала химиотерапии окажется менее 8. Для расчета выборки использован он-лайн калькулятор, разработанный Анастасией Ивановой [56].

Определение влияния числа ДОК на риск появления и выживаемость до появления отдаленных метастазов выполнено путем анализа ROC-кривых.

Другие детали статистического анализа аналогичны изложенным в разделе 1.2.1.1.3.

### **1.2.3.2. Результаты**

В данный поданализ включено 17 пациентов, которым выполнена пункция костного мозга перед началом химиотерапии в период с 2015 по 2017 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 17.

**Таблица 17** - Общая характеристика пациентов, которым перед началом лечения выполнена пункция костного мозга для анализа ДОК (n=17)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	5 (29,4%)
Возраст, лет Медиана (минимум-максимум)	58 (40-73)
Статус ECOG, n (%)	
0-1	17 (100%)
2 более	0
Стадия T, n (%)	
T2	1 (5,9%)
T3	8 (47,1%)
T4	8 (47,1%)
Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, n (%)	11 (64,7%)
Резектабельность по MD Anderson, n (%)	
Погранично резектабельный	5 (29,4%)
Нерезектабельный	12 (70,6%)
Локализация первичной опухоли, n (%)	
Головка	12 (70,6%)
Тело или хвост	5 (29,4%)
Диаметр первичной опухоли, мм Медиана (минимум-максимум)	45 (20-80)
Исходный уровень СА 19-9, Ед/мл Медиана (минимум-максимум)	617 (1-26446)
Желчеразгрузочные процедуры, n (%)	
Нет	8 (47,1%)
Наложение анастомозов	3 (17,6%)
Стентирование	3 (17,6%)
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	3 (17,6%)

Пациенты, включенные в исследование, имели удовлетворительное общее состояние (все пациенты имели ECOG-статус 0-1). Медиана возраста составила 58 лет. Преимущественно включались женщины (70,6%). В 70,6% случаев опухоль локализовалась в головке поджелудочной железы. В итоге 52,9% пациентов ранее были подвергнуты разным методам желчной декомпрессии по поводу механической желтухи. В 64,7% случаев рентгенологически определялись метастазы в регионарных лимфатических узлах. В 29,4% случаев рентгенологически опухоль расценивалась как погранично резектабельная, в остальных 70,6% случаев – как нерезектабельная. Медиана уровня СА19-9 составила 617 Ед/мл, что для неметастатического рака поджелудочной железы представляется высоким значением. Результаты лечения данной когорты пациентов представлены в таблице 18.

**Таблица 18** – Результаты лечения пациентов, которым перед началом лечения выполнена пункция костного мозга для анализа ДОК (n=17)

Параметр	Значение
Число проведенных курсов химиотерапии	
Медиана	6
Минимум-максимум	3-6
Исходная редукция доз FOLFIRINOX, n (%)	4 (23,5%)
Непосредственная эффективность ХТ, n (%)	
Объективный эффект	2 (11,8%)
Стабилизация	12 (70,6%)
Прогрессирование	3 (17,6%)
Причины прекращения терапии, n (%)	
Плановое окончание	12 (70,6%)
Токсичность	2 (11,8%)
Прогрессирование	3 (17,6%)
Лучевая терапия, n (%)	
SBRT	11 (64,7%)
Режим классического фракционирования дозы	0
Не проведена	6
Выполнена резекция опухоли, n (%)	3 (17,6%)

Все пациенты получили после пункции костного мозга химиотерапию режимом FOLFIRINOX с медианой числа курсов, равной 6 (от 3 до 6). Объективные эффекты на фоне химиотерапии выявлены у 2 пациентов (11,8%). Контроль болезни, определяемый как сумма объективных эффектов и стабилизаций, составил 82,4%. В 17,6% химиотерапия прекращена вследствие прогрессирования опухоли. В 2 случаях (11,8%) химиотерапия прекращена по причине токсичности. В остальных 70,6% случаев химиотерапия прекращена планоно после завершения определенного числа курсов.

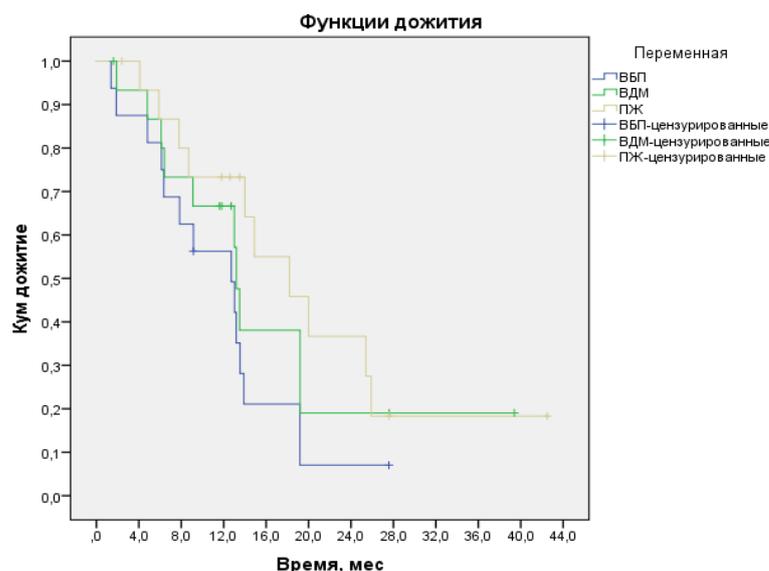
В 11 (64,7%) случаях после индукционной химиотерапии пациенты получили индукционную лучевую терапию, причем во всех случаях она была стереотаксической. Трех пациентам (17,6%) выполнено хирургическое лечение после индукционной терапии, из них у одного пациента операция была радикальной.

Медиана клеточности костного мозга в пунктате пациентов составила 10 млн. (от 304 тыс. до 36 млн.). Только у одного пациента (5,9%) не выявлено ни одной диссеминированной опухолевой клетки в костном мозге. У остальных пациентов выявлено от 1 до 118 клеток, положительных по экспрессии Cam5.2 и отрицательных по экспрессии CD45. Медиана составила 8 диссеминированных опухолевых клеток. В процентном отношении к общей клеточности костного мозга медиана числа ДОК составила  $8,8 \times 10^{-5}$  (от 0 до  $1,3 \times 10^{-2}$ ).

Медиана длительности наблюдения составила 13 месяцев. На момент анализа у 15 (88,2%) отмечено прогрессирование заболевания. Медиана времени без прогрессирования составила 12,7 месяца (95% ДИ 6,2-19,2 месяца, рисунок 10).

У 10 (58,8%) пациентов выявлены отдаленные метастазы в процессе наблюдения после лечения. Медиана времени до появления метастазов составила 13,2 месяца (95% ДИ 12,5-13,9 месяца, рисунок 10). Трое пациентов (17,6%) имели продолженный рост первичной опухоли в качестве первого признака прогрессирования опухолевого процесса.

К моменту анализа умерло 11 пациентов. Медиана продолжительности жизни составила 18,2 месяца (95% ДИ 9,9-26,5 месяца, рисунок 10).



**Рисунок 10** – Время без прогрессирования (ВВП, синяя кривая), время до появления отдаленных метастазов (ВДМ, зеленая кривая) и продолжительность жизни (ПЖ, желтая кривая) в когорте пациентов, кому выполнен анализ на наличие ДОК

Для анализа влияния уровня ДОК на риск появления отдаленных метастазов за основу взяты две переменные – абсолютное значение ДОК и отношение числа ДОК к общей клеточности костного мозга.

Уровень ДОК не коррелировал с диагностированием в последующем отдаленных метастазов (таблица 19). Медиана числа ДОК в подгруппе пациентов, у которых в последующем появились отдаленные метастазы, составила 5 (от 0 до 40). В подгруппе, в которой отдаленные метастазы не появились, медиана ДОК составила 15 (от 3 до 118), различия между двумя подгруппами статистически не значимы ( $p=0,16$ ). Процент ДОК к общей клеточности костного мозга в подгруппе с отдаленными метастазами и без них составил  $6,3 \times 10^{-5}$  ( $0-1,3 \times 10^{-2}$ ) и  $4,2 \times 10^{-4}$  ( $3,0 \times 10^{-5}-1,7 \times 10^{-3}$ ) соответственно, различия являются статистически не значимыми ( $p=0,14$ ).

У единственного пациента без единой ДОК в костном мозге отдаленные метастазы появились через 9,1 месяца от начала лечения, что было первым признаком прогрессирования на фоне проведенной индукционной химиотерапии.

При этом пациент не был прооперирован после индукционной химиотерапии. Он также не получил никакого лечения для локального контроля опухолевого роста. Таким образом, первичная конечная точка данного диагностического теста по выявлению ДОК в пунктате костного мозга не была достигнута, поскольку прогностическая ценность отрицательного результата равна 0.

**Таблица 19** - Число ДОК в зависимости от появления в последующем отдаленных метастазов

Параметр	Отдаленные метастазы		Значение p
	Появились (n=10)	Не появились (n=7)	
Абсолютное число ДОК			
Медиана	5	15	0,16
Минимум-максимум	0-40	3-118	
Процент ДОК к общей клеточности костного мозга			
Медиана	$6,3 \times 10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-4}$	0,14
Минимум-максимум	$0-1,3 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-5}-1,7 \times 10^{-3}$	

С целью определения пороговых значений ДОК как возможного предиктора риска появления отдаленных метастазов проведены ROC-анализы с бинарной переменной появления отдаленных метастазов в качестве переменной состояния. Анализ показал, что процент ДОК к общей клеточности пунктата костного мозга и абсолютное число ДОК как количественные переменные не коррелируют с риском появления отдаленных метастазов (таблица 20). Для процента ДОК площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,28 (95% ДИ 0,01-0,54,  $p=0,14$ ). Для абсолютного числа ДОК площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,23 (95% ДИ 0-0,47,  $p=0,07$ ). Полученная тенденция к статистически значимому влиянию числа ДОК в отношении риска отдаленного метастазирования была обратной: чем меньше ДОК выявлялось в пунктате костного мозга, тем выше был риск отдаленного метастазирования.

**Таблица 20** - Данные ROC-анализа, направленного на оценку влияния числа и процента ДОК на риск развития отдаленных метастазов

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Значение p	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Абсолютное число ДОК	0,23	0,12	0,07	0	0,47
Процент ДОК к общей клеточности пунктата	0,28	0,13	0,14	,01	0,54

С целью определения пороговых значений ДОК как возможного предиктора риска появления отдаленных метастазов в течение 15 месяцев наблюдения, проведены ROC-анализы с бинарной переменной появления отдаленных метастазов в течение 15 месяцев в качестве переменной состояния (таблица 21).

**Таблица 21** - Данные ROC-анализа, направленного на оценку влияния числа и процента ДОК на риск развития отдаленных метастазов в течение 15 месяцев

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Значение p	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Абсолютное число ДОК	0,38	0,19	0,50	0,01	0,74
Процент ДОК к общей клеточности пунктата	0,44	0,19	0,73	0,06	0,82

Данный анализ также показал, что процент ДОК к общей клеточности пунктата костного мозга и абсолютное число ДОК как количественные переменные не коррелируют с риском появления отдаленных метастазов в течение 15 месяцев от даты начала химиотерапии (таблица 21). Для процента

ДОК площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,44 (95% ДИ 0,06-0,82,  $p=0,73$ ). Для абсолютного числа ДОК площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,38 (95% ДИ 0,01-0,74,  $p=0,50$ ).

#### **1.2.4. Предииктивная роль SMAD4 при неметастатическом раке поджелудочной железы**

##### **1.2.4.1. Методы**

Целью настоящего исследования была оценка влияния экспрессии SMAD4 на характер рецидивирования рака поджелудочной железы после хирургического лечения.

##### **1.2.4.1.1. Пациенты**

В исследование включались пациенты, которым выполнено хирургическое лечение по поводу рака поджелудочной железы в отделении опухолей печени и поджелудочной железы (хирургическое отделение №7) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2001 по 2015 гг. Критериями включения в данное исследование были следующие:

- гистологически верифицированная карцинома поджелудочной железы;
- стадия TNM I, II или III;
- выполненная операция в объеме резекции поджелудочной железы;
- отсутствие летального исхода в послеоперационном периоде;
- доступность архивного опухолевого материала, подходящего для иммуногистохимического анализа.

Клинические и морфологические данные были получены из проспективной базы данных пациентов, а также электронной госпитальной системы. Оценивались следующие клинические параметры: возраст, пол, стадия TNM, локализация опухоли в головке или теле/хвосте железы, использование (нео)адьювантной химио- или лучевой терапии. Также оценивались следующие морфологические параметры: размер первичной опухоли, степень злокачественности, статус краев резекции, а также регионарных лимфоузлов.

Собрана информация относительно отдаленных результатов лечения пациентов: даты и детали рецидивирования заболевания (развитие изолированного локорегионарного рецидива, появления отдаленных метастазов или сочетание двух событий), а также даты смерти. Локорегионарный рецидив определялся как забрюшинный рецидив в зоне резекции опухоли или регионарных лимфоузлов. Все другие очаги прогрессирования расценивались как отдаленные метастазы.

#### **1.2.4.1.2. Иммуногистохимический анализ**

Архивный опухолевый материал был представлен парафиновыми блоками пациентов, которым была выполнена резекция опухоли. Перед проведением иммуногистохимического анализа (ИГХ) во всех случаях обязательно проводился пересмотр гистологических препаратов для подтверждения диагноза карциномы поджелудочной железы.

Перед проведением ИГХ проводилась переплавка исходных парафиновых блоков для создания многотканевых парафиновых блоков (Tissue microarray technology, TMA)[151]. ИГХ анализ проводился на срезах парафинового блока-реципиента, в который встроены множественные тканевые цилиндры, извлеченные из стандартных парафиновых блоков-доноров и организованные в виде упорядоченной последовательности.

Для оценки внутриопухолевой гетерогенности экспрессии SMAD4 мы отобрали минимум четыре блока от каждого пациента. Экспрессия SMAD4 оценивалась в нескольких зонах первичной опухоли, включая центральные отделы, зоны инвазии опухоли в соседние ткани или сосуды, а также в регионарных метастазах.

Таргетные блоки перезаливались, подвергались микротомии, затем стандартному окрашиванию гематоксилином и эозином. Готовые окрашенные гематоксилином и эозином препараты сканировали с помощью сканера гистологических препаратов Panoramic Flash III. На цифровой копии гистологического препарата с помощью программы-просмотрщика Panoramic Viewer отмечались зоны интереса, они отмечались на сканах маркером. С каждого

препарата для производства ТМА матрицы было выбрано не менее 2 зон диаметром 2 мм. После позиционирования и наложения скана гистологического препарата на изображение корреспондирующего блока программа автоматически определяла на блоке зоны интереса, а прибор для приготовления матриц (ТМА GrandMaster), автоматически забирал гистологический материал (диаметр панча 2мм) в матрицу, одновременно осуществлялась фиксация всех манипуляций с блоком в специальную таблицу. Подготовленные таким образом тканевые матрицы в течение 30 минут прогревались в термостате при 58С, чтобы добиться расплавления парафина донорского блока и плотного склеивания стенок донорского блока со стенками блока-реципиента. В дальнейшем готовые ТМА-блоки подвергали микротомии и ИГХ окрашиванию по стандартной методике.

Срезы толщиной 2-3 мкм после просушивания в термостате в течение 18 ч при температуре 37С затем переносили в термостат 60°С на 30 минут. Затем срезы подвергались депарафинизации в двух сменах ксилола по 3 минуты, и дегидратации в абсолютном спирте в четырех сменах по 3 минуты в каждой. Активность эндогенной пероксидазы блокировали в 3% растворе перекиси водорода в течение 5 минут при комнатной температуре и помещали в автостейнер VENTANA ULTRA, где проводили окрашивание со SMAD4-антителами. Для выявления экспрессии SMAD4 использовались первичные антитела В-8, sc-7966; Santa Cruz Bio, Santa Cruz, CA

После ИГХ окрашивания препараты с ТМА-матриц повторно подвергали сканированию. Распознавание объектов и привязка номеров гистологических блоков к изображениям ТМА-спотов осуществлялась с помощью программы ТМА module. Оценка статуса экспрессии осуществлялась таким образом: 0 - полное отсутствие ядерного окрашивания опухолевых клеток при окрашивании нормальных клеток в образце, 1+ частичное, слабое, едва заметное окрашивание менее 10% опухолевых клеток, 2+ слабое или умеренное полное ядерное окрашивание более 10% опухолевых клеток, 3+ выраженное ядерное окрашивание более 10% опухолевых клеток)[55].

### 1.2.4.1.3. Статистический анализ

Для оценки внутриопухолевой гетерогенности выполнен сравнительный анализ экспрессии SMAD4 в центральных зонах первичной опухоли и в зонах опухолевой инвазии в нормальные ткани, а также в метастазах в регионарных лимфоузлах. Целью данного анализа было выявить конкордантность между экспрессией SMAD4 в центральных отделах опухоли и экспрессией данного белка в других зонах роста опухоли. Для этой цели был рассчитан коэффициент тау Гудмана-Крускала[42]. При этом экспрессия SMAD4 в центральных отделах опухоли рассматривалась как независимая переменная, а его экспрессия в зонах инвазии или в метастазе – как зависимая переменная.

Для оценки корреляции типа рецидивирования и экспрессии SMAD4 все случаи были разделены на 3 группы: группа, где все изученные образцы (зоны) одной опухоли были SMAD4-положительными, группа гетерогенных опухолей, где положительной по экспрессии SMAD4 была лишь часть зон опухоли, и группа SMAD4-отрицательных опухолей, где экспрессия SMAD4 была отрицательной во всех изученных образцах (зонах) опухоли. Корреляционный анализ выполнялся с помощью статистики Гудмана-Крускала.

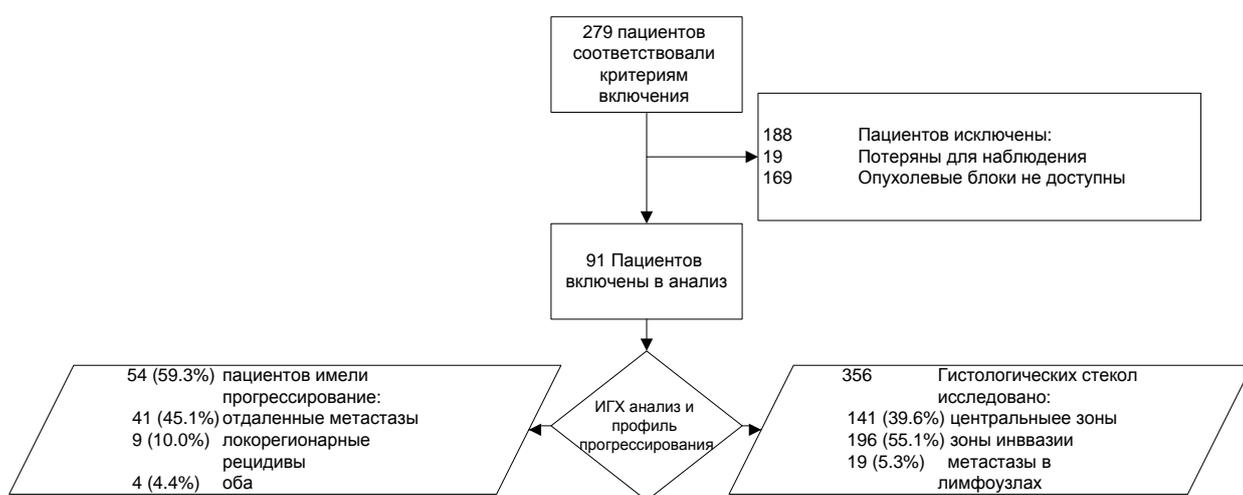
Также проведен сравнительный анализ времени до возникновения отдаленных метастазов и продолжительности жизни по экспрессии SMAD4. Время до появления отдаленных метастазов рассчитывалось как время от операции до появления первых отдаленных метастазов. При этом случаи без признаков отдаленных метастазов на момент смерти рассматривались как цензурируемые на дату смерти. Продолжительность жизни рассчитывалась как интервал от даты операции до даты смерти или даты последнего контакта для цензурируемых случаев. Для оценки этих конечных точек и построения кривых использовался метод Каплана-Майера. Сравнительные анализы выполнялись Логранговым тестом.

Другие детали статистического анализа аналогичны изложенным в разделе 1.2.1.1.3.

## 1.2.4.2. Результаты

### 1.2.4.2.1. Характеристика пациентов

Суммарно данные 279 пациентов, перенесших операцию по поводу рака поджелудочной железы в период с 2001 по 2015 гг, были включены в первичный анализ. Из них 188 пациентов исключены: в 19 случаев пациенты были потеряны для наблюдения, в 169 случаев не архивный опухолевый материал был недоступен для анализа. В итоге, данные 91 пациента были включены в финальный анализ (рисунок 11). Характеристика пациентов представлена в таблице 22.



**Рисунок 11** – Диаграмма включения пациентов в анализ

Экспрессия SMAD4 оценена в 356 срезах, приготовленных из опухолевых образцов 91 пациента; 141 срез (39,6%) представляли центральные зоны первичной опухоли, 196 срезов (55,1%) – зоны инвазии опухоли в общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку или другие ткани, а 19 срезов (5,3%) представлены метастазами в регионарных лимфоузлах.

**Таблица 22** – Характеристика включенных в исследование экспрессии SMAD4 пациентов

Характеристика	Значение (n=91)
Мужской пол, n (%)	42 (46,2%)
Возраст, медиана (минимум-максимум)	59 (35-75)
Протоковый подтип аденокарциномы, n (%)	80 (87,9%)

Степень злокачественности (G), n (%)	
G1	22 (24,2%)
G2	53 (58,2%)
G3	16 (17,6%)
Стадия T, n (%)	
T1-T2	8 (8,8%)
T3-T4	83 (91,2%)
Метастазы в регионарных лимфоузлах, n (%)	42 (46,2%)
Локализация первичной опухоли в головке поджелудочной железе, n (%)	51 (77,3%)
Диаметр опухоли более 40 мм, n (%)	32 (48,5%)
Края резекции (R), n (%)	
R0	69 (75,8%)
R1	18 (19,8%)
R2	4 (4,4%)
Неoadьювантная/адьювантная терапия, n (%)	
Неoadьювантная химиотерапия ( $\pm$ адьювантная химиотерапия)	4 (4,4%)
Адьювантная химиотерапия	58 (68,2%)
Адьювантная химиолучевая терапия	7 (7,7%)
Отсутствие химио- и/или лучевой терапии	22 (24,2%)

#### 1.2.4.2.2. Внутриопухолевая гетерогенность экспрессии SMAD4

Экспрессия SMAD4 оказалась отрицательной в большинстве случаев (таблица 23). В случаях положительной экспрессии SMAD4 она преимущественно была слабой (1+). Суммарно 52 из 356 срезов (15%), которые были получены из опухолей 26 пациентов, оказались положительными по экспрессии SMAD4.

**Таблица 23** – Экспрессия SMAD4 в разных зонах резецированной опухоли

Локализация	Интенсивность экспрессии SMAD4			
	0	1+	2+	3+
Центральные зоны опухоли (n=141)	120 (85,1%)	12 (13,2%)	8 (8,8%)	1 (1,1%)
Зоны инвазии (n=196)	166 (84,7%)	25 (13,8%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Метастазы в регионарных л/узлах (n=19)	17 (89,5%)	2 (10,5%)	0	0

Далее проведена оценка корреляции между экспрессией SMAD4 в центральных зонах первичной опухоли и зонах инвазии или метастазирования. Для этой цели мы объединили результаты экспрессии SMAD4 в зонах инвазии и метастазирования в единую бинарную переменную (таблица 24). Мы использовали наименьшие значения экспрессии SMAD4. Например, если хотя бы один из срезов из одной опухоли, характеризующий зону инвазии/метастазирования, оказался отрицательным по экспрессии SMAD4, то экспрессия SMAD4 в зоне инвазии/метастазирования считалась отрицательной для данного клинического случая.

**Таблица 24** – Корреляция между экспрессией SMAD4 в центральных зонах опухоли и зонах инвазии и метастазирования

Экспрессия SMAD4 в центральных зонах	Экспрессия SMAD4 в зонах инвазии и метастазирования		Goodman & Kruskal's tau тест
	Положительная	Отрицательная	
Положительная (n=18)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	Коэффициент = 0,12±0,09, p<0,01
Отрицательная (n=73)	6 (11,0%)	67 (89,0%)	

Всего 18 случаев оказались положительными по экспрессии SMAD4 в центральных зонах опухолевого роста (таблица 24). Только 7 из них (38,9%) оказались положительными во всех исследованных зонах

инвазии/метастазирования. Оставшиеся 11 случаев (61,1%) не имели экспрессии SMAD4 в этих зонах.

Отсутствие экспрессии SMAD4 в центральных зонах опухолевого роста ассоциировалось с такой же отрицательной его экспрессией в зонах инвазии/метастазирования в 67 из 73 случаев (91,8%). Эти данные указывают на низкую, но статистически значимую корреляцию между экспрессией SMAD4 в центральных отделах и зонах инвазии/метастазирования (Коэффициент тау Гудмана-Крускала =  $0,12 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ ). Статистически значимая корреляция в основном явилась следствием сильной корреляции между отрицательной экспрессией в центре опухоли и зонах инвазии / метастазирования.

#### **1.2.4.2.3. Корреляция между экспрессией SMAD4 и профилем прогрессирования рака поджелудочной железы после операции**

Пятьдесят четыре из 91 пациента (59,3%) имели прогрессирование опухоли при медиане длительности наблюдения 21,7 месяца. Профиль прогрессирования заключался в появлении изолированного локорегионарного рецидива в 9 (10,0%) случаях, появлении отдаленных метастазов в 41 (45,1%) случаях. В 4 случаях (4,4%) имели место местный рецидив и отдаленное метастазирование одновременно. Остальные 38 (41,8%) пациентов не имели прогрессирования на момент анализа. Медиана продолжительности жизни во всей группе пациентов составила 21,2 месяца (95% ДИ 19,1-23,5 месяца).

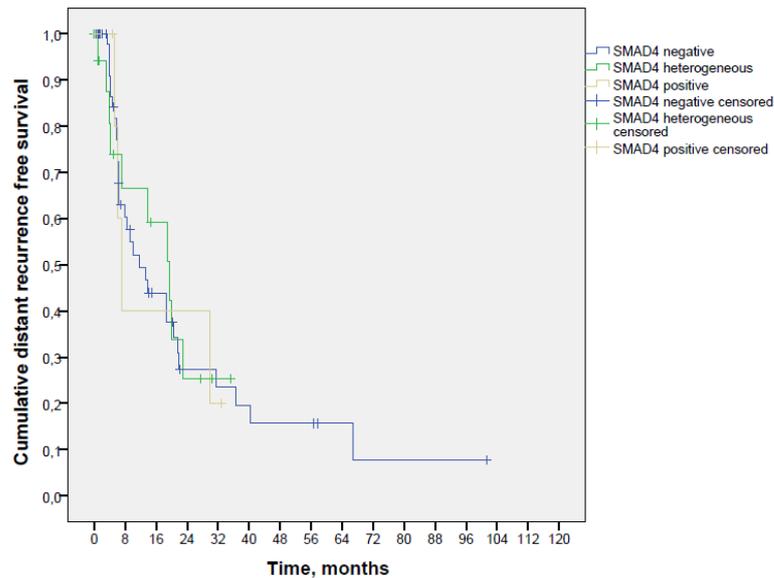
Проведена оценка влияния экспрессии SMAD4 на профиль прогрессирования. В данный анализ включены только те пациенты, у которых выявлено прогрессирование заболевания ( $n=54$ ). Пациенты были распределены в 3 подгруппы в зависимости от статуса экспрессии SMAD4 (таблица 25): подгруппу положительной экспрессии, подгруппу отрицательной экспрессии и подгруппу гетерогенной экспрессии SMAD4.

**Таблица 25** – Корреляция между экспрессией SMAD4 и профилем прогрессирования пациентов после операции

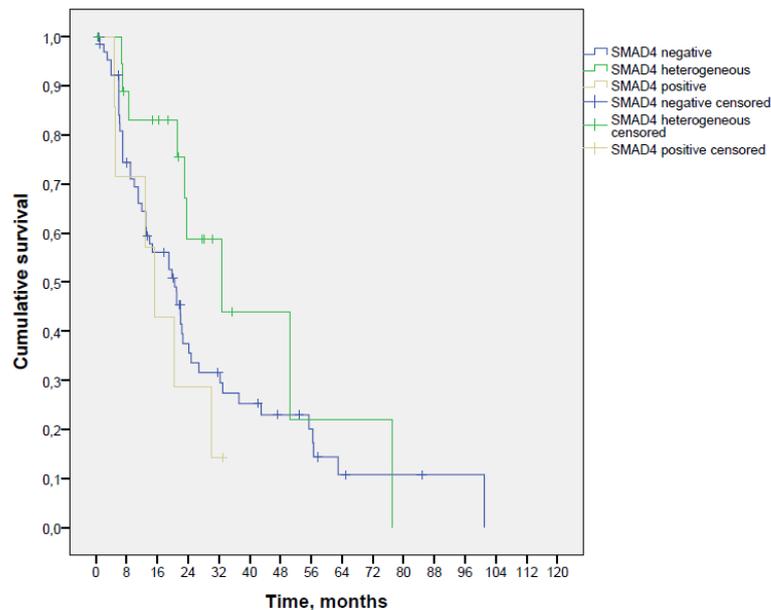
Экспрессия SMAD4	Профиль прогрессирования		Goodman & Kruskal's tau тест
	Локорегионарный рецидив	Отдаленные метастазы	
Положительная (n=5)	1 (20%)	4 (80%)	Коэффициент = 0,05 ± 0,02, p=0,30
Гетерогенная (n=10)	0 (0%)	10 (100%)	
Отрицательная (n=39)	8 (20,5%)	31 (72,2%)	

В подгруппе с положительной экспрессией SMAD4 только один (20%) пациент имел прогрессирование в виде появления изолированного локорегионарного рецидива. Остальные 4 пациента (80%) имели прогрессирование опухолевого процесса в виде появления отдаленных метастазов. Примерно такая же доля пациентов со SMAD4-негативными карциномами прогрессировала в виде отдаленного метастазирования (72,2%). В группе с гетерогенной экспрессией SMAD4 все пациенты имели отдаленные метастазы на момент прогрессирования опухолевого процесса после операции. Эти данные указывают на отсутствие предиктивного значения экспрессии SMAD4 в отношении профиля прогрессирования после резекции опухоли и сниженного риска отдаленного метастазирования при положительной экспрессии данного маркера (Goodman-Kruskal tau коэффициент = 0,05 ± 0,02 p=0,30).

Также выполнена оценка влияния статуса SMAD4 на время до появления отдаленных метастазов и продолжительность жизни. Анализ показал отсутствие влияния экспрессии SMAD4 в отношении времени до появления отдаленных метастазов (рисунок 12) и в отношении продолжительности жизни пациентов (рисунок 13). У пациентов со SMAD4-положительными, гетерогенными и отрицательными карциномами медиана времени до появления метастазов составила 11,8, 19,5 и 7,1 месяца соответственно (p=0,99), а медиана продолжительности жизни 20,5, 32,6 и 15,2 месяца соответственно (p=0,13).



**Рисунок 12** – Время до появления отдаленных метастазов в зависимости от статуса экспрессии SMAD4



**Рисунок 13** – Продолжительность жизни в зависимости от статуса экспрессии SMAD4

### 1.2.5. Клинические предикторы риска отдаленного метастазирования рака

#### поджелудочной железы

#### 1.2.5.1. Методы

#### 1.2.5.1.1. Пациенты

В данный ретроспективный анализ включались пациенты раком поджелудочной железы, у которых не выявлено отдаленных метастазов на момент постановки диагноза.

С целью выявления потенциальных предикторов риска отдаленного метастазирования из числа демографических, лабораторных, инструментальных и других клинических факторов, известных в рутинной практике, проведена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с временем от начала лечения до выявления отдаленных метастазов в качестве зависимой переменной.

Время до появления отдаленных метастазов рассчитано от даты начала лечения (хирургического или лекарственного, что раньше) до даты появления отдаленных метастазов (M1). В случае смерти от любой причины без данных аутопсии, случай считался цензурированным на дату последнего выполненного инструментального обследования. Пациенты, не получавшие лечения, не включались в данный анализ.

#### 1.2.5.1.2. Статистический анализ

Особенности проведения статистического анализа аналогичны изложенным в разделе 1.2.1.1.3.

#### 1.2.5.1.3. Результаты

В настоящий анализ включены данные по 287 пациентам, которые на момент установки диагноза не имели макроскопических отдаленных метастазов. Характеристика пациентов представлена в таблице 27.

**Таблица 27** - Характеристика пациентов (n=287)

Параметр	Результат
Мужской пол, n (%)	129 (44,9%)
Возраст, лет Медиана (минимум-максимум)	61 (34-81)
Статус ECOG, n (%)	
0-1	186 (64,8%)
2 или более	21 (7,3%)
Не известно	80 (27,9%)
Стадия T, n (%)	
T1-T2	34 (11,8%)
T3-T4	150 (87,1%)
Не известно	3 (1,0%)
Диаметр первичной опухоли в мм Медиана (минимум-максимум)	40 (1-105)

Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	115 (40,1%)
Локализация опухоли в головке железы, n (%)	149 (51,9%)
Резектабельность, n (%)	
Резектабельный	94 (32,8%)
Погранично резектабельный	37 (12,9%)
Нерезектабельный	118 (41,1%)
Не известно	38 (13,2%)
Уровень СА 19-9 перед химиотерапией, Ед/мл	279 (1-
Медиана (минимум-максимум)	532900)
Желчеразгрузочные процедуры, n (%)	
Нет	165 (57,5%)
Наложение анастомозов	36 (12,5%)
Стентирование холедоха	26 (9,1%)
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	60 (20,9%)
Химиотерапия по поводу неметастатического процесса, n (%)	
Проведена	191 (66,6%)
Не проведена	73 (25,4%)
Не известно	23 (8,0%)
Индукционная лучевая терапия или лучевая терапия по поводу рецидива, n (%)	72 (25,1%)
Хирургическое лечение, n (%)	155 (54,0%)

Исходно резектабельная опухоль выявлена в 94 (32,8%) случаях. В 37 (12,9%) и 118 (41,1%) случаях опухоль была погранично резектабельной или нерезектабельность согласно рентгенологическим данным или данным протокола операции. Еще в 38 (12,2%) данные по резектабельности опухолевого процесса не известны.

Операция выполнена в 155 случаях (54,0%) до или после химиотерапии. Из 155 проперированных пациентов у 103 (65%) операция была радикальной (R0), у 23 (14,8%) случаев были положительными края резекции при гистологическом исследовании препарата (R1), у 14 (9,0%) пациентов операция завершилась макроскопически определяемой остаточной опухолью. Еще в 15 (9,7%) случаях радикальность операции осталась не известной.

У 109 (38,0%) пациентов опухоль распространялась на крупные артериальные сосуды (T4). Только в 34 (11,8%) случаях первичная опухоль была меньше 4 см в диаметре (T1-2). Метастазы в регионарных лимфоузлах по данным инструментального обследования или при гистологическом заключении выявлены в 115 (40,1%) случаях.

Медиана уровня СА19-9 составила 279 Ед/мл. Однако разброс значений СА19-9 был достаточно широким и составил от 1 до 532900 Ед/мл.

У 149 пациентов (51,9%) опухоль располагалась в головке поджелудочной железы. В 42,5% случаев пациентам потребовались процедуры желчной декомпрессии. Преобладала методика наружного дренирования (ЧЧХС), выполненная у 60 (20,9%) пациентов. У 36 пациентов (12,5%) выполнено наложение обходных анастомозов, у 26 (9,1%) выполнено стентирование холедоха.

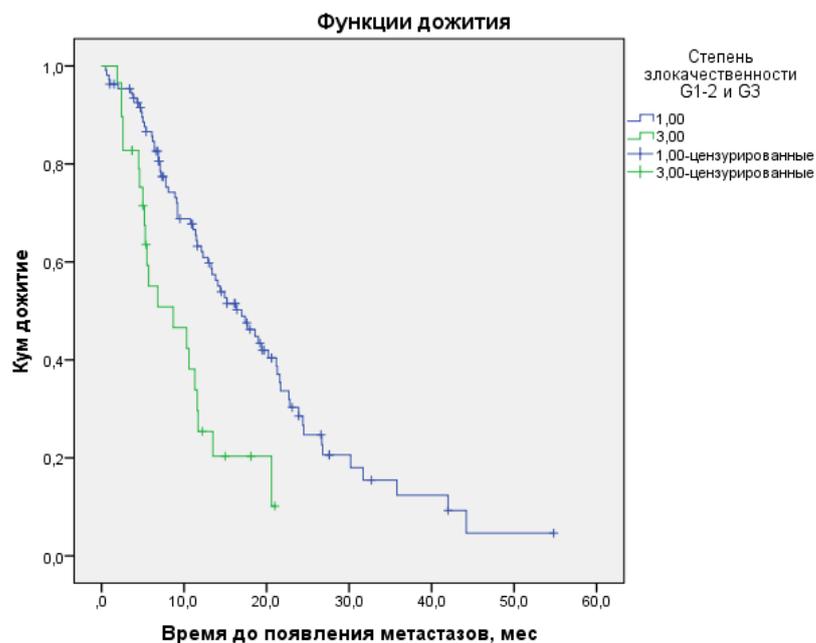
С целью выявления потенциальных предикторов риска отдаленного метастазирования из числа демографических, лабораторных, инструментальных и других клинических факторов, известных в рутинной практике, проведена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с временем от начала лечения до выявления отдаленных метастазов в качестве зависимой переменной.

По данным однофакторных анализов ряд факторов статистически значимо влияли на время до появления метастазов: наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (HR=1,75, 95% ДИ 1,26-2,43,  $p<0,01$ ), высокая степень злокачественности G3 (HR=3,63, 95% ДИ 1,66-7,92,  $p<0,01$ ), а также уровень СА 19-9 перед лечением более 200 мкМ (HR=1,95, 95% ДИ 1,27-2,98,  $p<0,01$ ). Данные факторы проанализированы совместно в многофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 28).

**Таблица 28** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без появления отдаленных метастазов во всей группе пациентов (n=287)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение р
		Нижняя	Верхняя	
Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах	1,16	0,63	2,11	0,64
Степень злокачественности G1				0,02
G2	2,42	0,92	6,37	0,08
G3	4,57	1,54	13,58	<0,01
Уровень Ca19-9 перед лечением более 200 мкМ	1,54	0,82	2,91	0,18

Из многофакторного анализа следует, что наличие высокой степени злокачественности опухоли является единственным независимым фактором прогноза для времени до появления отдаленных метастазов (HR=4,57, 95% ДИ 1,54-13,58,  $p < 0,01$ ). Проведено разделение общей группы на две подгруппы по данному фактору с расчетом времени до появления метастазов по методу Каплана-Майера (рисунок 14).



**Рисунок 14** - Время до появления отдаленных метастазов в зависимости от степени злокачественности карциномы

При степени злокачественности G1 или G2 медиана времени до появления отдаленных метастазов составляет 17,0 месяцев, при G3 – 8,7 месяца ( $p < 0,01$ ).

## ГЛАВА 2. ХИМИОТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 2.1. Обзор литературы

#### 2.1.1. История лекарственного лечения метастатического рака поджелудочной железы

Исторически рак поджелудочной железы считается резистентным к химиотерапии заболеванием. До 1990-х годов основным препаратом, который применялся при данном заболевании, был 5-фторурацил или его комбинация с фолином кальция. Низкая эффективность данной терапии как с точки зрения улучшения качества жизни, так и ее продолжительности обосновывали отказ от противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы. Пациентам назначалась только симптоматическая терапия.

Попытки повысить эффективность терапии фторпиримидинами за счет создания комбинаций с другими противоопухолевыми препаратами оказались безуспешными[24; 25].

Во второй половине 1990-х годов стандартом лечения пациентов с раком поджелудочной железы стал гемцитабин. В 1997 году были опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования, посвященного сравнению эффективности 5-фторурацила и гемцитабина при местнораспространенном и метастатическом раке поджелудочной железы. 5-фторурацил вводился в/в болюсно каждую неделю в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. В экспериментальной группе пациенты получали терапию гемцитабином в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 7 недель, далее после 1-недельного перерыва в 1,8,15 дни 28-дневного цикла. В каждую группу включены по 63 пациента[15]. Исследование показало, что гемцитабин приводил к статистически значимому увеличению как времени без прогрессирования, так и продолжительности жизни (таблица 29).

**Таблица 29** - Сравнение гемцитабина и 5-фторурацила при местнораспространенном и метастатическом раке поджелудочной железы [15]

Параметр	Группа фторурацила (n=63)	Группа гемцитабина (n=63)	Значение p
Частота клинического улучшения	4,8%	23,8%	<0,01
Медиана времени без прогрессирования	0,9 месяца	2,3 месяца	<0,01
Медиана продолжительности жизни	4,4 месяца	5,7 месяца	<0,01

В данном исследовании оценка отдаленных результатов лечения была лишь вторичной целью исследования. Первичной целью была оценка контроля болевого синдрома как одного из основных критериев оценки качества жизни при данном заболевании. Это отражало основную цель терапии этих пациентов в конце XX века. Гемцитабин значительно эффективнее боролся с болевым синдромом, чем 5-фторурацил: 24% и 5% пациентов отмечали уменьшение боли и употребления обезболивающих препаратов при применении гемцитабина и 5-фторурацила соответственно. Длительность клинического улучшения при применении гемцитабина была на 5 недель дольше, чем при применении 5-фторурацила (таблица 34). На основании этого исследования гемцитабин на долгие годы стал стандартом лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы.

В течение многих лет предпринимались многочисленные попытки улучшить результаты лечения пациентов за счет внедрения новых лекарственных препаратов. Практически все попытки оказались неудачными (таблицы 30 и 31): и цитотоксические препараты (фторпиримидины, цисплатин, иринотекан, оксалиплатин, пеметрексед и др.), и препараты таргетного действия (антиангиогенные препараты, ингибиторы EGFR, MEK, mTOR, CTLA4, IGF1R и др.) самостоятельно или в сочетании с гемцитабином не превосходили последний с точки зрения продолжительности жизни или качества жизни.

**Таблица 30** - Исследования комбинированных режимов химиотерапии на основе гемцитабина

Исследование и сравниваемые режимы		n	Медиана ПЖ	ЧОО	Доля МР-РПЖ
Berlin J.D.[13]	Гемцитабин	162	5,4	6%	10%
	Гем. + 5-ФУ болюс	160	6,7	7%	
Rocha Lima С.М.[87]	Гемцитабин	169	6,6	4%	14%
	Гем. + иринотекан	173	6,3	16%	
Oettle H.[78]	Гемцитабин	282	6,3	7%	9%
	Гем. + пеметрексед	283	6,2	15%	
Abou-Alfa G.K. [8]	Гемцитабин	175	6,2	5%	21%
	Гем. + эксцатекан	174	6,7	7%	
Louvet C.[68]	Гемцитабин	156	7,1	17%	31%
	Гем.FDR+оксалиплатин	157	9,0	27%	
Heinemann V.[51]	Гемцитабин	100	6,0	8%	20%
	Гем. + цисплатин	98	7,6	10%	
Herrmann R.[52]	Гемцитабин	159	7,2	12%	21%
	Гем. + капецитабин	160	8,4	15%	
Poplin E.[83]	Гемцитабин	279	4,9	6%	10%
	Гемцитабин FDR	277	6,2	10%	
	Гем. FDR + оксалиплатин	276	5,7	9%	
Cunningham D.[26]	Гемцитабин	266	6,2	12%	29%
	Гем. + капецитабин	267	7,1	19%	
Colucci G. [21]	Гемцитабин	199	8,3	10%	16%
	Гем. + цисплатин	201	7,2	13%	

**Таблица 31** - Исследования комбинированных режимов химиотерапии на основе гемцитабина и таргетной терапии

Исследование и сравниваемые режимы		N	Медиана ПЖ	ЧОО	Доля МР-РПЖ
Bramhall S.R.[149]	Гемцитабин	119	5,4	29%	16%
	Гем. + маримастан	120	5,4		11%
Van Cutsem E.[96]	Гемцитабин	347	6,3	24%	8%
	Гем. + типифарниб	341	6,0		6%
Moore M.J.[73]	Гемцитабин	284	5,91	24%	8.0%
	Гем. + эрлотиниб	285	6,24		8.6%
Richards D.A.[85]	Гемцитабин	88	7,0	17%	14%
	Гем. + CI-994	86	6,4		12%
Cascinu S. [16]	Гем. + цисплатин	42	7,8	27%	12.2%
	Гем. + цисплатин + цетуксимаб	42	7,5		17.5%
Van Cutsem E.[95]	Гем. + эрлотиниб	301	6,0	0%	8.6%
	Гем. + бевацизумаб + эрлотиниб	306	7,1		13.5%
Phillip P.A. [81]	Гемцитабин	369	6,0	22%	14%
	Гем. + цетуксимаб	366	6,5		12%
Kindler H.L. [158]	Гемцитабин	300	6,0	16%	13.1%
	Гем. + бевацизумаб	302	5,7		11.3%
Kindler H.L. [61]	Гемцитабин	316	8,3	24%	
	Гем. + акситиниб	316	8,5		

Отдельного внимания заслуживают две комбинации. Комбинация гемцитабина и капецитабина по данным исследования III фазы увеличила частоту объективных эффектов и время без прогрессирования, что, однако, не сказалось

на продолжительности жизни пациентов [26]. Применение комбинации гемцитабина и эрлотиниба, ингибитора тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста, привела к статистически значимому увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы по сравнению с гемцитабином. Однако прибавка составила в среднем всего лишь 11 дней [73]. Формально Американский (FDA) и Европейский (EMA) регуляторные органы одобрили комбинацию гемцитабина и эрлотиниба в качестве первой линии терапии метастатического рака поджелудочной железы. Эрлотиниб зарегистрирован и в России по этому показанию. В реальной практике скромное преимущество при высокой стоимости эрлотиниба, а также значительное увеличение токсичности лечения привели к тому что данная комбинация не нашла широкого применения [43]. Более значительная прибавка в продолжительности жизни достигнута у пациентов с кожной сыпью, возникшей в течение 8 недель от начала лечения. Однако эта информация получена из ретроспективного анализа [100]. Эти данные должны быть рассмотрены с осторожностью и только в качестве гипотезы, которая должна быть подтверждена или опровергнута в соответствующем исследовании. Более того, неэффективность данной комбинации при местнораспространенном раке поджелудочной железы по данным рандомизированного исследования LAP07 подчеркивает нецелесообразность ее использования [47].

Рассуждая о неуспехе таргетной терапии при раке поджелудочной железы в целом, следует обратить внимание на данную опухоль с точки зрения молекулярной биологии. В среднем в клетках карциномы поджелудочной железы выявляется 63 генетических альтерации на один случай; эти альтерации затрагивают 12 основных сигнальных путей [156]. Сложный и гетерогенный характер генетических альтераций при раке поджелудочной железы может ограничивать эффективность таргетной терапии. Блокирование одного сигнального пути при использовании современной таргетной терапии не способно заблокировать пролиферацию клеток.

Например, амплификация *ERBB2* или гиперэкспрессия HER2/neu являются предикторами эффективности ингибиторов данного сигнального пути при целом ряде злокачественных опухолей (рак молочной железы, рак желудка, мочевого пузыря и др.). Однако блокирование данного рецептора при раке поджелудочной железы не приводило к цитостатическому эффекту [147; 154]. Возможной причиной неудачи анти-HER2/neu терапии при раке поджелудочной железы является активация других тирозинкиназных рецепторов, а также активирующие мутации других генов данного сигнального пути (например, *RAS*) [12; 88].

Другим примером является минимальная эффективность эрлотиниба при добавлении к гемцитабину и, как следствие, низкая популярность данной комбинации в клинической практике. Авторы исследования провели поиск биомаркера, который смог бы сузить показания к назначению эрлотиниба и повысить эффективность данного препарата при данной нозологии. Однако в отличие от рака легкого, мутация *EGFR* при раке поджелудочной железы встречались редко [66; 93; 159], и наличие корреляции между мутацией *EGFR* и эффективностью эрлотиниба не было доказано. Уровень экспрессии *EGFR*, определяемый иммуногистохимически, также не коррелировал с эффективностью эрлотиниба [73]. С другой стороны в китайской популяции получены данные о высокой частоте мутации *EGFR* при раке поджелудочной железы (до 55%) [173]. Исследователи из Тайваня провели рандомизированное исследование по изучению эффективности комбинации эрлотиниба и гемцитабина. В этом исследовании добавление эрлотиниба к гемцитабину статистически значимо увеличивало медиану продолжительности жизни с 6 до 8,7 месяца ( $p=0.044$ ) [173].

В целом, на момент окончания 2000-х годов незыблемым стандартом лечения рака поджелудочной железы в большинстве стран оставался гемцитабин в монорежиме.

## **2.1.2. Современные режимы лекарственного лечения рака поджелудочной железы**

### **2.1.2.1. Режим FOLFIRINOX**

В 2011 году впервые за всю историю изучения метастатического рака поджелудочной железы опубликованы результаты исследования PRODIGE 4/ACCORD 11, которое продемонстрировало существенное и клинически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов. В рамках данного исследования 342 пациента с метастатическим раком поджелудочной железы были рандомизированы в одну из двух групп: группу химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$ , иринотекан  $180 \text{ мг/м}^2$ , фолинат кальция  $400 \text{ мг/м}^2$ , 5-фторурацил  $400 \text{ мг/м}^2$  болюс, 5-фторурацил  $2400 \text{ мг/м}^2$  46-часовая инфузия, интервал между курсами 14 дней) или группу монотерапии гемцитабином[22]. Преимущество комбинации FOLFIRINOX по сравнению с гемцитабином было существенным: частота объективных эффектов увеличивалась более чем в 3 раза, отношение рисков смерти (HR) составило 0,57, т.е. относительный риск смерти снижался на 47% (таблица 32). Впервые исследование III фазы продемонстрировало близкую к 1 году медиану продолжительности жизни пациентов с метастатическим опухолевым процессом. Значительное увеличение продолжительности жизни произошло еще и потому, что применение режима FOLFIRINOX в первой линии автоматически переместило применение гемцитабина во вторую линию. Последовательное применение двух эффективных режимов химиотерапии в этой группе пациентов привело к достаточно высокой продолжительности жизни по сравнению с другими исследованиями.

**Таблица 32** - Сравнение режима FOLFIRINOX с монотерапией гемитабином[22]

Параметр	Группа гемцитабина (n=171)	Группа FOLFIRINOX (n=171)	Значение p
<b>Эффективность лечения</b>			
Частота объективных эффектов	9,4%	31,6%	< 0,01
Медиана времени без прогрессирования	3,3 месяца	6,4 месяца	< 0,01
Медиана продолжительности жизни	6,8 месяца	11,1 месяца	< 0,01
<b>Токсичность лечения 3-4 степени</b>			
<b>Гематологическая</b>			
Нейтропения	21,0%	45,7%	< 0,01
Тромбоцитопения	3,6%	9,1%	0,03
Анемия	6,0%	7,8%	0,04
<b>Негематологическая</b>			
Слабость	17,8%	23,6%	> 0,05
Рвота	8,3%	14,5%	> 0,05
Диарея	1,8%	12,7%	< 0,01
Сенсорная полинейропатия	20,8%	9,0%	< 0,01
Повышение АЛТ	20,8%	7,3%	< 0,01
Тромбоэмболические осложнения	4,1%	6,6%	> 0,05

Эффективное лечение оказалось существенно более токсичным. Несмотря на то, что в исследование включались только пациенты со статусом ECOG 0-1 и без существенных осложнений опухолевого процесса, гематологическая и негематологическая токсичность выявлена у значительного числа пациентов (таблица 32).

Внедрение режима FOLFIRINOX в клиническую практику лечения пациентов с раком поджелудочной железы привело к многочисленным комментариям касательно его чрезмерно высокой токсичности. В итоге, появились публикации, посвященные модификациям этого режима - редукциям

доз отдельных препаратов и рутинному применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) для первичной профилактики нейтропении[161]. Ниже представлены наиболее частые варианты модификации режима FOLFIRINOX:

- первичная профилактика нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором;
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м<sup>2</sup> или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м<sup>2</sup>) введения 5-фторурацила;
- редукция дозы иринотекана (до 165 мг/м<sup>2</sup>)
- редукция дозы оксалиплатина (до 70 мг/м<sup>2</sup>).

Данные модификации FOLFIRINOX обладали удовлетворительной переносимостью, однако они плохо изучены с точки зрения эффективности. Все исследования были либо нерандомизированными, либо ретроспективными и включали пациентов не только с метастатическим, но местнораспространенным опухолевым процессом. В итоге, невозможно сопоставить отдаленные результаты данных исследований с исследованием PRODIGE 4/ACCORD 11. Таким образом, вопрос исходной редукции доз режима FOLFIRINOX должен решаться на индивидуальной основе с учетом реального риска потери эффекта лечения с одной стороны и риска нерешаемой токсичности с другой.

#### **2.1.2.2. Nab-паклитаксел в сочетании с гемцитабином**

Успехи системной лекарственной терапии не ограничились внедрением режима FOLFIRINOX. В 2013 году в клиническую практику лечения метастатического рака поджелудочной железы вошел препарат nab-паклитаксел. По сути, nab-паклитаксел - это нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином, с размером наночастиц приблизительно 130 нм. Результаты доклинических исследований, в ходе которых nab-паклитаксел сравнивался с паклитакселом, показали, что nab-паклитаксел вызывает меньше токсических реакций, чем паклитаксел. Максимальная переносимая доза nab-паклитаксела примерно на 50% превышает максимальную переносимую дозу паклитаксела [31]. В ходе дальнейших исследований двух форм паклитаксела в дозах, оказывающих

схожие проявления токсичности, было продемонстрировано, что паb-паклитаксел по своей эффективности существенно превосходит паклитаксел [31].

Продемонстрирован синергизм комбинации гемцитабина и паb-паклитаксела. D. Von Hoff и соавт. продемонстрировали, что терапия гемцитабином вызывала регрессию опухоли у ксенографтов с карциномами поджелудочной железы в 18% случаев. Терапия паb-паклитакселом вызывала регрессию опухоли у ксенографтов в 36% случаев. При этом комбинация двух препаратов вызывала регрессию опухоли в 64% случаев [170]. Авторы проанализировали строение карцином, резистентных к гемцитабину. После лечения гемцитабином выявлена обильная десмопластическая строма. В отличие от этого, лечение паb-паклитакселом вызывало истощение стромы, что в свою очередь вызывало обогащение опухоли кровеносными сосудами. Улучшение васкуляризации способствовало доставке гемцитабина к опухолевым клеткам. Внутриопухолевая концентрация гемцитабина была в 2,8 раз выше при его комбинации с паb-паклитакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином [170].

Исследование I/II фазы, первое клиническое исследование комбинации паb-паклитаксела с гемцитабином, во-первых, выявило максимальные переносимые дозы обоих препаратов, которые составили  $125 \text{ мг/м}^2$  для паb-паклитаксела и  $1000 \text{ мг/м}^2$  для гемцитабина в 1, 8 и 15-ый дни 28-дневного курса. Во-вторых, изученная клиническая эффективность лечения оказалась обнадеживающей: медиана времени без прогрессирования у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы составила 7,9 месяца, а медиана продолжительности жизни составила 12,2 месяца [101; 170].

На основании этих данных инициировано исследование III фазы MPACT. Целью исследования было доказать превосходство режима гемцитабина с паb-паклитакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином. В данном исследовании приняли участие 861 пациент с метастатическим раком поджелудочной железы [145]. Для участия в исследовании отбирались только пациенты в удовлетворительном состоянии – статус Карновского 70% и более, без

выраженного асцита, с нормальными уровнями билирубина и альбумина. Получены статистически значимые различия в пользу группы с наб-паклитакселом по всем критериям эффективности: в отношении частоты объективных эффектов, времени без прогрессирования и продолжительности жизни (таблица 33).

**Таблица 33** - Сравнение режима гемцитабин+наб-паклитаксел с монотерапией гемитабином [40; 145]

Параметр	Группа гемцитабина (n=430)	Группа гемцитабина и наб-паклитаксела (n=431)	Значение р
<b>Эффективность лечения</b>			
Частота объективных эффектов	7%	23%	P < 0,01
Медиана времени без прогрессирования	3,7 месяца	5,5 месяца	P < 0,01
Медиана продолжительности жизни	6,6 месяца	8,7 месяца	P < 0,01
<b>Токсичность лечения 3-4 степени</b>			
<b>Гематологическая</b>			
Нейтропения	27%	38%	Н.Д.
Тромбоцитопения	9%	13%	Н.Д.
Анемия	12%	13%	Н.Д.
<b>Негематологическая</b>			
Слабость	7%	17%	Н.Д.
Диарея	1%	6%	Н.Д.
Сенсорная полинейропатия	1%	17%	Н.Д.

Токсичность комбинации двух препаратов была выше, чем монотерапии гемцитабином. Нейтропения 3-4 степени отмечена в 38% случаев, тромбоцитопения 3-4 степени – в 13% случаев. В 26% случаев пациенты получали Г-КСФ вместе с комбинированной химиотерапией. Среди негематологической токсичности следует отметить высокую частоту периферической сенсорной

полинейропатии 3 степени, составившую 17%. Периферическая сенсорная полинейропатия была основной причиной отмены nab-паклитаксела в данном исследовании, поскольку 3 степень ее развития означает серьезные симптомы и значительное снижение способности к самообслуживанию. Хотя данное нежелательное явление было обратимым и медиана времени от возникновения нейропатии 3 степени до ее снижения к легкой степени составила в среднем 4 недели, все же возобновить nab-паклитаксел удалось менее чем в половине случаев [145].

### **2.1.2.3. Выбор режима терапии I линии при метастатическом раке поджелудочной железы**

Имея результаты исследований PRODIGE 4/ACCORD 11 и MPACT, включая критерии отбора пациентов и токсичность лечения, можно сделать вывод, что все пациенты в удовлетворительном состоянии и с нормальными показателями биохимического и клинического анализов крови должны получать один из двух комбинированных режимов химиотерапии - FOLFIRINOX или комбинация гемцитабина с nab-паклитакселом. Прямых сравнительных исследований двух режимов химиотерапии не существует. Ретроспективные данные указывают на приблизительно равную их эффективность с точки зрения общей выживаемости [60; 163; 169]. Спектр токсичности двух режимов отличается в сторону более высокой токсичности со стороны ЖКТ при применении FOLFIRINOX и более высокой частоте нейротоксичности и анемии при применении гемцитабина с nab-паклитакселом [163].

Более перспективным, чем прямой сравнительный анализ двух режимов химиотерапии, является попытка индивидуализации лечения на основании биомаркеров. Например, в 2019 году представлены первые результаты исследования COMPASS. В этом исследовании перед началом химиотерапии по схеме FOLFIRINOX или гемцитабин+nab-паклитаксел (без рандомизации, на выбор врача) пациенту выполнялся молекулярный анализ биоптата опухоли. Разделение опухолей на базальный и классический подтипы по Моффитту показало, что FOLFIRINOX был абсолютно неэффективным режимом при

базальном подтипе. Его эффект реализовывался только у пациентов с классическим подтипом. Различий в эффективности гемцитабина и паклитаксела в зависимости от подтипа, не выявлено. Важно, что авторы исследования могли с приемлемой точностью отличать два подтипа на основании экспрессии РНК GATA-6[148]. Тем не менее, тест на данный биомаркер должен быть стандартизирован, иметь пороговый уровень, а его предиктивная роль должна быть валидирована в соответствующем проспективном исследовании перед практическим применением этих данных.

Результаты фармакоэкономических анализов сравнительной оценки соотношений затраты/ полезность не отдают однозначного предпочтения какому-либо из двух режимов химиотерапии [36; 41; 106]. Однако стоимость медицинских услуг и дженериков в России может значительно отличаться от других стран, что указывает на необходимость проведения такого анализа в России.

Согласно клиническим рекомендациям пациентам метастатическим раком поджелудочной железы со статусом ECOG 2 рекомендована монокимиотерапия гемцитабином[6]. Высокая токсичность комбинированной химиотерапии делает ее применение маловероятным для ослабленных пациентов.

В литературе отсутствуют данные, посвященные анализу эффективности и токсичности данных комбинированных режимов в Российской популяции пациентов с раком поджелудочной железы. Очевидно, подобные анализы полезны для создания современных алгоритмов лечения этих пациентов.

#### **2.1.2.4. Поддерживающая химиотерапия**

Применение химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы проводится до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, что отличает эту нозологию от многих других солидных опухолей, где оправдано прекращение химиотерапии после 3-6 месяцев лечения на фоне стабилизации опухолевого процесса с последующим назначением второй линии химиотерапии при прогрессировании. Тактика «химиотерапевтических каникул» при многих солидных опухолях связана с внедрением в клиническую практику второй и

последующих линий химиотерапии. Данные каникулы обеспечивают восстановление организма от кумулятивной токсичности химиотерапии, позволяя назначить новую линию химиотерапии в оптимальных дозах, что в конечном итоге не приводит к ухудшению прогноза пациентов. К сожалению, менее половины пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы получают химиотерапию второй линии. Это связано с быстрым ухудшением состояния на фоне прогрессирования опухолевого процесса. Как правило, средняя продолжительность жизни пациентов с прогрессированием опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии составляет 2-3 месяца[75]. Эти факты свидетельствуют о целесообразности продолжения химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы до прогрессирования заболевания или до непереносимой, несмотря на редукции доз препаратов, токсичности.

Однако исследования по замене химиотерапии на поддерживающую терапию все же проводились. Исследование PRODIGE 35 сравнило два варианта проведения химиотерапии по схеме FOLFIRINOX – 12 курсов непрерывной химиотерапии или переход на поддерживающую химиотерапию фторпиримидинами после 8 курсов с реинтродукцией FOLFIRINOX при прогрессировании (стратегия PANOPTIMOХ) [27]. В своем рандомизированном исследовании II фазы они не выявили существенных различий в эффективности двух вариантов лечения. Очевидно, что снижение интенсивности химиотерапии снижает выраженность большинства нежелательных явлений. Однако в данном исследовании лечение с прерыванием на поддерживающую химиотерапию фторпиримидинами ассоциировалось с более высокой частотой нейротоксичности, которая усугублялась у большинства пациентов именно в период поддерживающей терапии фторурацилом[27]. Сравнительный анализ качества жизни еще не представлен.

Новые исследования должны определить возможность снижения интенсивности химиотерапии у пациентов, не имеющих прогрессирования после 4-6 месяцев лечения. До этих пор можно заключить, что место поддерживающей терапии при метастатическом раке поджелудочной железы следует ограничить

пациентами с серьезной токсичностью на фоне химиотерапии, которая не может быть купирована снижением доз препаратов и отменой одного из препаратов комбинированной химиотерапии, или пациентами, отказывающимися от продолжения химиотерапии после нескольких месяцев лечения.

## **2.2. Результаты собственных исследований**

### **2.2.1. Сравнительный анализ эффективности и токсичности химиотерапии первой линии комбинацией FOLFIRINOX, гемцитабина и nab-паклитаксела, а также другой гемцитабин-содержащей химиотерапии**

Учитывая отсутствие результатов прямого сравнения двух режимов химиотерапии, отсутствие в России данных по воспроизводимости эффекта данных комбинаций, целью настоящего ретроспективного исследования была сравнительная оценка эффективности и токсичности режима FOLFIRINOX, режима гемцитабина в комбинации с nab-паклитакселом (GnP), а также других применяемых комбинаций на основе гемцитабина и монокимиотерапии гемцитабином в качестве химиотерапии I линии у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы.

#### **2.2.1.1. Методы**

##### **2.2.1.1.1. Пациенты**

В данный ретроспективный анализ включались пациенты с морфологически верифицированным метастатическим раком поджелудочной железы, которые получали химиотерапию первой линии по схеме FOLFIRINOX, гемцитабин+nab-паклитаксел, другую гемцитабин-содержащую или химиотерапию без гемцитабина в период с 2009 по 2018 гг. Отсутствие отдаленных метастазов, назначение изучаемой терапии не в первой линии являлись критериями невключения.

##### **2.2.1.1.2. Статистический анализ данных**

Методы статистического анализа аналогичны изложенным в разделе 1.2.1.1.3.

### 2.2.1.2. Результаты

#### 2.2.1.2.1. Сравнительный анализ всех применяемых режимов химиотерапии I линии

##### Характеристика пациентов

В анализ включены данные 393 пациентов, из которых 99 получали комбинацию FOLFIRINOX, 85 пациентов получали комбинацию гемцитабина и nab-паклитаксела (GnP), 109 пациентов получали другую гемцитабин-содержащую комбинированную химиотерапию (G+X), 100 пациентов получали гемцитабин в монорежиме. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 34.

**Таблица 34** - Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности химиотерапии I линии

Параметр	FFX (n=99)	GnP (n=85)	GX (n=109)	G (n=100)	Знач. p
Мужской пол, n (%)	58 (58,6%)	47 (55,3%)	56 (51,4%)	61 (61,0%)	0,52
Возраст, лет					
Медиана (мин-макс)	56 (29-70)	64 (39-83)	61 (18-78)	62 (39-78)	<0,01
Статус ECOG, n (%)					
0-1	72 (72,7%)	62 (72,9%)	74 (67,9%)	63 (63%)	0,01
2 или более	4 (4,0%)	12 (14,1%)	26 (23,9%)	21 (21%)	
Не известно	23 (23,2%)	11 (12,9%)	9 (8,3%)	16 (16%)	
Стадия T, n (%)					
T1-T2	17 (17,2%)	14 (16,5%)	26 (23,9%)	14 (14,0%)	0,31
T3-T4	80 (80,8%)	69 (81,2%)	83 (76,1%)	84 (84,0%)	
Не известно	2 (2,0%)	2 (2,4%)	0	2 (2,0%)	
Диаметр первичной опухоли в мм					
Медиана (мин-макс)	43 (0-170)	43 (24-68)	51 (0-135)	49 (10-140)	0,12
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	54 (54,5%)	45 (52,9%)	61 (56,0%)	54 (54,0%)	0,88

Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	49 (49,5%)	13 (15,3%)	47 (43,1%)	38 (38,0%)	0,20
Наличие асцита, n (%)	9 (9,1%)	3 (3,5%)	9 (8,3%)	13 (13,0%)	<0,01
Число органов, с метастазами, n (%)					
1	58 (58,6%)	51 (60%)	70 (64,2%)	61 (61,0%)	0,42
2-3	28	29	30	35 (35,0%)	
Более 3	1 (1,0%)	2 (2,4%)	3	1 (1,0%)	
Уровень СА19-9, Ед/мл	1571	801	2126	670	0,37
Медиана (мин-макс)	(2-120000)	(3-1,371800)	(1-690900)	(1-1,293500)	

FFX - FOLFIRINOX, GnP - гемцитабин+пав-паклитаксел, GX – гемцитабин+другой препарат, G – монотерапия гемцитабином.

Из таблицы 34 следует, что анализируемые группы пациентов имели сопоставимую структуру по полу с преобладанием мужского пола во всех группах ( $p=0,52$ ). Структура распределения по стадиям T и N также не имела статистически значимых различий. Во всех группах преобладающее число пациентов имели T3 и T4 ( $p=0,31$ ). Более половины пациентов имели метастазы в регионарных лимфоузлах во всех четырех группах ( $p=0,88$ ). Не выявлено статистически значимых различий между группами по числу органов, пораженных метастазами ( $p=0,42$ ). Не было статистически значимых различий по частоте локализации первичной опухоли в головке поджелудочной железы по сравнению с телом или хвостом железы ( $p=0,20$ ).

С другой стороны, анализируемые группы существенно отличались между собой по возрасту ( $p<0,01$ ): в группе FOLFIRINOX представлены более молодые пациенты с медианой возраста 56 лет (от 29 до 70 лет), тогда как в группе гемцитабина и пав-паклитаксела медиана возраста составила 64 года (от 39 до 83 лет). Частота асцита была максимальной в группе монокимиотерапии гемцитабином – 13,0%. В группе FOLFIRINOX и GnP доля асцитных форм составила 9,1% и 3,5% соответственно ( $p<0,01$ ).

### Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Медиана числа курсов химиотерапии составила 6 в группе FOLFIRINOX, что соответствует примерно 3 месяцам терапии, 4 курса в группах GnP и других комбинаций на основе гемцитабина, что соответствует примерно 3-4 месяцам терапии, 3 курса в группе монотерапии гемцитабином (таблица 35).

Максимальная непосредственная эффективность выявлена в группах FOLFIRINOX и GnP, где частота объективных эффектов составила 25,0 и 25,3% соответственно. В группе с другими комбинациями на основе гемцитабина частота объективных эффектов составила 13,9%. В группе монотерапии гемцитабином частота объективных эффектов составила 6,3%. Различия между группами являются статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).

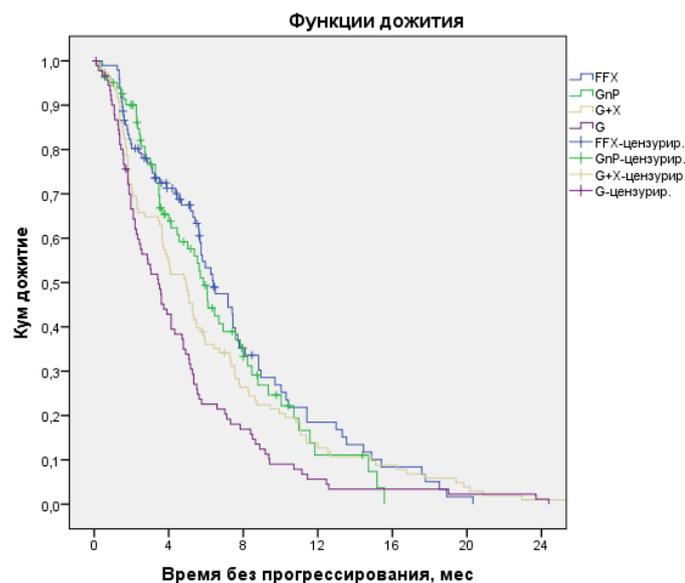
**Таблица 35** - Сравнительный анализ результатов лечения пациентов, включенных в анализ эффективности химиотерапии I линии

Параметр	FFX (n=99)	GnP (n=85)	GX (n=109)	G (n=100)	Знач. p
Число курсов химиотерапии Медиана (мин-макс)	6(1-30)	4 (1-12)	4 (1-21)	3 (1-23)	<0,01
Частота объективных эффектов, n (%)					
Частичная регрессия	23 (25,0%)	20 (25,3%)	14 (13,9%)	5 (6,3%)	<0,01
Стабилизация	42 (45,7%)	30 (38,0%)	48 (47,5%)	39 (49,4%)	
Прогрессирование	27 (29,3%)	29 (36,7%)	39 (38,6%)	35 (44,3%)	
Всего	92 (100%)	79 (100%)	101 (100%)	79 (100%)	
Медиана времени без прогрессирования, мес	6,4	5,9	4,9	3,4	<0,01
Медиана продолжительности жизни, мес	15,7	13,3	8,4	6,0	<0,01
6-месячная общая выживаемость	99%	95%	95%	97%	

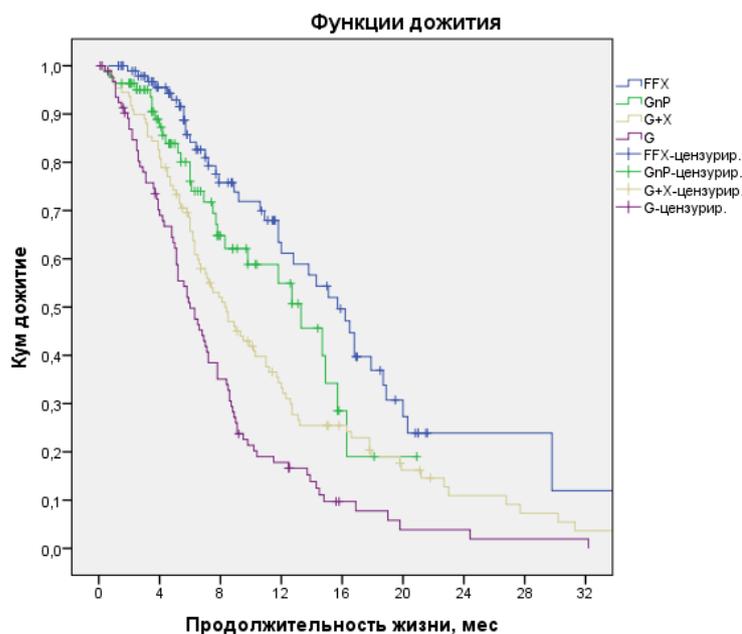
Медиана длительности наблюдения составила 5,8 месяца (от 1 до 37 месяцев). Наибольшая выживаемость без прогрессирования была в группах терапии FOLFIRINOX и GnP: медианы времени без прогрессирования составили

6,4 и 5,9 месяца соответственно. В группе других гемцитабин-содержащих комбинаций и в группе монотерапии гемцитабином медиана времени без прогрессирования составила 4,9 и 3,4 месяца соответственно (рисунок 15). Различия между группами по выживаемости без прогрессирования оказались статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).

Различия в общей выживаемости были похожими (таблица 35). Следует отметить, что небольшая длительность наблюдения не позволяет сделать окончательные выводы по продолжительности жизни. На момент анализа 144 случая (35,8%) оставались цензурируемыми. Причем в группах FOLFIRINOX и GnP доля цензурируемых наблюдений составила 60,6% и 65,1% соответственно. Наибольшая медиана продолжительности жизни оказалась в группе FOLFIRINOX – 15,7 месяца. В группе GnP медиана продолжительности жизни была сопоставима и составила 13,3 месяца. В группе других комбинаций на основе гемцитабина медиана продолжительности жизни составила 8,4 месяца. В группе монотерапии гемцитабином медиана продолжительности жизни составила 6,0 месяца соответственно (рисунок 16). Различия по общей выживаемости между группами являются статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).



**Рисунок 15** - Кривые Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы при применении химиотерапии I линии



**Рисунок 16** - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы при применении химиотерапии I линии

Данный анализ позволяет заключить, что две комбинации – GnP и FOLFIRINOX существенно более эффективны, чем остальные режимы лечения. Однако пациенты, получавшие данные комбинации, имели более благоприятные прогностические характеристики. Поэтому выполнены два отдельных сравнительных анализа: сравнение эффективности комбинации FOLFIRINOX и GnP для выявления наиболее эффективного режима и сравнение других гемцитабин-содержащих комбинаций с монотерапией гемцитабином для определения преимуществ комбинаций на основе гемцитабина кроме комбинации с пab-паклитакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином.

#### **2.2.1.2.2. Сравнение эффективности комбинаций FOLFIRINOX, гемцитабина и пab-паклитаксела в терапии первой линии метастатического рака поджелудочной железы**

##### **Характеристика пациентов**

В анализ включены данные 184 пациентов, из которых 99 получали комбинацию FOLFIRINOX и 85 пациентов получали комбинацию GnP. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 36.

**Таблица 36** - Характеристика пациентов, включенных в сравнительный анализ эффективности химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабина с паклитакселом

Параметр	FFX (n=99)	GnP (n=85)	Значение p
Мужской пол, n (%)	58 (58,6%)	47 (55,3%)	0,76
Возраст, лет Медиана (минимум-максимум)	56 (9-70)	64 (39-83)	<0,01
Статус ECOG, n (%)			
0-1	72 (72,7%)	62 (72,9%)	0,06
2 или более	4 (4,0%)	12 (14,1%)	
Не известно	23 (23,2%)	11 (12,9%)	
Стадия T, n (%)			
T1-T2	17 (17,2%)	14 (16,5%)	0,79
T3-T4	80 (80,8%)	69 (81,2%)	
Не известно	2 (2,0%)	2 (2,4%)	
Диаметр первичной опухоли в мм Медиана (минимум-максимум)	43 (0-170)	43 (24-68)	0,92
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	54 (54,5%)	45 (52,9%)	0,94
Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	49 (49,5%)	13 (15,3%)	<0,01
Наличие асцит, n (%)	9 (9,1%)	3 (3,5%)	0,22
Число органов с метастазами, n (%)			
1	58 (58,6%)	51 (60%)	0,32
2-3	28 (28,3%)	29 (34,1%)	
Более 3	1 (1,0%)	2 (2,4%)	
Уровень СА 19-9, Ед/мл Медиана (минимум-максимум)	1571 (2-120000)	801 (3-1,3718000)	0,35
Желчезагрузочные процедуры, n (%)			
Наложение анастомозов	10 (10,1%)	0	<0,01
Стентирование холедоха	10 (10,1%)	4 (4,7%)	
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	6 (6,1%)	2 (2,4%)	
Адьювантная химиотерапия ранее	11 (11,1%)	3 (3,5%)	0,09

Из таблицы 36 следует, что две анализируемые группы пациентов имели сопоставимую структуру по полу с преобладанием мужского пола в обеих группах (53,3 и 58,6%,  $p=0,76$ ). Структура распределения по стадиям T и N также не имела статистически значимых различий. Во обеих группах преобладающее число пациентов имели T3 и T4 ( $p=0,79$ ). Более половины пациентов имели метастазы в регионарных лимфоузлах в обеих группах ( $p=0,94$ ). Также не выявлено статистически значимых различий между группами по доле пациентов с асцитами ( $p=0,22$ ), числе органов, пораженных метастазами ( $p=0,32$ ).

С другой стороны, анализируемые группы существенно отличались между собой по возрасту ( $p<0,01$ ): в группе FOLFIRINOX представлены более молодые пациенты с медианой возраста 56 лет (от 29 до 70 лет), тогда как в группе гемцитабина и паб-паклитаксела медиана возраста составила 64 года (от 39 до 83 лет). В группе GnP была больше доля пациентов в состоянии средней степени тяжести (ECOG 2) – 14,1% против 4,1% таких пациентов в группе FOLFIRINOX, различия имеют тенденцию к статистической значимости ( $p=0,06$ ). Различия в структуре по локализации первичной опухоли в головке поджелудочной железы (49,5% и 15,3% в группах FOLFIRINOX и GnP соответственно,  $p<0,01$ ) вылились в статистически значимые различия в доле пациентов, перенесших желчеразгрузочные процедуры. В группе FOLFIRINOX 16,2% пациентов имели стенты в холедохе или наружную холангиостому, что статистически значимо больше, чем в группе GnP (7,1%,  $p<0,01$ ). Также имелась некоторая тенденция к статистически значимым различиям по доле пациентов, получавших ранее адъювантную химиотерапию (11,1% и 3,5% соответственно,  $p=0,09$ ).

Таким образом, группы пациентов, получавших FOLFIRINOX и GnP, имели определенный разнонаправленный дисбаланс в отношении важных прогностических факторов, который должен быть учтен при анализе результатов лечения.

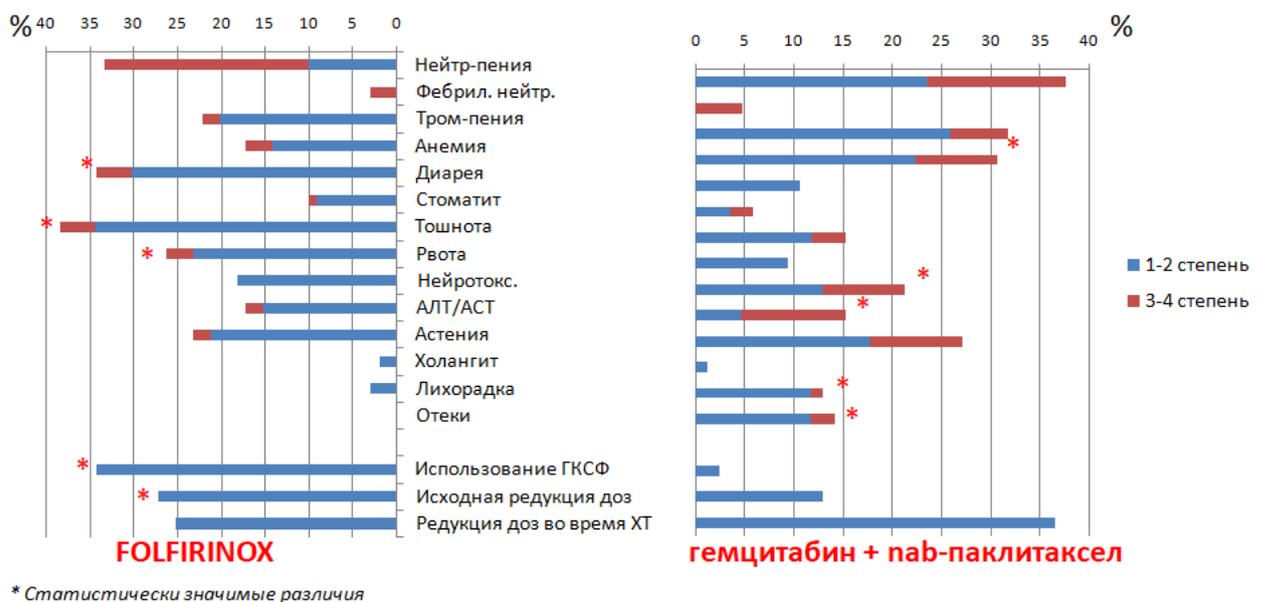
## Непосредственные результаты лечения при использовании режимов FOLFIRINOX и гемцитабин+nab-паклитаксел

Медиана числа курсов химиотерапии составила 6 в группе FOLFIRINOX, что соответствует примерно 3 месяцам терапии, и 4 курса в группе GnP, что соответствует примерно 3-4 месяцам терапии. В группе FOLFIRINOX статистически значимо чаще лечение начиналось с исходной редукции доз препаратов (27,3% и 12,9% для группы FOLFIRINOX и GnP соответственно,  $p=0,03$ ).

Частота объективных эффектов составила 25,0% и 25,3% в группах FOLFIRINOX и GnP соответственно. Контроль болезни (сумма стабилизаций и объективных эффектов) составил 70,7% в группе FOLFIRINOX и 63,3% в группе GnP. Различия между группами по непосредственной эффективности лечения являются статистически не значимыми ( $p=0,52$ ).

### Токсичность химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин+nab-паклитаксел

Сравнительный анализ токсичности двух режимов химиотерапии представлен на рисунке 17.



**Рисунок 17** - Сравнительный анализ токсичности химиотерапии у пациентов, включенных в сравнительный анализ эффективности химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабина с nab-паклитакселом

Режим FOLFIRINOX проведен с исходной редукцией доз препаратов в 27,3% случаев, что статистически значимо больше, чем в группе GnP (12,9%). Профиль токсичности двух сравниваемых режимов химиотерапии был разным. Частота нейтропении не имела статистически значимых различий. Однако пациенты в группе FOLFIRINOX в 34,3% случаев получали профилактику нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, в том числе в 20,2% случаев в качестве первичной профилактики. В группе GnP ГКСФ использованы только в 2 случаях (2,4%). Различий в частоте тромбоцитопении не выявлено.

В группе GnP статистически значимо чаще выявлялась анемия по сравнению с FOLFIRINOX (30,6% и 17,2%), в том числе в 8,2% она имела 3-4 степени выраженности ( $p=0,01$ ). Выраженность гастроинтестинальной токсичности была выше в группе FOLFIRINOX: частота диареи любой степени тяжести составила 34,3% против 10,6% в группе GnP ( $p<0,01$ ). Частота тошноты любой степени была также выше в группе FOLFIRINOX по сравнению с GnP (38,4 и 15,3% соответственно,  $p<0,01$ ). Аналогичные различия получены по частоте рвоты любой степени тяжести (26,3% и 9,4% соответственно,  $p<0,01$ ). В группе GnP выраженность нейротоксичности 3 степени составила 8,2%. При использовании FOLFIRINOX нейротоксичности 3 степени не отмечено ( $p=0,02$ ). В группе GnP отмечено повышение печеночных трансаминаз 3-4 степени в 10,7% против 2,0% в группе FOLFIRINOX ( $p=0,01$ ). Также частота лихорадки в этой группе составила 12,9% против 3,0% в группе FOLFIRINOX ( $p=0,02$ ). В группе GnP отмечены отеки у 14,1% пациентов, в том числе 3-4 степени в 2,4% случаев. В группе FOLFIRINOX отеков не выявлено ( $p<0,01$ ).

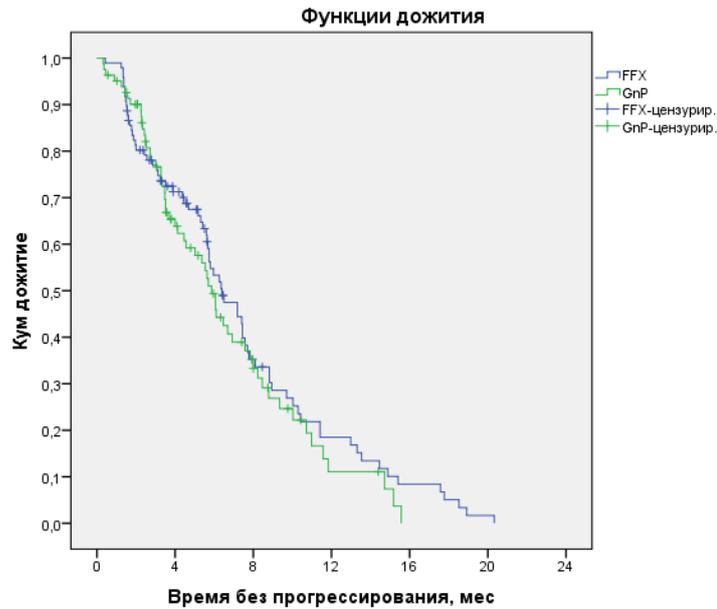
#### Отдаленные результаты лечения

Медиана длительности наблюдения составила 5,6 месяца (от 1 до 36 месяцев). Медианы времени без прогрессирования в группах терапии FOLFIRINOX и GnP составили 6,4 и 5,9 месяца соответственно (рисунок 18). Различия между группами по выживаемости без прогрессирования не являются статистически значимыми ( $p=0,33$ , таблица 37).

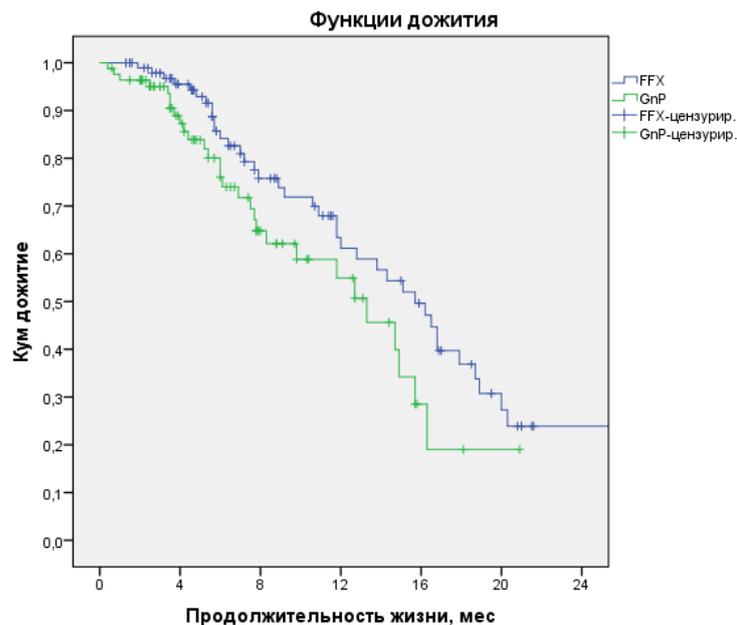
Небольшая длительность наблюдения не позволяет сделать окончательные выводы в отношении продолжительности жизни. На момент анализа в группах FOLFIRINOX и GnP доля цензурируемых наблюдений составила 60,6% и 65,1% соответственно. Наибольшая медиана продолжительности жизни оказалась в группе FOLFIRINOX – 15,7 месяца. В группе GnP медиана продолжительности жизни составила 13,3 месяца. Шестимесячная общая выживаемость составила 99% и 95% для групп FOLFIRINOX и GnP соответственно (рисунок 19). Различия по общей выживаемости между двумя группами имели тенденцию к статистической значимости ( $p=0,07$ , таблица 37).

**Таблица 37** – Отдаленные результаты лечения при использовании FOLFIRINOX и гемцитабина + nab-паклитаксела в первой линии

Группа	Медиана, месяцы	HR	95% ДИ для HR	Значение p
Время без прогрессирования				
FOLFIRINOX	6,4	--	--	0,33
Гемцитабин + nab-паклитаксел	5,9	1,19	0,84-1,69	
Продолжительность жизни				
FOLFIRINOX	15,7	--	--	0,07
Гемцитабин + nab-паклитаксел	13,3	1,60	0,97-2,64	



**Рисунок 18** - Кривые Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования при применении химиотерапии I линии по схеме FOLFIRINOX или гемцитабина + пав-паклитаксела



**Рисунок 19** - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости при применении химиотерапии I линии по схеме FOLFIRINOX или гемцитабина + пав-паклитаксела

Анализ влияния клинико-лабораторных факторов на риск прогрессирования

Для оценки влияния дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с выживаемостью без прогрессирования в качестве конечной точки. На первом этапе выполнена серия

однофакторных регрессионных анализов, в которые включены демографические показатели (возраст, пол), показатели распространенности опухолевого процесса (локализация первичной опухоли и ее размер, стадия Т, наличие метастазов в регионарных, забрюшинных лимфоузлах, печени, легких, по брюшине, наличие асцита, число органов с метастазами), ряд лабораторных показателей (уровни гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, альбумина, общего билирубина, индекс массы тела, процент снижения массы тела, уровень СА19-9), показатели состояния пациента и анамнестические данные (ECOG-статус, использование редуцированных доз препаратов, применение адъювантной химиотерапии ранее).

Серия однофакторных регрессионных анализов показала, что фактор старшего возраста (HR=1,02, 95% ДИ 1,00-1,04, p=0,02), наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (HR=1,74, 95% ДИ 1,21-2,49, p<0,01), повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения более 5 (HR=2,16, 9% ДИ 1,01-4,65, p=0,04), а также исходная редукция доз препаратов (HR=1,70, 95% ДИ 1,05-2,73, p=0,03) являются факторами риска в отношении времени без прогрессирования в общей когорте пациентов.

Данные факторы в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 38). В него внесена переменная режима химиотерапии (FOLFIRINOX vs GnP) для оценки, насколько данные факторы могли повлиять на время без прогрессирования при использовании данных режимов химиотерапии.

**Таблица 38** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без прогрессирования во всей группе пациентов (n=184)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Возраст	1,02	0,99	1,04	0,26
Метастазы в регионарных лимфоузлах	1,64	0,91	2,95	0,10
Исходная редукция доз препаратов	1,46	0,70	3,08	0,32

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение более 5	1,63	0,67	3,99	0,28
Режим химиотерапии (FOLFIRINOX vs GnP)	0,70	0,34	1,44	0,34

Из многофакторного анализа следует, что имевший место дисбаланс в характеристике групп не повлиял на результаты сравнительного анализа двух режимов. Выбор режима химиотерапии (FOLFIRINOX или GnP) не влияет на время без прогрессирования даже с учетом поправки на дисбаланс по факторам риска.

#### Анализ вклада химиотерапии второй линии в общую выживаемость пациентов

Наличие тенденции к статистически значимым различиям в продолжительности жизни при отсутствии различий в выживаемости без прогрессирования между пациентами, получавшими FOLFIRINOX и GnP, потребовало проверки гипотезы о различной доле пациентов, получавших химиотерапию второй линии (таблица 39).

**Таблица 39** – Структура химиотерапии второй линии у пациентов, имевших прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии I линии по схемам FOLFIRINOX или GnP

Параметр	FFX (n=73)	GnP (n=57)	Значение p
Химиотерапия II линии, n (%)	40 (54,8%)	11 (19,3%)	<0,01
Режим химиотерапии, n (%)			
Комбинированный	21 (52,5)	8 (72,7%)	0,39
монокимиотерапия	19 (47,5%)	3 (27,3%)	

Режимы химиотерапии II линии, n (%)			
FOLFIRINOX	3 (7,5%)	2 (18,2%)	
Гемцитабин+nab-паклитаксел	13 (32,5%)	1 (9,1%)	
Другая гемцитабин-содержащая комбинация	5 (12,5%)	0	<0,01
Гемцитабин в монорежиме	19 (47,5%)	0	
Комбинация без гемцитабина	0	5 (45,5%)	
Монотерапия без гемцитабина	0	3 (27,3%)	
Всего линий химиотерапии по поводу метастатического процесса			0,16
Медиана	2	1	
Минимум-максимум	1-4	1-3	

На момент анализа в группе FOLFIRINOX прогрессирование опухоли выявлено в 73 случаях, в группе GnP – в 57 случаях. Химиотерапия второй линии проведена в 40 случаях (54,8%) в группе FOLFIRINOX и в 11 случаях (19,3%) в группе GnP (различия статистически значимы,  $p < 0,01$ ).

В 21 (52,5%) случае в группе FOLFIRINOX пациенты получали комбинированную химиотерапию II линии. В группе GnP 8 (72,7%) пациентов получали комбинированную химиотерапию II линии (различия между группами статистически не значимы ( $p = 0,39$ )).

В группе FOLFIRINOX пациенты преимущественно получали терапию на основе гемцитабина (92,5% всех случаев). Еще в 3 случаях (7,5%) пациентам повторно назначалась химиотерапия по схеме FOLFIRINOX. Все эти 3 пациента получили гемцитабин-содержащую химиотерапию III линии. В группе GnP 2 (18,2%) пациента получили во II линии режим FOLFIRINOX, 1 пациент (9,1%) – повторно комбинацию GnP и 8 пациентов (72,7%) получили другие режимы химиотерапии, не содержащие гемцитабин (таблица 40). В целом, у пациентов, получавших в первой линии FOLFIRINOX, за весь период лечения метастатического/рецидивирующего процесса медиана числа линий

химиотерапии составила 2 (от 1 до 4), у пациентов, получавших в первой линии GnP, медиана числа линий составила 1 (от 1 до 3).

Для анализа причин существенной разницы в применении химиотерапии II линии выполнен сравнительный анализ двух групп по основным клиническим, инструментальным и лабораторным показателям на момент прогрессирования после проведенной химиотерапии I линии (таблица 40).

**Таблица 40** - Характеристика пациентов на момент прогрессирования после химиотерапии I линии по схемам FOLFIRINOX или GnP

Параметр	FFX (n=73)	GnP (n=57)	Значение p
Возраст, лет			
Медиана (минимум-максимум)	55 (29-39)	64 (39-83)	<0,01
Статус ECOG, n (%)			
0-1	25 (34,2%)	8 (14,0%)	0,03
2 или более	8 (11,0%)	11 (19,3%)	
Не известно	40 (54,8%)	38 (66,7%)	
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение			
Медиана (минимум-максимум)	1,8 (0,6-4,1)	2,9 (1,0-11,7)	0,03
Уровень гемоглобина, г/дл			
Медиана (минимум-максимум)	12,1 (9,6-15,2)	11,5 (8,2-14,2)	0,05
Уровень лейкоцитов, $\times 10^6/\text{мкм}^3$			
Медиана (минимум-максимум)	5,5 (3,6-14,1)	7,0 (3,9-34,7)	0,04

Из таблицы 40 следует, что группа с прогрессированием после GnP была прогностически менее благоприятна за счет более пожилого возраста (медиана возраста составила 55 и 64 года для группы FOLFIRINOX и GnP соответственно,  $p < 0,01$ ), худшего состояния по шкале ECOG (ECOG 2 или более баллов выявлено у 11,0% пациентов из группы FOLFIRINOX и 19,3% пациентов из группы GnP,  $p = 0,03$ ), а также худших лабораторных показателей: более высокого нейтрофильно-лимфоцитарного отношения ( $p = 0,03$ ), более низкого уровня гемоглобина ( $p = 0,05$ ), а также более высокого числа лейкоцитов ( $p = 0,04$ ).

### 2.2.1.2.3. Сравнение эффективности комбинаций на основе гемцитабина и монотерапии гемцитабином в терапии I линии метастатического рака поджелудочной железы

#### Характеристика пациентов

В анализ включены данные 206 пациентов, из которых 13 получали комбинацию гемцитабина с производными платины (G+Pt), 30 – гемцитабин с комбинации с фторпиримидинами (G+Fu), 63 – комбинацию гемцитабина с различными препаратами таргетного действия (G + таргеты) и 100 пациентов получали монокимиотерапию гемцитабином (G). Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 41.

**Таблица 41** - Характеристика пациентов, включенных в сравнительный анализ эффективности гемцитабин-содержащей химиотерапии

Параметр	G+Pt (n=13)	G+Fu (n=30)	G+таргеты (n=63)	G (n=100)	Знач. p
Мужской пол, n (%)	8 (61,5%)	17 (%)	28 (44,4%)	61 (61,0%)	0,21
Возраст, лет Медиана (мин-макс)	58 (18-68)	63 (32-76)	60 (27-78)	62 (39-78)	0,40
Статус ECOG, n (%)					
0-1	7 (53,8%)	17 (56,7%)	48 (76,2%)	63 (63%)	0,61
2 или более	3 (23,1%)	9 (30%)	13 (20,6%)	21 (21%)	
Не известно	3 (23,1%)	4 (13,3%)	2 (3,2%)	16 (16%)	
Стадия T, n (%)					
T1-T2	3 (23,1%)	8 (26,7%)	15 (23,8%)	14 (14%)	0,67
T3-T4	10 (76,9%)	22 (73,3%)	48 (76,2%)	84 (84%)	
Не известно	0	2	0	2 (2%)	
Диаметр опухоли, мм Медиана (мин-макс)	59 (19-106)	40 (0-75)	52 (0-135)	49 (10-140)	0,13
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	9 (69,2%)	15 (50%)	35 (55,6%)	55 (55)	0,49
Локализация опухоли в головке железы, n (%)	4 (30,8%)	13 (43,3%)	28 (44,4%)	38 (38%)	0,49
Наличие асцита, n (%)	0	3 (10%)	6 (9,5%)	13 (13,0%)	0,53

Число органов, пораженных метастазами, n(%)					
1	10 (76,9%)	19(63,3%)	39 (61,9%)	61 (61%)	0,45
2-3	2 (15,4%)	7 (23,3%)	21 (33,3%)	35 (35%)	
Более 3	0	2 (6,7%)	2 (3,2%)	2 (2%)	
Не известно	1 (7,7%)	6 (20%)	1 (1,6%)	3 (3%)	
Уровень СА 19-9, Ед/мл	3127	2676	1130	670	0,28
Медиана (мин-макс)	(9-690900)	(2-177200)	(1-633400)	(1-1,293500)	
Желчеразгрузочные процедуры, n (%)					
Наложение анастомозов	1 (7,7%)	4 (13,3%)	9 (14,3%)	10 (10,0%)	0,99
Стентирование холедоха	1 (7,7%)	1 (3,3%)	4 (6,3%)	5 (5,0%)	
ЧЧХС	1 (7,7%)	2 (6,7%)	6 (9,5%)	8 (8,0%)	

Все 4 группы не имели статистически значимых различий по полу ( $p=0,21$ ), возрасту ( $p=0,40$ ), ECOG-статусу ( $p=0,61$ ), стадии Т ( $p=0,67$ ), частоте метастатического поражения регионарных л/узлов ( $p=0,49$ ), диаметру первичной опухоли ( $p=0,13$ ), локализации первичной опухоли в головке или теле/хвосте поджелудочной железы ( $p=0,49$ ). Группы также не различались по распространенности метастатического поражения: число органов с метастазами, доля пациентов с асцитами не имели статистически значимой разницы ( $p>0,05$ ). Уровень маркера СА19-9 также не имел статистически значимых различий между группами ( $p=0,28$ ).

#### Непосредственные результаты лечения

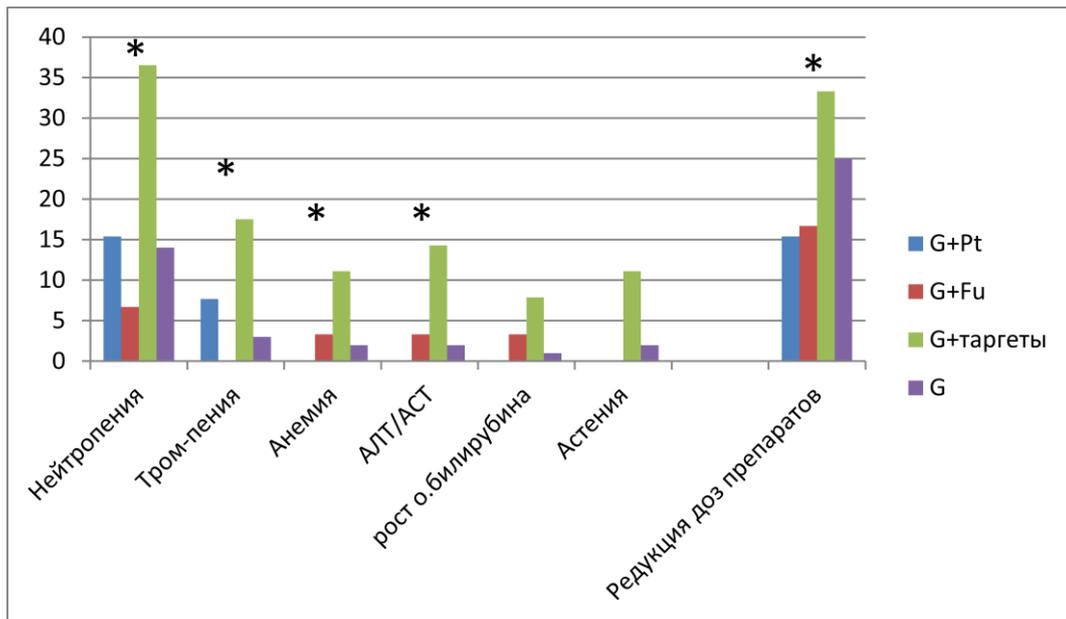
Медиана числа курсов химиотерапии в группах составила 3-4,5 курса. Различия по числу проведенных курсов были статистически значимы ( $p=0,02$ ), указывающие на то, что в группе с таргетными препаратами пациенты получили большее число курсов, чем в группах монотерапии гемцитабином или группы комбинации с производными платины ( $p=0,02$ ).

Непосредственная эффективность оценена у 12 из 13 (92,3%) пациентов группы гемцитабина с платиной, 25 из 30 пациентов (83,3%) группы с

фторпиримидинами, 61 из 63 (96,8%) случаев комбинации с таргетными препаратами и 79 из 100 (79%) пациентов, получавших монотерапию гемцитабином. Наименьшее число объективных эффектов выявлено при применении монокимиотерапии гемцитабином (6,3%) и комбинации гемцитабина с производными платины (0%). Наибольшая частота объективных эффектов выявлена в группе комбинации гемцитабина с капецитабином (24%). В группе с таргетными препаратами частота объективных эффектов составила 11,5%. Различия между группами по непосредственной эффективности являются статистически значимыми ( $p=0,04$ ).

### Токсичность

На рисунке 20 представлен сравнительный анализ токсичности химиотерапии.



**Рисунок 20** - Сравнительный анализ токсичности химиотерапии (указана токсичность 3-4 степени, \* - статистически значимые различия)

Данные на рисунке 20 указывают на наличие статистически значимых различий между группами по гематологической токсичности. Наименьшая частота нейтропении 3-4 степени выявлена в группе комбинации гемцитабина с фторпиримидинами (6,7%). Максимальная выраженность нейтропении 3-4 степени зарегистрирована в группе пациентов, получавших комбинацию с таргетными препаратами (36,5%), различия статистически значимы ( $p<0,01$ ).

Аналогичная тенденция отмечена в отношении частоты тромбоцитопении: максимальная частота тромбоцитопении выявлена в группе таргетной терапии (3-4 степень - 17,5%), минимальная частота - в группе с фторпиримидинами, где выявлена только 1-2 степень с частотой 13,3% ( $p < 0,01$ ). Частота анемии любой степени была максимальной в группе таргетной терапии, составив 46%, в том числе 3-4 степени – 11,1% случаев. Для сравнения, в группе комбинации гемцитабина с платиной частота анемии составила 7,7% ( $p < 0,01$ ).

В группе с таргетной терапией отмечено повышение трансаминаз в 28,1% случаев, в том числе 3-4 степени выраженности в 14,3%, что статистически значимо выше, чем в любой из трех других групп, где частота данного осложнения не превышала 13,3% ( $p < 0,01$ ). В 19% случаев в группе с таргетной терапией отмечено повышение общего билирубина выше верхней границы нормы, в том числе в 7,9% случаев повышение было до 3-4 степени выраженности. Различия с другими группами не достигли статистической значимости ( $p = 0,08$ ). Частота других осложнений была незначительной и не имела статистически значимых различий между группами.

Редукция доз препаратов в процессе терапии проводилась чаще всего при использовании гемцитабина в монорежиме (25%) и в комбинации с таргетными препаратами (33,3%). В группах с платиной и фторпиримидинами частота редукции доз препаратов в процессе лечения составила 15,4% и 16,7% соответственно. Различия между четырьмя группами по частоте редукции доз препаратов достигли статистической значимости ( $p = 0,04$ ).

#### Отдаленные результаты лечения

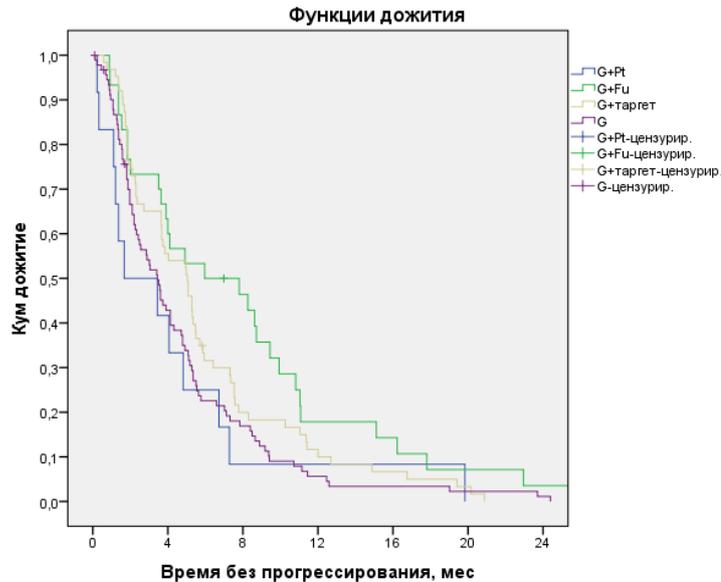
Медиана длительности наблюдения составила 9,2 месяца (от 1 до 22 месяцев). Самые зрелые результаты представлены в группе с фторпиримидинами (медиана 16,5 месяца). Самые короткие сроки наблюдения представлены в группе монокимиотерапии гемцитабином (медиана 3,7 месяца). При этом различия между четырьмя группами по длительности наблюдения имели тенденцию к статистической значимости ( $p = 0,06$ ).

Наибольшее время без прогрессирования оказалось в группе комбинации гемцитабина с фторпиримидинами (медиана составила 6,0 месяцев). Несколько меньше было время без прогрессирования в группе комбинации с таргетными препаратами (медиана 5,0 месяцев). В группе гемцитабина медиана времени без прогрессирования составила 3,4 месяца, в группе комбинации гемцитабина с производными платины – 1,7 месяца (рисунок 21). Различия между группами по выживаемости без прогрессирования являются статистически значимыми ( $p=0,03$ , таблица 42).

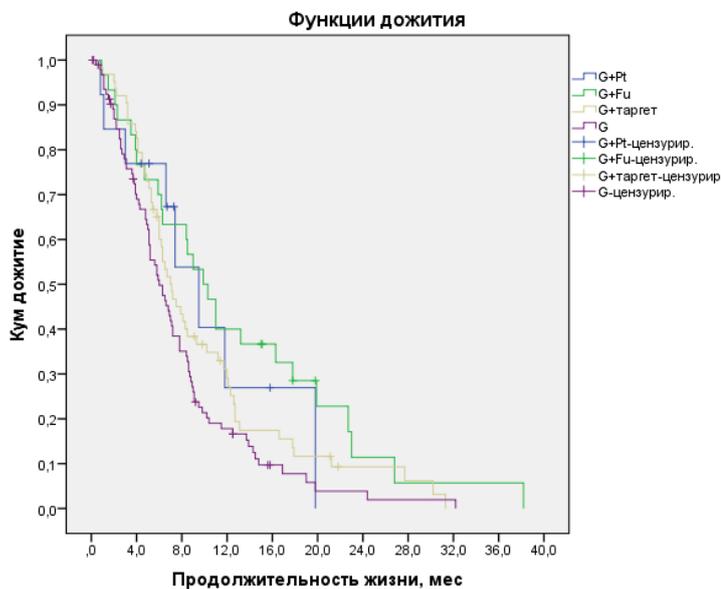
На момент анализа 27 случаев (13,1%) являлись цензурируемыми для общей выживаемости. Наибольшая медиана продолжительности жизни оказалась в группе комбинации гемцитабина с фторпиримидинами – 9,9 месяца. В группах комбинации с платиной, комбинации с таргетными препаратами и монотерапии гемцитабином медианы продолжительности жизни составили 9,5, 7,1 и 6,0 месяца соответственно. Шестимесячная общая выживаемость для монотерапии гемцитабином, комбинации с платиной, фторпиримидинами и таргетными препаратами составила 49,8%, 67,3%, 66,7% и 60,0% соответственно (рисунок 22). Различия по общей выживаемости между двумя группами были статистически значимыми ( $p=0,02$ , таблица 42).

**Таблица 42** – Отдаленные результаты лечения при использовании в первой линии гемцитабина или комбинаций на его основе

Группа	Медиана, месяцы	HR	95% ДИ для HR	Значение p
Время без прогрессирования				
Гемцитабин	3,4	--	--	0,03
Гемцитабин + платина	1,7	1,16	0,63-2,13	0,63
Гемцитабин + фторпиримидины	6,0	0,56	0,36-0,85	0,01
Гемцитабин + таргеты	5,0	0,80	0,56-1,08	0,13
Продолжительность жизни				
Гемцитабин	6,0	--	--	0,02
Гемцитабин + платина	9,5	0,62	0,30-1,28	0,20
Гемцитабин + фторпиримидины	9,9	0,51	0,32-0,80	<0,01
Гемцитабин + таргеты	7,1	0,74	0,53-1,04	0,08



**Рисунок 21** - Кривые Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования при использовании различных режимов на основе гемцитабина в I линии (G+Pt - гемцитабин с производными платины, G+Fu – гемцитабин с комбинации с фторпиримидинами, G + таргеты - гемцитабин с различными препаратами таргетного действия, G - монокимиотерапия гемцитаином)



**Рисунок 22** - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости при использовании различных режимов на основе гемцитабина в I линии (G+Pt - гемцитабин с производными платины, G+Fu – гемцитабин с комбинации с фторпиримидинами, G + таргеты - гемцитабин с различными препаратами таргетного действия, G - монокимиотерапия гемцитаином)

В группе комбинации гемцитабина с производными платины при минимальном времени без прогрессирования (медиана 1,7 месяца) продолжительность жизни оказалась одной из самых высоких (медиана 9,5 месяца). В отличие от нее, в других группах прослеживалась зависимость продолжительности жизни от времени без прогрессирования. В этих группах время от прогрессирования на химиотерапии первой линии до смерти составило 2,1-3,9 месяца.

Основная причина диспропорционально высокой медианы продолжительности жизни состоит в неполной зрелости результатов по общей выживаемости в данной группе: 5 (38,5%) случаев были цензурируемыми на момент анализа данных, тогда как в других группах процент цензурируемых наблюдений не превышал 13,3%. Анализ дальнейшего лечения пациентов после прогрессирования представлен в отдельном разделе ниже.

#### Анализ влияния клинико-лабораторных факторов на риск прогрессирования

Для оценки влияния дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с выживаемостью без прогрессирования в качестве конечной точки. В качестве потенциальных факторов прогноза использованы те же переменные, что и в разделе 2.2.1.2.2. На первом этапе выполнена серия однофакторных регрессионных анализов, которая показала, что наличие метастазов в печени (HR=1,51, 95% ДИ 1,17-1,94,  $p<0,01$ ), отсутствие метастазов по брюшине (HR=0,53, 95% ДИ 0,33-0,83,  $p=0,01$ ), уровень гемоглобина 10 г/дл или ниже (HR=2,35, 95% ДИ 1,43-3,88,  $p<0,01$ ), повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения более 5 (HR=1,81, 95% ДИ 1,24-2,65,  $p<0,01$ ), снижение альбумина ниже нижней границы нормы (HR=1,91, 95% ДИ 1,06-3,46,  $p=0,03$ ) являются факторами риска в отношении времени без прогрессирования в общей когорте пациентов.

Данные факторы в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 43). В данный анализ также внесена переменная использованного режима химиотерапии.

**Таблица 43** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получавших химиотерапию I линии на основе гемцитабина (n=206)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Метастазы в печени	1,66	0,82	3,36	0,16
Метастазы по брюшине	2,25	0,83	6,07	0,11
Снижение альбумина ниже НГН	1,21	0,34	4,22	0,77
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение выше 5	1,95	1,01	3,75	0,04
Снижение гемоглобина ниже 10 г/дл	2,52	0,63	10,10	0,19
Режим химиотерапии				
Гемцитабин	--	--	--	0,18
Гемцитабин + платина	1,78	0,61	5,15	0,29
Гемцитабин + фторпиримидины	0,50	0,22	1,12	0,09
Гемцитабин + таргеты	0,81	0,51	1,30	0,38

Из многофакторного анализа следует, что только нейтрофильно-лимфоцитарное отношение выше 5 является независимым негативным прогностическим фактором в отношении времени без прогрессирования среди всех изученных клинических, инструментальных и лабораторных признаков (HR=1,95, 95% ДИ 1,01-3,75, p=0,04). Комбинация гемцитабина с фторпиримидинами имела тенденцию к статистически значимому влиянию на время без прогрессирования в многофакторном анализе, но она не достигла статистической значимости (HR=0,50, 95% ДИ 0,22-1,12, p=0,09).

**Анализ вклада химиотерапии второй линии в общую выживаемость пациентов**

Анализируя причины различий в продолжительности жизни, отличных от различий во времени без прогрессирования, проанализирована доля пациентов, получивших химиотерапию второй линии (таблица 44).

**Таблица 44** – Структура химиотерапии второй линии у пациентов, имевших прогрессирование заболевания на фоне гемцитабин-содержащей химиотерапии

Параметр	G+Pt	G+Fu	G+таргеты	G	Знач. р
Химиотерапия II линии	6 (46,2%)	13 (43,3%)	21 (33,3%)	40 (40%)	0,70
Режим химиотерапии					
Комбинированный	4 (66,7%)	6 (46,2%)	15 (71,4%)	13 (32,5%)	0,03
монокимиотерапия	2 (33,3%)	7 (53,8%)	6 (28,6%)	27 (67,5%)	
Режимы химиотерапии II линии					<0,01
FOLFIRINOX	2 (33,3%)	0	0	0	
Гемцитабин+paб-паклитаксел	0	1 (7,7%)	0	0	
Другая гемцитабин-содержащая комбинация	0	3 (23,1%)	3 (14,3%)	4 (10,0%)	
Гемцитабин в монорежиме	0	1 (7,7%)	0	1 (2,5%)	
Комбинация без гемцитабина	2 (33,3%)	2 (15,4%)	12 (57,1%)	9 (22,5%)	
Монотерапия без гемцитабина	2 (33,3%)	6 (46,2%)	6 (28,6%)	26 (65,0%)	
Всего линий химиотерапии по поводу метастатического процесса					0,47
Медиана (мин-макс)	1,5 (1-2)	1 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-5)	

Группы не имели существенных различий в частоте использования химиотерапии второй линии ( $p=0,70$ ). Доля пациентов, получивших химиотерапию второй линии, варьировала от 33,3% в группе монотерапии гемцитабином до 46,2% в группе комбинации гемцитабина с производными платины.

При этом в группе монокимиотерапии гемцитабином во второй линии пациенты чаще получали также монокимиотерапию (67,5%), тогда как в других

группах доля монокимиотерапии была статистически значимо меньше (28,6%-53,8%,  $p=0,03$ ).

Также выявлены статистически значимые различия между группами по структуре режимов химиотерапии второй линии ( $p<0,01$ ). Из тех, кто получил химиотерапию второй линии, в группе комбинации гемцитабина с производными платины 33,3% пациентов получили комбинацию FOLFIRINOX, 1 пациент из группы гемцитабина с фторпиримидинами (7,7%) получил комбинацию гемцитабина с паб-паклитакселом. В других группах ни один пациент не получил данные два режима химиотерапии. Причем в группе монотерапии гемцитабином 65% пациентов получили монокимиотерапию II линии. Различий между группами по общему числу линий химиотерапии не выявлено ( $p=0,47$ ).

## ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ

### 3.1. Обзор литературы

#### 3.1.1. Общие принципы химиотерапии II линии

В отличие от химиотерапии первой линии и адъювантной химиотерапии химиотерапия второй линии при раке поджелудочной железы не стандартизована. Большинство пациентов не получают химиотерапию второй линии после прогрессирования на фоне химиотерапии первой линии, в основном по причине стремительного ухудшения общего состояния [75; 139]. Эффективность химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы является низкой [75; 140]. Однако отдельные ограниченные данные свидетельствуют о том, что ее назначение способно продлить жизнь отобранным пациентам. Единственное небольшое рандомизированное исследование, посвященное сравнению химиотерапии с симптоматическим лечением у пациентов, имевших прогрессирование опухоли на фоне гемцитабин-содержащей химиотерапии, было закрыто досрочно из-за слабого набора пациентов. Многие центры, участвовавшие в исследовании, отказывались назначать симптоматическую терапию пациентам, ранее получавшим только одну линию химиотерапии, содержащей гемцитабин. Результаты данного исследования показали, что назначение химиотерапии по схеме OFF (оксалиплатин с 5-фторурацилом и фолином кальция) увеличивает медиану продолжительность жизни на 2,6 месяца (медианы составили 2,3 и 4,9 месяца в группе симптоматической терапии и химиотерапии соответственно) [80].

Систематический анализ исследований, посвященных химиотерапии первой линии, продемонстрировал последовательное увеличение доли пациентов, получающих химиотерапию второй линии [75]. Если до 2007 года процент пациентов, получавших вторую линию химиотерапии, составил 35%, то после 2007 года этот показатель вырос до 48% ( $p < 0,01$ ). Увеличение частоты применения химиотерапии второй линии отразилось на продолжительности жизни пациентов согласно данному систематическому обзору, хотя

корреляционная зависимость была не очень выраженной: при частоте применения химиотерапии второй линии менее 20% медиана продолжительности жизни, рассчитанная от начала химиотерапии первой линии, составила 6 месяцев, тогда как при частоте 60% медиана продолжительности жизни увеличивалась до 8 месяцев[75]. Применение химиотерапии второй линии оказалось независимым предиктором выживаемости по данным многофакторного регрессионного анализа, наряду со временем без прогрессирования на химиотерапии I линии, стадией и полом (таблица 45).

**Таблица 45** - Многофакторный регрессионный анализ влияния факторов прогноза на продолжительность жизни пациентов с раком поджелудочной железы[75]

Прогностический фактор	Значение p	Бета*
Медиана времени без прогрессирования	<0,0001	0,70
Частота применения химиотерапии II линии	<0,0001	0,52
ECOG 0-1	0,143	0,17
Стадия болезни (% метастатической стадии)	0,005	-0,31
Пол	0,029	0,22
Возраст	0,498	0,06

\* коэффициент бета позволяет оценить силу влияния фактора на прогноз; отрицательное значение коэффициента означает обратную корреляцию.

Совершенно очевидно, что на химиотерапию второй линии могут претендовать только пациенты в относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1, отдельные пациенты с ECOG 2). Только такие пациенты включались в клинические исследования, посвященные изучению эффективности химиотерапии второй линии. Низкая частота объективных эффектов подчеркивает слабую способность химиотерапии к симптоматическому улучшению, поэтому она не должна назначаться пациентам в тяжелом состоянии.

Выбор режима химиотерапии второй линии должен зависеть от того, какой режим предшествовал прогрессию заболевания, и от эффективности этого режима химиотерапии.

Считается обоснованным повторное назначение того же режима химиотерапии, если длительность интервала от окончания предыдущей химиотерапии до прогрессирования составила более 6 месяцев. Например, прогрессирование более чем через 6 месяцев после окончания адьювантной химиотерапии гемцитабином позволяет рассчитывать на его эффективность при повторном назначении[38]. Прогрессирование опухолевого процесса в течение 6 месяцев от окончания предыдущего режима химиотерапии сигнализирует о возможной резистентности опухолевых клеток к данному режиму и о необходимости назначения нового режима химиотерапии[6; 32].

### **3.1.2. Химиотерапия II линии при прогрессировании после гемцитабин-содержащей химиотерапии**

Подавляющее большинство исследований по оценке эффективности различных режимов химиотерапии второй линии включали небольшое число пациентов – медиана числа пациентов согласно данным крупного систематического обзора составила 30 (8-417) [75]. Результаты этих исследований являются скромными. Согласно данным систематического обзора медиана времени без прогрессирования составляет в среднем 2 месяца (от 0,5 до 6,9 месяца), а медиана продолжительности жизни – около 4,5 месяца (от 0,6 до 16,4 месяца)[75].

#### **3.1.2.1. Комбинированная химиотерапия или монокимиотерапия**

Рандомизированное исследование CONCO-003, выполненное в Германии, сравнило эффективность комбинации OFF (оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил) с эффективностью лечения только фторпиримидинами и лейковорином. При включении в исследование 168 пациентов получены статистически значимые различия как в отношении времени без прогрессирования, так и в отношении продолжительности жизни в пользу комбинации OFF (таблица 46). Переносимость комбинации OFF оказалась удовлетворительной, однако в 38% случаев наблюдалась нейротоксичность 1-2 степени выраженности[79].

Канадское рандомизированное исследование PANCREOX поставило целью валидировать комбинацию оксалиплатина с 5-фторпиримидинами во второй линии химиотерапии рака поджелудочной железы после прогрессирования на гемцитабин-содержащей химиотерапии[37]. Авторы сравнили модифицированный режим FOLFOX (оксалиплатин в сочетании с инфузиями фолината кальция и 5-фторурацила) с инфузиями фолината кальция и 5-фторурацила без добавления оксалиплатина. Суммарно 108 пациентов рандомизированы в данное исследование. При отсутствии разницы во времени без прогрессирования получены различия в продолжительности жизни, указывающие на преимущество терапии только 5-фторурацилом без оксалиплатина. Вероятной причиной данного феномена явилась неприемлемая токсичность комбинации FOLFOX в данном исследовании: частота нежелательных явлений 3-4 степени тяжести составила 63% против 11% в группе 5-фторурацила. По-видимому, именно по причине высокой токсичности только 7% пациентов получали какую-либо химиотерапию в дальнейшем, против 25% в группе без оксалиплатина. Это и объясняет разницу в продолжительности жизни при одинаковых показателях времени без прогрессирования.

**Таблица 46** - Результаты рандомизированных исследований сравнения комбинированной химиотерапии и монокимиотерапии во второй линии при раке поджелудочной железы

Оцениваемые показатели	CONCO-003[79]		PANCREOX[37]	
	5-ФУ/ЛВ*	OFF	5-ФУ/ЛВ	mFOLFOX
Медиана продолжительности жизни	3,3 месяца	5,9 месяца	9,9 месяца	6,1 месяца
	HR = 0,66, 95% ДИ 0,48-0,91		HR=1,78, 95% ДИ 1,08-2,93	
Медиана времени без прогрессирования	2,0 месяца	2,9 месяца	2,9 месяца	3,1 месяца
	HR=0,68, 95% ДИ 0,50-0,94		HR=1,00, 95% ДИ 0,66-1,53	

\* 5-ФУ/ЛВ – фолинат кальция + 5-фторурацил.

Рандомизированное исследование III фазы NAPOLI-1 сравнило эффективность трех режимов химиотерапии: монотерапию ММ-398 (липосомальный иринотекан), режим 5-фторурацила в сочетании с фолинатом кальция и комбинацию ММ-398 с фолинатом кальция и 5-фторурацилом [102]. В исследование включены 417 пациентов метастатическим раком поджелудочной железы, которые ранее получали гемцитабин-содержащую химиотерапию. Исследование продемонстрировало схожую эффективность липосомального иринотекана с 5-фторурацилом: медианы продолжительности жизни составили 4,9 и 4,2 месяца, соответственно ( $p=0,94$ ). При этом комбинация липосомального иринотекана с фолинатом кальция и 5-фторурацилом оказалась существенно более эффективной: медиана продолжительности жизни составила 6,1 месяца, различия с группой терапии фолинатом кальция и 5-фторурацилом статистически значимы ( $p=0,012$ ). Лечение оказалось более токсичным: частота нейтропении 3-4 степени составила 27%, диареи 3-4 степени - 13%, рвоты 3-4 степени - 11% и слабости 3-4 степени - 14% [102].

Недостатком исследования NAPOLI-1 является отсутствие каких-либо данных, указывающих на преимущество липосомальной формы иринотекана над обычным иринотеканом. Например, исследование II фазы GISCAD, посвященное оценке эффективности обычного иринотекана в режиме FOLFIRI во второй линии химиотерапии рака поджелудочной железы продемонстрировало сопоставимую с исследованием NAPOLI-1 эффективность: медиана времени без прогрессирования составила 3,2 месяца, а медиана продолжительности жизни – 5 месяцев [105]. Поэтому прямое сравнение липосомального и обычного иринотекана является актуальной задачей.

### **3.1.2.2. Комбинированные режимы химиотерапии**

Несмотря на то, что комбинации на основе иринотекана и оксалиплатина являются наиболее изученными и популярными, их приоритетное применение не базируется на уверенной доказательной базе. На сегодняшний день опубликовано только одно рандомизированное исследование II фазы, посвященное прямому сравнению комбинированных режимов химиотерапии второй линии. Это

исследование сравнило два режима химиотерапии: модифицированный FOLFIRI.3 с модифицированным FOLFOX[176]. В данном корейском исследовании приняли участие 61 пациент метастатическим раком поджелудочной железы. Эффективность и безопасность обоих режимов химиотерапии оказалась приблизительно одинаковой. Медиана продолжительности жизни в обеих группах составила около 4 месяцев (таблица 47).

**Таблица 47** - Результаты рандомизированного исследования II фазы по сравнению режимов mFOLFIRI.3 и mFOLFOX[176]

Режим	mFOLFIRI.3	mFOLFOX
Дозы препаратов	Иринотекан 70 мг/м <sup>2</sup> в дни 1 и 3, фолинат кальция 400 мг/м <sup>2</sup> в день 1 и 5-ФУ 2000 мг/м <sup>2</sup> 46 часов каждые 2 недели	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в день 1, фолинат кальция 400 мг/м <sup>2</sup> в день 1 и 5-ФУ 2000 мг/м <sup>2</sup> 46 часов каждые 2 недели
Медиана времени без прогрессирования	8,3 недели 95% ДИ 6,9–9,6 недели	6,0 недели 95% ДИ 5,1–6,9 недели
Медиана продолжительности жизни	16,6 недели 95% ДИ 12,5–20,6 недели	14,9 недели 95% ДИ 8,0–21,8 недели
Частота контроля болезни (объективный эффект или стабилизация)	23% 95% ДИ 11–40%	17% 95% ДИ 7–34%
Частота токсичности 3-4 степени	38%	38%

Другим подходом к химиотерапии второй линии является продолжение химиотерапии гемцитабином с дополнительным назначением производного платины. Рациональность такого подхода заключается в предположении, что добавление производного платины способно преодолеть развившуюся резистентность опухолевых клеток к гемцитабину. Опубликованный в 2013 году систематический анализ результатов химиотерапии второй линии сравнил результаты применения комбинаций гемцитабина с производными платины (5

исследований с суммарно 154 пациентами, в четырех из пяти исследований гемцитабин использован в режиме фиксированной дозовой интенсивности - FDR) и комбинаций фторпиримидинов с производными платины (12 исследований с суммарно 450 пациентами). Хотя частота объективных эффектов была выше в группе гемцитабин-содержащей химиотерапии (23% и 7%,  $p=0,03$ ), разницы в отдаленных результатах лечения не получено[164]. Медианы времени без прогрессирования составили 4 и 2,9 месяца для гемцитабин- и оксалиплатин-содержащих режимов соответственно ( $p=0,60$ ), медианы продолжительности жизни составили 6 и 5,7 месяца соответственно ( $p=0,22$ ).

Режимы химиотерапии, включающие таксаны (в монорежиме или в комбинации с капецитабином, иринотеканом или оксалиплатином), также оказались сопоставимыми по эффективности с другими режимами химиотерапии по данным систематического анализа[164]. Интерпретировать результаты данного анализа следует с большой осторожностью, учитывая возможный дисбаланс между группами по общему состоянию, распространенности болезни, интенсивности и эффективности ранее проведенной химиотерапии, а также по другим прогностическим факторам.

Учитывая все имеющиеся данные, в первую очередь результаты немецкого исследования CONCO-003[79] и исследования NAPOLI-1[102], комбинация фторпиримидинового производного с оксалиплатином или иринотеканом (в том числе, с липосомальным иринотеканом) считается приоритетным режимом химиотерапии второй линии после прогрессирования на гемцитабин-содержащей химиотерапии. Данные комбинации перенесены во многие клинические рекомендации (например, ASCO, NCCN, ESMO, RUSSCO)[6; 32; 139; 141]. Монотерапия фторпиримидинами может считаться оправданной опцией, если состояние пациента не позволяет провести комбинированную химиотерапию.

Несомненно, требуют внимания подходы к преодолению резистентности опухолевых клеток к гемцитабину, а также перспективы таксанов во второй линии, особенно после внедрения пав-паклитаксела в клиническую практику. Например, комбинация пав-паклитаксела с 5-фторурацилом продемонстрировала

многообещающую эффективность в первой линии химиотерапии[48], что делает ее перспективной для изучения во второй линии.

### **3.1.3. Химиотерапия второй линии при прогрессировании после химиотерапии FOLFIRINOX**

При прогрессировании опухолевого процесса после применения FOLFIRINOX традиционно применяется гемцитабин-содержащая химиотерапия. Прямых сравнений гемцитабин-содержащей химиотерапии и любой другой химиотерапии после прогрессирования на режиме FOLFIRINOX не проводилось. Но в исследовании PRODIGE4/ACCORD11 почти половина пациентов, получавших FOLFIRINOX в рамках данного исследования, получила вторую линию химиотерапии, в основном содержащую гемцитабин. В контрольной группе приблизительно такой же процент пациентов получали химиотерапию второй линии, как правило, не включавшую гемцитабин. Авторы исследования сообщили об отсутствии статистически значимых различий между двумя группами по продолжительности жизни от момента начала химиотерапии второй линии. Однако обращает внимание тот факт, что при разнице в медианах времени без прогрессирования между режимами FOLFIRINOX и гемцитабином 3,1 месяца (медианы составили 6,4 и 3,3 месяца) разница в медианах продолжительности жизни была более существенной и составила 4,3 месяца (медианы составили 11,1 и 6,8 месяца)[22]. При сопоставимом проценте пациентов, получавших химиотерапию второй линии, этот факт косвенно свидетельствует в пользу назначения гемцитабина при прогрессировании после FOLFIRINOX.

Международные рекомендации указывают на возможность применения комбинации гемцитабина с paб-паклитакселом во второй линии в случае применения режима FOLFIRINOX на первом этапе при удовлетворительном состоянии пациента[139; 141]. Однако целесообразность использования данной тактики еще следует подтвердить. Пациенты, получавшие FOLFIRINOX, чаще всего имеют симптомы периферической сенсорной полинейропатии, а также сниженные резервы костного мозга, поэтому дозы paб-паклитаксела и гемцитабина должны быть адаптированы для таких пациентов. В 2016 году на

концеренции ASCO GI опубликованы результаты ретроспективного анализа, целью которого было сравнение эффективности и токсичности комбинации паб-паклитаксела и гемцитабина с монотерапией гемцитабином у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших ранее FOLFIRINOX[17]. В данный анализ включены результаты лечения 40 пациентов, получавших комбинацию двух препаратов, и 36 пациентов, получавших монотерапию гемцитабином. Медианы времени без прогрессирования составили 2,4 и 1,8 месяца для комбинации и монотерапии соответственно. Медианы продолжительности жизни составили 4,8 и 4,2 месяца соответственно. Различия между группами по эффективности оказались статистически не значимыми, хотя в когорте пациентов со статусом ECOG 0 отмечено некоторое преимущество комбинации перед монотерапией. Конечно, на основании единственного анализа нельзя сделать вывод о неэффективности комбинации паб-паклитаксела с гемцитабином, к тому же анализ является ретроспективным и число пациентов невелико. Более важным является сообщение авторов относительно дозовой интенсивности лечения. Медианы доз гемцитабина и паб-паклитаксела составили 50% относительно рекомендованных доз препаратов. Другими словами, команде исследователей пришлось снижать дозы препаратов в среднем в два раза по сравнению с рекомендованными дозами из-за высокой токсичности комбинации во второй линии химиотерапии[17].

Таким образом, стандартным режимом химиотерапии второй линии при прогрессировании после применения режима FOLFIRINOX является монотерапия гемцитабином. Решение о добавлении к нему паб-паклитаксела должно приниматься на индивидуальной основе с учетом общего состояния пациента, выраженности полинейропатии, а также переносимости ранее проведенного режима FOLFIRINOX.

### **3.1.4. Новые направления развития терапии рака поджелудочной железы**

Кроме эрлотиниба ни один таргетный препарат на сегодняшний день не зарегистрирован для лечения рака поджелудочной железы. Все попытки

внедрения таргетных препаратов во вторую линию терапии рака поджелудочной железы следует признать неудачными. Изучались тирозинкиназные ингибиторы EGFR, антиангиогенные препараты различного механизма действия, MEK-ингибиторы, ингибиторы mTOR, ингибиторы Src и Abl и другие препараты. Систематический обзор данных исследований продемонстрировал, что современная таргетная терапия существенно менее эффективна при раке поджелудочной железы, чем химиотерапия. Ее эффективность во второй линии терапии с точки зрения частоты объективных эффектов, времени без прогрессирования и продолжительности жизни приближается к эффективности симптоматической терапии[75].

Причины неудачи таргетной терапии следует искать в особенностях молекулярной биологии клеток протокового рака поджелудочной железы. У большинства пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы имеются дефекты генов *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53*, *DPC4* [99-101]. Анализ образцов рака поджелудочной железы, полученных от 24 пациентов, продемонстрировал в среднем наличие 63 генетических альтераций на один случай; эти альтерации затрагивали 12 основных сигнальных путей. Сложный и гетерогенный характер генетических альтераций при раке поджелудочной железы может ограничивать эффективность таргетной терапии, которая действует, как правило, на один сигнальный путь.

Несмотря на это, попытки внедрить новые препараты таргетного действия продолжают. Среди многочисленных направлений особенный интерес представляют препараты, действующие на внеклеточный матрикс, и иммунотерапия[53; 160]. Пембролизумаб, PD1-ингибитор, зарегистрирован при солидных опухолях, имеющих высокую степень микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицит системы неспаренных оснований, на основании нерандомизированного исследования II фазы с дизайном Баскет. В этом исследовании приняли участие 4 пациента, имевшие рак поджелудочной железы с MSI-H, половина из которых получили объективный эффект на фоне

иммунотерапии. К сожалению, менее 1% пациентов имеют MSI-H в карциномах поджелудочной железы [155].

Комбинация ингибитора гиалуронидазы (PEGPH20) с химиотерапией продемонстрировала противоречивые результаты. Во-первых, эта комбинация требует обязательной профилактики антикоагулянтами, учитывая значительный риск тромбоэмболических осложнений[53]. Во-вторых, комбинация с FOLFIRINOX ухудшила результаты лечения по сравнению с терапией только FOLFIRINOX, вероятно, вследствие токсичности терапии[84]. Тем не менее, в комбинации с гемцитабином и паб-паклитакселом этот препарат показал обнадеживающие результаты в исследовании II фазы, которое также продемонстрировало наличие потенциального предикторного биомаркера – уровня гиалуроновой кислоты[53]. Сейчас эта комбинация изучается в исследовании III фазы.

Таким образом, недостаток доказательной базы в отношении оптимальных режимов химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы требует получения новых данных для создания более современных алгоритмов лечебной тактики.

## **3.2. Результаты собственных исследований**

### **3.2.1. Целесообразность проведения химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы**

#### **3.2.1.1. Методы**

Целью данного анализа было определение целесообразности проведения химиотерапии второй линии с точки зрения увеличения продолжительности жизни и выявление наиболее эффективных режимов химиотерапии второй линии.

##### **3.2.1.1.1. Пациенты**

В данный ретроспективный анализ взяты пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

- морфологически доказанный рак поджелудочной железы,
- прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии,

- прогрессирование заболевания после нео- или адъювантной химиотерапии, если прогрессирование зарегистрировано во время адъювантной химиотерапии или в течение 6 месяцев от ее завершения,

- химиотерапия первой линии/адъювантная проводилась после 2005 года.

### **3.2.1.1.2. Статистический анализ данных**

Все пациенты, которые имели прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии, были разделены на две группы: группу, получавшую химиотерапию второй линии, и группу, получавшую только симптоматическое лечение. Основной конечной точкой при сравнении двух групп была продолжительность жизни. Продолжительность жизни была рассчитана от даты прогрессирования после предыдущей химиотерапии до смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Предполагая дисбаланс между двумя группами по ряду прогностических факторов, проводилось оценка клинические, анамнестических и лабораторных характеристик пациентов на момент прогрессирования после предыдущей химиотерапии в отношении прогностической значимости. Были проанализированы следующие клинические и лабораторные факторы: пол, возраст, индекс массы тела, процент потери массы тела в течение периода до течение болезни, сахарный диабет (да против нет), общее состояние по шкале ECOG, детали предыдущей химиотерапии (нео- или адъювантная химиотерапия против первой линии, предыдущая схема химиотерапии, объективный ответ на предыдущую химиотерапию, время до прогрессирования), локализация первичной опухоли (голова против тела или хвоста поджелудочной железы), максимальный размер первичной опухоли, наличие измененных регионарных лимфатических узлов, наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, печени, легких, брюшине, наличие асцита, уровень СА19-9, альбумина, общего билирубина, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Прогностическая значимость всех вышеупомянутых факторов была оценена с помощью однофакторного регрессионного анализа Кокса с общей

выживаемостью в качестве конечной точки. Для количественных факторов, статистически значимо влияющих на продолжительность жизни в однофакторных анализах, выбирались пороговые значения с помощью анализа ROC-кривых. В качестве конечной точки для ROC-кривых использована 3-месячная общая выживаемость.

Факторы, продемонстрировавшие статистически значимое влияние на продолжительность жизни в однофакторных анализах, далее анализировались в многофакторном анализе. В нем же проанализирован фактор назначения химиотерапии второй линии, с целью определить независимое от других факторов влияние на продолжительность жизни.

### 3.2.1.2. Результаты

#### 3.2.1.2.1. Характеристика пациентов

В анализ включены данные 399 пациентов, из которых 208 получали комбинацию химиотерапию и 191 пациентов получали только симптоматическую терапию в связи с прогрессированием рака поджелудочной железы после химиотерапии первой линии или после адъювантной химиотерапии, если она была завершена менее чем за 6 месяцев до даты прогрессирования. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 48.

**Таблица 48** - Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности химиотерапии II линии

Параметр	Химиотерапия (n=208)	Симптоматическая терапия (n=191)	Значение p
Мужской пол, n (%)	103 (50,0%)	90 (50,3%)	1,00
Медиана возраста (мин-макс), лет	60 (24-83)	60 (32-81)	0,63
Статус ECOG $\geq 2$ , n (%)	47 (23,9%)	66 (36,9%)	0,01
Медиана диаметра первичной опухоли (мин-макс), мм	43 (0-400)	46 (0-120)	0,43
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	52 (25,0%)	33 (18,4%)	0,08
Локализация первичной опухоли в головке поджелудочной железы, n (%)	104 (50,0%)	87 (48,6%)	0,43
Наличие ацита, n (%)	26 (13,2%)	23 (12,8%)	0,99

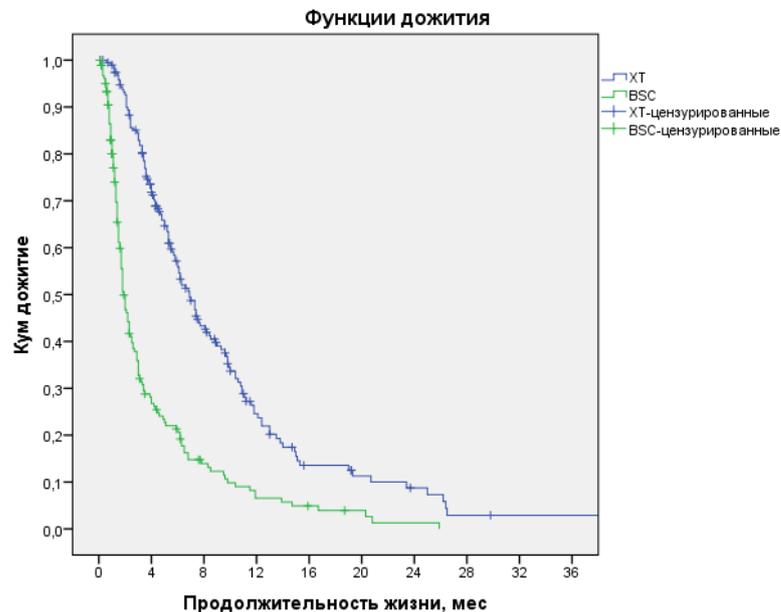
Медиана уровня СА 19-9 (мин-макс), Ед/мл	677 (1-178500)	1276 (1-80178)	0,88
Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (мин-макс)	2,9 (0,6-19,0)	3,5 (0,9-34,6)	<0,01
Медиана уровня гемоглобина (мин-макс), г/дл	11,9 (7,2-16,0)	11,1 (5,2-16,3)	0,01
Медиана уровня лейкоцитов (мин-макс), $\times 10^6/\text{мкм}^3$	6,8 (1,7-23,6)	8,2 (3,0-43,7)	<0,01
Только нео/адьювантная химиотерапия ранее, n (%)	24 (12,2%)	11 (6,1%)	0,07
Объективный эффект на ранее проведенной химиотерапии, n (%)	40 (20,3%)	22 (12,3%)	0,04
Прогрессирование во время ранее проведенной химиотерапии, n (%)	127 (61,0%)	114 (63,7%)	0,86
Медиана времени без прогрессирования на ранее проведенной химиотерапии (мин- макс), мес	5,8 (0,2-36,6)	5,1 (0,1-42,0)	0,06

Группы пациентов, получивших какую-либо химиотерапию II линии, и пациентов, не получивших химиотерапию II линии, имели статистически значимые различия по доле пациентов с ECOG-статусом 2 или более ( $p=0,01$ ), а также по эффективности ранее проведенной химиотерапии ( $p=0,04$ ). В группе симптоматического лечения было статистически значимо больше пациентов с такими неблагоприятными прогностическими факторами, как повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выше 5, снижение гемоглобина, а также повышение числа лейкоцитов ( $p<0,05$ ). Имелась тенденция к статистически значимым различиям по доле пациентов, которые ранее получали только нео- или адьювантную химиотерапию, в пользу большего числа адьювантной терапии в группе пациентов, получивших химиотерапию второй линии ( $p=0,07$ ).

#### 3.2.1.2.2. Отдаленные результаты лечения

Медиана длительности наблюдения составила 4,2 месяца (от 1 до 46 месяцев). Медиана продолжительности жизни, рассчитанной от даты

прогрессирования после химиотерапии I линии, составила 7,0 месяца (рисунок 29), медиана продолжительности жизни в группе симптоматической терапии составила 1,8 месяца (HR=0,35, 95% ДИ 0,28-0,44,  $p<0,01$ ).



**Рисунок 23** - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости в группе, которая получала химиотерапию второй линии, и группе, которая получала только симптоматическую терапию

### 3.2.1.2.3. Анализ влияния клиничко-лабораторных факторов на прогноз пациентов

Для оценки влияния дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с общей выживаемостью в качестве конечной точки. На первом этапе выполнена серия однофакторных регрессионных анализов, в которые включены известные в рутинной клинической практике демографические, клинические, лабораторные, инструментальные факторы, а также потенциальные факторы прогноза, связанные с деталями ранее проведенной терапии.

Серия однофакторных регрессионных анализов показала, что диаметр первичной опухоли более 40 мм (HR=2,01, 95% ДИ 1,52-2,67,  $p<0,01$ ), наличие метастазов в печени (HR=1,99, 95% ДИ 1,48-2,68,  $p<0,01$ ), асцита (HR=1,97, 95% ДИ 1,40-2,79,  $p<0,01$ ), снижение уровня гемоглобина ниже 10 г/дл (HR=2,04, 95% ДИ 1,43-2,91,  $p<0,01$ ), лейкоцитоз выше 11 тыс/мкл (HR=1,06, 95% ДИ 1,04-1,09,

$p < 0,01$ ), повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения более 5 ( $HR=1,54$ , 95% ДИ 1,08-2,20,  $p=0,01$ ), снижение альбумина ниже нижней границы нормы ( $HR=1,79$ , 95% ДИ 1,18-2,71,  $p=0,01$ ), повышение общего билирубина выше верхней границы нормы ( $HR=1,46$ , 95% ДИ 1,05-2,03,  $p=0,03$ ), ECOG-статус пациента 2 или более ( $HR=3,61$ , 95% ДИ 2,68-4,86,  $p < 0,01$ ), проведение ранее лечебной химиотерапии против адъювантной ( $HR=3,04$ , 95% ДИ 1,93-4,78,  $p < 0,01$ ), стабилизация ( $HR=1,69$ , 95% ДИ 1,19-2,40,  $p < 0,01$ ) или прогрессирование ( $HR=2,01$ , 95% ДИ 1,41-2,88,  $p < 0,01$ ) на фоне предыдущей химиотерапии против объективного эффекта, прекращение химиотерапии первой линии или адъювантной химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания против прекращения по любой другой причине ( $HR=2,05$ , 95% ДИ 1,58-2,66,  $p < 0,01$ ), время без прогрессирования 6 месяцев или менее на фоне предыдущей химиотерапии ( $HR=1,83$ , 95% ДИ 1,44-3,32,  $p < 0,01$ ) являются факторами риска в отношении общей выживаемости.

Данные факторы в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 49). В данный анализ также внесена переменная проведения или не проведения химиотерапии второй линии.

**Таблица 49** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для общей выживаемости у пациентов с прогрессированием заболевания после химиотерапии I линии (n=399)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Диаметр первичной опухоли более 40 мм	1,02	0,57	1,84	0,95
Метастазы в печени	1,85	1,01	3,39	0,04
Асцит	1,30	0,64	2,64	0,47
Уровень гемоглобина до 10 г/дл	1,73	0,84	3,58	0,14
Уровень лейкоцитов выше 11 тыс/мкл	1,17	0,57	2,39	0,66
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение более 5	1,48	0,75	2,91	0,26
Альбумин < НГН	1,37	0,65	2,86	0,41

Общий билирубин > ВГН	1,89	1,05	3,40	0,03
ECOG статус 2 или более	2,52	1,36	4,64	<0,01
Химиотерапия I линии ранее vs (нео)адьювантная терапия	6,68	2,08	21,38	<0,01
Эффективность терапии I линии				
Объективный эффект	--	--	--	0,22
Стабилизация	1,31	0,44	2,97	0,19
Прогрессирование	1,00	0,51	1,97	0,80
Время без прогрессирования менее 6 месяцев	1,00	0,51	1,97	0,98
Прогрессирование во время проведения химиотерапии первой линии	0,86	,45	1,66	0,66
Проведение химиотерапии II линии по сравнению с симптоматическим лечением	2,84	1,47	5,49	<0,01

Из многофакторного анализа следует, что указанные выше факторы риска не способны нивелировать преимущество в продолжительности жизни, которое достигается в результате проведения химиотерапии второй линии. Непроведение химиотерапии второй линии повышает относительный риск смерти в 2,84 раза: HR=2,84, 95% ДИ 1,47-5,49,  $p<0,01$ . Следует отметить, что наряду с химиотерапией второй линии независимое прогностическое значение имеют и некоторые другие факторы: наличие метастазов в печени (HR=1,85, 95% ДИ 1,01-3,39,  $p=0,04$ ), статус ECOG 2 или более (HR=2,52, 95% ДИ 1,36-4,64,  $p<0,01$ ), повышение общего билирубина выше верхней границы нормы (HR=1,89, 95% ДИ 1,05-3,40), а также проведение ранее лечебной химиотерапии против адьювантной (HR=6,68, 95% ДИ 2,08-21,40,  $p<0,01$ ).

### **3.2.2. Оценка эффективности химиотерапии II линии: комбинированная терапия или монокимиотерапия**

#### **3.2.2.1. Методы**

##### **3.2.2.1.1. Пациенты**

В анализ взяты пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

- морфологически доказанный рак поджелудочной железы,

- прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии,
- прогрессирование заболевания после нео- или адъювантной химиотерапии, если прогрессирование зарегистрировано во время адъювантной химиотерапии или в течение 6 месяцев от ее завершения,
- химиотерапия I линии/адъювантная терапия проводилась после 2005 года,
- проведен как минимум 1 курс химиотерапии II линии.

### 3.2.2.1.2. Статистический анализ данных

Все пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы: группу, получавшую химиотерапию второй линии комбинацией цитотоксических препаратов, и группу, получавшую монокимиотерапию. Основной конечной точкой при сравнении двух групп была продолжительность жизни. Продолжительность жизни была рассчитана от даты начала химиотерапии II линии до смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Методы статистического анализа аналогичны изложенным в разделе 3.2.1.1.3.

### 3.2.2.2. Результаты

#### 3.2.2.2.1. Характеристика пациентов

В анализ включены данные 208 пациентов, из которых 114 получали комбинированную химиотерапию и 94 пациентов получали монотерапию в связи с прогрессированием рака поджелудочной железы после химиотерапии первой линии или после адъювантной химиотерапии, если она была завершена менее чем за 6 месяцев до даты прогрессирования. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 50.

**Таблица 50** - Характеристика пациентов, включенных в сравнительный анализ комбинированной химиотерапии и монокимиотерапии во II линии

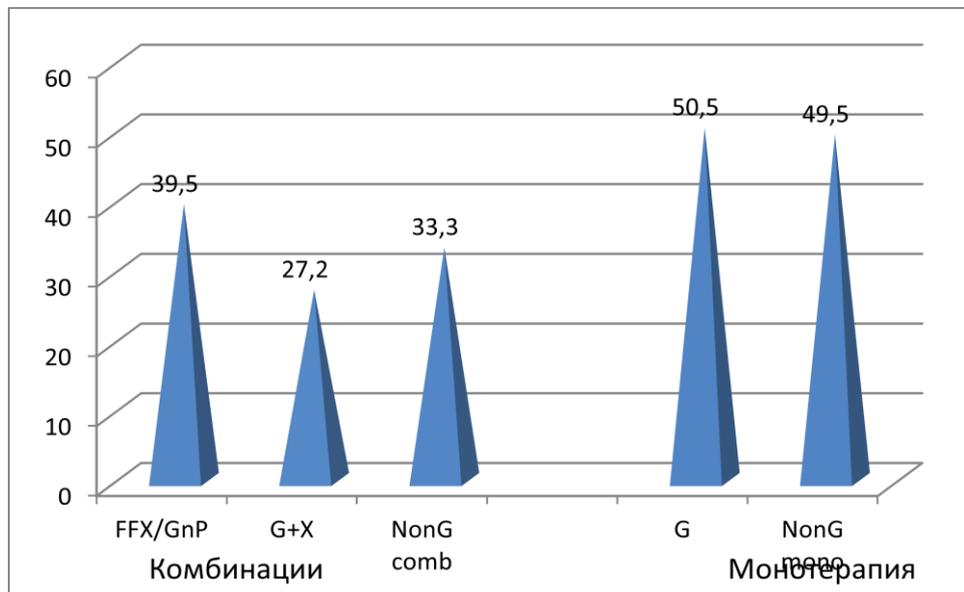
Параметр	Комбинация (n=114)	Монотерапия (n=94)	Значение p
Мужской пол, n (%)	57 (50,0%)	46 (48,9%)	0,99
Медиана возраста (мин-макс), лет	60 (24-83)	60 (29-78)	0,61
Статус ECOG 2 или более, n (%)	24 (21,1%)	23 (24,5%)	0,67

Медиана диаметра первичной опухоли (мин-макс), мм	40 (0-400)	46 (0-100)	0,64
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	27 (23,7%)	25 (26,6%)	0,75
Локализация первичной опухоли в головке поджелудочной железы, n (%)	53 (46,5%)	51 (54,3%)	0,33
Наличие асцита, n (%)	13 (11,4%)	13 (13,8%)	0,75
Медиана уровня СА 19-9 (мин-макс), Ед/мл	612 (1-163400)	692 (1-178500)	0,71
Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (мин-макс)	3,0 (0,6-19,0)	2,7 (0,7-13,9)	0,83
Медиана уровня гемоглобина (мин-макс), г/дл	11,8 (7,2-15,3)	11,9 (9,1-16,0)	0,48
Медиана уровня лейкоцитов, $\times 10^6/\text{мкм}^3$	6,6 (1,7-23,6)	6,9 (3,7-22,0)	0,03
Только нео/адьювантная химиотерапия ранее, n (%)	20 (17,5%)	4 (4,3%)	<0,01
Объективный эффект на ранее проведенной химиотерапии, n (%)	26 (24,3%)	14 (16,1%)	0,21
Прогрессирование в процессе ранее проведенной химиотерапии, n (%)	73 (64,0%)	54 (57,4%)	0,41
Медиана времени без прогрессирования на ранее проведенной химиотерапии (мин-макс)	5,7 (1,0-35,6)	5,7 (1,0-32,7)	0,29

Группы пациентов, получавших во II линии терапии комбинированный режим или монокимиотерапию, были сбалансированы по основным клиническим, анамнестическим, лабораторным и инструментальным параметрам, известным на момент начала химиотерапии II линии. Статистически значимые различия выявлены только по уровню лейкоцитов (в группе монотерапии уровень лейкоцитов был статистически значимо выше, чем в группе комбинированной терапии,  $p=0,03$ ), а также по доле пациентов, получивших ранее только адьювантную терапию (доля пациентов, получавших ранее только адьювантную терапию с прогрессированием опухолевого процесса в течение 6 месяцев после ее завершения, была статистически значимо больше в группе комбинированной терапии,  $p<0,01$ ).

В группе комбинированной химиотерапии в 39,5% случаев пациенты в качестве химиотерапии II линии получали комбинацию FOLFIRINOX или GnP. В 27,2% случаев – другие комбинации на основе гемцитабина и в 33,3% - не

содержащие гемцитабин комбинированные режимы (например, FOLFOX, FOLFIRI). В группе монотерапии в 50,5% случаев пациенты получали гемцитабин (рисунок 24).



**Рисунок 24** – Структура двух групп по режимам химиотерапии II линии (FFX- FOLFIRINOX, GnP- гемцитабин + nab-паклитаксел, G+X – гемцитабин + другой препарат, G – монотерапия гемцитабином, NonG comb – комбинация без гемцитабина, NonG mono –монохимиотерапия без гемцитабина)

### 3.2.2.2.2. Непосредственные результаты лечения

Медиана числа курсов химиотерапии в группах составила 3 для комбинации и 2 для монотерапии. Различия по числу проведенных курсов были статистически значимы ( $p=0,01$ ).

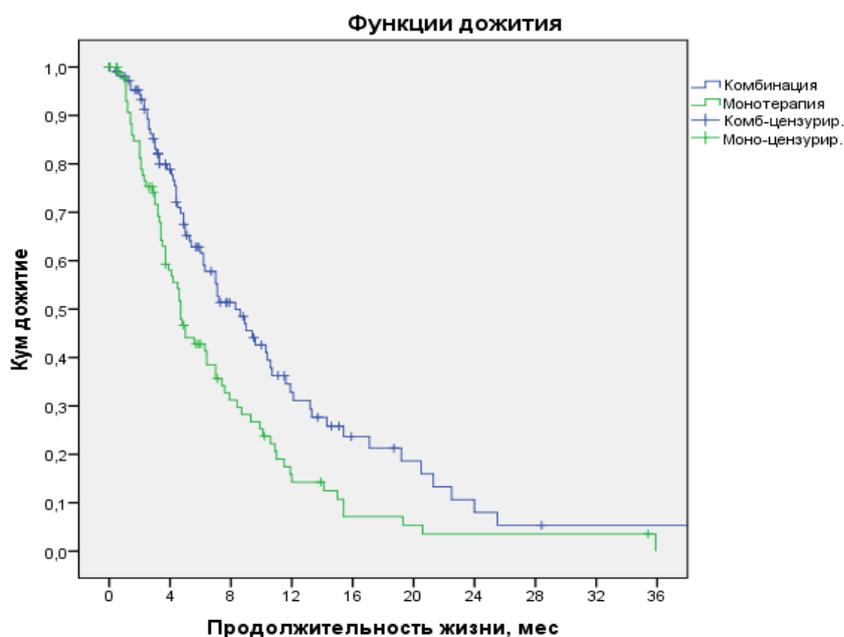
Объективные эффекты оценены у 76 из 114 (66,7%) пациентов группы комбинированной химиотерапии и у 65 из 94 пациентов (69,1%) группы монотерапии. Выявлена тенденция к статистически значимым различиям между группами по непосредственной эффективности лечения ( $p=0,06$ ). В группе комбинированной химиотерапии выявлено 6,6% случаев, у кого отмечен объективный эффект лечения. В группе монотерапии объективных эффектов не выявлено. Прогрессирование заболевания как наилучший эффект лечения отмечено в 51,3% и 64,6% в группе комбинированной и монотерапии соответственно.

### 3.2.2.2.3. Отдаленные результаты лечения

Медиана длительности наблюдения составила 4,2 месяца (от 1 до 45 месяцев). При этом на момент анализа только 61 случай (30,2%) оставались цензурированными. Медиана продолжительности жизни, рассчитанной от даты начала химиотерапии II линии, в группе комбинированной терапии и группе монотерапии составила 8,3 и 4,7 месяца соответственно (HR=0,60, 95% ДИ 0,43-0,84,  $p < 0,01$ ; рисунок 25, таблица 51).

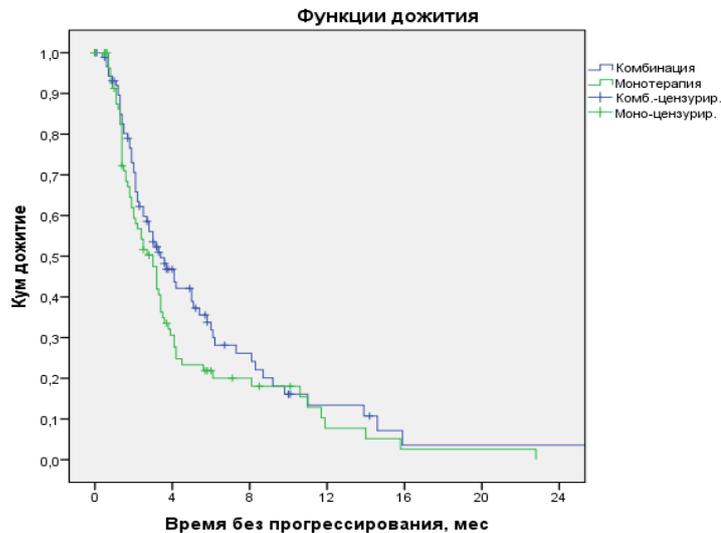
**Таблица 51** – Отдаленные результаты лечения при использовании комбинированных режимов химиотерапии II линии

Группа	Медиана, мес	HR	95% ДИ для HR	Значение p
Продолжительность жизни				
Комбинации	8,3	0,60	0,43-0,84	<0,01
Монотерапия	4,7	--	--	
Время без прогрессирования				
Комбинации	3,4	0,77	0,55-1,09	0,14
Монотерапия	3,0	--	--	



**Рисунок 25** - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости при комбинированной или монокимиотерапии II линии

Медиана времени без прогрессирования составила 3,4 и 3,0 месяца для группы комбинированной химиотерапии и группы монотерапии (HR=0,77, 95% ДИ 0,55-1,09, p=0,14; рисунок 26, таблица 51).



**Рисунок 26** - Кривые Каплана-Майера для времени без прогрессирования при комбинированной или монокимиотерапии II линии

#### 3.2.2.2.4. Анализ влияния клиничко-лабораторных факторов на прогноз пациентов

Для оценки влияния дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с общей выживаемостью в качестве конечной точки. На первом этапе выполнена серия однофакторных регрессионных анализов, в которые включены известные в рутинной клинической практике демографические, клинические, лабораторные, инструментальные факторы, а также потенциальные факторы прогноза, связанные с деталями ранее проведенной терапии.

Серия однофакторных регрессионных анализов показала, что локализация первичной опухоли в теле или хвосте железы (HR=1,42, 95% ДИ 1,01-2,01, p=0,04), диаметр первичной опухоли более 40 мм (HR=1,52, 95% ДИ 1,09-2,12, p=0,01), наличие метастазов в печени (HR=2,15, 95% ДИ 1,49-3,12, p<0,01), асцит (HR=2,18, 95% ДИ 1,39-3,42, p<0,01), снижение уровня гемоглобина ниже 10 г/дл (HR=1,73, 95% ДИ 1,04-2,89, p=0,03), повышение уровня лейкоцитов выше 13 тыс/мкл (HR=2,55, 95% ДИ 1,35-4,81, p<0,01), повышение нейтрофильно-

лимфоцитарного отношения более 3 (HR=1,48, 95% ДИ 1,01-2,16, p=0,04), ECOG-статус пациента 2 или более (HR=2,82, 95% ДИ 1,97-4,03, p<0,01), проведение ранее лечебной химиотерапии против адьювантной (HR=2,34, 95% ДИ 1,36-4,00, p<0,01), проведение ранее химиотерапии, отличной от FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и paв-паклитаксел (HR=1,94, 95% ДИ 1,35-2,79, p<0,01), прекращение химиотерапии первой линии или адьювантной химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания против прекращения по любой другой причине (HR=2,25, 95% ДИ 1,57-3,23, p=0,01), время без прогрессирования 6 месяцев или менее на фоне предыдущей химиотерапии (HR=1,85, 95% ДИ 1,33-2,57, p<0,01) являются факторами риска в отношении общей выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию второй линии.

Регрессионные анализы показали, что ранее выбранные пороговые значения для уровня лейкоцитов выше 11 тыс/мкл (HR=1,33, 95% ДИ 0,80-2,22, p=0,28), а также для нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выше 5 (HR=1,43, 95% ДИ 1,43, 95% ДИ 0,90-2,27, p=0,14) не отражают статистически значимого влияния данных факторов в отношении общей выживаемости, тогда как количественные переменные продемонстрировали статистически значимое влияние на общую выживаемость. Поэтому выбраны другие пороговые значения для данных переменных: лейкоцитоз выше 13 тыс/мкл и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение выше 3. Разделение пациентов на данные пороговые значения продемонстрировало более существенное влияние данных переменных на выживаемость, если судить по уровню статистической значимости и отношения рисков.

Данные факторы в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 52). В данный анализ также внесена переменная проведения или не проведения химиотерапии второй линии.

**Таблица 52** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для общей выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию второй линии (n=208)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Диаметр первичной опухоли более 40 мм	0,72	0,40	1,30	0,28
Локализация опухоли в теле/хвосте	0,78	0,48	1,28	0,33
Метастазы в печени	1,98	1,01	3,89	0,04
Асцит	2,14	1,09	4,22	0,03
Уровень гемоглобина до 10 г/дл	1,18	0,89	3,69	0,10
Уровень лейкоцитов выше 13 тыс/мкл	2,30	0,99	5,36	0,05
Повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения более 3	1,08	0,64	1,83	0,77
ECOG статус 2 или более	2,59	1,50	4,48	<0,01
Химиотерапия I линии ранее vs (нео)адьювантная терапия	3,67	1,39	9,68	0,01
Режим химиотерапии ранее FOLFIRINOX или гемцитабин+nab-паклитаксел vs другие режимы	1,96	1,06	3,64	0,03
Время без прогрессирования менее 6 месяцев	0,88	0,49	1,56	0,65
Прогрессирование во время проведения химиотерапии первой линии	1,07	0,54	2,13	0,84
Режим химиотерапии второй линии (комбинированный vs монокимиотерапия)	2,00	1,19	3,36	0,01

Из многофакторного анализа следует, что указанные выше факторы риска не способны нивелировать преимущество в продолжительности жизни, которое достигается в результате проведения комбинированной химиотерапии второй линии. С поправкой на другие прогностические факторы можно заключить, что проведение монокимиотерапии во второй линии вместо комбинированной химиотерапии повышает относительный риск смерти в 2 раза: HR=2,00, 95% ДИ 1,19-3,36, p=0,01. Независимое прогностическое значение также имеют следующие факторы: статус ECOG 2 или более (HR=2,59, 95% ДИ 1,50-4,48,

$p < 0,01$ ), наличие асцита (HR=2,14, 95% ДИ 1,10-4,22,  $p=0,03$ ), метастазов в печени (HR=1,98, 95% ДИ 1,01-3,89,  $p=0,04$ ), проведение ранее лечебной химиотерапии против адъювантной (HR=3,67, 95% ДИ 1,39-9,68,  $p=0,01$ ), проведение ранее химиотерапии, отличной от FOLFIRINOX или GnP (HR=1,96, 95% ДИ 1,06-3,64,  $p=0,03$ ).

### **3.2.3. Сравнение комбинированных режимов во второй линии терапии рака поджелудочной железы**

#### **3.2.3.1. Методы**

##### **3.2.3.1.1. Пациенты**

В анализ взяты пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

- морфологически доказанный рак поджелудочной железы,
- прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии,
- прогрессирование заболевания после нео- или адъювантной химиотерапии, если прогрессирование зарегистрировано во время адъювантной химиотерапии или в течение 6 месяцев от ее завершения,
- химиотерапия I линии/адъювантная проводилась после 2005 года,
- проведен как минимум 1 курс комбинированной химиотерапии II линии.

##### **3.2.3.1.2. Статистический анализ данных**

Все пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на три группы: группу, получавшую химиотерапию второй линии комбинацией FOLFIRINOX или гемцитабин+nab-паклитаксел, группу, получавшую другие комбинации на основе гемцитабина и группу, получавшую другие комбинированные режимы химиотерапии (например, FOLFOX, FOLFIRI). Объединение пациентов, получавших FOLFIRINOX и гемцитабин+nab-паклитаксел в одну группу, обусловлено тем, что равная эффективность этих режимов химиотерапии продемонстрирована как в индукционной терапии, так и в терапии первой линии. Основной конечной точкой при сравнении двух групп была продолжительность жизни. Продолжительность жизни была рассчитана от даты начала химиотерапии II линии до смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Методы статистического анализа аналогичны изложенным в разделе 3.2.1.1.3.

### 3.2.3.2. Результаты

#### 3.2.3.2.1. Характеристика пациентов

В анализ включены данные 114 пациентов, из которых 38 пациентов получали комбинацию FOLFIRINOX или гемцитабин с паb-паклитакселом, 31 – комбинацию гемцитабина с другим цитостатиком и 45 пациентов получали другую комбинированную химиотерапию в связи с прогрессированием рака поджелудочной железы после химиотерапии первой линии или после адъювантной химиотерапии, если она была завершена менее чем за 6 месяцев до даты прогрессирования. Учитывая данные об отсутствии статистически значимых различий между FOLFIRINOX и комбинацией гемцитабина с паb-паклитакселом в первой линии химиотерапии, решено объединить эти два режима в одну группу с целью уточнения места данных режимов химиотерапии у ранее предлеченных пациентов. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 71.

**Таблица 53** - Характеристика пациентов, включенных в анализ сравнительной эффективности комбинированных режимов химиотерапии II линии

Параметр	FFX/GnP (n=38)	G+X (n=31)	Другие комбинации (n=45)	Знач. р
Мужской пол, n (%)	15 (39,5%)	16 (51,6%)	26 (57,8%)	0,25
Медиана возраста (мин-макс), лет	59 (39-68)	58 (24-77)	60 (28-83)	0,46
Статус ECOG 2 или более, n (%)	2 (5,3%)	8 (25,8%)	14 (31,1%)	0,02
Медиана диаметра первичной опухоли (мин-макс), мм	30 (0-80)	46 (0-88)	45 (0-400)	0,02
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	4 (10,5%)	8 (25,8%)	15 (33,3%)	0,12
Локализация первичной опухоли в головке поджелудочной железы, n (%)	20 (52,6%)	12 (38,7%)	21 (47,7%)	0,52
Наличие асцита, n (%)	3 (7,9%)	5 (16,1%)	5 (11,1%)	0,32

Медиана уровня СА 19-9 (мин-макс), Ед/мл	784 (1-33335)	1619 (1- 39255)	361 (1- 163400)	0,79
Повышение общего билирубина выше верхней границы нормы, n (%)	0	5 (16,1%)	4 (8,9%)	<0,01
Повышение нейтрофильно- лимфоцитарного отношения > 5, n (%)	0	4 (12,9%)	8 (17,8%)	0,01
Объективный эффект на ранее проведенной химиотерапии, n (%)	11 (28,9%)	5 (16,1%)	10 (22,2%)	0,23
Прогрессирование в процессе ранее проведенной химиотерапии, n (%)	19 (50,0%)	19 (61,3%)	35 (77,8%)	0,10
Медиана времени без прогрессирования на ранее проведенной химиотерапии (минимум-максимум)	7,3 (1,0-19,2)	4,7 (1,0-35,6)й	5,6 (0,9-29,1)	0,63

Сравниваемые группы не имели статистически значимых отличий по полу ( $p=0,25$ ) и возрасту ( $p=0,46$ ). Распространенность метастатического процесса также была примерно одинакова в трех группах, в том числе частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов ( $p=0,12$ ), а также асцита ( $p=0,32$ ). Не выявлено статистически значимых различий по уровню СА19-9 на момент начала химиотерапии второй линии ( $p=0,79$ ), эффекту ранее проведенной химиотерапии ( $p=0,23$ ), а также частоте прекращения предыдущей химиотерапии по причине прогрессирования ( $p=0,10$ ) и времени без прогрессирования на предыдущей химиотерапии ( $p=0,63$ ).

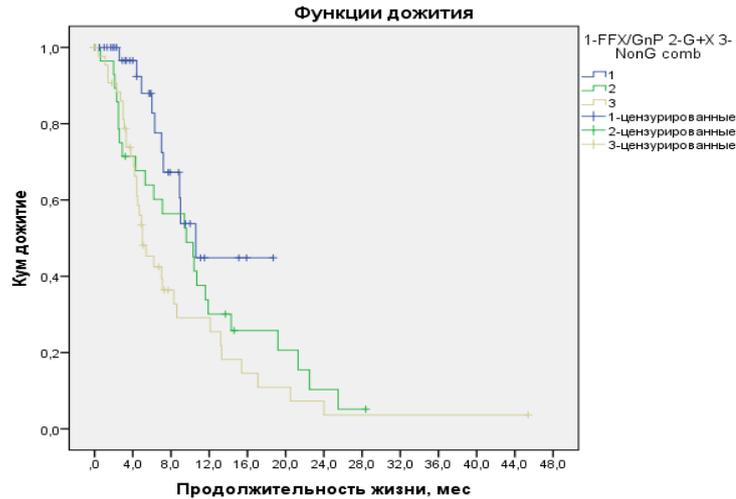
Группы имели статистически значимые различия по размерам первичной опухоли: в группе FFX/GnP диаметр первичной опухоли был меньше, чем в других группах ( $p=0,02$ ), статус ECOG-статус 2 и более в группе FFX/GnP был выявлен у меньшего числа пациентов, чем в других группах ( $p=0,02$ ). Кроме того, в данной группе не было пациентов с повышением общего билирубина выше верхней границы нормы в отличие от других групп ( $p<0,01$ ), а также с повышением нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выше 5 ( $p<0,01$ ).

### **3.2.3.2.2. Непосредственные результаты лечения**

Медиана числа курсов химиотерапии в группах составила 2-4 курса. Различия по числу проведенных курсов имели тенденцию к статистической значимости с большим числом проведенных курсов в группе FFX/GnP ( $p=0,08$ ). Непосредственная эффективность оценена у 23 из 38 (50,5%) пациентов группы FFX/GnP, 22 из 31 пациентов (71,0%) группы гемцитабина с другими цитостатиками и 31 из 45 (68,9%) случаев в группе других комбинированных режимов химиотерапии. В группе FFX/GnP 4 пациента (17,4%) имели объективные эффекты на фоне химиотерапии, в группе гемцитабина с другими цитостатиками только один пациент (4,5%) имел объективный эффект, в третьей группе объективных эффектов не выявлено. Частота контроля болезни, определяемая как сумма объективных эффектов и стабилизаций, составила 47,8% в группе FFX/GnP, 54,5% в группе гемцитабина с другими цитостатиками и 45,2% в группе других комбинаций. Различия между группами по непосредственной эффективности не достигли статистической значимости ( $p=0,11$ ).

### **3.2.3.2.3. Отдаленные результаты лечения**

Медиана длительности наблюдения составила 4,9 месяца (от 1 до 45,4 месяца). При этом на момент анализа только 43 случая (37,7%) оставались цензурированными. Медиана продолжительности жизни, рассчитанная от даты начала химиотерапии II линии, в группе FFX/GnP составила 10,6 месяца, в группе гемцитабина с другими цитостатиками – 9,6 месяца и в группе других комбинаций – 5,0 месяца ( $p=0,03$ , рисунок 27).



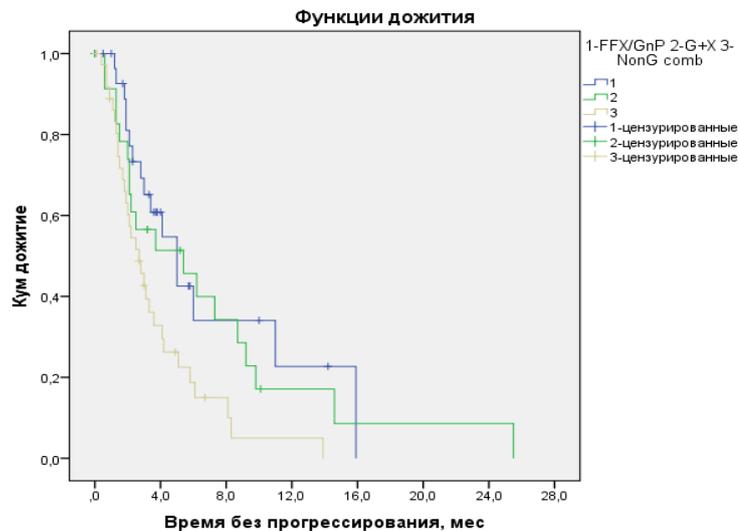
**Рисунок 27** - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости при различных режимах химиотерапии II линии (1 – группа FFX/GnP, 2 – группа гемцитабина с другим цитостатиком, 3 – группа других комбинаций)

При этом при сравнении другими комбинированными режимами химиотерапии только группа FFX/GnP имела статистически значимое преимущество в продолжительности жизни (HR=0,39, 95% ДИ 0,19-0,79, p=0,01). Продолжительность жизни в группе гемцитабина с другими комбинациями и группе других комбинаций статистически значимо не различалась (HR=0,72, 95% ДИ 0,42-1,23, p=0,39, таблица 54).

**Таблица 54** – Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения при использовании комбинированных режимов химиотерапии II линии

Группа	Медиана, месяцы	HR	95% ДИ для HR	Значение p
Продолжительность жизни				
FFX/GnP	10,6	0,39	0,19-0,79	0,01
Гемцитабин с другим цитостатиком	9,6	0,72	0,42-1,23	0,39
Другие комбинации	5,0	--	--	0,03
Время без прогрессирования				
FFX/GnP	5,0	0,45	0,24-0,83	0,02
Гемцитабин с другим цитостатиком	5,4	0,53	0,29-0,97	0,01
Другие комбинации	2,7	--	--	0,04

Медиана времени без прогрессирования составила 5,0, 5,4 и 2,7 месяца для группы FFX/GnP, гемцитабина с другим цитостатиком и других комбинаций соответственно ( $p=0,04$ , рисунок 28). Статистически значимое преимущество во времени без прогрессирования получено как в группе FFX/GnP при сравнении с группой других комбинированных режимов ( $HR=0,45$ , 95% ДИ 0,24-0,83,  $p=0,02$ ), так и в группе гемцитабина с другими комбинациями при сравнении с группой других комбинированных режимов химиотерапии ( $HR=0,53$ , 95% ДИ 0,29-0,97,  $p=0,01$ , таблица 54).



**Рисунок 28** - Кривые Каплана-Майера для времени без прогрессирования (синяя кривая – группа FFX/GnP, зеленая кривая – группа гемцитабина с другим цитостатиком, желтая кривая – группа других комбинаций)

#### 3.2.3.2.4. Анализ влияния клинико-лабораторных факторов на прогноз пациентов

Для оценки влияния дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с общей выживаемостью в качестве конечной точки.

Серия однофакторных регрессионных анализов показала, что мужской пол ( $HR=1,71$ , 95% ДИ 1,05-2,80,  $p=0,03$ ), диаметр первичной опухоли более 40 мм ( $HR=2,29$ , 95% ДИ 1,39-3,78,  $p<0,01$ ), локализация первичной опухоли в теле или хвосте железы по сравнению с головкой ( $HR=1,96$ , 95% ДИ 1,16-3,30,  $p=0,01$ ), наличие метастазов в печени ( $HR=2,33$ , 95% ДИ 1,34-4,07,  $p<0,01$ ), асцита

(HR=2,70, 95% ДИ 1,29-5,66, p=0,01), снижение уровня гемоглобина ниже 12 г/дл (HR=1,77, 95% ДИ 1,03-3,06, p=0,04), повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (HR=1,11, 95% ДИ 1,01-1,21, p=0,03), ECOG-статус пациента 2 или более (HR=1,98, 95% ДИ 1,16-3,38, p=0,01), проведение ранее лечебной химиотерапии против адьювантной (HR=2,50, 95% ДИ 1,28-4,86, p=0,01), проведение ранее химиотерапии, отличной от FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и пab-паклитаксел (HR=2,34, 95% ДИ 1,30-4,22, p=0,01), прогрессирование как наилучший эффект предыдущей химиотерапии (HR=2,09, 95% ДИ 1,08-4,08, p=0,03), прекращение химиотерапии первой линии или адьювантной химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания против прекращения по любой другой причине (HR=3,13, 95% ДИ 1,68-5,83, p<0,01), время без прогрессирования 6 месяцев или менее на фоне предыдущей химиотерапии (HR=2,20, 95% ДИ 1,30-3,72, p<0,01) являются факторами риска в отношении общей выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию второй линии.

Регрессионные анализы показали, что ранее выбранные пороговые значения для уровня гемоглобина ниже 10 г/дл (HR=1,79, 95% ДИ 0,89-3,57, p=0,10), а также для нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выше 5 (HR=1,41, 95% ДИ 0,70-2,85, p=0,33) не отражают статистически значимое влияние данных факторов в отношении общей выживаемости, тогда как количественные переменные продемонстрировали статистически значимое влияние на общую выживаемость. Поэтому для уровня гемоглобина выбрано другое пороговое значение - ниже 11 г/дл. Для нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выбор порогового значения оказался невозможен: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение выше 2,5 не имеет статистически значимого влияния на прогноз (HR=1,26, 95% ДИ 0,71-2,23, p=0,43), попытка поиска порогового значения по ROC-анализу оказалась безуспешной. Поэтому переменная нейтрофильно-лимфоцитарного отношения использована в многофакторном регрессионном анализе без разделения на две группы по пороговому значению. Прогностическая ценность данных показателей в дальнейшем оценена в многофакторном регрессионном анализе. В

многофакторный регрессионный анализ также внесена переменная выбора режима химиотерапии второй линии (таблица 55).

**Таблица 55** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для общей выживаемости у пациентов, получавших комбинированные режимы химиотерапии второй линии (n=114)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение р
		Нижняя	Верхняя	
Мужской пол	4,01	1,73	9,28	<0,01
Диаметр первичной опухоли более 40 мм	5,23	1,78	15,36	<0,01
Локализация опухоли в теле/хвосте	2,19	0,99	4,86	0,05
Метастазы в печени	2,43	0,85	6,96	0,10
Асцит	2,59	0,86	7,75	0,09
Уровень гемоглобина до 11 г/дл	3,25	1,26	8,36	0,02
Нейтрофильно-лимфоцитарного отношение	1,02	0,88	1,18	0,78
ECOG статус 2 или более	2,36	1,13	4,91	0,02
Химиотерапия I линии ранее vs (нео)адьювантная терапия	20,37	4,49	92,44	<0,01
Режим химиотерапии ранее FOLFIRINOX или гемцитабин+пab-паклитаксел vs другие режимы	4,27	1,24	14,70	0,02
Эффективность терапии I линии				
Объективный эффект	--	--	--	0,25
Стабилизация	1,53	0,49	4,74	0,46
Прогрессирование	0,51	0,12	2,11	0,35
Время без прогрессирования менее 6 месяцев	3,55	1,02	12,30	0,04
Прогрессирование во время проведения химиотерапии первой линии	0,93	0,27	3,21	0,90
Режимы химиотерапии II линии				
Другие режимы	--	--	--	0,78
FFX/GnP	1,68	0,38	7,39	0,50
Гемцитабин-содержащая комбинация	1,01	0,47	2,19	0,98

Из многофакторного анализа следует, что выбор комбинированного режима химиотерапии не имеет статистически значимого влияния на продолжительность жизни при поправке на другие факторы прогноза. Полученная наименьшая продолжительность жизни в третьей группе пациентов (группа других комбинированных режимов) при поправке на другие факторы прогноза не имела статистически значимых различий при сравнении как с группой, получавшей FOLFIRINOX или гемцитабин с nab-паклитакселом (HR=1,68, 95% ДИ 0,38-7,39, p=0,50), так и с группой, получавшей гемцитабин с другими препаратами (HR=1,01, 95% ДИ 0,47-2,19, p=0,98).

Независимое прогностическое значение имели: мужской пол (HR=4,01, 95% ДИ 1,73-9,27), размер первичной опухоли более 40 мм (HR=5,23, 95% ДИ 1,78-15,36, p<0,01), проведение ранее химиотерапии первой линии против адъювантной химиотерапии (HR=20,37, 95% ДИ 4,49-92,44, p<0,01), ECOG-статус 2 и более (HR=2,36, 95% ДИ 1,13 -4,91, p=0,02), уровень гемоглобина ниже 11 г/дл (HR=3,25, 95% ДИ 1,26-8,36, p=0,02), проведение ранее режимов, отличных от FOLFIRINOX или гемцитабина и nab-паклитаксела (HR=4,27, 95% ДИ 1,24-14,70, p=0,02) и время без прогрессирования на фоне химиотерапии первой линии менее 6 месяцев (HR=3,55, 95% ДИ 1,02-12,30, p=0,04).

## ГЛАВА 4. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 4.1. Обзор литературы

#### 4.1.1. Клиническое значение дефицита гомологичной рекомбинации

Гомологичная рекомбинация является одним из важнейших механизмов репарации ДНК[58]. Дефицит гомологичной рекомбинации ДНК (ДГР) в опухолевых клетках ведет к повышенной чувствительности к ингибиторам PARP, производным платины, алкилирующим агентам, митомицину С и некоторым другим противоопухолевым препаратам[65; 107; 126; 153]. Данные по предиктивной роли ДГР получены при раке яичников и раке молочной железы, где мутации генов, отвечающих за данный дефицит встречаются наиболее часто.

Поскольку большинство препаратов, эффективных при ДГР в опухоли, обычно не используются в лечении рака поджелудочной железы, выявление ДГР может потенциально стать первым предиктивным биомаркером эффективности системной терапии при данном заболевании.

В 2019 году опубликованы результаты исследования POLO, целью которого была оценка эффективности PARP-ингибитора олапариба. В исследование включались только пациенты с герминальными мутациями в генах BRCA. На первом этапе они получали минимум 16 недель платиносодержащей химиотерапии первой линии и в последующем при отсутствии прогрессирования опухоли рандомизировались в группу поддерживающей терапии олапарибом или плацебо. В итоге 92 пациента рандомизированы в группу олапариба и 62 пациента – в группу плацебо. Назначение олапариба статистически значимо увеличило время без прогрессирования: медиана увеличилась с 3,8 до 7,4 месяца (HR=0,53,  $p<0,01$ ). Промежуточный анализ продолжительности жизни не выявил существенных различий между группой олапариба и плацебо[39]. Важно упомянуть, что при терапии олапарибом, судя по кривым Каплана-Майера, как минимум 30% пациентов не имели вообще никакого эффекта на терапии олапарибом. Кроме того, опубликованные данные отбора пациентов в данное

исследование указали, что 17% пациентов с мутациями BRCA имели прогрессирование заболевания на фоне предшествующей олапарибу платиносодержащей химиотерапии. Это говорит о том, что мутация BRCA, даже герминальная, не гарантирует эффективность таких препаратов, как платина и PARP-ингибиторы. Для сравнения, даже при платинорезистентных рецидивах рака яичников частота объективных эффектов на терапии платиной составила 80% в случае наличия мутации BRCA[107]. Таким образом, предиктивная значимость мутаций в отношении чувствительности к терапии требует дополнительного изучения.

Опубликованные данные по эффективности платиносодержащей химиотерапии в случае выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации основаны на небольших ретроспективно собранных выборках. Исследования включали пациентов разными стадиями, получавшими химиотерапию разных линий. Эти данные нуждаются в систематизации для того, чтобы сделать какие-либо выводы

#### **4.1.2. Частота выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации**

Наиболее частой причиной нарушения функции гомологичной рекомбинации является мутация генов *BRCA1/2*. *BRCA1* и *BRCA2* являются генами опухолевой супрессии, участвующими в репарации двунитевых повреждений ДНК во время ее репликации. *BRCA1* участвует в связывании с двунитевым разрывом, его дальнейшем процессинге и путем взаимодействия с *PALB2* и *BRCA2* приводит к вовлечению рекомбиназы *RAD51* к участку повреждения [135].

Частота герминальных мутаций генов *BRCA1/2* при формально спорадическом РПЖ варьирует от 2 до 9%[108; 120; 123; 137]. Среди же популяций высокого риска данный показатель может достигать 22%[125]. Было показано, что при РПЖ чаще встречаются мутации в гене *BRCA2*, чем в *BRCA1*[121].

Дополнительно в 1-2% случаев выявляются соматические мутации в генах *BRCA*[108; 112; 131]. Проведенные исследования указывают, что соматические и герминальные мутации *BRCA* обеспечивают приблизительно одинаковую чувствительность рака яичников к ингибиторам PARP[65]. Эти данные указывают на определенную целесообразность определения мутаций *BRCA* не в образце крови пациента, а в опухолевом материале, если таковой имеется в адекватном качестве.

Среди других белков, участвующих в системе гомологичной рекомбинации, в литературе есть указания на относительно частое выявление мутаций в генах *ATM*, а также *CHEK2*[108; 121; 131]. *PALB2* является белком, функция которого неразрывно связана с функцией *BRCA*. Считается, что мутация *PALB2* имеет такое же клиническое значение, как и мутации *BRCA*. Данные литературы указывают, что мутации *PALB2* крайне редки при раке поджелудочной железы с частотой встречаемости менее 0,4-0,8%[121; 134].

Мутации других генов системы гомологичной рекомбинации, например, комплекса Фанкони, семейства *RAD*, *NBN*, *BRIP1*, *ATR*, *PTEN* встречаются крайне редко. Хотя они описаны как важные составляющие правильной работы гомологичной рекомбинации[150], все же остается вопросом, насколько мутации в этих генах являются важными для канцерогенеза рака и механизмов устойчивости к противоопухолевой терапии.

#### **4.1.3. Методы выявления мутаций генов гомологичной рекомбинации**

Невысокая частота носительства мутаций *BRCA1/2* при раке поджелудочной железы заставляет искать способы снижения стоимости таких анализов, что может быть достигнуто двумя способами: снижением стоимости самого теста, сужением популяции пациентов, кому данное тестирование показано за счет отсева пациентов с крайне низким риском носительства мутаций.

Для отбора пациентов с диагнозом рака поджелудочной железы для генетического тестирования клиницисты ранее использовали критерии NCCN, согласно которым до недавнего времени показаниями к тестированию пациента

являются наличие родственницы(кА) 1-3 степени родства, страдавшей раком молочной железы в возрасте до 50 лет или раком яичников в любом возрасте, или наличие двух родственников, страдавших раком молочной железы, яичников. поджелудочной железы или раком предстательной при условии суммы баллов по Глиссону не менее 7. Кроме того, все евреи Ашкенази с диагнозом рака поджелудочной железы должны тестироваться на наличие мутаций *BRCA1/2*[28]. Однако последняя редакция Рекомендаций NCCN не содержит данных критериев. Вместо них теперь рекомендуется определять мутации всем пациентам с диагнозом рака поджелудочной железы[116; 142].

Более молодой возраст также оказался плохим критерием для селекции пациентов на тестирование, особенно когда есть данные о превалировании мутаций в гене *BRCA2*[108; 118; 123; 136; 137]. Это связано с тем, что в отличие от мутации *BRCA1*, возраст развития онкологического заболевания при мутации *BRCA2* существенно выше и практически не отличается от популяционного[28].

Таким образом, критерии селекции пациентов с раком поджелудочной железы для тестирования на мутации *BRCA* и других генов гомологичной рекомбинации не разработаны. Данный вопрос требует отдельного изучения.

Золотым стандартом определения мутаций *BRCA1/2* является секвенирование по Сэнгеру[172]. Длительный срок выполнения анализа и высокая стоимость привели к созданию более быстрых и дешевых диагностических тест-системы, основанных на методе ПЦР. Данные тест-системы основаны на информации о спектре мутаций, полученной у пациенток раком молочной железы и яичников. По-сути, в этих опухолях преобладают мутации в гене *BRCA1*. В славянской популяции выявлены частые мутации в гене *BRCA1*, на выявлении которых основан ПЦР-тест[168].

Частые мутации в гене *BRCA2* и других генах гомологичной рекомбинации в России не выявлены. Ранее проведенное крупное исследование OVATAR у пациентов с раком яичников продемонстрировало, что до 40% мутаций в генах *BRCA* не могут быть выявлены существующей панелью ПЦР-диагностики [177]. В исследование было включено 498 пациенток раком яичников, для которых

выполнили высокопроизводительное секвенирование ДНК нормальных и опухолевых клеток. Суммарно выявлено 23 мутации *BRCA2*, что составляет 16,5% в структуре всех герминальных мутаций *BRCA1/2*. Однако среди мутаций не было ни одной 6174delT или 6997\_6998insT, которые включены в диагностические панели.

При раке поджелудочной железы исследования по валидации существующих тест-систем не проводились. Все это требует изучения частоты герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации среди российской популяции пациентов, а также выявление предсказывающих носительство мутаций факторов.

## **4.2. Результаты собственных исследований**

### **4.2.1. Эффективность химиотерапии на основе производных платины и прогноз пациентов с раком поджелудочной железы с дефицитом гомологичной рекомбинации: метаанализ и систематический обзор опубликованных клинических исследований**

#### **4.2.1.1. Методы**

Мы провели исследование в соответствии с правилами проведения метаанализов и систематических обзоров PRISMA[72]. Протокол исследования был первоначально зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO, регистрационный номер CRD42019121914).

##### **4.2.1.1.1. Стратегия поиска**

Мы выполнили запросы к базе данных PubMed и EMBASE. Критерии поиска включали все проспективные и ретроспективные полнотекстовые статьи и тезисы, опубликованные до 16 января 2019 года на английском и русском языках. Включены только исследования с людьми в качестве объектов. Мы исключили исследования с опросами, клиническими рекомендациями, обзоры литературы и другие публикации, которые не содержали оригинальных данных.

В запросе для PubMed queries использованы следующие слова: “pancrea” or “pancreatic neoplasms” в заглавии работы в комбинации с одним или несколькими

из следующих ключевых слов: *BRCA*, *PALB2*, *DNA repair*, *homologous*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD52*, *CHEK2*, *BLM*, *BARD*, *NBN*, *ATM*, *ATR*, *genetic markers*, *DNA mutational analysis*, *DNA repair*.

В запросе для EMBASE использован термин “pancreatic” в комбинации с одним или несколькими из следующих ключевых слов: *BRCA*, *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *FANC*, *DNA repair*, *homologous*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD52*, *CHEK2*, *BLM*, *BARD*, *NBN*, *genetic markers*, *DNA mutational analysis*, *DNA repair*.

#### **4.2.1.1.2. Критерии включения и исключения**

Для оценки прогноза и эффективности химиотерапии на основе платины у пациентов с ДГР мы включили следующие исследования:

- с пациентами любого возраста и семейного анамнеза, у которых морфологически подтвержден рак поджелудочной железы любого подтипа;
- опухоль или нормальная ткань оценивалась на наличие патогенных мутаций в генах гомологичной рекомбинации.

Мы исключили исследования, которые:

- включили пациентов с доброкачественными и / или мутациями неизвестного значения[165] в анализ выживаемости;
- включили мутации, не связанные с гомологичной рекомбинацией в анализ выживаемости;
- не предоставили данные по общей выживаемости;
- результаты по общей выживаемости не дифференцированы на резецированный рак поджелудочной железы и распространенный;
- включали менее 5 пациентов.

#### **4.2.1.1.3. Извлечение данных**

Два специалиста-онколога независимо друг от друга просмотрели полученные названия и / или рефераты исследований, чтобы выявить исследования, которые потенциально соответствовали критериям включения. Затем они изучали полные тексты этих потенциально приемлемых исследований и независимо оценивали их на соответствие критериям. Чтобы избежать повторяющихся данных исследований, проведенных на одном и том же

клиническом материале, мы дополнительно оценили критерии включения пациентов в исследования, выполнявшиеся в одних и тех же клиниках и сроки набора пациентов в них. Если было обнаружено пересечение когорты пациентов, мы отдавали предпочтение самой последней публикации или публикации с наибольшим числом включенных пациентов.

Из исследований извлекалась следующая информация: тип исследования, популяция пациентов, критерии включения пациентов, их характеристика, тип генетического тестирования (ПЦР для выявления мутаций-основателя или секвенирование следующего поколения, NGS), подтип карциномы, исследованные гены, типы мутаций (патогенные / доброкачественные / неизвестные, герминальные / соматические), режим химиотерапии и частота ответа. Мы также извлекли информацию о результатах лечения пациентов: медиана продолжительности жизни с 95% доверительными интервалами (ДИ), 1-летняя, 2-летняя или 5-летняя общая выживаемость, отношение рисков (HR) и 95% ДИ для сравнения общей выживаемости у пациентов с ДГР и без ДГР, а также для сравнения между химиотерапией платиной и не платиной у пациентов с ДГР.

#### **4.2.1.1.4. Методы статистического анализа**

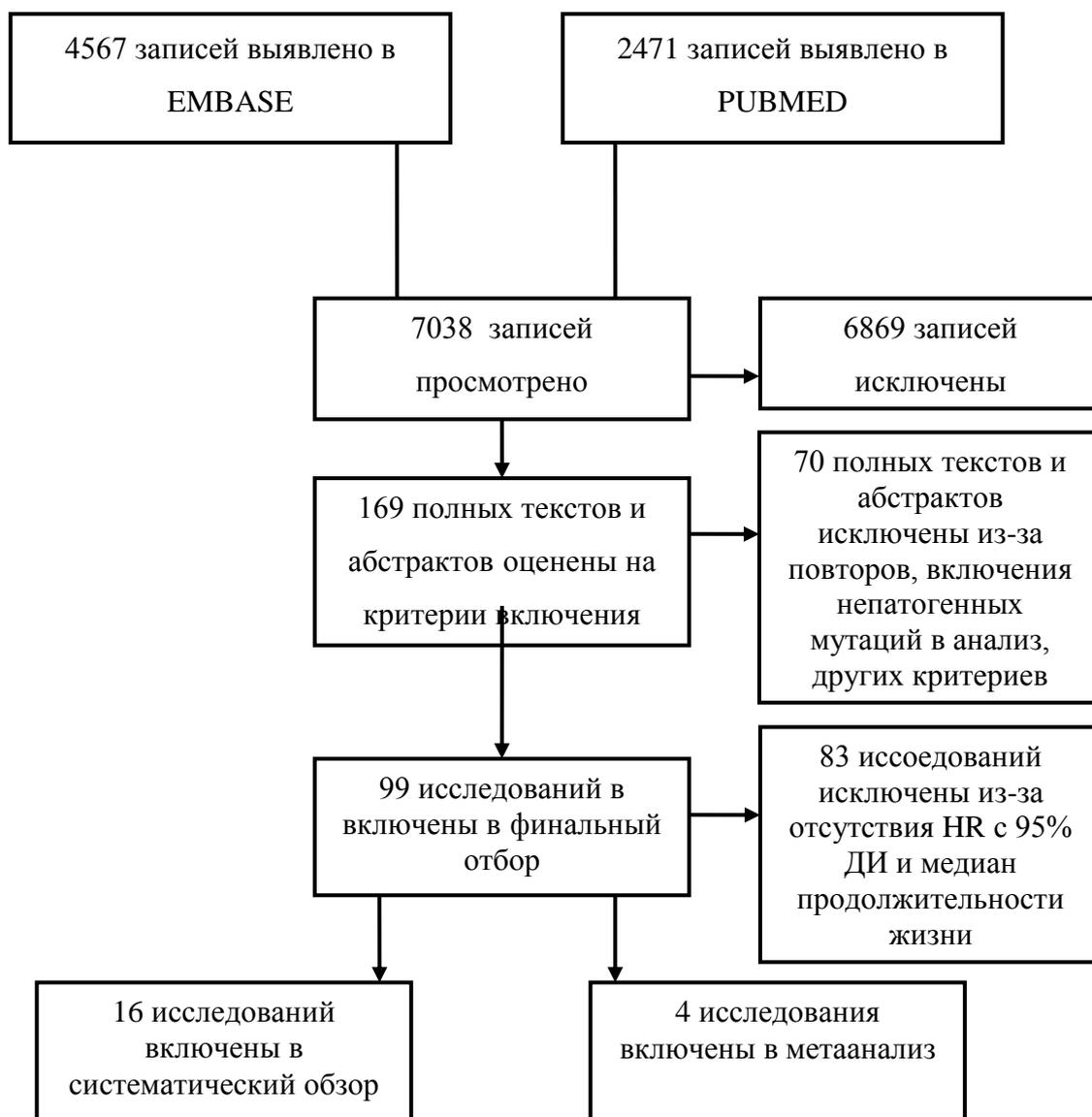
Отношение рисков (HR) было представлено как отношение риска смерти в сравниваемых группах с 95% ДИ. Стандартная ошибка была рассчитана из 95% ДИ. Статистический анализ включал I<sup>2</sup> тест для подтверждения гомогенности результатов исследования, включенных в метаанализ. Для результатов исследований без статистически значимой негомогенности ( $p > 0,1$ ), использовался метод «общего обратного отклонения» с фиксированным эффектом, чтобы оценить взаимосвязь между рисками прогрессирования и смерти и построить 95% ДИ. Чтобы избежать систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со стандартными значениями ошибок ( $\log HR$ ) на оси ординат и HR). Мета-анализ проводили с помощью “Review Manager” (RevMan) [Компьютерная программа], версия 5.3,

Копенгаген: Кокрановский центр Северных стран, The Cochrane Collaboration, 2014.

#### **4.2.1.2. Результаты**

Запросы к базам данных EMBASE и PUBMED выявили 7038 записей (рисунок 29). Мы рассмотрели все эти записи и исключили 6869 из них для дальнейшего анализа из-за несоответствия критериям включения / исключения, основанным на анализе абстрактов. Мы детально проанализировали оставшиеся 169 записей, просмотрев полные тексты, а также постеры в случае, если запись представляла собой тезис конференций или конгрессов.

Далее мы исключили еще 70 полнотекстовых статей или тезисов из-за дублированных результатов, включения доброкачественных мутаций в анализ выживаемости или других несоответствий критериям включения / исключения. Из оставшихся 99 работ только в четырех сообщалось о сравнительном анализе прогноза пациентов с и без ДГР с указанием HR и 95% ДИ. Мы включили эти 4 статьи в метаанализ. Кроме того, 16 исследований были включены в систематический обзор.



**Рисунок 29** – Стратегия поиска и отбора исследований

#### 4.2.1.2.1. Обзор исследований, включенных в метаанализ влияния дефицита гомологичной рекомбинации на прогноз

Метаанализ влияния ДГР на прогноз пациентов с раком поджелудочной железы включил четыре ретроспективных исследования, которые репортировали HR и 95% ДИ к ней.

Исследование, проведенное Reiss et al.[132], включило 29 пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, имевшими герминальные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2*. Они были сопоставлены в соотношении 2: 1 с пациентами, которые не были носителями или

не тестировались (группа контроля). Группа ДГР получила химиотерапию на основе платины в 72% случаев, контрольная - в 61%. Пациенты с мутациями имели более высокую продолжительность жизни по сравнению с группой контроля: медиана 21,8 месяца и 8,1 месяца соответственно (HR 0,35; 95% ДИ 0,2 - 0,62,  $p < 0,001$ ). При поданализе группы пациентов, получавших платину, пациенты с ДГР имели преимущество в выживаемости по сравнению с группой контроля (HR 0,25; 95% ДИ 0,1 - 0,61,  $p = 0,002$ ). Среди пациентов, не получавших производные платины, никакой разницы в выживаемости между пациентами с ДГР и без него не выявлено (HR 0,54, 95% ДИ 0,25 - 1,17,  $p = 0,12$ ).

В исследование Yurgelun и соавт.[146] включены 289 пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы, которым выполнено хирургическое лечение. Всем из них выполнен анализ образцов ткани на мутации в генах гомлогичной рекомбинации методом высокопроизводительного секвенирования. Они обнаружили, что 21 пациент имел мутации в одном из этих генов (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50* или *RAD51C*). По сравнению с пациентами с диким типом у этих пациентов была значительно более длительная продолжительность жизни (HR 0,54, 95% ДИ 0,30–0,99,  $p = 0,05$ ) с медианой 34,4 месяца против 19,1 месяца в группе с диким типом данных генов. К сожалению, авторы не предоставили никаких сведений об адъювантной химиотерапии и ее персонализации из-за мутационного статуса.

Исследование Blair et al.[110] включало пациентов с локализованным раком поджелудочной железы. Из них 22 имели герминальные *BRCA* и 105 имели *BRCA* дикого типа. Пациенты с мутациями *BRCA1* / *BRCA2* имели меньшую медиану продолжительности жизни по сравнению с подобранными пациентами дикого типа (20,2 против 27,8 месяцев,  $p = 0,034$ ). При анализе пациентов с мутациями *BRCA*, получавших адъювантную химиотерапию на основе платины ( $n = 10$ ), отмечена более высокая продолжительность жизни, чем у пациентов с мутациями *BRCA*, не получавших платину ( $n = 8$ ) или вообще без химиотерапии ( $n = 4$ ): медиана 31,0 месяц, 17,8 месяца и 9,3 месяца соответственно ( $p < 0,001$ ).

Исследование Golan et al.[118] включало пациентов с локализованным процессом, у которых образцы крови были проанализированы на мутации *BRCA*. Из них 25 имели мутации *BRCA* и 49 имели *BRCA* дикого типа. Группа с мутациями *BRCA* получала нео- или адьювантную химиотерапию на основе платины в 40% случаев, контрольная группа без мутаций - в 14,9% ( $p = 0,012$ ). При сравнении групп статистически значимых различий по общей выживаемости не наблюдалось (медианы 37,1 против 38,8 месяца соответственно,  $p = 0,838$ ). Также не выявлено статистически значимых различий между группой с мутациями и без них в выживаемости в подгруппе пациентов, получавших нео- или адьювантную химиотерапию с использованием платины (медианы 43,8 против 44,4 месяца соответственно,  $p = 0,775$ ).

#### **4.2.1.2.2. Дефицит гомологичной рекомбинации и прогноз при распространенном раке поджелудочной железы**

Существует только одно исследование, в котором было указано HR для смерти и 95% ДИ к нему у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком поджелудочной железы в зависимости от статуса системы гомологичной рекомбинации[132]. Результаты показали, что у пациентов с ДГР прогноз был более благоприятным (HR 0,35, 95% ДИ 0,20-0,62).

Поскольку в других исследованиях не указывались отношения рисков и 95% ДИ к ним у пациентов в зависимости от статуса гомологичной рекомбинации, мы провели систематический обзор этих исследований (Таблица 56). Наш анализ показал, что средневзвешенная медиана продолжительности жизни у пациентов с ДГР ( $n = 312$ ) составила 19,8 месяца, а у пациентов без ДГР - 15,6 месяца ( $n = 977$ ).

**Таблица 56** – Результаты исследований, оценивших общую выживаемость в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы

Исследование	Генотип ДГР			Генотип без ДГР			Значение р
	N	ХТ с Pt (%)	Медиана ПЖ, месяцы	N	ХТ с Pt (%)	Медиана ПЖ, месяцы	
O'Reilly et al.[128]	9	100	23,3	7	100	11	НД
Ferrone et al.[117]	8	НД	6	145	НД	16	0.35
Reiss et al.[132]	18	100	>20	28	100	15.5	0.002
Reiss et al.[132]	11	0	6,1	30	0	2.8	0.12
Pishvaian et al.[82]	54	100	28,4	258	100	17.4	<0.0001
Pishvaian et al.[82]	19	0	9,1	114	0	14.4	0.11
Lowery et al.[124]	63	НД	33,5	229	НД	23.1	0.42
Cheng et al.[113]	22	НД	4,7	166	НД	5.6	0.771
Holter et al.[120]	10	НД	7,7	НД	НД	НД	
Lowery et al.[122]	10	70	13,2	НД	НД	НД	
Aung et al.[11]	20	100	15,3	НД	НД	НД	
Aung et al.[11]	12	0	8,3	НД	НД	НД	
Golan et al.[119]	22	100	22	НД	НД	НД	
Golan et al.[119]	21	0	9,0	НД	НД	НД	
Faluyi et al.[33]	7	100	33	НД	НД	НД	
Faluyi et al.[33]	6	0	7,3	НД	НД	НД	
<b>Всего</b>	312		19,8	977		15.6	

\* N – число пациентов, ХТ с Pt – доля пациентов, получивших химиотерапию на основе платины, НД – нет данных, ПЖ- продолжительность жизни.

При применении химиотерапии на основе платины средневзвешенная медиана продолжительности жизни у пациентов с ДГР (n = 137) и без него (n = 293) составила 23,8 месяца и 17,1 месяца соответственно (Таблица 57).

**Таблица 57** - Результаты исследований, оценивших общую выживаемость в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, получавших лечение производными платины

Исследование	Генотип ДГР		Генотип без ДГР		Значение p
	N	Медиана ПЖ, месяцы	N	Медиана ПЖ, месяцы	
O'Reilly et al.[128]	9	23,3	7	11,0	НД
Reiss et al.[132]	18	>20	28	15,5	0,002
Pishvaian et al.[82]	54	28,4	258	17,4	<0,0001
Lowery et al.[11]	7	20,4	НД	НД	
Aung et al.[11]	20	15,3	НД	НД	
Golan et al.[119]	22	22	НД	НД	
Faluyi et al.[33]	7	33	НД	НД	
<b>Всего</b>	137	23,8	293	17,1	

\* N – число пациентов, НД – нет данных, ПЖ – продолжительность жизни

Среди пациентов, не получавших производные платины, средневзвешенная медиана продолжительности жизни составляла 8,3 месяца у пациентов с ДГР (n = 69) и 12,0 месяца у пациентов без него (n = 144) (таблица 58).

**Таблица 58** - Результаты исследований, оценивших общую выживаемость в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, не получавших лечение производными платины

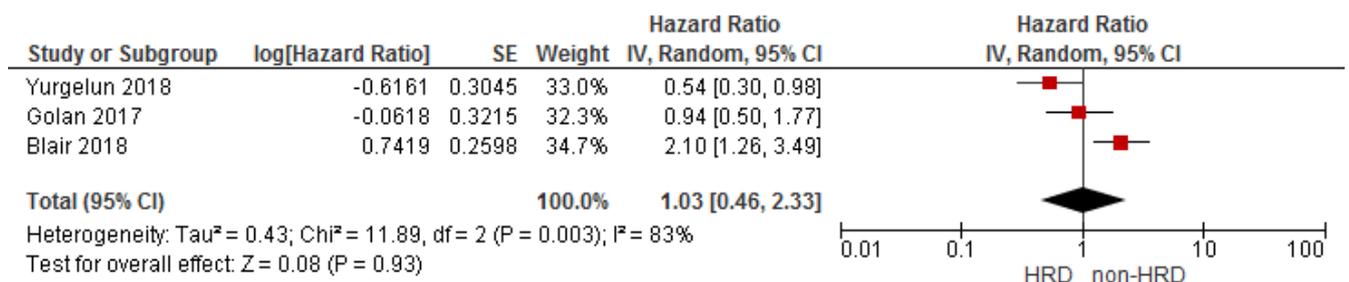
Исследование	Генотип ДГР		Генотип без ДГР		Значение p
	N	Медиана ПЖ, месяцы	N	Медиана ПЖ, месяцы	
Reiss et al.[132]	11	6,1	30	2,8	0,12
Pishvaian et al.[82]	19	9,1	114	14,4	0,11

Aung et al.[11]	12	8,3	ND	ND	
Golan et al.[119]	21	9,0	ND	ND	
Faluyi et al.[33]	6	7,3	ND	ND	
<b>Всего</b>	<b>69</b>	<b>8,3</b>	<b>144</b>	<b>12,0</b>	

\* N – число пациентов, НД – нет данных, ПЖ – продолжительность жизни

#### 4.2.1.2.3. Дефицит гомологичной рекомбинации и прогноз пациентов с резецированным раком поджелудочной железы

В трех исследованиях имелась информация об отношении рисков смерти и 95% ДИ к ним у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы в зависимости от статуса ДГР (Рисунок 30). Наш метаанализ включал в себя данные о 65 пациентах с ДГР и 396 пациентах без ДГР и продемонстрировал, что ДГР не влиял на прогноз (HR = 1,03, 95% ДИ 0,46-2,33). Однако результаты были довольно неоднородными ( $I^2 = 83\%$ ,  $p = 0,003$ ). Например, одно исследование[110] показало, что продолжительность жизни у пациентов с ДГР была значительно меньше, чем у пациентов без ДГР (HR = 2,10, 96% ДИ 1,26-3,49). В другом исследовании[146] утверждалось, что у пациентов с ДГР прогноз статистически достоверно лучше по сравнению с пациентами без мутаций (HR = 0,54, 95% ДИ 0,30-0,98). Последнее исследование[118] не выявило различий в прогнозе из-за HRD-статуса (HR = 0,94, 95% ДИ 0,50-1,77).



**Рисунок 30** – Метаанализ отношения рисков для смерти у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации

Мы выполнили систематический обзор исследований, в которых сравнивали продолжительность жизни у пациентов с резецированным раком поджелудочной

железы в зависимости от статуса гомологичной рекомбинации (таблица 59). Наш анализ показал, что средневзвешенная медиана продолжительности жизни у пациентов с ДГР (n = 183) составила 34,6 месяца против 27,0 месяцев у пациентов без ДГР (n = 1079).

**Таблица 59** - Результаты исследований, оценивших общую выживаемость в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы

Исследование	Генотип ДГР			Генотип без ДГР			Значение p
	N	ХТ с Pt (%)	Медиана ПЖ, месяцы	N	ХТ с Pt (%)	Медиана ПЖ, месяцы	
Blair et al.[110]	22	45	20,2	105	НД	27,8	0.03
Pishvaian et al.[82]	49	100	52,2	220	100	36	0.1
Pishvaian et al.[82]	14	0	21,6	94	0	45	0,76
Golan et al.[118]	14	0	36	40	0	38	0.98
Golan et al.[118]	10	100	43,8	7	100	44,4	0.78
McKey et al.[70]	23	НД	20,3	369	НД	20,5	0.98
Yurgelun et al.[146]	19	26	34,4	244	НД	19,1	0.05
Lucas et al.[125]	8	НД	61,7	НД	НД	НД	
Aung et al.[11]	24	НД	19,5	НД	НД	НД	
<b>Всего</b>	183		34,6	1079		27,0	

\* N – число пациентов, ХТ с Pt – доля пациентов, получивших химиотерапию на основе платины, НД – нет данных, ПЖ - продолжительность жизни.

При использовании химиотерапии на основе платины средневзвешенная медиана продолжительности жизни составила 46,1 месяца у пациентов с ДГР (n = 74) и 36,3 месяца у пациентов без ДГР (n = 227) (таблица 60).

**Таблица 60** - Результаты исследований, оценивших общую выживаемость в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы, получавших лечение производными платины

Исследование	Генотип ДГР		Генотип без ДГР		Значение p
	N	Медиана ПЖ, месяцы	N	Медиана ПЖ, месяцы	
Pishvaian et al.[82]	49	52,2	220	36	0,1
Golan et al.[118]	10	43,8	7	44,4	0,78
Blair et al.[110]	10	31	НД	НД	
Yurgelun et al.[146]	5	20,9	НД	НД	
<b>Всего</b>	74	46,1	227	36,3	

\* N – число пациентов, НД – нет данных, ПЖ – продолжительность жизни

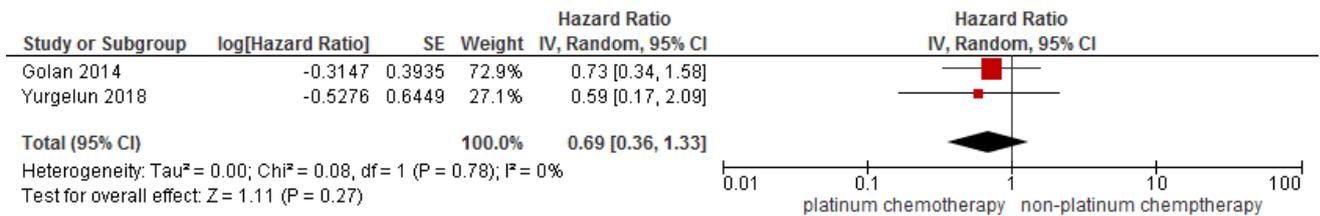
У пациентов, не получавших химиотерапию платиновыми производными, средневзвешенная медиана продолжительности жизни составляла 24,2 месяца у пациентов с ДГР (n = 44) и 42,9 месяца у пациентов без ДГР (n = 134) (таблица 61).

**Таблица 61** - Результаты исследований, оценивших общую выживаемость в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы, не получавших лечение производными платины

Исследование	Генотип ДГР		Генотип без ДГР		Значение p
	N	Медиана ПЖ, месяцы	N	Медиана ПЖ, месяцы	
Pishvaian et al.[82]	14	21,6	94	45	0,76
Golan et al.[118]	14	36	40	38	0,983
Blair et al.[110]	8	17,8	НД	НД	
Yurgelun et al.[146]	8	14,4	НД	НД	
<b>Всего</b>	44	24,2	134	42,9	

\* N – число пациентов, НД – нет данных, ПЖ – продолжительность жизни

В двух исследованиях сообщалось о HR и 95% ДИ у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы и ДГР при применении платиносодержащей химиотерапии [118; 146] (рисунок 31). Метаанализ включил 37 пациентов и показал, что терапия на основе платины связана с несколько более благоприятным прогнозом у пациентов с ДГР по сравнению с пациентами без ДГР, однако различия не были статистически значимыми (HR = 0,60, 95% ДИ 0,36-1,33,  $p = 0,27$ ).



**Рисунок 31** - Метаанализ отношения рисков для смерти у пациентов с резецированным раком поджелудочной железы, получавших химиотерапию производными платины, в зависимости от статуса генов гомологичной рекомбинации

#### 4.2.2. Мутации в генах гомологичной рекомбинации при раке поджелудочной железы в Российской популяции

##### 4.2.2.1. Методы

Целью данной работы была оценка частоты и структуры герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК, поиск факторов повышенного риска носительства этих мутаций для селекции пациентов, кому показано тестирование, а также оценка клинического значения этих мутаций у пациентов с раком поджелудочной железы.

##### 4.2.2.1.1. Дизайн исследования

Первая часть исследования посвящена возможности выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации на основе имеющегося теста на наиболее частые мутации. В исследование включались пациенты, получавшие лечение или консультации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу морфологически верифицированного рака поджелудочной железы в период с декабря 2016 г. по март 2017 г. Пациентам выполнялся забор крови в вакутейнер с ЭДТА (4 мл).

Перспективно собиралась информация о наличии онкологических заболеваний у родственников и о наличии первично-множественных злокачественных новообразований у самого пациента. Также анализировались все релевантные клинические данные по пациенту и выявленному заболеванию.

Вторая часть исследования посвящена возможности выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации на основании высокопроизводительного секвенирования. Для этого использованы операционный, биопсийный материал, образцы крови, а также данные анамнеза пациентов с раком поджелудочной железы, получавших лечение в период с 2001 по 2019 гг.

В рамках работы проведена серия корреляционных и регрессионных анализов, направленных на разработку алгоритма показаний к тестированию на наличие мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с раком поджелудочной железы. Выполнен ретроспективный анализ выживаемости для оценки возможной прогностической и предиктивной значимости мутаций в генах гомологичной рекомбинации.

#### **4.2.2.1.2. Пациенты**

В исследование включались пациенты, удовлетворявшие следующим критериям включения:

- пациенты, получившие лечение по поводу рака поджелудочной железы в период с 2001 до 2019 гг;
- морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы поджелудочной железы;

В исследование не включались пациенты с любым из следующих критериев исключения:

- нейроэндокринные опухоли или неэпителиальные опухоли поджелудочной железы, метастазы карцином других органов в поджелудочную железу, другие периапулярные раки;
- отсутствие адекватного архивного материала в парафиновых блоках или образца крови.

#### 4.2.2.1.3. Конечные точки

Первичная конечная точка: частота мутаций в исследуемых генах гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с раком поджелудочной железы.

Вторичные конечные точки:

- 1) структура мутаций генов гомологичной рекомбинации ДНК;
- 2) клиничко-моρφологическая характеристика карцином с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК;
- 3) частота объективных эффектов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в когортах рака поджелудочной железы с дефицитом гомологичной рекомбинации и без него в зависимости от назначения производных платины.

#### 4.2.2.1.4. Формирование коллекции клинического, биопсийного материала пациентов с раком поджелудочной железы, а также данных секвенирования

Тест на наиболее частые мутации

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью набора GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific). Образцы ДНК, полученные от 94 пациентов, были исследованы методом мультиплексной ПЦР с последующей аллель-специфичной гибридизацией продуктов амплификации на гидрогелевых биочипах[4; 130]. Данный диагностический биочип предназначен для выявления клинически значимых герминальных мутаций и полиморфизмов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBS1* и *PALB2*, наиболее часто встречающихся в российской популяции (таблица 62).

**Таблица 62** - Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК, выявляемые с помощью диагностического биочипа

Ген	Нуклеотидная замена	RS
<i>BRCA1</i>	185delAG	rs386833395
	T300G	rs28897672
	4153delA	rs80357711
	A4158G	rs28897689
	5382insC	rs397507247
	3819delGTAAA	rs80357609
	3875delGTCT	rs80357868
	2073delA	rs80357522
<i>BRCA2</i>	6174delT	rs80359550
	6997_6998insT	rs754611265
<i>CHEK2</i>	1100delC	rs555607708
	470T>C	rs17879961
	IVS2+1G>A	rs121908698
<i>BLM</i>	Q548X	rs200389141
<i>NBS1</i>	657del5	rs587776650
<i>PALB2</i>	172_175delTTGT	rs180177143

Для 5 пациентов образцы ДНК были проанализированы с помощью наборов реагентов «ОНКОГЕНЕТИКА *BRCA*» и «ОНКОГЕНЕТИКА *CHEK2*» (ДНК-технология), которые предназначены для выявления аллельных вариантов генов *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, T300G, 2080delA), *BRCA2* (6174delT) и *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C).

#### Высокопроизводительное секвенирование

В соответствии с планом работы необходимо было решить следующие задачи:

1) провести аудит архивных опухолевых блоков и блоков с нормальной тканью, отобрать подходящие для анализа блоки, провести нарезку биоматериала для микротомии, собрать морфологический материал для анализа;

2) создать клиническую базу данных с указанием распространенности опухолевого процесса, деталей течения заболевания, детализации лечения, исхода заболевания.

Для решения поставленных задач был произведен анализ архивных данных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, который позволил отобрать архивный материал, представленный в виде парафиновых блоков. Морфологом проведен аудит биоматериала, выделение участков, максимально обогащенных опухолевыми клетками, а также участков, содержащих только нормальную ткань. Далее проводилась нарезка биоматериала для секвенирования. Анализ опухолевых блоков включил 115 образцов. Остальной материал был представлен образцами крови или парафиновыми блоками с нормальной тканью в случае отсутствия образца крови.

Параллельно проводилось заполнение клинической базы данных по пациентам, биоматериал которых был отобран для дальнейшего анализа. На основании медицинской документации, запросов в диспансеры, ЗАГС, адресные бюро, а также телефонных контактов проводился анализ распространенности болезни на момент обращения в НМИЦ онкологии, деталей лечения, а также отдаленных результатов лечения.

**Секвенирование ДНК с целью поиска мутаций в генах гомологичной рекомбинации**

Выполнено полноэкзомное секвенирование следующих генов гомологичной рекомбинации: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCM*, *FANCF*, *FANCI*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *BRIP1*, *RINT1*, *BARD1*, *RBBP8*, *MRE11*, *NBN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*. Секвенирование полученных библиотек ДНК проводили на секвенаторе MiniSeq (Illumina), согласно протоколу «MiniSeq™ System Guide».

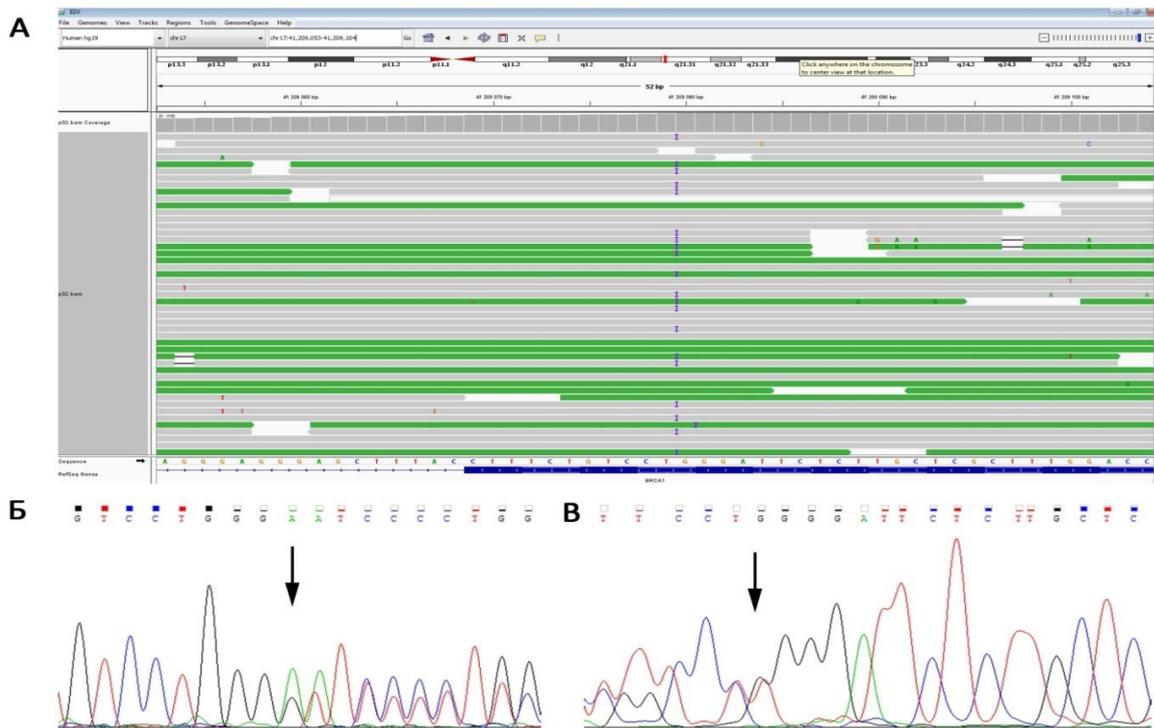
После секвенирования для поиска патогенных и вероятно патогенных мутаций в вышеперечисленных генах был выполнен биоинформационный анализ результатов.

Верификация результатов высокопроизводительного секвенирования секвенированием по Сенгеру

Мутации в генах гомологичной рекомбинации, выявленные с помощью высокопроизводительного секвенирования, были подтверждены секвенированием по Сенгеру. Для каждого анализируемого локуса выбранных генов была сконструирована пара праймеров для его амплификации.

Последовательности генов получены из базы данных «NCBI» (США). Праймеры подбирали с использованием программы Clone Manager («Scientific & Educational Software», США) и on-line приложений Primer-BLAST («NCBI», США).

Для каждой пары праймеров были подобраны условия специфичной амплификации целевых участков ДНК. Согласно подобранным условиям была проведена ПЦР целевых локусов ДНК, полученный продукт был визуализирован в 2% агарозном геле. ПЦР-продукт был очищен от праймеров, после чего было выполнено секвенирование по Сенгеру ПЦР-продуктов с двух праймеров на секвенаторе капиллярного типа. Полученные результаты были сопоставлены с данными высокопроизводительного секвенирования. Пример сопоставления представлен на рисунке 32.



**Рисунок 32** - Сопоставление результатов высокопроизводительного секвенирования и секвенирования по Сенгеру. (А) Выявление мутации с.5266dupC (rs80357906) в гене *BRCA1* с помощью высокопроизводительного секвенирования, визуализация с помощью программы Integrative Genomics Viewer [86; 91]; (Б,В) Выявление мутации с.5266dupC (rs80357906) в гене *BRCA1* с помощью секвенирования по Сенгеру с прямого и обратного праймера

#### Биоинформационный анализ результатов

После получения данных высокопроизводительного секвенирования был выполнен биоинформационный анализ результатов. На первом этапе из полученных прочтений были вырезаны последовательности адаптеров [14]. После этого риды были проверены на наличие бактериального загрязнения. Затем все прочтения были сопоставлены с эталонным геномом человека GRCh37.75 (Ensembl). Далее из анализа удалили ПЦР-клоны и провели калибровку оценки базового качества с использованием GATK4 (версия 4.0.8.1) [71]. Чтобы определить соматические мутации (SNV и indels), была использована программа Mutect2 [20] из GATK4. Полученные VCF были проанализированы с помощью GATK Filter Mutect Calls, и только прошедшие фильтры соматические варианты

были включены в дальнейший анализ. Полученный список вариантов был аннотирован с использованием Annotvar [20]. Были использованы базы данных о частотах аллелей в популяции (gnomAD genomic, 1000 Genomes Project, Kaviar, ESP 6500, ExAC). В дальнейший анализ были включены только мутации, т.е. варианты, имеющие частоту встречаемости не более 1%. Далее варианты были отфильтрованы по степени консервативности последовательности по базам данных phastCons для позвоночных и млекопитающих, и исключены варианты, локализованные в низкоконсервативных участках генома. Для оценки патогенности выявленных мутаций были использованы предсказательные алгоритмы InterVar, ClinVar, SIFT [99], PolyPhen2 [9], LRT [19], PROVEAN, M-CAP, DANN, MetaSVM и MetaLR. Список вариантов был отфильтрован в соответствии с минимальным порогом покрытия считывания (мин. 20 считываний) и для герминальных, и для соматических вариантов, поскольку высокопроизводительное секвенирование образцов нормы для соответствующих пациентов будет выполнено только на следующем этапе работ по проекту. Кроме того, были исключены SNV мотивы polyN, такие как GGGTG>GGGGG, CCCCCG>CCCCC.

В интерпретации результатов NGS мы ориентировались на рекомендации ACMG 2015. Варианты, описанные ранее в нескольких источниках (в том числе в ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), но с обязательным критическим изучением указанных там источников) как патогенные, мы классифицировали как патогенные. Также к патогенным относились варианты, приводящие к потере белком функции (сдвиг рамки считывания, возникновение стоп-кодона, нонсенс-мутации, изменение сайтов сплайсинга).

Также вывод делался по нескольким предсказательным алгоритмам: InterVar, ClinVar, SIFT [99], PolyPhen2 [9], LRT [19], PROVEAN, M-CAP, DANN, MetaSVM и MetaLR. Считали, что вариант вероятно патогенный, если по трем предсказательным алгоритмам и более для него предсказан патогенный или вероятно патогенный эффект.

#### 4.2.2.1.5. Статистический анализ

Влияние потенциальных предикторов на риск носительства герминальной мутации оценивалось методом логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной было наличие мутации в генах *BRCA* и отдельно в любых генах гомологичной рекомбинации. Результаты регрессионного анализа представлены в виде значений коэффициента регрессии *B* и значения *p*.

Другие детали статистического анализа аналогичны указанным в разделе 1.2.1.1.3.

#### 4.2.2.2. Результаты

##### 4.2.2.2.1. Результаты ПЦР-диагностики мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК в популяции пациентов с раком поджелудочной железы

В период с декабря 2016 г. по апрель 2017 г. в исследование включено 99 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака поджелудочной железы. Всем пациентам выполнен забор крови для генетического исследования. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 63.

**Таблица 63** - Клиническая характеристика пациентов в исследовании

Параметр	Значение (n=99)
Мужской пол, n (%)	43 (43,4%)
Медиана возраста (минимум-максимум)	58 (31 – 79)
Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	61 (61,6%)
Стадия, n (%)	
I-II	27 (27,3%)
III	24 (24,2%)
IV	47 (47,5%)
Не уточнена	1 (1,0%)
Локализация отдаленных метастазов, n (%)	
Печень	39 (39,4%)
Легкие	5 (5,1%)
Брюшина	5 (5,1%)
Яичники	1 (1,0%)
Забрюшинные лимфоузлы	3 (3,0%)
Надключичные лимфоузлы	1 (1,0%)
Наличие отягощенного семейного анамнеза	
Да	38 (38,4%)
Нет	61 (61,6%)

Наличие первично-множественного онкологического процесса у пациента	17 (17,2%)
Рак молочной железы (РМЖ)	8 (8,1%)
Рак яичников (РЯ)	1 (1,0%)
Рак предстательной железы (РПрЖ)	2 (2,0%)
Другие опухоли	8 (8,1%)
Количество родственников 1-3 линии родства с диагнозом РМЖ, РЯ, РПЖ, РПрЖ	
0	78 (78,8%)
1	18 (18,2%)
2 или более	3 (3,0%)

По результатам анализа мутации в генах гомологичной рекомбинации выявлены у 6 (6%) пациентов: в гене *BRCA1* (5382insC) у 4 (4%) пациентов, в гене *CHEK2* (470T>C) – у 2 (2%) пациентов. В генах *BRCA2*, *BLM*, *NBS1* и *PALB2* мутации не выявлены.

Среди 4 пациентов с мутациями *BRCA1* были один мужчина и 3 женщины. Возраст, в котором была диагностирована болезнь, варьировал от 28 до 52 лет. В трех случаях из четырех отмечен отягощенный наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям. В одном наблюдении три родственника пациента имели злокачественные опухоли: рак молочной железы у матери, а также рак молочной железы и рак поджелудочной железы у двух родственников второй степени родства. Только в одном случае имел место первично-множественный онкологический процесс: у пациентки выявлен метакронный рак обеих молочных желез, рак яичников и рак поджелудочной железы.

Во всех случаях опухоль выявлена в головке поджелудочной железы. Распространенность заболевания на момент постановки диагноза оценивалась как резектабельная (II стадия) в двух случаях, как местнораспространенная в одном случае (III стадия) и как метастатический процесс (IV стадия) в одном случае.

В соответствии с распространенностью процесса пациентам проводилось различное лечение. Пациентка с отдаленными метастазами получала только паллиативную химиотерапию (режим FOLFIRINOX со стабилизацией). Пациенты

с резектабельными опухолями были прооперированы на первом этапе. В связи с прогрессированием опухолевого процесса в последующем одному из них проводилась системная химиотерапия (комбинация цисплатина и гемцитабина со стабилизацией). Пациентка с местнораспространенным РПЖ получила индукционную химиотерапию по схеме GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин), эффективность которой позволила выполнить в последующем гастропанкреатодуоденальную резекцию.

При медиане длительности наблюдения 23 месяца зарегистрирован 1 летальный исход: пациентка с метастатическим процессом умерла от прогрессирования заболевания через 20 месяцев от даты установки диагноза. Продолжительность жизни пациентов с мутациями на момент анализа составляла от 20 месяцев до 27,7+ месяца.

Мутации *CHEK2* выявлены у двух мужчин. Только у одного из них наследственный анамнез был отягощен родственником первой линии родства, страдавшего раком почки. У пациента в 59 лет при обследовании выявлен метастатический рак тела поджелудочной железы. Эффект назначенной химиотерапии проследить не удалось. У пациента 57 лет с погранично резектабельным раком головки поджелудочной железы проведенная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX позволила добиться частичной регрессии, после которой выполнена радикальная операция.

С целью оценки возможных прогностических маркеров, указывающих на повышенный риск носительства мутации в генах гомологичной рекомбинации (*CHEK2* и *BRCA1*) и отдельно в гене *BRCA1* нами проведена серия однофакторных логистических регрессионных анализов (таблица 64).

**Таблица 64** - Однофакторные логистические регрессии, направленные на оценку предиктивных факторов в отношении риска носительства мутаций в генах гомологичной рекомбинации, выявленных ПЦР-тестом

Анализируемый параметр	Мутации <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i>		Мутации <i>BRCA1</i>	
	Значение В	Значение р	Значение В	Значение р
Стадия Т				
1-2	--	0,73		0,71
3	-0,27	0,83	-0,99	0,49
4	-1,07	0,46	-1,07	0,46
Наличие отдаленных метастазов (M1)	0,45	0,63	-0,74	0,55
Стадия болезни				
I	--	0,62		0,47
II	-1,71	0,26	-19,82	0,99
III	-1,56	0,31	-1,56	0,31
IV	-1,66	0,21	-2,38	0,12
Локализация первичной опухоли				
Головка	--	0,43	--	0,99
Тело или хвост	-0,91		-18,9	
Возраст (количественная переменная)	-0,07	0,12	-0,10	0,06
Возраст моложе 50 лет	-1,25	0,19	2,37	0,06
Отягощенный семейный анамнез	0,40	0,75	17,25	0,99
Количество родственников с диагнозом РМЖ, РЯ, РПЖ, РПрЖ				
0	--	0,99	--	0,92
1	0,17	0,88	0,89	0,48
2	-18,26	1,00	-17,54	1,00
3	-18,26	1,00	-17,54	1,00
Соответствие семейного анамнеза критериям NCCN 2017	1,42	0,14	2,55	0,04
Наличие первично-множественных опухолей	0,69	0,56	1,82	0,21

Объединение мутаций *BRCA1* и *CHEK2* в одну зависимую переменную при проведении регрессионных анализов продемонстрировало, что ни один из изучаемых факторов не имел даже тенденции к статистически значимому влиянию на риск носительства этих мутаций.

При отдельном анализе только статуса *BRCA1* в качестве зависимой переменной получены следующие результаты. Локализация первичного очага в головке или теле железы, стадия T, наличие отдаленных метастазов, стадия опухолевого процесса не коррелировали с риском носительства мутации *BRCA1*.

Анализ, основанный на построении ROC-кривой, выявил связь молодого возраста и вероятности носительства мутации *BRCA1* (площадь под кривой AUC 0,83, 95% ДИ 0,68-0,98,  $p=0,05$ ). Наилучшим пороговым значением оказался возраст 50 лет. Трое из четырех пациентов с мутациями *BRCA1* были моложе 50 лет. Регрессионный анализ показал, что при данном пороговом уровне влияние возраста на риск носительства мутации *BRCA1* имеет тенденцию к статистической значимости ( $p=0,06$ ).

Также соответствие семейного анамнеза экс-критериям NCCN [28] (наличие рака молочной железы в возрасте до 50 лет или рака яичников у хотя бы одного родственника 1-3 степени родства или двух или более родственников, страдавших раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы или раком предстательной железы), предназначенным для отбора пациентов с раком поджелудочной железы для тестирования на мутации *BRCA1/2*, статистически значимо ассоциировано с риском герминальной мутации *BRCA1* ( $p=0,04$ ). Наличие отягощенного анамнеза в отношении любого злокачественного новообразования не является предиктором носительства мутации *BRCA1* ( $p=0,99$ ). Аналогичные результаты получены для такого потенциального прогностического фактора как количество родственников с диагнозом рака молочной железы, яичников, поджелудочной железы или предстательной железы ( $p=0,92$ ).

#### 4.2.2.2. Секвенирование биоматериала и биоинформационный анализ результатов

Полноэкзомное секвенирование выполнено у 581 пациента. Мы выявили патогенные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* в 32 случаях (5,5%), включая 9 случаев с мутациями *BRCA1* (1,5%), 18 случаев с мутациями *BRCA2* (3,1%) и 5 – *PALB2* (0,6%). Еще в 31 случаях (3,1%) мы выявили мутации других генов гомологичной рекомбинации ДНК (*ATM* - в 11 случаях, *CHEK2* - в 5 случаях, *NBN* – в 3 случаях, *BARD1* – в 2 случаях, *NBS* – в 2 случаях, *FANCM* – в 2 случаях, *BLM*, *BRIP1*, *FANCC*, *FANCL*, *RAD50*, *RINT1* – по одному случаю). Структура выявленных мутаций такова, что только 15 из 63 мутаций (24%) могут быть выявлены с использованием имеющихся на рынке ПЦР-панелей. Наиболее часто мутации выявлялись в гене *BRCA2*. При этом выявленные в данном гене мутации во всех случаях не входили в ПЦР-панели (таблица 65).

**Таблица 65** – Структура выявленных мутаций в генах гомологичной рекомбинации и теоретическая возможность их выявления методом ПЦР

Группа	Ген	Секвенирование: число мутаций (%)	Входит в ПЦР-панель (%)
Группа <i>BRCA</i> / <i>PALB2</i>	<i>BRCA1</i>	9 (1,5%)	7 (1,2%)
	<i>BRCA2</i>	18 (3,1%)	0
	<i>PALB2</i>	5 (0,6%)	1 (0,2%)
	Всего	32 (5,5%)	8 (1,4%)
Группа мутаций других генов	<i>ATM</i>	11 (1,8%)	0
	<i>CHEK2</i>	5 (0,9%)	5 (0,9%)
	<i>NBS1</i>	2 (0,3%)	2 (0,3%)
	<i>NBN</i>	3 (0,5%)	0
	<i>BARD1</i>	2 (0,3%)	0
	<i>FANCM</i>	2 (0,3%)	0

	<i>BLM</i>	1 (0,2%)	0
	<i>BRIP1</i>	1 (0,2%)	0
	<i>FANCC</i>	1 (0,2%)	0
	<i>FANCL</i>	1 (0,2%)	0
	<i>RINT1</i>	1 (0,2%)	0
	Всего	31 (3,1%)	7 (1,2%)

#### 4.2.2.2.3. Прогноз и эффективность химиотерапии у пациентов местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы с мутациями в генах гомологичной рекомбинации

##### Характеристика пациентов

В настоящий анализ включены пациенты, имеющие местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы, по которым известны результаты секвенирования генов гомологичной рекомбинации. Мы разделили пациентов на три группы: группу с мутациями *BRCA* или *PALB2*, группу с мутациями других генов и группу с диким типом генов гомологичной рекомбинации. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 66.

**Таблица 66** - Характеристика пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы в зависимости от выявленной мутации в генах гомологичной рекомбинации

Параметр	<i>BRCA/ PALB2</i> (n=20)	Другие мутации (n=17)	Дикий тип (n=292)	Значение p
Мужской пол, n (%)	5 (25%)	8 (47,1%)	138 (47,6%)	0,15
Медиана возраста (мин-макс), лет	57 (28-75)	64 (35-81)	61 (27-90)	0,10
Статус ECOG $\geq 2$ , n (%)	0	2 (11,8%)	31 (10,6%)	0,30

Стадия Т, n (%)				
T1-T2	1 (5%)	3 (17,6%)	31 (10,6%)	0,46
T3-T4	19 (95%)	14 (82,4%)	258 (88,4%)	
Не известно	0	0	3 (0,7%)	
Медиана диаметра первичной опухоли (мин-макс), мм	50 (0-115)	47 (10-105)	40 (0-100)	0,44
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	10 (50%)	6 (35,3%)	143 (49,0%)	0,76
Отдаленные метастазы, n (%)	11 (55%)	10 (58,8%)	159 (54,8%)	0,95
Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	11 (57,9%)	8 (47,1%)	152 (57,8%)	0,69
Наличие асцита, n (%)	0	1 (5,9%)	19 (6,5%)	0,50
Степень злокачественности, n (%)				0,67
G1	2 (10%)	1 (5,9%)	17 (5,8%)	
G2	6 (30%)	3 (17,6%)	58 (19,9%)	
G3	3 (15%)	4 (23,5%)	10 (3,4%)	
Не известно	9 (45%)	9 (52,9%)	197 (67,5%)	
Медиана уровня СА 19-9 (мин-макс), Ед/мл	452 (19-8907)	1566 (6-77283)	396 (1-215868)	0,35

Из таблицы 66 следует, что три сравниваемые группы не имеют статистически значимых различий по основным прогностическим показателям, включая демографические параметры (пол, возраст), распространенность опухолевого процесса (стадии Т, N, диаметр первичной опухоли, ее локализация в голове или теле/хвосте поджелудочной железы, исходный уровень СА19-9, доля пациентов с асцитом), биологические свойства опухоли (степень злокачественности), общее состояние по шкале ECOG.

#### Результаты лечения

Среди пациентов с мутациями в генах *BRCA/PALB2* производные платины в I линии терапии получили 13 пациентов (65%). Среди пациентов с мутациями в других генах и пациентов без мутаций производные платины в I линии получили 12 (70,6%) и 138 (47,3%) пациентов. Непосредственная эффективность

химиотерапии производными платины в зависимости от наличия мутаций в генах гомологичной рекомбинации представлена в таблице 67.

**Таблица 67** – Частота объективных эффектов при применении химиотерапии первой линии с включением производных платины

Группа	Частота объективных эффектов при терапии платиной	Значение p
Мутации <i>BRCA/PALB2</i> (n=12)	5 (41,7%)	0,26
Мутации других генов (n=12)	3 (25,0%)	
Дикий тип (n=115)	24 (20,9%)	

Наличие мутаций в генах системы гомологичной рекомбинации ДНК не имеет статистически значимого влияния на частоту объективных эффектов при использовании производных платины качестве химиотерапии I линии. Частота объективных эффектов составила 41,7%, 25,0% и 20,9% для пациентов с мутациями *BRCA/PALB2*, мутациями других генов и диким типом соответственно (p=0,26).

Мутации в генах системы гомологичной рекомбинации ДНК также не влияли на частоту объективных эффектов при использовании бесплатиновых режимов в первой линии химиотерапии распространенного рака поджелудочной железы (таблица 68). Частота объективных эффектов составила 0%, 33,3% и 15,7% для пациентов с мутациями *BRCA/PALB2*, мутациями других генов и диким типом соответственно (p=0,53).

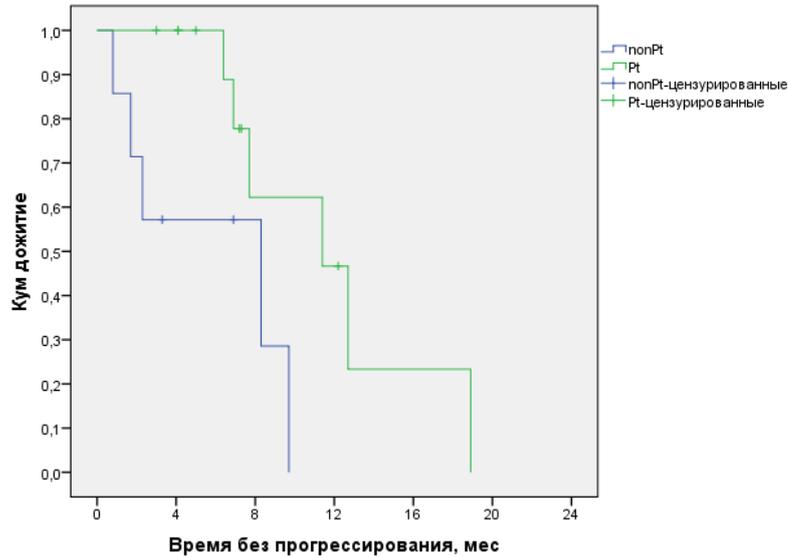
**Таблица 68** – Частота объективных эффектов при применении химиотерапии первой линии без использования производных платины

Группа	Частота объективных эффектов при неплатиновой терапии	Значение p
Мутации <i>BRCA/PALB2</i> (n=3)	0	0,53
Мутации других генов (n=3)	1 (33,3%)	
Дикий тип (n=51)	8 (15,7%)	

Медиана длительности наблюдения составила 5,6 месяца (1-105 месяцев).

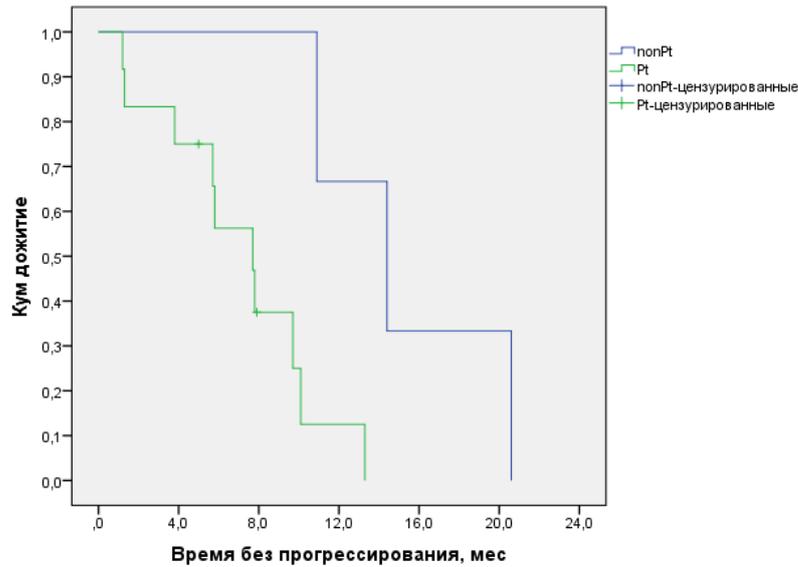
При анализе времени без прогрессирования в группе с мутациями *BRCA/PALB2* эффективность платиносодержащих режимов химиотерапии была

статистически значимо выше, чем бесплатиновой химиотерапии (рисунок 33): медиана для платиносодержащей и бесплатиновой химиотерапии составили 11,4 и 8,3 месяца (HR=0,24, 95% ДИ 0,06-0,99, p=0,04).



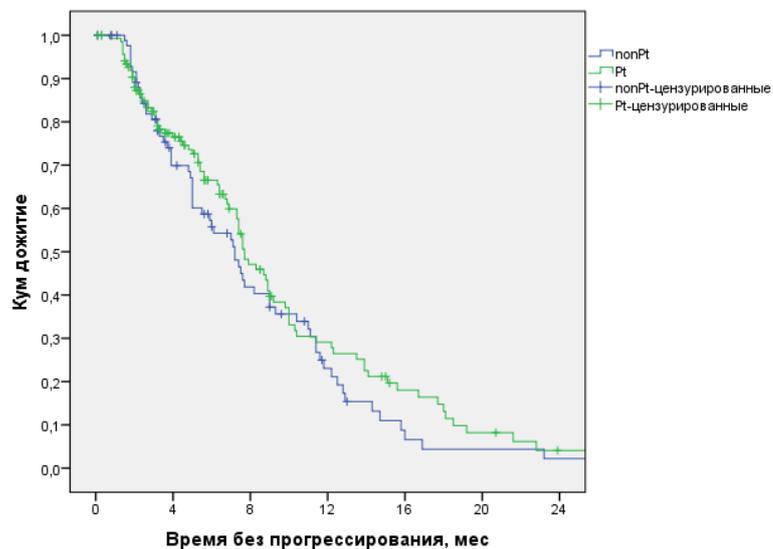
**Рисунок 33** – Время без прогрессирования у пациентов с мутациями *BRCA/PALB2* при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

При анализе времени без прогрессирования в группе с мутациями в других генах гомологичной рекомбинации данная переменная при использовании терапии с платиной была меньше, чем при бесплатиновой терапии в первой линии: медианы составили 7,7 и 14,4 месяца соответственно (HR=8,6, 95% ДИ 1,03-72,15, p=0,04, рисунок 34).



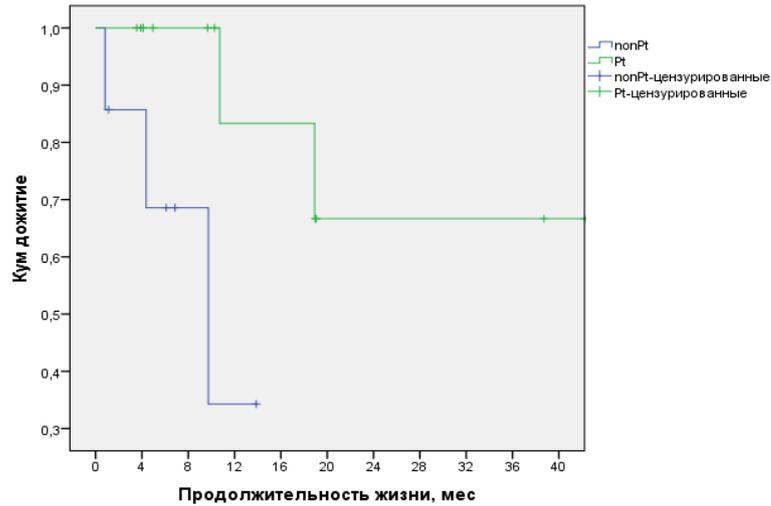
**Рисунок 34** – Время без прогрессирования у пациентов с мутациями в других генах при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

При анализе времени без прогрессирования в группе без мутаций в генах гомологичной рекомбинации статистически значимых различий не выявлено: медианы составили 7,7 и 7,2 месяца соответственно (HR=0,83, 95% ДИ 0,60 -1,14,  $p=0,25$ , рисунок 35).



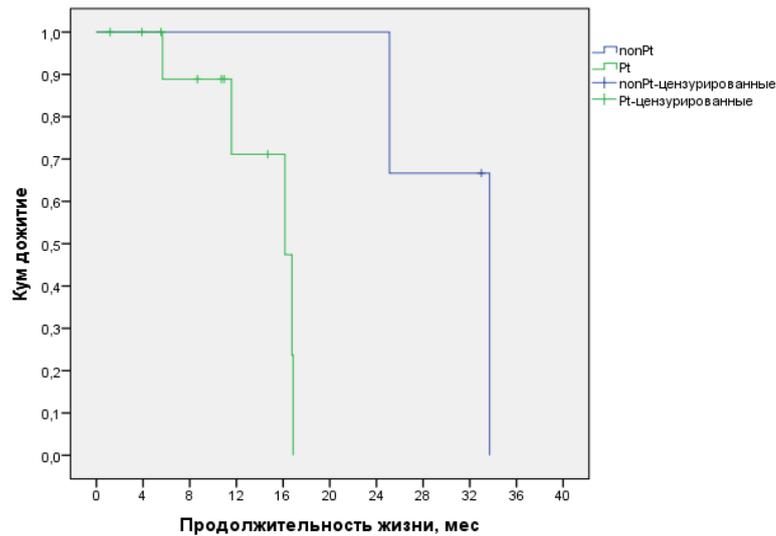
**Рисунок 35** – Время без прогрессирования у пациентов без мутаций при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

При анализе продолжительности жизни в группе с мутациями *BRCA/PALB2* эффективность платиносодержащих режимов химиотерапии имела тенденцию к статистически значимому превосходству над эффективностью бесплатиновой химиотерапии (рисунок 36): медиана для платиносодержащей химиотерапии не достигнута, для бесплатиновой она составила 9,7 месяца (HR=0,11, 95% ДИ 0,01-1,10, p=0,06).



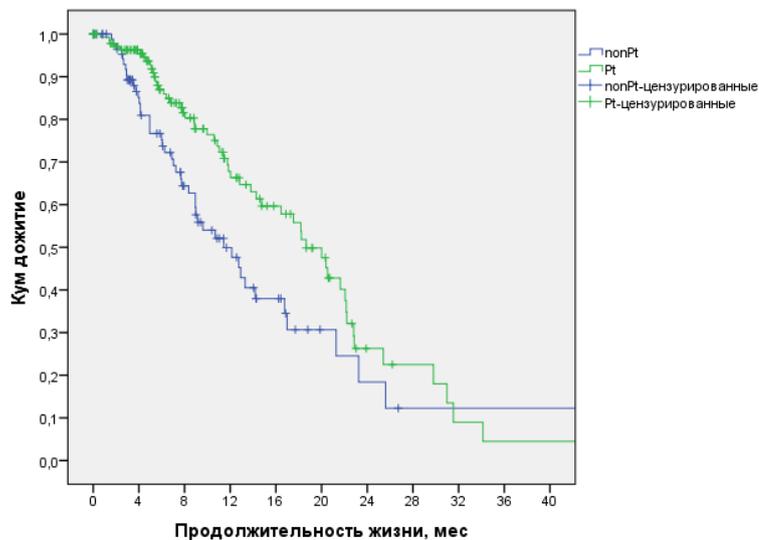
**Рисунок 36** – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями *BRCA/PALB2* при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

При анализе продолжительности жизни в группе с мутациями в других генах гомологичной рекомбинации продолжительность жизни при использовании терапии с платиной была меньше, чем при бесплатиновой терапии в первой линии: медианы составили 16,2 и 33,7 месяца соответственно, хотя различия не являются статистически значимыми (HR=90,2, 95% ДИ 0,05-162860,74, p=0,24, рисунок 37).



**Рисунок 37** – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями в других генах при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

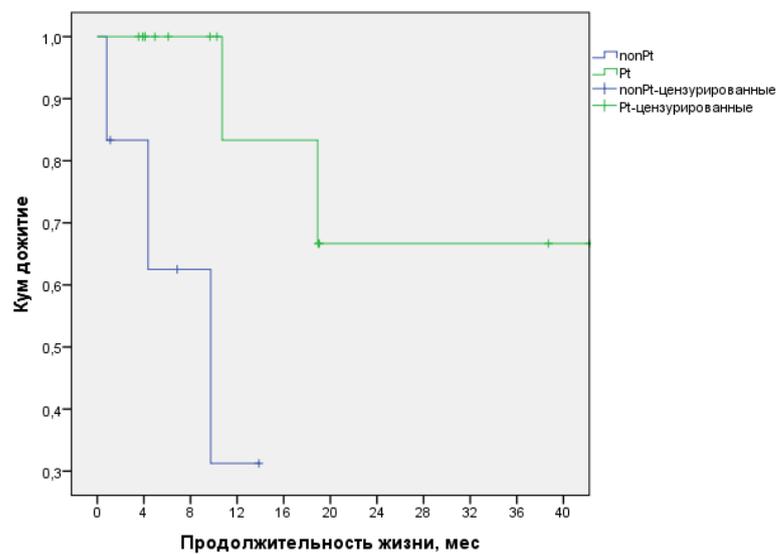
При анализе продолжительности жизни в группе без мутаций в генах гомологичной рекомбинации медианы продолжительности жизни при использовании терапии с платиной и при бесплатиновой терапии в первой линии составили 18,7 и 11,4 месяца соответственно (HR=0,59, 95% ДИ 0,40-0,88,  $p=0,01$ , рисунок 38).



**Рисунок 38** – Продолжительность жизни у пациентов с диким типом генов гомологичной рекомбинации при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

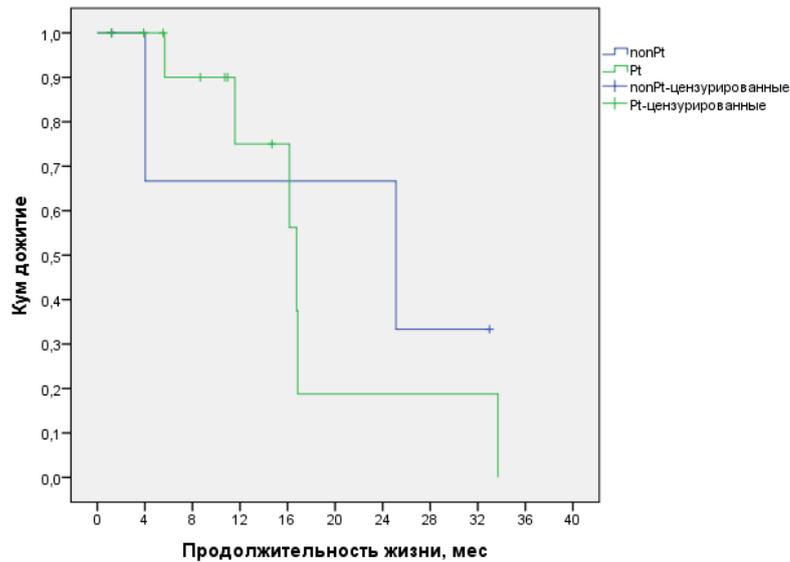
Мы также провели анализ продолжительности жизни в зависимости от того, получали ли пациенты производные платины в течение всего периода лечения рака поджелудочной железы. В этот анализ, как и в предыдущие, не включены пациенты, которые не получали химиотерапию вообще.

При анализе продолжительности жизни в группе с мутациями *BRCA/PALB2* (рисунок 39) эффективность платиносодержащих режимов химиотерапии превосходила эффективность бесплатиновой химиотерапии: медиана в группе с платиной не достигнута, при отсутствии платины медиана составила 9,7 месяца (HR=0,10, 95% ДИ 0,01-0,96, p=0,04).



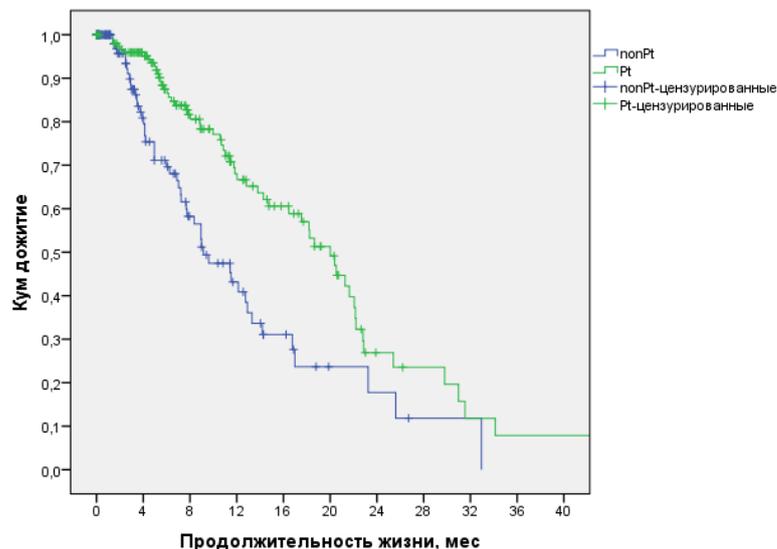
**Рисунок 39** – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями *BRCA/PALB2* при использовании производных платины (зеленая кривая) и при использовании бесплатиновых режимов (синяя кривая) за весь период лечения

При анализе продолжительности жизни в группе с мутациями в других генах гомологичной рекомбинации (рисунок 40) продолжительность жизни при использовании терапии с платиной была несколько меньше, чем при бесплатиновой терапии в первой линии: медианы составили 16,8 и 25,1 месяца соответственно (HR=1,48, 95% ДИ 0,26-8,40, p=0,66).



**Рисунок 40** – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями в других генах при использовании производных платины (зеленая кривая) и при использовании бесплатиновых режимов (синяя кривая) за весь период лечения

В группе без мутаций в генах гомологичной рекомбинации (рисунок 41) продолжительность жизни при использовании терапии с платиной была статистически значимо больше, чем при бесплатиновой терапии: медианы составили 20,1 и 9,1 месяца соответственно (HR=0,47, 95% ДИ 0,32-0,69,  $p<0,01$ ).



**Рисунок 41** – Продолжительность жизни у пациентов с диким типом генов гомологичной рекомбинации при использовании производных платины (зеленая кривая) и при использовании бесплатиновых режимов (синяя кривая) за весь период лечения

Анализируя данные по использованию или не использованию производных платины в режимах химиотерапии первой – третьей линии, следует учитывать риск ошибки, связанный с тем, что пациенты, получавшие платину хотя бы раз за весь период лечения, получили в целом больше линий химиотерапии, чем группа сравнения.

Мы предположили, что наличие мутации *BRCA/PALB2* может быть негативным прогностическим фактором, значение которого может быть нивелировано платиносодержащей химиотерапией. Для проверки этой гипотезы проведен регрессионный анализ Кокса с использованием режима химиотерапии (платинового или неплатинового) в качестве стратифицирующего фактора (таблица 69).

**Таблица 69** - Значения относительных рисков смерти в зависимости от наличия мутаций в генах гомологичной рекомбинации и используемого режима химиотерапии I линии

Режим химиотерапии	Группа	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
			Верхняя	Нижняя	
Платино-содержащий	Дикий тип	--	--	--	0,10
	Мутация <i>BRCA/PALB2</i>	0,24	0,06	0,99	0,04
	Мутация другого гена	1,44	0,57	3,68	0,44
Платино-несодержащий	Дикий тип	--	--	--	0,26
	Мутация <i>BRCA/PALB2</i>	1,29	0,40	4,19	0,67
	Мутация другого гена	0,31	0,07	1,34	0,12

При сравнении группы с мутациями *BRCA/PALB2* и группы с диким типом в когорте пациентов, получавших производные платины, отмечено статистически значимое снижение риска смерти в группе *BRCA/PALB2* (HR=0,24, 95% ДИ 0,06-0,99, p=0,04). В когорте пациентов, не получавших платину, группа с мутациями *BRCA/PALB2* не имела преимуществ в выживаемости по сравнению с группой пациентов с диким типом (HR=1,29, 95% ДИ 0,40-4,19, p=0,67). Эти данные не

позволяют доказать, но позволяют предполагать, что данные мутации являются негативным прогностическим фактором, который нивелируется более эффективной платиносодержащей химиотерапией.

Мы не получили данных, указывающих, что мутации в генах гомологичной рекомбинации, отличные от *BRCA* и *PALB2*, имеют прогностическое или предиктивное значение при распространенном раке поджелудочной железы.

#### 4.2.2.2.4. Прогноз пациентов локальным раком поджелудочной железы с мутациями в генах гомологичной рекомбинации

##### Характеристика пациентов

В настоящий анализ включены пациенты, имеющие резектабельный рак поджелудочной железы. Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 70.

**Таблица 70** - Характеристика пациентов с локальным раком поджелудочной железы в зависимости от выявленной мутации в генах гомологичной рекомбинации

Параметр	<i>BRCA/ PALB2</i> (n=12)	Другие мутации (n=14)	Дикий тип (n=226)	Знач. p
Мужской пол, n (%)	3 (25%)	9 (64,3%)	103 (45,6%)	0,13
Медиана возраста (мин-макс), лет	59 (39-69)	59 (43-74)	62 (29-80)	0,29
Стадия T				
T1-T2	6 (50%)	0	27 (11,9%)	<0,01
T3-T4	6 (50%)	14 (100%)	199 (88,1%)	
Диаметр первичной опухоли (мин-макс), мм	11 (1-32)	36 (15-50)	25 (1-65)	0,66
Метастазы в регионарных л/узлах, n (%)	5 (41,7%)	9 (64,3%)	99 (43,8%)	0,71
Локализация первичной опухоли в головке железы, n (%)	10 (83,3%)	12 (85,7%)	183 (81,0%)	0,74
Резектабельность, n (%)				
Резектабельная	10 (83,3%)	13 (92,9%)	197 (87,2%)	0,63
Погранично резектабельная	2 (16,7%)	1 (7,1%)	29 (12,8%)	

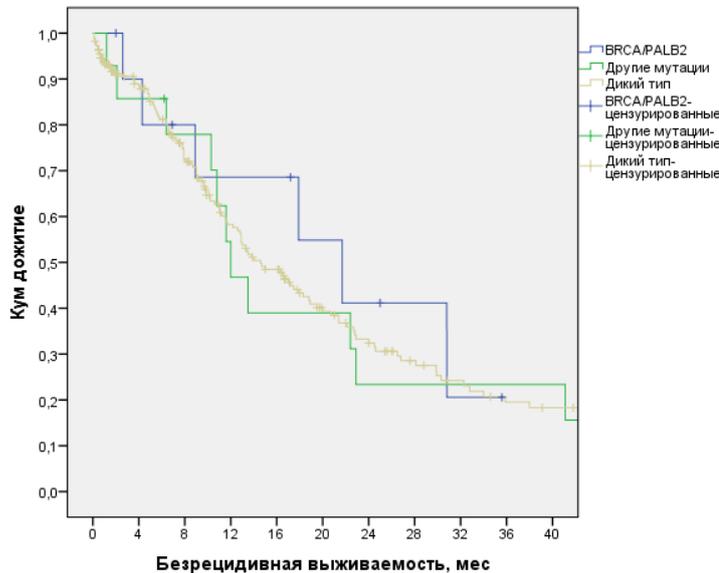
Степень злокачественности				
G1	1 (8,3%)	0	26 (11,5%)	
G2	8 (66,7%)	13 (92,9%)	123 (54,4%)	0,45
G3	1 (8,3%)	1 (7,1%)	20 (8,8%)	
Не известно	2 (16,7%)	0	57 (25,2%)	
Операция в объеме резекции железы с опухолью, n (%)	11 (91,7%)	14 (100%)	226 (100%)	0,45
Доля R1-R2 резекций, n (%)	3 (25%)	9 (64,3%)	86 (38,1%)	0,09
Проведена (нео)адьювантная химиотерапия, n (%)				
Неoadьювантная± адьювантная	0	0	5 (2,2%)	0,01
Адьювантная	7 (58,3%)	12 (85,7%)	121 (53,5%)	
Не проведено	5 (41,7%)	2 (14,3%)	100 (44,2%)	
Проведена (нео)адьювантная лучевая терапия, n (%)	0	0	5 (2,2%)	0,24

Из таблицы 70 следует, что три сравниваемые группы не имеют статистически значимых различий по основным прогностическим показателям, включая демографические параметры (пол, возраст), распространенность опухолевого процесса (частота метастазирования в регионарные лимфоузлы, диаметр первичной опухоли, ее локализация в голове или теле/хвосте поджелудочной железы), биологические свойства опухоли (степень злокачественности). Из всех проанализированных факторов группы отличались по доле пациентов с опухолями T 1-2, которая отсутствовала в группе с мутациями в других генах гомологичной рекомбинации ( $p < 0,01$ ), а также по доле пациентов, получивших нео- или адьювантную химиотерапию (в группе дикого типа генов гомологичной рекомбинации 44,2% не получили такой терапии по сравнению с 14,3% пациентов в группе мутаций в других генах,  $p = 0,01$ ). Кроме того, отмечена тенденция к статистически значимым различиям по радикальности операции (R1-R2-резекции выполнены в 64,3% случаев в группе с мутациями в

других генах по сравнению с 25% случаев R1-R2-резекций в группе пациентов с мутациями *BRCA/PALB2*,  $p=0,09$ ).

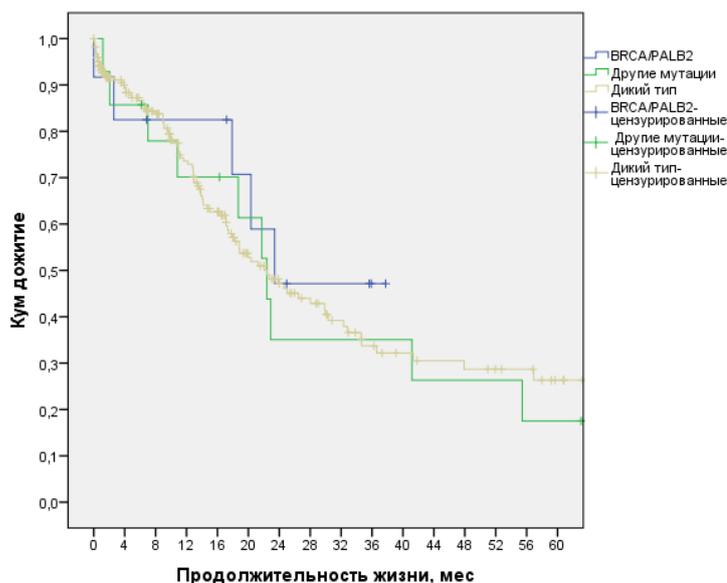
#### Отдаленные результаты лечения

Медиана длительности наблюдения составила 13,3 месяца (1-166,7 месяца). Медиана времени до прогрессирования заболевания в группе *BRCA/PALB2*, группе других мутаций и группе дикого типа составила 21,7, 12,0 и 14,6 месяца соответственно (рисунок 42). Различий не выявлено как при сравнении группы с мутациями *BRCA/PALB2* по сравнению с группой дикого типа ( $HR=0,78$ , 95% ДИ 0,35-1,78,  $p=0,56$ ), так и при сравнении группы других мутаций по сравнению с группой дикого типа ( $HR=1,09$ , 95% ДИ 0,60-1,97,  $p=0,78$ ).



**Рисунок 42** – Безрецидивная выживаемость у пациентов локальным раком поджелудочной железы при наличии мутации *BRCA/PALB2*, мутаций других генов или при диком типе генов гомологичной рекомбинации

Медиана продолжительности жизни для группы *BRCA/PALB2*, группы других мутации и дикого типа составила 23,4, 22,4 и 22,4 месяца соответственно ( $p=0,75$ ). Однолетняя общая выживаемость составила 82,5%, 70,0% и 73,6% для трех групп соответственно (рисунок 43).



**Рисунок 43** - Продолжительность жизни у пациентов локальным раком поджелудочной железы при наличии мутации *BRCA/PALB2*, мутаций других генов или при диком типе генов гомологичной рекомбинации

Для оценки влияния возможного дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза проведен регрессионный анализ Кокса с общей выживаемостью в качестве конечной точки. На первом этапе выполнена серия однофакторных регрессионных анализов с включением в качестве ковариатов (потенциальных прогностических факторов) известных в рутинной клинической практике параметров распространенности, биологии опухоли, а также состояния пациента. Данные однофакторные анализы продемонстрировали, что наличие степени злокачественности G3 и ECOG-статус 2 статистически значимо влияют на продолжительность жизни в общей группе пациентов.

Данные факторы в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса. В данный анализ также включена переменная наличия или отсутствия мутаций в генах гомологичной рекомбинации (таблица 71).

**Таблица 71** - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для общей выживаемости у пациентов с локальными стадиями рака поджелудочной железы

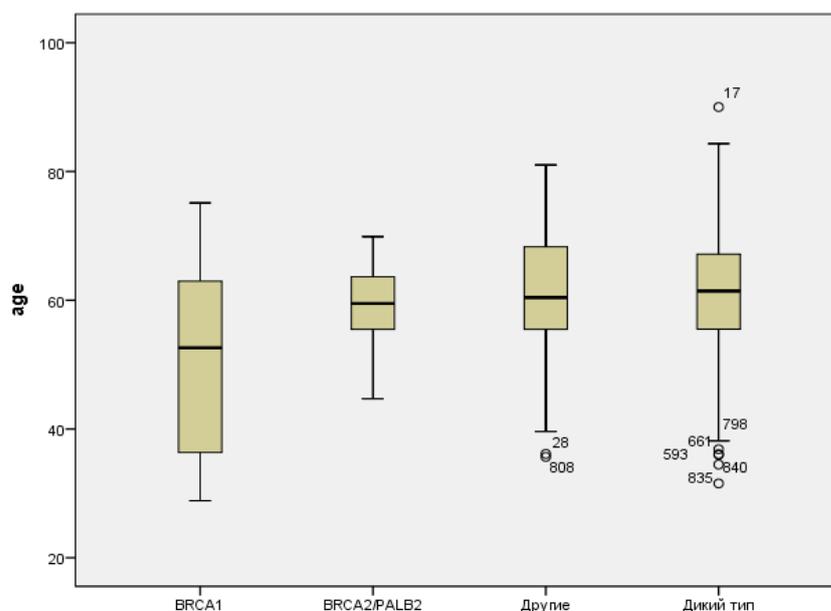
Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
ECOG 2	2,78	1,20	6,47	0,02
Степень злокачественности				
G1	--	--	--	0,03
G2	1,10	0,63	1,94	0,74
G3	2,23	1,25	4,00	0,01
Статус генов гомологичной рекомбинации				
Дикий тип	--	--	--	0,48
Мутация BRCA/PALB2	0,73	0,26	2,02	0,54
Мутации других генов	1,40	0,71	2,75	0,33

Из таблицы 71 следует, что наличие мутации в генах *BRCA*, *PALB2* или в других генах гомологичной рекомбинации не влияет на прогноз пациентов с коррекцией на другие прогностические факторы при локальном раке поджелудочной железы. При сравнении с группой дикого типа генов гомологичной рекомбинации не получено разницы в общей выживаемости ни в группе с мутациями *BRCA/PALB2* (HR=0,73, 95% ДИ 0,26-2,02, p=0,54), ни в группе с мутациями в других генах этой системы (HR=1,40, 95% ДИ 0,71-2,75, p=0,33).

#### **4.2.2.2.5. Перспективы селекции пациентов с раком поджелудочной железы для тестирования на наличие мутаций в генах гомологичной рекомбинации**

Учитывая необходимость применения дорогостоящего секвенирования, поставлена задача сузить популяцию пациентов, кому показано тестирование. Распределение пациентов с мутациями по возрасту, приведено на рисунке 44.

Более молодой возраст, чем при спорадическом раке выявлен у пациентов с мутациями в гене *BRCA1*, но не *BRCA2* или *PALB2*. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено (p=0,21).



**Рисунок 44** – Коробочная диаграмма, указывающая распределение пациенту по возрасту выявления рака поджелудочной железы (Горизонтальная линия на коробочных диаграммах – медиана, границы прямоугольников – квартили, границы линий - минимальные и максимальные значения, отдельными точками указаны значения возраста, существенно выбивающиеся из общей выборки с указанием порядкового номера пациента в базе)

Анализ влияния данных семейного анамнеза и наличия у пациентов первично множественных опухолевых процессов на частоту мутаций представлен в таблице 72. Для выполнения данной задачи выполнена серия логистических регрессий, в которых зависимая переменная была представлена наличием мутаций в любом из генов гомологичной рекомбинации и отдельно в генах *BRCA* или *PALB2*, а проверяемые переменные – наличие семейного анамнеза, с родственниками, страдавшими раком молочной железы (РМЖ), раком яичников (РЯ), раком поджелудочной железы (РПЖ) или раком предстательной железы (РПрЖ), а также наличие первично множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) в виде сочетания рака поджелудочной железы с РМЖ, РЯ или РПрЖ. Анализы показали, что у женщин, а также у пациентов с сочетанием РПЖ и РМЖ, РЯ, РПрЖ риск носительства мутаций *BRCA* или *PALB2* статистически значимо

выше, чем у пациентов без данных факторов риска. В частности, наличие ПМЗО увеличивало риск носительства мутации *BRCA* или *PALB2* в 7,9 раз. У женщин риск носительства этих мутаций был в 2,7 раза выше, чем у мужчин. Отягощенный семейный анамнез не оказывал статистически значимого влияния на риск выявления мутаций. Более того, из 417 пациентов, материал которых собран проспективно и проспективно собирались данные об отягощенном семейном анамнезе, 35% пациентов затруднились назвать свой семейный анамнез.

**Таблица 72** - Результаты логистических регрессий, направленных на выявление факторов повышенного риска наличия мутаций в генах гомологичной рекомбинации (ГР) и отдельно в генах *BRCA* или *PALB2*

Признак	Все гены ГР		<i>BRCA/PALB2</i>	
	ОР	Знач. р	ОР	Знач. р
Возраст до 60 лет	1,74	0,04	1,98	0,07
Женский пол	1,21	0,50	2,71	<b>0,02</b>
Количество родственников с РМЖ, РЯ, РПрЖ	1,53	0,11	1,71	0,09
Число родственников 1 степени родства с РМЖ, РЯ, РПрЖ	1,72	0,12	2,03	0,08
Наличие родственников 1 степени родства с РМЖ, РЯ, РПрЖ	1,76	0,13	2,16	0,10
Наличие ПМЗО с РМЖ, РЯ, РПрЖ	5,05	<0,01	7,90	<b>&lt;0,01</b>

Выполнено сравнение частоты мутаций при отборе по значимым предсказывающим признакам. У пациентов с первично множественным опухолевым процессом и у женщин риск носительства мутаций *BRCA/PALB2* возрастает до 9,6%. Однако у пациентов без данных факторов риска вероятность наличия мутации *BRCA/PALB2* составила 3,3%. Таким образом, имеющиеся факторы риска не отсекают группу пациентов, которым тестирование на наличие мутаций в генах *BRCA/PALB2* не целесообразно

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 5.1. Современные подходы к индукционной лекарственной терапии при метастатическом раке поджелудочной железы

Данные литературы указывают, что при метастатическом раке поджелудочной железы два режима – FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина с паклитакселом+альбумином – обладают наибольшей клинической эффективностью[22; 145]. Исследование PRODIGE4 / ACCORD 11 продемонстрировало существенное и клинически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов метастатическим раком поджелудочной железы при использовании химиотерапии по схеме FOLFIRINOX по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином. Частота объективных эффектов составила 31,6% и 9,4% в группах FOLFIRINOX и гемцитабина соответственно. Медианы времени без прогрессирования составили 6,4 и 3,3 месяца, а медианы продолжительности жизни - 11,1 и 6,8 месяца соответственно[22].

Исследование III фазы MPACT доказало превосходство режима гемцитабина с паклитакселом+альбумином по сравнению с монотерапией гемцитабином при метастатическом раке поджелудочной железы. Частота объективных эффектов увеличивалась с 7% на гемцитабине до 23% на комбинации гемцитабина с паклитакселом+альбумином. Медиана времени без прогрессирования увеличивалась с 3,7 до 5,5 месяца, медиана продолжительности жизни увеличивалась с 6,6 до 8,7 месяца[145].

В настоящее время не существует результатов прямого сравнительного исследования эффективности и токсичности двух режимов химиотерапии ни при метастатическом процессе, ни при индукционной химиотерапии. Результаты фармакоэкономических анализов сравнительной оценки соотношений затраты/полезность не отдают однозначного предпочтения какому-либо из двух режимов химиотерапии[36; 41; 106].

Учитывая вышеуказанное, специалисты разных клиник публикуют собственный опыт применения двух комбинаций в рутинной клинической практике. Проведенные ретроспективные анализы указывают на приблизительно

равную эффективность этих режимов химиотерапии. В наиболее крупном ретроспективном анализе собраны данные по 654 пациентам метастатическим раком поджелудочной железы, получавшим в первой линии терапии либо комбинацию гемцитабина и паb-паклитаксела, либо режим FOLFIRINOX. Несмотря на то, что группы имели дисбаланс по ECOG статусу, а также числу и частоте сопутствующих заболеваний, общая выживаемость была приблизительно одинаковой при обоих режимах химиотерапии [60].

Отдаленные результаты лечения в нашем исследовании указывают на равную эффективность FOLFIRINOX и гемцитабина с паb-паклитакселом как с точки зрения времени без прогрессирования (HR=0,87, 95% ДИ 0,41-1,85, p=0,72), так и с точки зрения продолжительности жизни (HR=0,62, 95% ДИ 0,19-2,04, p=0,43). Отсутствие статистически значимых различий между группами по времени без прогрессирования подтверждено в многофакторном регрессионном анализе Кокса, в котором было учтено влияние других известных клинических факторов прогноза (с поправкой на дисбаланс по другим факторам риска HR=0,96, 95% ДИ 0,32-2,89, p=0,95).

В нашем исследовании непосредственная эффективность режима GnP оказалась немного выше, чем FOLFIRINOX: частота объективных эффектов составила 46,7% и 28,2% соответственно, однако различия оказались статистически не значимыми (p=0,16). В итоге 33,3% и 26,7% пациентов были прооперированы после GnP и FOLFIRINOX соответственно (p=0,82), причем в подавляющем большинстве случаев в объеме R0-резекции. В целом частота эффектов и доля пациентов, которые были прооперированы после химиотерапии, соответствует опубликованным данным [143].

Сравнительный анализ токсичности двух режимов затруднен тем, что в группе FOLFIRINOX 45,6% пациентов получали профилактически ГКСФ, тогда как в группе GnP подобные препараты получал только один пациент (6,7%). Кроме того, в группе FOLFIRINOX в 28,9% случаев имело место исходное снижение доз препаратов и еще в 45,6% случаев – редукция доз в процессе химиотерапии. На этом фоне статистически значимых различий по

гематологической токсичности и негематологическим побочным эффектам между двумя режимами химиотерапии не выявлено. Повышенная частота холангитов в группе пациентов, получавших GnP, объясняется обструкцией желчедренирующих устройств, и маловероятно напрямую связано с токсичностью химиотерапии.

Следует отметить, что режим FOLFIRINOX имел существенно больший риск развития диареи (47,8% и 13,3% для двух групп соответственно,  $p=0,02$ ), а также риск рвоты (31,1% и 6,7%,  $p=0,06$ ), чем GnP.

Сравнительный анализ токсичности в нашем исследовании подтверждается данными литературы, согласно которым режим FOLFIRINOX обладает большей частотой негематологических нежелательных явлений по сравнению с комбинацией гемцитабина и паb-паклитаксела[60].

## **5.2. Возможности индукционной лучевой терапии при нерезектабельном раке поджелудочной железы**

Рандомизированные исследования прошлых лет, которые сравнили эффективность химиолучевой терапии с эффективностью только химиотерапии, не смогли доказать пользу от добавления лучевой терапии с точки зрения отдаленных результатов лечения[18; 34; 47; 54; 62; 67]. Тот факт, что большинство пациентов с данным заболеванием прогрессируют за счет появления отдаленных метастазов, заставил передвинуть лучевую терапию на второе место после химиотерапии. Проведенные исследования показали, что при проведении индукционной химиотерапии гемцитабином до 40% пациентов имеют прогрессирование в виде отдаленного метастазирования, что делает нецелесообразным проведение им лучевой терапии с целью локального контроля[47; 54]. Однако даже такой отбор не позволил выявить преимуществ от проведения лучевой терапии с точки зрения отдаленных результатов лечения[47].

Однако ранее проведенные исследования имели существенные недостатки, поскольку использовали несовременные комбинированные режимы химиотерапии, а также устаревшие методики лучевой терапии. В крупнейшем исследовании LAP 07 только 4% пациентов были прооперированы после

индукционной терапии[47]. При настолько незначительной доле пациентов, которым выполнена операция, невозможно сделать вывод о роли лучевой терапии в достижении резектабельности опухоли.

Возможно, современные методики лучевой терапии, например, стереотаксическая лучевая терапия, могут иметь преимущества по сравнению с конформной лучевой терапией, которая использовалась в исследовании LAP 07. Однако данные по эффективности стереотаксической лучевой терапии ограничены небольшими ретроспективными анализами. Систематический обзор, который объединил 14 исследований по индукционной терапии местнораспространенного рака поджелудочной железы, выполненных в период с 2012 по 2015 гг[166], включил 365 пациентов, которые на первом этапе получали химиотерапию по схеме FOLFIRINOX. В последующем 57% пациентов получали дополнительно стереотаксическую лучевую терапию. Частота хирургических вмешательств оказалась достаточно высокой – 28%, из них в 77% выполнена R0-резекция. В 7% документирован полный патоморфологический эффект. Медиана продолжительности жизни в группе пациентов, которых удалось прооперировать, составила 25 месяцев. В группе пациентов, не получавших лучевую терапию, частота операций была более чем в 2 раза ниже - 12%, и медиана продолжительности жизни составила всего 15,7 месяцев[166]. Эти данные свидетельствуют в пользу добавления современных методов лучевой терапии к лечению данной группы пациентов, если целью является достижение резектабельности.

Мы провели проспективное исследование, целью которого была оценка эффективности лучевой терапии после окончания индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX. В нашем исследовании часть пациентов после завершения химиотерапии, не имея перспектив хирургического лечения с одной стороны, и не имея прогрессирования заболевания с другой стороны, получали либо лучевую терапию, преимущественно стереотаксическую, либо продолжали поддерживающую химиотерапию фторпиримидинами. В итоге статистически значимых различий между группами по основному критерию эффективности –

времени без прогрессирования - выявлено не было: 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 27,9% в группе контроля и 45,1% в группе лучевой терапии (HR=0,68, 95% ДИ 0,33-1,39, p=0,29).

Мы проанализировали структуру прогрессирования опухолевого процесса и пришли к выводу, что большая часть пациентов имела прогрессирование за счет появления отдаленных метастазов. Рассчитанное время до появления отдаленных метастазов не имело статистически значимых различий в зависимости от применения лучевой терапии. Все это объясняет неэффективность лучевой терапии в отношении отдаленных результатов лечения при раке поджелудочной железы.

Однако в группе контроля 45,5% пациентов имели прогрессирование в виде появления изолированного продолженного роста первичной опухоли. Это привело к эффекту перекреста (cross-over) между группами, поскольку почти всем пациентам выполнено локальное лечение по поводу такого прогрессирования, включая лучевую терапию или необратимую электропорацию. Полученный перекрест мог иметь существенное влияние на продолжительность жизни, которая не имела статистически значимых различий между группой лучевой терапии и группой контроля (p=0,84). Однако он не мог оказать влияния на время без прогрессирования, которое также не имело статистически значимых различий в обеих группах (p=0,29).

Тем не менее, после лучевой терапии 8,6% пациентов были прооперированы в объеме резекции поджелудочной железы. Во всех случаях выполнены R0-резекции. Учитывая, что этим пациентам было отказано в операции после окончания индукционной химиотерапии по одной из самых эффективных схем, этот факт поддерживает дальнейшие исследования по применению индукционной терапии у данной группы пациентов.

Уже опубликованы данные, поддерживающие перспективы лучевой терапии в индукционном лечении пациентов с раком поджелудочной железы. Исследование PREOPANC посвящено оптимальной тактике лечения пациентов с резектабельными и погранично резектабельными карциномами поджелудочной

железы. В исследование включено 248 пациентов, которые были рандомизированы в группу хирургического лечения с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином и группу индукционной химиотерапии гемцитабином с последующей химиолучевой терапией и операцией на последнем этапе. Предоперационная терапия привела к увеличению частоты R0-резекций в 2 раза (с 31% в группе операции на первом этапе до 63% в группе предоперационной терапии,  $p < 0,01$ ). Безрецидивная выживаемость была статистически значимо больше в группе предоперационной терапии. Также имелась тенденция к увеличению продолжительности жизни[97].

Эти данные подтверждаются данными другого исследования II фазы, выполненного в Южной Корее. Авторы выполнили рандомизацию пациентов с погранично резектабельным процессом 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/м<sup>2</sup> еженедельно с последующей операцией и 4 курсами адъювантной химиотерапии гемцитабином, или группу, где лечение начиналось с операции с последующей адъювантной химиолучевой терапией и химиотерапией. Исследование включило 50 пациентов. Проведение предоперационной терапии несколько уменьшило общее число резекций, однако существенно и статистически значимо увеличило частоту выполнения R0-резекций с 33% до 82%. Это привело к увеличению медианы продолжительности жизни с 12 до 21 месяца[57].

Окончательно на вопрос о месте индукционной лучевой терапии сможет ответить рандомизированное исследование с прямым сравнением группы, получающей индукционную лучевую терапию после химиотерапевтического этапа, и группы контроля, получающей только индукционную химиотерапию. Таким образом, стандартом лечения погранично резектабельного и нерезектабельного рака поджелудочной железы является индукционная химиотерапия с последующей оценкой резектабельности. Роль лечебной терапии в индукционном этапе лечения остается в плоскости клинических исследований.

### **5.3. Перспективы прогнозирования отдаленного метастазирования при неметастатическом раке поджелудочной железы**

подавляющее большинство пациентов с раком поджелудочной железы имеют прогрессирование опухолевого процесса после радикальной операции[127]. Наиболее часто прогрессирование связано с появлением отдаленных метастазов в печени, легких, а также по брюшине. Тем не менее имеется когорта пациентов, у которых развивается изолированный локорегионарный рецидив. По данным крупного исследования ESPAC-1 изолированный локорегионарный рецидив отмечен у 35% пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу рака поджелудочной железы[76; 77].

Современные рекомендации по лечению рака поджелудочной железы указывают на необходимость проведения только химиотерапии в адъювантном лечении вне зависимости от распространенности опухоли и радикальности операции. Адъювантная лучевая терапия не рекомендуется [32]. Наличие биомаркеров, способных предсказать риск появления отдаленных метастазов и, соответственно, локорегионарное течение опухолевого процесса, позволило бы выделить когорту пациентов, которые могут потенциально выигрывать от применения адъювантной или индукционной лучевой терапии в зависимости от распространенности первичной опухоли.

Опубликованные данные указывают на то, что процесс эпителиально-мезенхимального перехода в клетках рака поджелудочной железы может происходить преимущественно из-за дисрегуляции сигнального пути TGF $\beta$ . Эта дисрегуляция часто вызвана потерей функции белка SMAD4 (DPC4)[30]. Полногеномное секвенирование 100 образцов протоковой аденокарциномы поджелудочной железы показало, что одной из наиболее распространенных мутаций является мутация в гене SMAD4, которая присутствует в 31% случаев[171]. Эпигенетические изменения могут играть важную роль в дефиците SMAD4, поскольку отсутствие экспрессии SMAD4 при иммуногистохимическом анализе встречается чаще, чем мутации SMAD4, обнаруживаемые секвенированием генов[46].

Существующие данные свидетельствуют о возможном значении экспрессии SMAD4 в предсказании характера прогрессирования рака поджелудочной железы[23; 55]. Однако эти данные были получены от пациентов с местнораспространенным процессом и от тех, кто умер от рака поджелудочной железы. Эти данные требуют независимой валидации с одной стороны и не могут быть экстраполированы на пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы с другой. Пациенты, перенесшие резекцию поджелудочной железы по поводу рака, представляют собой другую популяцию, и их опухоли могут иметь другие геномные изменения. Следовательно, необходимы исследования этого биомаркера при резектабельном раке.

Winter J.M. и соавторы[174] проанализировали корреляцию между экспрессией SMAD4 в опухоли и характером рецидива у 127 пациентов с раком поджелудочной железы после хирургического лечения. Потеря экспрессии SMAD4 была обнаружена в 32% случаев. Авторы не продемонстрировали различий в характере рецидива независимо от экспрессии SMAD4. Они также продемонстрировали, что экспрессия SMAD4 не является прогностическим фактором[174].

Наши данные согласуются с этими результатами. В настоящем исследовании экспрессия SMAD4 не коррелировала с характером прогрессирования рака поджелудочной железы после операции. Приблизительно одинаковая частота отдаленных метастазов была обнаружена в случаях положительной или отрицательной экспрессией SMAD4. У пациентов, перенесших операцию по поводу резектабельного рака поджелудочной железы, целесообразно оценивать не только факт выявления отдаленных метастазов, но и время до их появления. Однако наши данные свидетельствуют, что характер экспрессии SMAD4 не влияет ни на длительность периода времени от операции до появления отдаленных метастазов, ни на продолжительность жизни пациентов.

Экспрессия SMAD4 в нашем исследовании была положительной в 15% срезах карцином поджелудочной железы, но даже в этих случаях интенсивность окрашивания была слабой. Частота положительной экспрессии SMAD4 в нашем

исследовании оказалась значительно ниже, чем в исследовании Winter J.M. et al. (в этом исследовании 73% образцов имели положительную экспрессию), но они все же согласуются с другими опубликованными данными[144]. Частота иммуногистохимической экспрессии SMAD4 в клетках рака поджелудочной железы значительно различается в разных исследованиях - от 15% до 76%[167].

Важным выводом нашего исследования является высокая гетерогенность окрашивания SMAD4 в различных областях первичной опухоли и метастатически измененных регионарных лимфатических узлов. Только треть пациентов с положительной экспрессией SMAD4 в центральных областях опухоли были SMAD4-позитивными в других областях этой опухоли, особенно в областях инвазии или в регионарных лимфатических узлах. Это означает, что положительная экспрессия SMAD4, выявленная при оценке биопсии ядра опухоли, не позволяет судить об экспрессии этого белка в других областях опухоли. Этот факт ограничивает клиническое использование статуса SMAD4, например, при местнораспространенном раке поджелудочной железы, где экспрессия SMAD4 в образце биоптата опухоли изучается в качестве потенциального предиктивного биомаркера.

Таким образом, следует отметить, что ретроспективный характер этого исследования, а также ИГХ анализ на парафиновых блоках вместо свежих или замороженных образцов опухоли являются явными ограничениями этого исследования. Однако полученные данные должны быть приняты во внимание для будущих испытаний, направленных на оценку предиктивной или прогностической роли статуса экспрессии SMAD4.

Диссеминированные опухолевые клетки являются не только предикторами плохого прогноза, но также отдаленного метастазирования при различных солидных опухолях[7; 109]. Исследования по детекции диссеминированных в кровотоке опухолевых клеток при раке поджелудочной железы также проводились, однако ни одно из исследований не ответило на вопрос о вероятности и сроках отдаленного метастазирования при выявлении этих клеток у пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы.

Мы набрали когорту пациентов с погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы, не имевших отдаленных метастазов на момент начала лечения, которым перед началом лечения выполнялась однократная пункция костного мозга из гребня подвздошной кости. Лечение данной когорты пациентов было унифицированным: все пациенты получали индукционную химиотерапию по схеме FOLFIRINOX с последующей оценкой резектабельности и проведением хирургического лечения или стереотаксической лучевой терапии. Благодаря проспективному набору пациентов, они были тщательно прослежены с оценкой динамики заболевания по КТ или МРТ.

В итоге проведенный анализ продемонстрировал, что только в одном случае у пациента не выявлено ни одной диссеминированной опухолевой клетки в костном мозге. Во всех остальных случаях выявлено от 1 до 118 клеток, положительных по экспрессии Cam5.2 и отрицательных по экспрессии CD45. Исследование оказалось не успешным, поскольку прогностическая значимость отрицательного результата теста оказалась равной 0: у единственного пациента без ДОК в костном мозге отдаленные метастазы появились значительно раньше заявленного порогового значения в 15 месяцев. Это явилось основанием для прекращения набора в исследование согласно двустадийному дизайну исследования после набора 17 пациентов.

Мы провели анализ в попытке выявить определенное пороговое значение ДОК, позволяющее разделить всю когорту пациентов на две подгруппы с длительным периодом времени до появления отдаленных метастазов. Однако ни абсолютное число ДОК, ни их процент по отношению к общей клеточности пунктата костного мозга не позволил выявить данное пороговое значение.

Анализируя причины неудачи данного исследования, следует принять, что данное исследование не учитывало динамику ДОК в процессе лечения. Эффективность или неэффективность проведенного лечения могло оказать свой вклад в анализируемые переменные, такие как риск появления отдаленных метастазов и время до их появления. Возможно, изменение методологии

исследования позволит выявить связь между ДОК и риском появления отдаленных метастазов. Но пока можно с большой вероятностью заключить только то, что даже при отсутствии макрометастазов по данным современных инструментальных методов исследования, почти все пациенты имеют микрометастазы. Это указывает на необходимость использования наиболее эффективных методов контроля системного распространения болезни, отодвигая методы локального контроля на второе место.

Оценка роли клинических факторов как возможных предикторов раннего метастазирования выделила только один фактор по итогам многофакторного регрессионного анализа Кокса, который статистически значимо независимо от других факторов коррелирует с временем до появления отдаленных метастазов – это степень злокачественности опухоли (G). При высокой степени злокачественности (G3) медиана времени до появления отдаленных метастазов составила 8,7 месяца, при низкой и умеренной степени злокачественности – 17,0 месяца ( $p < 0,010$ ). К сожалению, степень злокачественности известна далеко не всегда на момент установки диагноза, поскольку у значительной доли пациентов имеется только цитологическая верификация диагноза.

Другие факторы риска, связанные с распространенностью местного процесса, размером первичной опухоли, наличием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также исходным уровнем СА19-9 не имели независимого влияния на сроки появления отдаленных метастазов при раке поджелудочной железы.

В рекомендациях ASCO 2016 года указывается на уровень СА19-9 как маркер метастатического процесса при отсутствии механической желтухи. Авторы рекомендаций ссылаются на серию наблюдений, где значительное повышение СА19-9 перед операцией является признаком плохого прогноза и раннего метастазирования после операции. Пороговый уровень не определен и находится в между 100 и 400 Ед/мл[59]. Однако эти цифры получены при анализе исходно резектабельных карцином и не могут быть экстраполированы на местнораспространенные карциномы. Дополнительные исследования необходимы, чтобы валидировать прогностическую роль С 19-9 при

местнораспространенном раке поджелудочной железы. В нашем анализе уровень СА19-9 более 200 Ед/мл лишь в однофакторном анализе влиял на время до появления отдаленных метастазов. В многофакторном регрессионном анализе его предикторное значение не подтвердилось.

#### **5.4. Современные подходы к химиотерапии I линии при метастатическом раке поджелудочной железы**

Со второй половины 1990-х годов стандартом лечения пациентов с раком поджелудочной железы является монотерапия гемцитабином[15]. При этом медиана продолжительности жизни при терапии гемцитабином составила всего 5,7 месяца[15]. Последующие исследования показали, что гемцитабин в монорежиме обладает низкой непосредственной эффективностью с частотой объективных эффектов всего 7 %[22].

С тех пор в течение многих лет предпринимались многочисленные попытки улучшить результаты лечения пациентов за счет внедрения новых лекарственных препаратов. Практически все попытки оказались неудачными: и цитотоксические препараты (фторпиримидины, цисплатин, иринотекан, оксалиплатин, пеметрексед и др.), и препараты таргетного действия (антиангиогенные препараты, ингибиторы EGFR, MEK, mTOR, CTLA4, IGF1R и др.) самостоятельно или в сочетании с гемцитабином не превосходили последний с точки зрения продолжительности жизни или качества жизни. Однако режимы FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина и nab-паклитаксела продемонстрировали многообещающие результаты [22; 145].

Мы провели сравнительный анализ различных режимов химиотерапии и выявили, что два режима - FOLFIRINOX и гемцитабин + nab-паклитаксел - обладают максимальной клинической эффективностью среди всех изученных режимов. Эффективность FOLFIRINOX и гемцитабина с nab-паклитакселом была схожей по частоте объективных эффектов и времени без прогрессирования. Полученные статистически незначимые различия в общей выживаемости в пользу комбинации FOLFIRINOX объясняются разницей в интервале времени между регистрацией прогрессирования на исследуемой терапии и летальным исходом.

Меньшая длительность этого интервала в группе GnP вызвана неудовлетворительным общим состоянием пациентов на момент прогрессирования заболевания. В итоге только 19,3% пациентов получили химиотерапию II линии. При этом в группе FOLFIRINOX 54,8% пациентов получали химиотерапию II линии, преимущественно на основе гемцитабина.

Профиль токсичности двух режимов оказался разнонаправленным, что не позволяет сделать однозначного вывода в отношении преимущества одного из них в отношении переносимости. При использовании комбинации FOLFIRINOX чаще наблюдалась токсичность со стороны ЖКТ, в частности, тошнота, рвота и диарея. При применении гемцитабина и paв-паклитаксела мы отметили большую частоту развития анемии, нейротоксичности 3 степени, лихорадки, а также повышения трансаминаз печени. Важным результатом сравнительного анализа двух режимов явились большая частота использования ГКСФ при применении FOLFIRINOX и большая частота редукции доз препаратов в режиме FOLFIRINOX по сравнению с комбинацией гемцитабина и paв-паклитаксела.

Мы также провели ретроспективный анализ эффективности другой гемцитабин-содержащей химиотерапии. Этот анализ разделен с предыдущим сравнением, поскольку другие гемцитабин-содержащие режимы химиотерапии продемонстрировали меньшую эффективность при первичном сравнении. Мы разделили всех пациентов, получавших гемцитабин-содержащую химиотерапию первой линии, на четыре группы: группу контроля, представленную монокимиотерапией гемцитабином, группу комбинации гемцитабина с производными платины (цисплатин, оксалиплатин или карбоплатин), группу комбинации гемцитабина с фторпиримидинами (фторурацил или капецитабин), а также группу комбинации гемцитабина с различными таргетными препаратами.

Анализ показал, что наибольшее число объективных эффектов выявлено в группе комбинации гемцитабина с фторпиримидинами – 24%, тогда как в других группах частота объективных эффектов варьировала от 0% в группе с производными платины до 11,5% в группе комбинации с таргетными препаратами ( $p=0,04$ ). Частота объективных эффектов при применении монотерапии

гемцитабином составила 6,3%. Эти данные согласуются с данными крупных рандомизированных исследований[22; 114; 145].

Максимальная медиана времени без прогрессирования зафиксирована в группе с фторпиримидинами - 6,0 месяца. Различия оказались статистически значимыми при сравнении с группой контроля, представленной монотерапией гемцитабином (HR=0,56, 95% ДИ 0,36-0,85,  $p<0,01$ ). Комбинации гемцитабина с производными платины или таргетными препаратами не показали статистически значимого преимущества перед монотерапией гемцитабином.

Существенным ограничением явился ретроспективный характер данного анализа, несмотря на то, что сравниваемые группы практически не имели статистически значимых различий в исходных клинико-инструментальных данных, за исключением статистически значимого дисбаланса по проценту снижения массы тела ( $p=0,04$ ). Также отмечена некоторая тенденция к статистической значимости дисбаланса по доле пациентов со сниженным альбумином ( $p=0,09$ ) и частотой тромбоэмболических осложнений ( $p=0,07$ ). Для коррекции результатов анализа с учетом возможного влияния на время без прогрессирования дисбаланса по важным прогностическим факторам проведены регрессионные анализы, которые показали, что единственным негативным независимым фактором прогноза является повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выше 5. Многофакторный анализ также показал, что поправка на другие факторы риска нивелирует выявленную при первичном анализе пользу от добавления к гемцитабину фторпиримидинов. Эта группа пациентов перестала иметь преимущество во времени без прогрессирования по сравнению с монотерапией гемцитабином.

В группе комбинации гемцитабина с производными платины при небольшом периоде времени без прогрессирования (медиана 1,7 месяца) продолжительность жизни оказалась одной из самых больших (медиана 9,5 месяца). В отличие от нее, в других группах прослеживалась прямая зависимость продолжительности жизни от времени без прогрессирования. В этих группах время от прогрессирования на химиотерапии первой линии до смерти составило

2,1-3,9 месяцев. Основная причина диспропорционально высокой медианы продолжительности жизни состоит в неполной зрелости результатов по общей выживаемости в данной группе: 5 (38,5%) случаев были цензурируемыми на момент анализа данных, тогда как в других группах процент цензурируемых наблюдений не превышал 13,3%.

Также определенное значение в продолжительности жизни имеет фактор дальнейшего лечения после прогрессирования заболевания на первой линии терапии. Несмотря на то, что различий в доле пациентов, получавших химиотерапию второй линии, между группами нет, все же в группе монокимиотерапии гемцитабином во второй линии пациенты чаще получали также монокимиотерапию (67,5%), тогда как в других группах доля монокимиотерапии была статистически значимо меньше (28,6%-53,8%,  $p=0,03$ ).

Сравнительный анализ токсичности четырех режимов химиотерапии показал, что все четыре режима обладают удовлетворительной переносимостью с умеренной долей нежелательных явлений 3-4 степени выраженности. Ретроспективный характер исследования дает основание предполагать недорепортирование нежелательных явлений в документации. Вероятно, отчасти по этой причине наибольшая токсичность выявлена в группе пациентов, получавших комбинации гемцитабина с таргетной терапией. Эти пациенты получали лечение в основном в рамках международных исследований, поэтому оценка нежелательных явлений проводилась у них более тщательно.

Реальное отображение переносимости химиотерапии состоит в том, насколько часто врачам приходилось снижать дозы препаратов во время лечения. Частота редукции доз препаратов в процессе терапии несколько различалась: в группе монотерапии и группе с таргетными препаратами чаще приходилось редуцировать дозы, чем в группах комбинации с платиновой или с фторпиримидинами ( $p=0,04$ ).

Анализ данных литературы дает противоречивые данные в отношении эффективности комбинации гемцитабина и капецитабина в первой линии терапии метастатического рака поджелудочной железы. По данным исследования III фазы

данная комбинация увеличила частоту объективных эффектов и время без прогрессирования при ее сравнении с монотерапией гемцитабином, что, однако, не сказалось на продолжительности жизни пациентов[52]. Однако ретроспективный поданализ показал, что у пациентов со статусом Карновского 90% и более имеется некоторый выигрыш в продолжительности жизни от комбинации с капецитабином в сравнении с монотерапией гемцитабином (медианы составили 10,1 и 7,4 месяца для комбинации с капецитабином и монотерапии соответственно)[52]. Кроме того, проведенный метаанализ 10 исследований показал преимущество комбинации гемцитабина с капецитабином в отношении продолжительности жизни, времени без прогрессирования и частоте объективных эффектов[114].

Применение комбинации гемцитабина и эрлотиниба привело к статистически значимому увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы по сравнению с гемцитабином. Однако прибавка составила в среднем всего лишь 11 дней[73]. Формально регуляторные органы разных стран, в том числе России, одобрили комбинацию гемцитабина и эрлотиниба в качестве первой линии терапии метастатического рака поджелудочной железы. В реальной практике скромное преимущество при высокой стоимости эрлотиниба, а также значительное увеличение токсичности лечения привели к тому что данная комбинация не нашла широкого применения [43]. Более того, неэффективность данной комбинации при местнораспространенном раке поджелудочной железы по данным рандомизированного исследования LAP07 подчеркивает нецелесообразность ее использования[47].

Рассуждая о неуспехе таргетной терапии при раке поджелудочной железы в целом, следует обратить внимание на данную опухоль с точки зрения молекулярной биологии. В среднем в клетках карциномы поджелудочной железы выявляется 63 генетических альтерации на один случай; эти альтерации затрагивают 12 основных сигнальных путей[156]. Сложный и гетерогенный характер генетических альтераций при раке поджелудочной железы может

ограничивать эффективность таргетной терапии. Блокирование одного сигнального пути при использовании современной таргетной терапии не способно заблокировать пролиферацию клеток.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ указывает на нецелесообразность использования комбинации гемцитабина с другими противоопухолевыми препаратами ввиду отсутствия пользы в отношении отдаленных результатов лечения. Следует учитывать, что данный сравнительный анализ не включал пациентов, получавших комбинацию гемцитабина с пab-паклитакселом, а также пациентов с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК. Результаты лечения данных групп пациентов проанализированы в соответствующих разделах данной работы.

Полученные результаты указывают на необходимость использования комбинации FOLFIRINOX или гемцитабина с пab-паклитакселом в первой линии терапии метастатического рака поджелудочной железы. Для пациентов, которые не смогут перенести одну из этих комбинаций по причине осложнений опухолевого процесса или коморбидности, оптимально назначение монотерапии гемцитабином.

### **5.5. Эффективность химиотерапии II линии при раке поджелудочной железы**

Эффективность химиотерапии второй линии раке поджелудочной железы является низкой. Тем не менее единственное рандомизированное исследование, посвященное сравнению химиотерапии с симптоматическим лечением у пациентов, имевших прогрессирование опухоли на фоне гемцитабин-содержащей химиотерапии, показало, что назначение химиотерапии по схеме OFF (оксалиплатин с 5-фторурацилом и фолином кальция) увеличивает медиану продолжительность жизни на 2,6 месяца по сравнению с симптоматическим лечением (медианы составили 2,3 и 4,9 месяца в группе симптоматической терапии и химиотерапии соответственно)[80]. Кроме того, систематический анализ исследований, посвященных химиотерапии первой линии, продемонстрировал последовательное увеличение доли пациентов, получающих

химиотерапию второй линии[75], что положительно отразилось на продолжительности жизни пациентов.

В нашем анализе выполнено сравнение продолжительности жизни пациентов, которые имели прогрессирование на фоне адъювантной химиотерапии или в течение 6 месяцев после ее завершения или после химиотерапии первой линии, в зависимости от применения химиотерапии второй линии. Анализ показал, что проведение химиотерапии второй линии снижает относительный риск смерти на 65% (HR=0,35, 95% ДИ 0,28-0,44,  $p<0,01$ ) и увеличивает продолжительность жизни с 1,9 месяца до 7,0 месяца.

Недостатком данного анализа был риск систематической ошибки, связанной с тем, что химиотерапия второй линии, как правило, назначалась пациентам в более удовлетворительном состоянии, имевшим удовлетворительные клинические и лабораторные показатели. Для нивелирования данной ошибки выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса, включивший помимо химиотерапии второй линии другие важные прогностические факторы, связанные с состоянием пациента, распространенностью заболевания, отклонениями лабораторных показателей и известные в рутинной клинической практике на момент планирования лечения. Статистически значимое преимущество от химиотерапии второй линии продемонстрировано после поправки на другие прогностические факторы. Отказ в проведении химиотерапии второй линии повышает относительный риск смерти в 2,84 раза (HR=2,84, 95% ДИ 1,47-5,49,  $p<0,01$ ).

Вторым вопросом, который остается малоизученным, является целесообразность применения комбинированных режимов химиотерапии, в случае, если пациент способен перенести данное более интенсивное лечение. Опубликованные данные являются противоречивыми. Рандомизированное исследование CONCO-003, выполненное в Германии, сравнило эффективность комбинации OFF (оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил) с эффективностью лечения только фторпиримидинами и лейковорином. При включении в исследование 168 пациентов получены статистически значимые различия как в

отношении времени без прогрессирования, так и в отношении продолжительности жизни в пользу комбинации OFF. Переносимость комбинации OFF оказалась удовлетворительной, однако в 38% случаев наблюдалась нейротоксичность 1-2 степени выраженности[79].

Канадское рандомизированное исследование PANCREOX поставило целью валидировать комбинацию оксалиплатина с 5-фторпиримидинами во второй линии химиотерапии рака поджелудочной железы после прогрессирования на гемцитабин-содержащей химиотерапии[37]. Авторы сравнили модифицированный режим FOLFOX (оксалиплатин в сочетании с инфузиями фолината кальция и 5-фторурацила) с инфузиями фолината кальция и 5-фторурацила без добавления оксалиплатина. Суммарно 108 пациентов рандомизированы в данное исследование. При отсутствии разницы во времени без прогрессирования получены различия в продолжительности жизни, указывающие на преимущество терапии только 5-фторурацилом без оксалиплатина. Вероятной причиной данного феномена явилась неприемлемая токсичность комбинации FOLFOX в данном исследовании: частота нежелательных явлений 3-4 степени тяжести составила 63% против 11% в группе 5-фторурацила.

В нашем анализе ретроспективно оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения при применении комбинированной химиотерапии и монокимиотерапии. В группе комбинированной химиотерапии использовались комбинации FOLFIRINOX или гемцитабин в сочетании с nab-паклитакселом (33,3%), комбинации гемцитабина с другими препаратами (27,2%), а также другие комбинированные режимы химиотерапии (39,5%). При использовании монокимиотерапии в 50,5% случаев использовался гемцитабин и в 49,5% случаев использовались другие препараты.

Мы выявили статистически значимое преимущество комбинированных режимов химиотерапии в отношении продолжительности жизни: медиана продолжительности жизни в группе комбинированной терапии и монотерапии составила 8,3 и 4,7 месяца соответственно (снижение относительного риска

смерти на 40%,  $p < 0,01$ ). Отмечена тенденция к статистической значимости различий в непосредственной эффективности: частота объективных эффектов составила 6,6% и 0% в группе комбинированной терапии и монотерапии соответственно ( $p = 0,06$ ).

Другие факторы риска не нивелировали преимущество в продолжительности жизни, которое достигается в результате проведения комбинированной химиотерапии второй линии. С поправкой на другие прогностические факторы можно заключить, что проведение монокимиотерапии во второй линии вместо комбинированной химиотерапии повышает относительный риск смерти в 2 раза:  $HR = 2,00$ , 95% ДИ 1,19-3,36,  $p = 0,01$ . Таким образом, полученные в настоящем анализе данные указывают на важность проведения пациентам химиотерапии второй линии. При этом в случае низкого риска предполагаемой токсичности комбинированный режим химиотерапии является приоритетным в выборе режима.

Эти данные согласуются с клиническими рекомендациями[6], а также с данными последнего рандомизированного исследования NAPOLI-1, которое сравнило эффективность трех режимов химиотерапии: монотерапию ММ-398 (липосомальный иринотекан), режим 5-фторурацила в сочетании с фолинатом кальция и комбинацию ММ-398 с фолинатом кальция и 5-фторурацилом[102]. В исследование включены 417 пациентов метастатическим раком поджелудочной железы, которые ранее получали гемцитабин-содержащую химиотерапию. Исследование продемонстрировало схожую эффективность монотерапии липосомальным иринотеканом и 5-фторурацилом: медианы продолжительности жизни составили 4,9 и 4,2 месяца, соответственно ( $p = 0,94$ ). При этом комбинация липосомального иринотекана с фолинатом кальция и 5-фторурацилом оказалась существенно более эффективной, чем монотерапия: медиана продолжительности жизни составила 6,1 месяца, различия с группой терапии фолинатом кальция и 5-фторурацилом статистически значимы ( $p = 0,01$ ).

Недостатком исследования NAPOLI-1 является отсутствие каких-либо данных, указывающих на преимущество липосомальной формы иринотекана над

обычным иринотеканом. Например, исследование II фазы GISCAD, посвященное оценке эффективности обычного иринотекана в режиме FOLFIRI во второй линии химиотерапии рака поджелудочной железы продемонстрировало сопоставимую с исследованием NAPOLI-1 эффективность: медиана времени без прогрессирования составила 3,2 месяца, а медиана продолжительности жизни – 5 месяцев[105].

Данные литературы практически не содержат прямых рандомизированных исследований, сравнивших два или более комбинированных режима химиотерапии второй линии между собой. На сегодняшний день опубликовано только одно рандомизированное исследование II фазы, посвященное прямому сравнению комбинированных режимов химиотерапии второй линии. Это исследование сравнило два режима химиотерапии: модифицированный FOLFIRI.3 с модифицированным FOLFOX[176]. В данном корейском исследовании приняли участие 61 пациент метастатическим раком поджелудочной железы. Эффективность и безопасность обоих режимов химиотерапии оказалась приблизительно одинаковой. Систематический обзор, сравнивший две наиболее популярные для второй линии комбинации, основанные на иринотекане или оксалиплатине, показал отсутствие различий между иринотекан- и оксалиплатин-содержащими режимами химиотерапии как в отношении частоты эффектов, так и в отношении отдаленных результатов лечения[129].

Кроме вышеперечисленных комбинированных режимов химиотерапии в клиническую практику вошли также комбинации FOLFIRINOX и гемцитабина с пав-паклитакселом, которые могут применяться последовательно в зависимости от того, какой режим использовался в первой линии[169]. Таким образом, оптимальная комбинация для второй линии терапии рака поджелудочной железы на данный момент не определена.

В нашем анализе выполнено сравнение непосредственных и отдаленных результатов лечения в зависимости от выбранного комбинированного режима химиотерапии. Мы объединили режимы FOLFIRINOX и гемцитабин с пав-

паклитакселом во второй линии в одну группу, учитывая отсутствие различий между ними в эффективности при анализе опубликованных и собственных данных в первой линии терапии. Двумя другими группами были группа комбинаций гемцитабина с другими цитостатиками и группа других комбинированных режимов химиотерапии.

В результате были получены статистически значимые различия с наихудшими результатами лечения в группе с другими комбинациями, отличными от FOLFIRINOX и гемцитабин-содержащих комбинаций. Недостатком данного анализа явилась несбалансированность между группами по основным клиническим, лабораторным и анамнестическим данным, которые определяют не только прогноз, но также могли быть основанием для выбора того или иного режима химиотерапии второй линии.

Поэтому для устранения данной систематической ошибки проведен многофакторный регрессионный анализ с продолжительностью жизни в качестве конечной точки. После поправки на данные по ранее проведенной химиотерапии, показанию к ее назначению, ее эффективности, а также данных по распространенности опухоли и состоянию пациента, различия в продолжительности жизни между группами перестали быть статистически значимыми. Полученная в первичном анализе наименьшая продолжительность жизни в третьей группе пациентов (группа других комбинированных режимов) при поправке на другие факторы прогноза не имела статистически значимых различий при сравнении как с группой, получавшей FOLFIRINOX или гемцитабин с пab-паклитакселом (HR=1,68, 95% ДИ 0,38-7,39, p=0,50), так и с группой, получавшей гемцитабин с другими препаратами (HR=1,01, 95% ДИ 0,47-2,19, p=0,98).

Отсутствие данных, указывающих, что какой-либо режим комбинированной химиотерапии имеет преимущества в эффективности, указывает, что выбор режима должен быть основан на ранее проведенном лечении. Опубликованные ретроспективные анализы указывают на равную эффективность последовательного применения режимов химиотерапии FOLFIRINOX и

гемцитабин+пab-паклитаксел вне зависимости от того, с какого режима начато лечение[60]. С другой стороны повышенный риск неудовлетворительной токсичности при использовании режима FOLFIRINOX и гемцитабин+пab-паклитаксел во второй линии могут быть основанием для использования менее токсичных комбинированных режимов химиотерапии[75].

Клинические рекомендации указывают на целесообразность смены режима химиотерапии во второй линии в пользу ранее не использованных препаратов. Например, при использовании гемцитабин-содержащей химиотерапии в первой линии лечения рекомендуется проведение второй линии режимами, не включающими гемцитабин[6]. Однако в исследовании PRODIGE-35 изучена возможность использования алгоритма OPTIMOX для метастатического рака поджелудочной железы по аналогии с лечением колоректального рака. В данном рандомизированном исследовании в экспериментальной группе после 8 курсов химиотерапии по схеме FOLFIRINOX пациенты переводились на поддерживающую химиотерапию инфузиями фторурацила. В последующем при прогрессировании пациентам возобновлялась комбинация FOLFIRINOX. При сравнении с непрерывным применением FOLFIRINOX данный подход оказался равноэффективным. Однако частота нейротоксичности 3-4 степени в данной группе составила 19% и оказалась выше, чем в группе непрерывного применения FOLFIRINOX[27].

Многофакторные регрессионные анализы выявили, что наряду с химиотерапией второй линии независимое прогностическое значение имеют и некоторые другие факторы, в первую очередь общее состояние пациента, измеренное по шкале ECOG, наличие злокачественного асцита и лабораторные показатели (например, гипербилирубинемия). Они влияют на прогноз независимо от проведения химиотерапии второй линии.

Таким образом, алгоритм выбора режима химиотерапии второй линии должен быть основан на факторах, связанных с общим состоянием пациента и его лабораторных показателях, а также на особенностях ранее проведенного лечения.

## 5.6. Клиническое значение дефицита системы гомологичной рекомбинации при раке поджелудочной железы

Дефицит гомологичной рекомбинации (ДГР) имеет большое клиническое значение для различных типов опухолей, поскольку он связан с повышенной эффективностью ингибиторов PARP, производных платины, алкилирующих агентов, митомицина С и некоторых других противоопухолевых препаратов. Например, он повышает эффективность платиносодержащей химиотерапии при раке молочной железы и яичников с ДГР[92; 107].

Нельзя забывать, что выявление мутаций *BRCA* у пациентов имеет дополнительное клиническое значение, поскольку означает целесообразность последующего генетического консультирования и тестирования здоровых родственников. На настоящий момент времени скрининг людей высокого риска в отношении раннего выявления предрака и рака поджелудочной железы впервые показал снижение смертности[111].

Около 5-9% пациентов с раком поджелудочной железы имеют дефицит гомологичной рекомбинации[108; 120; 124]. Рандомизированные исследования продемонстрировали отсутствие пользы от добавлении производных платины к гемцитабину в отношении продолжительности жизни у не отобранных пациентов с раком поджелудочной железы[21; 83]. Поэтому платиновые дублеты обычно не рекомендуются в клинической практике[142]. FOLFIRINOX является единственным рутинно используемым режимом в терапии рака поджелудочной железы, который содержит оксалиплатин в качестве одного из компонентов[22]. Однако, учитывая устойчивость рака поджелудочной железы к подавляющему большинству цитостатиков, отсутствие таргетных препаратов и любых предиктивных биомаркеров в клинической практике, идея оценки статуса гомологичной рекомбинации, как возможного прогностического и предиктивного биомаркера, является перспективной.

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, посвященных изучению влияния статуса гомологичной рекомбинации на прогноз пациентов и эффективность платиновой терапии при раке поджелудочной железы. Только

одно исследование при местнораспространенном и метастатическом процессе привело к отношению рисков для смерти и 95% ДИ для этого отношения [132]. Это исследование продемонстрировало, что у пациентов с ДГР прогноз был более благоприятным. Продолжительность жизни была выше при использовании терапии на основе платины (HR 0,25;  $P < 0,01$ ). Невозможность выполнить метаанализ исследований о предикторной и прогностической роли мутаций в генах гомологичной рекомбинации заставила выполнить систематический обзор, основанный на анализе медиан продолжительности жизни.

Наш систематический обзор показал, что средневзвешенная медиана продолжительности жизни у пациентов с ДГР немного больше, чем у пациентов без мутаций в генах гомологичной рекомбинации (19,8 против 15,6 месяца соответственно). Кроме того, увеличение продолжительности жизни достигается за счет включения в режимы химиотерапии производных платины. Увеличение средневзвешенной медианы продолжительности жизни у пациентов с ДГР, получавших лечение на основе платины, составило 23,8 против 17,1 месяца у пациентов без мутаций. Без воздействия платины средневзвешенная медиана продолжительности жизни у пациентов с ДГР была меньше, чем у пациентов без мутаций (8,3 и 12,0 месяца соответственно).

Для резектабельных карцином метаанализ, основанный на исследованиях с известным отношением рисков смерти, не позволяет нам однозначно сделать вывод, что терапия на основе платины увеличивает выживаемость. Разница в продолжительности жизни между пациентами с ДГР и без него не была статистически значимой (HR = 0,60,  $p = 0,27$ ). В то же время, проведенный систематический анализ показал, что у пациентов с ДГР, получавших терапию платиной, средневзвешенная медиана продолжительности была больше, чем у тех пациентов, которые не получали платину (46,3 против 24,2 месяца соответственно). Пациенты без ДГР на фоне терапии и использованием платины имели худшую выживаемость по сравнению с такими же пациентами, которые производные платины не получали (средневзвешенные медианы продолжительности жизни составили 36,3 и 42,9 месяца соответственно).

Анализ литературы в отношении прогноза пациентов с ДГР дает противоречивые результаты. Например, исследование, проведенное Blair et al., показало статистически достоверно худший прогноз для пациентов с ДГР по сравнению с диким типом[110]. Напротив, исследование Yurgelun с соавторами[146] показало статистически достоверно более благоприятный прогноз у пациентов с ДГР по сравнению с пациентами без ДГР. Другие исследования не выявили различий в выживаемости между группами с мутациями и без мутаций[70; 113; 118]. Несмотря на попытки исследователей адекватно сопоставить исследуемые группы, ретроспективный характер их исследований также привел к диспропорции между сравниваемыми группами пациентов по основным клиническим и лабораторным параметрам.

Мы выявили только одно исследование, посвященное оценке прогноза при местно распространенном и метастатическом раке поджелудочной железы с указанием отношения рисков. Это исследование показало, что у пациентов с ДГР прогноз был более благоприятным, чем без него (HR 0,35)[132]. Наш систематический анализ также показал, что у пациентов с распространенным процессом и ДГР наблюдалась более высокая средневзвешенная медиана продолжительности жизни, чем без ДГР (19,8 против 15,6 месяца соответственно). При резектабельном раке поджелудочной железы метаанализ показал, что прогноз пациентов был примерно одинаковым независимо от мутационного статуса (HR = 1,03, 95% ДИ 0,46-2,33). В то же время, наш систематический обзор показал, что средневзвешенная медиана продолжительности жизни среди пациентов с ДГР составила 34,6 месяца против 27,0 месяца у пациентов без ДГР. Мы предполагаем, что этот эффект может быть связан с диспропорцией в использовании производных платины. Это может быть косвенно подтверждено тем фактом, что аналогичные данные были получены при раке яичников у пациентов с мутациями *BRCA*[107]. В крупном исследовании при раке яичников более благоприятный прогноз у пациентов с мутациями *BRCA* может быть объяснен лучшей эффективностью химиотерапии платиной. Однако при длительности наблюдения более 5 лет кривые выживаемости пересекались, и

прогноз у пациентов с мутациями *BRCA* становится хуже, чем у пациентов без мутаций[107].

Таким образом, результаты нашего метаанализа и систематического обзора поддерживают идею использования платины у пациентов с ДГР. Наш анализ показал, что прогноз пациентов с ДГР на фоне терапии производными платины был значительно лучше как при локальном, так и при распространенном раке поджелудочной железы. Пациенты с ДГР, которые не получали платину, имели худший прогноз как при ранних, так и при поздних стадиях опухолевого процесса.

Основными ограничениями нашего анализа являются небольшое количество пациентов и ретроспективный характер включенных исследований. ДГР является редким состоянием при раке поджелудочной железы, что приводит к небольшому количеству включенных в исследования пациентов. Ретроспективные исследования означают риск диспропорции по таким ключевым прогностическим факторам, как возраст, стадия, уровень СА 19-9, лимфоцитарно-нейтрофильное соотношение и другие. Кроме того, не во всех исследованиях сообщалось о типе анализируемых мутаций в генах гомологичной рекомбинации. Герминальные или соматические (особенно моноаллельные) мутации в генах гомологичной рекомбинации могут иметь различное клиническое значение[175]. Опубликованные данные также не позволяют сравнить эффективность терапии на основе платины у пациентов с мутациями *BRCA* и другими мутациями в генах гомологичной рекомбинации. Наконец, в доступных исследованиях не сообщается, какой режим платины (триплеты, дуплеты) использовался, и, в частности, невозможно оценить эффективность дуплетов на основе цисплатина или оксалиплатина.

Мы провели собственное исследование. Для оценки частоты встречаемости, прогностической и предикторной роли ДГР при раке поджелудочной железы мы выполнили секвенирование 20 генов, белки которых участвуют в гомологичной рекомбинации ДНК (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCM*, *FANCF*, *FANCI*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *BRIP1*, *RINT1*, *BARD1*, *RBBP8*, *MRE11*, *NBN*, *RAD50*,

*RAD51C, RAD51D, RAD52*). Проведя секвенирование суммарно у 581 пациентов на наличие герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации, мы выявили мутации в генах *BRCA1, BRCA2, PALB2* в 32 случаях, включая 9 случаев с мутациями *BRCA1*, 18 случаев с мутациями *BRCA2* и 5 – *PALB2*. Еще в 31 случае мы выявили мутации других генов гомологичной рекомбинации ДНК.

При разделении пациентов на группу с мутациями *BRCA* или *PALB2* и группу пациентов с мутациями в других генах гомологичной рекомбинации мы выявили, что клиническое течение опухолевого процесса у них неодинаковое. В частности, опухоли с мутациями *BRCA* или *PALB2* оказались высокочувствительными к платиносодержащей химиотерапии (медиана времени без прогрессирования при местнораспространенном и метастатическом процессе составила 11,4 месяца). При этом медиана времени без прогрессирования при неплатиновой терапии в данной группе составила 8,3 месяца).

Отношение рисков прогрессирования для терапии платиной и неплатиновыми агентами  $HR=0,24$  свидетельствует, что при распространенном раке поджелудочной железы наличие мутации в данных генах является важным предиктором эффективности химиотерапии. Несмотря на то, что мутации в генах *BRCA* и *PALB2* выявлены лишь в 5,5% случаев, полученное снижение относительного риска прогрессирования на 76% указывает на необходимость тестирования всех пациентов на наличие данных мутаций с целью выбора наилучшего режима химиотерапии.

При сравнительном анализе группы с мутациями *BRCA/PALB2* и группы с диким типом данных генов было выявлено, что отсутствие производных платины в режимах химиотерапии распространенного рака поджелудочной железы ассоциировано с менее благоприятным прогнозом в группе с мутациями как в отношении времени без прогрессирования, так и в отношении общей выживаемости. Различия в выживаемости не достигли статистической значимости, но учитывая, что при использовании платины относительный риск прогрессирования и смерти прямо противоположен данным рискам при неиспользовании платины, мы можем сделать вывод, что мутации *BRCA* и *PALB2*

являются не только предиктивным, но и негативным прогностическим признаком. Частое использование режимов на основе оксалиплатина привело к тому, что негативное прогностическое значение мутаций в этих генах, не было доказано в многофакторном регрессионном анализе.

Полученные нами данные подтверждают имеющиеся данные литературы относительно предиктивной и прогностической значимости данных мутаций при раке поджелудочной железы, которые были упомянуты при обсуждении результатов систематического обзора.

Мы не выявили клинического значения мутаций других генов при раке поджелудочной железы. Редкость мутаций других генов не позволила рассмотреть значение каждого из них, поэтому все они были выделены в отдельную группу. В этой группе не отмечено более высокой эффективности платиносодержащей химиотерапии, и даже выявлена обратная тенденция. В группе с мутациями других генов также не выявлено их прогностическое значение при сравнении с пациентами с диким типом генов гомологичной рекомбинации.

Работ, отдельно анализирующих предикторное значение мутаций, отличных от мутаций *BRCA*, при раке поджелудочной железы не опубликовано. Но первые данные имеются при раке молочной железы. В 2019 году на конгрессе ASCO доложены данные по эффективности PARP-ингибитора талазопариба при раке молочной железы и разных мутациях в генах гомологичной рекомбинации. Талазопариб, хотя и является PARP-ингибитором, по механизму действия и спектру токсичности схож с цитотоксическими препаратами группы алкилирующих агентов [29; 162]. В этом исследовании польза талазопариба прослеживалась только при наличии мутаций в генах *BRCA* и *PALB2*. При наличии мутаций в других генах гомологичной рекомбинации препарат продемонстрировал отсутствие клинически значимой эффективности [44].

Все эти данные заставляют поставить вопрос, насколько велико значение данных мутаций в канцерогенезе злокачественных опухолей и рака поджелудочной железы в частности. До получения данных, что эти мутации

могут иметь клиническое значение, их выявление в клинической практике выглядит нецелесообразным. Однако по крайней мере для *ATM* в будущем имеются перспективы его рутинного определения, поскольку в клинических исследованиях тестируется его ингибитор[103]. В нашем исследовании мутации *ATM* были самыми частыми после мутаций *BRCA2* и выявлены у 11 пациентов (1,9%).

Недостатком нашего исследования была оценка мутаций преимущественно в нормальной ткани. Важным биологическим событием является потеря второго аллеля мутированного гена в опухолевой клетке. В рамках исследования целесообразна проверка всех случаев с герминальными мутациями на потерю гетерозиготности в опухоли. Чувствительность опухоли к производным платины при раке поджелудочной железы остается не такой высокой, как при раке яичников[107]. В нашем исследовании все пациенты с мутациями *BRCA/PALB2* имели объективный эффект или стабилизацию, но не прогрессирование как наилучший эффект лечения на фоне терапии платиной, если она назначалась в первой линии. Однако в исследовании POLO 17% пациентов с герминальными мутациями *BRCA* имели прогрессирование во время платиносодержащей химиотерапии[39].

В недавно опубликованном исследовании, выполненном в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, показано, что в опухолевых клетках 33% выявленных мутаций *BRCA* являются моноаллельными. Причем значительная часть герминальных мутаций *BRCA* сочеталась с сохранением аллеля дикого типа в опухолевых клетках[175]. Этот факт может быть причиной слабого или отсутствующего эффекта платины при наличии мутации.

Другим неотвеченным вопросом является предпочтительное производное платины для лечения *BRCA*-ассоциированного рака. Мы хотели сравнить эффективность цисплатин и оксалиплатин-содержащей химиотерапии при наличии мутации *BRCA*, поскольку до сих пор в клинической практике никто подобных данных не опубликовал ни при одной солидной опухоли. К сожалению, всего трое пациентов с мутациями *BRCA* получали цисплатин-содержащую

химиотерапию, и только один из них получал ее в первой линии. У этого единственного пациента длительность ответа превысила 2 года. У другой пациентки цисплатин использовался в III линии после прогрессирования на фоне химиотерапии II линии по схеме FOLFIRINOX. У данной пациентки с мутацией *BRCA2* применение комбинации цисплатина с гемцитабином позволило добиться частичной регрессии.

Данные о том, что оксалиплатин может быть не идеальным препаратом при мутации *BRCA* подтверждаются клиническим наблюдением наших коллег из Санкт-Петербурга. Они описали клинический случай пациента с *BRCA*-ассоциированным раком поджелудочной железы, который успешно ответил на химиотерапию митомицином С после отсутствия эффекта на фоне терапии FOLFIRINOX[3].

Вопрос тестирования всех пациентов с раком поджелудочной железы на мутации в генах *BRCA* и *PALB2* упирается в финансирование, поскольку секвенирования остается достаточно дорогим методом. Мы попытались использовать имеющиеся на рынке тест-системы, позволяющие методом ПЦР выявить мутации в нескольких наиболее часто мутированных нуклеотидах генов гомологичной рекомбинации. Проведя анализ у 99 пациентов с раком поджелудочной железы, мы выявили 4 мутации в гене *BRCA1*. Во всех случаях была выявлена мутация 5382insC. Тот тест не выявил ни одной мутации в гене *BRCA2* и ни одной мутации в гене *PALB2*.

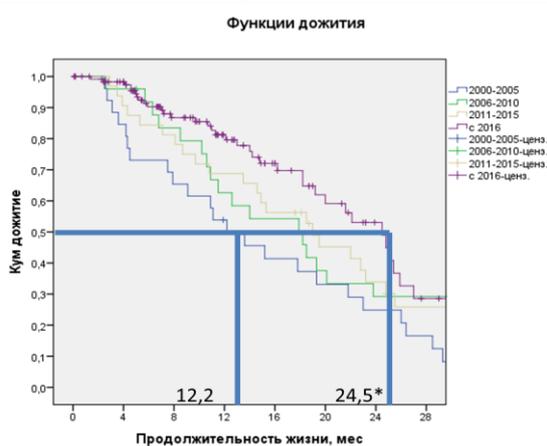
Таким образом, герминальные мутации *BRCA* и *PALB2* встречаются в общей сложности в 5,5% случаев рака поджелудочной железы. Сложная структура мутаций, преобладание мутаций, не включенных в используемые в России панели ПЦР-диагностики, в том числе преобладание мутаций в гене *BRCA2*, указывает на необходимость адаптации существующих тест-систем на основе ПЦР для быстрого и недорого выявления наиболее часто встречающихся мутаций под нужды пациентов, страдающих раком поджелудочной железы и, возможно другими опухолями, например, раком простаты. Пока таких тест-систем не

создано, пациентам необходимо выполнение секвенирования генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* с целью персонализации терапии.

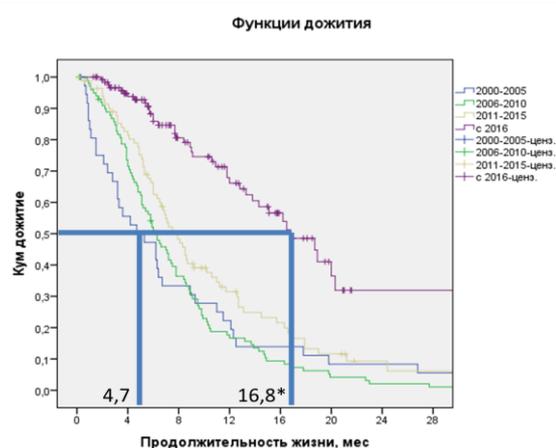
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается значительная эволюция лечения рака поджелудочной железы, которая существенно изменила отдаленные результаты лечения данного заболевания (рисунок 45).

Продолжительность жизни при местнораспространенном РПЖ в разные периоды времени



Продолжительность жизни при метастатическом РПЖ в разные периоды времени

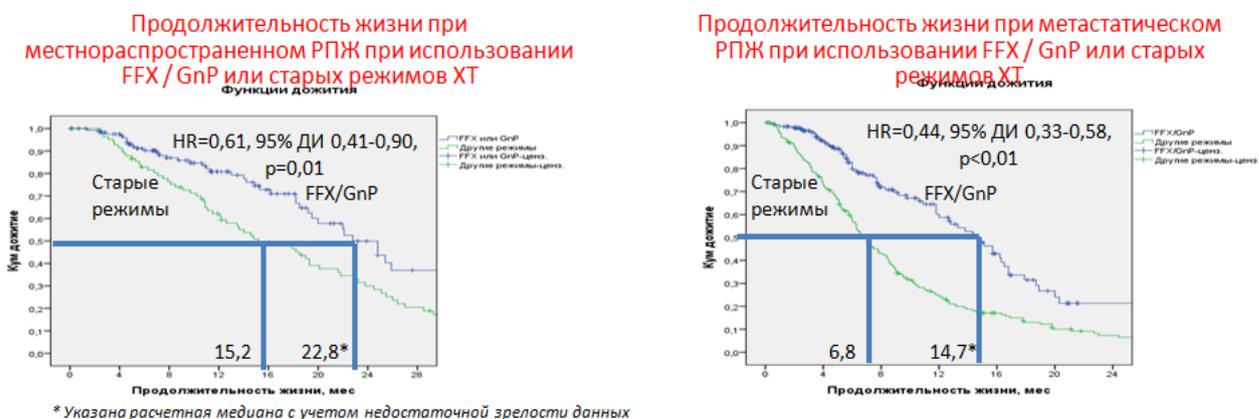


**Рисунок 45** – Изменение продолжительности жизни пациентов в разные периоды времени (2000-2005 гг, 2006-2010 гг, 2011-2015 гг, с 2016 по 2019 гг) по данным базы данных онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2

Развитие лекарственного лечения, первые шаги в сторону индивидуализации лечения привели к смене парадигмы лечения данного заболевания. В частности, несколько лет назад у пациентов без отдаленных метастазов единственным методом лечения, позволяющим надеяться на ремиссию, была хирургия. Предпринимались попытки достичь R0-резекции за счет обширных операций, сопровождающихся резекциями и протезированиями артерий и вен. Такая тактика сопровождалась значительной послеоперационной летальностью. Кроме того, отсутствие эффективных методов контроля системного распространения заболевания приводила в ряде случаев к появлению метастазов в короткие сроки после операции, что нивелировало пользу от сложных и травматичных хирургических вмешательств.

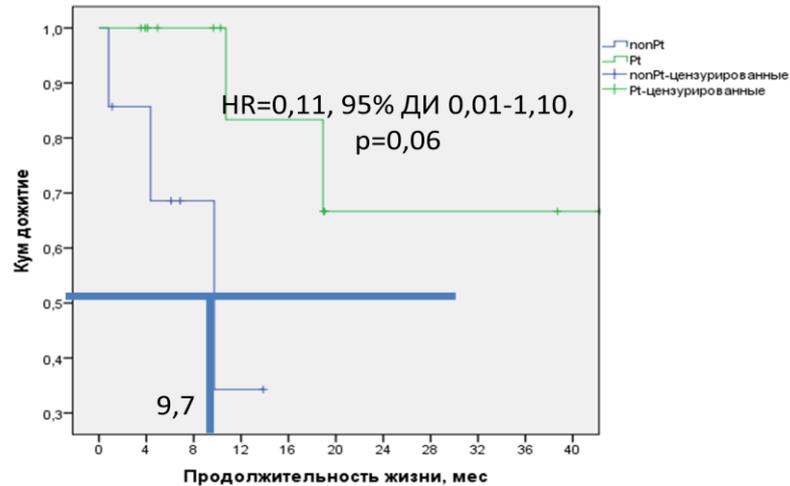
В настоящее время концепция лечения данной группы пациентов сместилась в сторону широкого применения предоперационной терапии даже при исходно резектабельных карциномах поджелудочной железы. Современные режимы химиотерапии способны увеличить шанс на радикальную операцию, а также обеспечить контроль макрометастазов (рисунок 46).

Терапия метастатического рака поджелудочной железы также улучшилась. Современные режимы химиотерапии, FOLFIRINOX и гемцитабин+наб-паклитаксел, позволили увеличить медиану продолжительности жизни, которая по представленным данным превысила 1 год (рисунок 46).



**Рисунок 46** – Изменение продолжительности жизни пациентов с раком поджелудочной железы при использовании современных и «старых» режимов химиотерапии по данным базы данных онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2

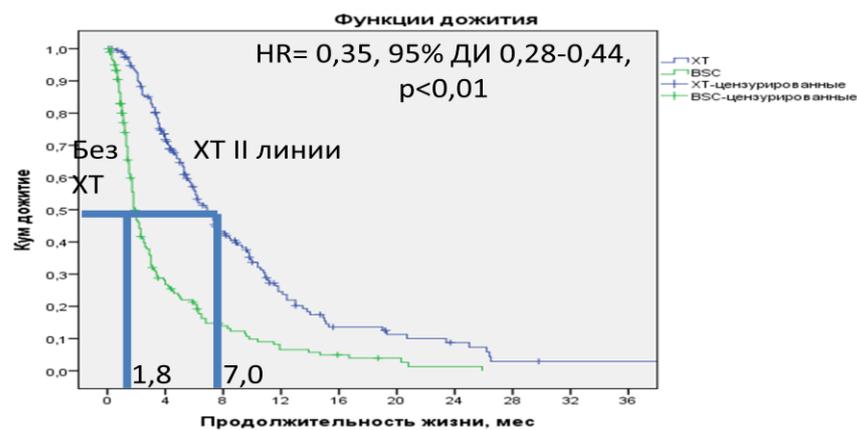
Определение мутаций в генах *BRCA* и *PALB2* позволило шире внедрить в клиническую практику недорогие производные платины, обладающие повышенной эффективностью при мутациях в данных генах (рисунок 47).



**Рисунок 47** – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями *BRCA/PALB2* при использовании производных платины и при использовании бесплатиновых режимов

Проведение химиотерапии II линии позволяет добиться дополнительного клинически значимого выигрыша в продолжительности жизни у отобранных пациентов, имеющих прогрессирование на фоне химиотерапии I линии (рисунок 48).

**Продолжительность жизни при использовании химиотерапии II линии и без нее**



**Рисунок 48** – Продолжительность жизни у пациентов, получивших химиотерапию II линии по сравнению с назначением только симптоматической терапии

В представленной работе были подробно отражены критерии выбора каждого компонента лечения и результаты применения данного лечения.

## ВЫВОДЫ

1) Режимы индукционной химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин+пab-паклитаксел продемонстрировали равную клиническую эффективность:

– медианы времени без прогрессирования составили 10,0 и 10,9 месяца соответственно (HR=0,87, 95% ДИ 0,41-1,85, p=0,70),

– однолетняя общая выживаемость составила 94,4% и 80,3% соответственно (HR=0,62, 95% ДИ 0,19-2,04, p=0,43),

– частота объективных эффектов составила 28,2% и 46,7% соответственно (p=0,16), частота хирургических вмешательств после химиотерапии составила 26,7% и 33,3% соответственно (p=0,82).

2) Проведение индукционной лучевой терапии после окончания химиотерапии FOLFIRINOX не увеличивало ни время без прогрессирования (HR=0,68, 95% ДИ 0,33-1,39, p=0,29), ни продолжительность жизни (HR=0,84, 95% ДИ 0,31-2,28, p=0,84) при нерезектабельном раке поджелудочной железы.

3) Среди изученных клинических, инструментальных и лабораторных предикторов отдаленного метастазирования только высокая степень злокачественности опухоли имела независимое влияние на сроки до появления отдаленных метастазов (HR=4,57, 95% ДИ 1,54-14,58, p<0,01); иммуногистохимическая экспрессия SMAD4 оказалась крайне гетерогенной в карциномах поджелудочной железы и не продемонстрировала статистически значимой корреляции с риском и сроками появления отдаленных метастазов при резецированном раке поджелудочной железы; диссеминированные опухолевые обнаружены в костном мозге в 94% случаев, не имевших макрометастазов; их выявление не коррелировало с риском и сроками отдаленного метастазирования.

4) В первой линии терапии метастатического рака поджелудочной железы FOLFIRINOX и гемцитабин+пab-паклитаксел продемонстрировали равную клиническую эффективность:

– частота объективных эффектов составила 25,0 и 25,3% соответственно,

– медианы времени без прогрессирования составили 6,4 и 5,9 месяца соответственно (HR=1,19, 95% ДИ 0,84-1,69, p=0,33),

– медианы продолжительности жизни составили 15,7 и 13,3 месяца соответственно (HR=1,60, 95% ДИ 0,97-2,64, p=0,07).

5) Токсичность комбинаций FOLFIRINOX и гемцитабин+наб-паклитаксел была сопоставимой, однако режим FOLFIRINOX отличался большей частотой редукции доз препаратов и большей частотой использования ГКСФ для профилактики нейтропении.

6) Комбинации на основе гемцитабина, кроме комбинации с наб-паклитакселом, не имели преимуществ перед монотерапией гемцитабином в отношении отдаленных результатов лечения в первой линии терапии.

7) Отказ в проведении химиотерапии второй линии повысил относительный риск смерти в 2,84 раза с учетом поправки на другие прогностические факторы (HR=2,84, 95% ДИ 1,47-5,49, p<0,01); комбинированные режимы химиотерапии второй линии эффективнее монохимиотерапии с точки зрения продолжительности жизни: медиана продолжительности жизни в группе комбинированной терапии и монотерапии составила 8,3 и 4,7 месяца соответственно (снижение относительного риска смерти на 40%, p<0,01); наряду с химиотерапией второй линии независимое прогностическое значение имеют и некоторые другие факторы, в первую очередь общее состояние пациента, наличие злокачественного асцита, а также лабораторные показатели.

8) Частота мутаций в генах *BRCA* или *PALB2* при секвенировании биоматериала составила 5,5%, в других генах гомологичной рекомбинации – 3,1%; определение мутаций с помощью существующих тестов на наиболее частые мутации при раке поджелудочной железы не эффективно.

9) Мутации *BRCA/PALB2* являются предикторами повышенной эффективности платиносодержащей химиотерапии при местнораспространенном и метастатическом раке поджелудочной железы

10) Мутации в других генах гомологичной рекомбинации, отличных от *BRCA* и *PALB2*, не являются ни прогностическим признаком, ни предиктором повышенной эффективности производных платины.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ – 5-фторурацил

*ATM* - ataxia telangiectasia mutated, ген, кодирующий серин/треонин-киназу ATM

*BARB1*- *BRCA1* associated RING domain 1, ген, кодирующий белок, взаимодействующий с RING доменом *BRCA1*

BMI – body mass index – индекс массы тела

*BRCA1* - breast cancer 1, ген, кодирующий белок *BRCA1*, участвующий в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности

*BRCA2* - breast cancer 2, ген, кодирующий белок *BRCA2*, участвующий в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности

*BRIP1* - *BRCA1* interacting protein C-terminal helicase, ген, который кодирует хеликазу, взаимодействующую с *BRCA1*

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group scale, шкала оценки общего состояния пациента по версии Восточной онкологической группы

*FANCC* - Fanconi anemia, complementation group C, ген, кодирующий белок анемии Фанкони, комплементационной группы C

*FANCF* - Fanconi anemia, complementation group F, ген, кодирующий белок анемии Фанкони, комплементационной группы F

*FANCG* - Fanconi anemia, complementation group G, ген, кодирующий белок анемии Фанкони, комплементационной группы G;

*FANCI* - Fanconi anemia, complementation group I, ген, кодирующий белок анемии Фанкони, комплементационной группы I

*FANCL* - Fanconi anemia, complementation group L, ген, кодирующий белок анемии Фанкони, комплементационной группы L

*FANCM* - Fanconi anemia, complementation group M, ген, кодирующий белок анемии Фанкони, комплементационной группы M

FDR- fixed dose rate (режим введения гемцитабина с фиксированной скоростью)

FFX – режим FOLFIRINOX

GnP – гемцитабин + nab-паклитаксел

*MRE11* - meiotic recombination 11 homolog, ген, кодирующий нуклеазу, участвующую в репарации двунитевых разрывов

MSI-H - Microsatellite instability (high), высокий уровень микросателлитной нестабильности

*NBN* – nibrin, ген, кодирующий нибрин

NGS - next generation sequencing, высокопроизводительное секвенирование

*PALB2* - partner and localizer of *BRCA2*, кодирует белок, входящий в состав комплекса репарации двунитевых разрывов

PARP - Poly (ADP-ribose) polymerase, Поли(АДФ-рибоза)-полимераза

PCR - Polymerase chain reaction, полимеразная цепная реакция

*RAD50* - DNA repair-recombination protein, ген, кодирующий белок RAD50, участвующий в репарации двунитевых разрывов

*RAD51C* - RAS associated with diabetes protein 51 paralog C, ген, кодирующий малый G-белок

*RAD51D* - RAS associated with diabetes protein 51 paralog D, ген, кодирующий малый G-белок

*RAD52* - recombinase RAD52 homolog, ген, кодирующий белок репарации ДНК

*RBBP8* - retinoblastoma binding protein 8, ген, кодирующий эндонуклеазу, взаимодействующую с С-терминальным доменом *BRCA1*

*RINT1* - RAD50 interactor 1, кодирует RAD50-взаимодействующий белок 1

БДС - большой дуоденальный сосочек

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВГН – верхняя граница нормы

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Гр- грей

ДГР –дефицит гомологичной рекомбинации

ДИ – доверительный интервал

ДОК – диссеминированные опухолевые клетки

ИГХ - иммуногистохимия

ЛТ – лучевая терапия

МР-РПЖ – местнораспространенный рак поджелудочной железы

Н.Д. – нет данных

Н.З. – не значимо

НГН – нижняя граница нормы

ОР – отношение рисков

ПЖ – продолжительность жизни

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

РПрЖ – рак предстательной железы

РЯ – рак яичников

СОД – суммарная очаговая доза

ХТ - химиотерапия

ЧОО – частота объективных эффектов

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Каприн, А.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Андрей Дмитриевич Каприн. – МНИОИ им. П.А. Герцена МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2018. – 250 с.
2. Гомболевский, В.А. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1) / В.А. Гомболевский, А.Ш. Лайпан, А.Н. Шапиев, А.В. Владзимирский, Р.П. Морозов // Серия «лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 8. – М., 2018. – 15 с
3. Кашинцев, А.А. Значение молекулярно-генетических методов в диагностике и лечении рака поджелудочной железы : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А.А. Кашинцев. – Санкт-Петербург, 2013. – 129 с.
4. Наседкина, Т.В. Определение герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 с использованием биочипов у больных раком молочной железы / Т.В. Наседкина, О.Е. Громыко, М.А. Емельянова. // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – № 2. – С. 243-250.
5. Покатаев, И.А. Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы / И. Покатаев // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8. – № 3s1. – С. 76-81.
6. Покатаев, И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И. Покатаев, А. Трякин // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8. – № 3s2. – С. 401-413.
7. Тупицын, Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и яичников / Н. Тупицын. – 2013. – № 1. – С. 12-18.
8. Abou-Alfa, G.K. A Phase II Study of Intravenous Exatecan Administered Daily for 5 Days, Every 3 Weeks to Patients With Biliary Tract Cancers / G.K. Abou-Alfa, E.K. Rowinsky, Y.Z. Patt, и др. // American Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 28. – № 4. - С. 334-9

9. Adzhubei, I.A. A method and server for predicting damaging missense mutations. / I.A. Adzhubei, S. Schmidt, L. Peshkin, и др. // *Nature methods*. – 2010. – Vol. 7. – № 4. – P. 248-9.
10. Al-Batran, S.-E. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. / S.-E. Al-Batran, N. Homann, H. Schmalenberg, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 15\_suppl. – P. 4004-4004.
11. Aung, K.L. Overall survival of patients with pancreatic adenocarcinoma and BRCA1 or BRCA2 germline mutation. / K.L. Aung, S. Holter, A. Borgida, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Т. 34. – № 15\_suppl. – P. 4123-4123.
12. Bardelli, A. Molecular Mechanisms of Resistance to Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer / A. Bardelli, S. Siena // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 7. – P. 1254-1261.
13. Berlin, J.D. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297 / J.D. Berlin, P. Catalano, J.P. Thomas, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20. – № 15. – P. 3270-3275.
14. Bolger, A.M. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. / A.M. Bolger, M. Lohse, B. Usadel // *Bioinformatics (Oxford, England)*. – 2014. – Vol. 30. – № 15. – P. 2114-20.
15. Burris, H.A. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. / H.A. Burris, M.J. Moore, J. Andersen, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – Т. 15. – № 6. – P. 2403-2413.
16. Cascinu, S. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a

randomised, multicentre, phase II trial / S. Cascinu, R. Berardi, R. Labianca, и др. // *The Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9. – № 1. – P. 39-44.

17. Chan, E.M. Gemcitabine (G) + nab-paclitaxel (nab-P) versus G in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PDAC) after FOLFIRINOX: A single center, retrospective review. / E.M. Chan, T.S. Hong, J.W. Clark, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 4\_suppl. – P. 348-348.

18. Chauffert, B. 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 / B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain, и др. // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol. 19. – № 9. – P. 1592-1599.

19. Chun, S. Identification of deleterious mutations within three human genomes. / S. Chun, J.C. Fay // *Genome research*. – 2009. – Vol. 19. – № 9. – P. 1553-61.

20. Cibulskis, K. Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. / K. Cibulskis, M.S. Lawrence, S.L. Carter, и др. // *Nature biotechnology*. – 2013. – Vol. 31. – № 3. – P. 213-9.

21. Colucci, G. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Single-Agent Gemcitabine As First-Line Treatment of Patients With Advanced Pancreatic Cancer: The GIP-1 Study / G. Colucci, R. Labianca, F. Di Costanzo, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 10. – P. 1645-1651.

22. Conroy, T. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer / T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou, и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364. – № 19. – P. 1817-1825.

23. Crane, C.H. Phase II Trial of Cetuximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin Followed by Chemoradiation With Cetuximab for Locally Advanced (T4) Pancreatic Adenocarcinoma: Correlation of Smad4(Dpc4) Immunostaining With Pattern of

Disease Progression / C.H. Crane, G.R. Varadhachary, J.S. Yordy, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 22. – P. 3037-3043.

24. Cullinan, S. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma evaluations of the mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin / S. Cullinan, C.G. Moertel, H.S. Wieand, и др. // *Cancer*. – 1990. – T. 65. – № 10. – P. 2207-2212.

25. Cullinan, S.A. A Comparison of Three Chemotherapeutic Regimens in the Treatment of Advanced Pancreatic and Gastric Carcinoma: Fluorouracil vs Fluorouracil and Doxorubicin vs Fluorouracil, Doxorubicin, and Mitomycin / S.A. Cullinan, C.G. Moertel, T.R. Fleming, и др. // *JAMA*. – 1985. – Vol. 253. – № 14. – P. 2061-2067.

26. Cunningham, D. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer / D. Cunningham, I. Chau, D.D. Stocken, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 33. – P. 5513-5518.

27. Dahan, L. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). / L. Dahan, J.M. Phelip, K. Le Malicot, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 15\_suppl. – P. 4000-4000.

28. Daly, M. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian, version 2.2017: Featured updates to the NCCN guidelines / M. Daly, R. Pilarski, M. Berry, и др. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. – 2017. – Vol. 15. – P. 9-20.

29. De Bono, J.S. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. / J.S. De Bono, L.A. Mina, M. Gonzalez, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 15\_suppl. – P. 2580-2580.

30. Deckers, M. The Tumor Suppressor Smad4 Is Required for Transforming Growth Factor  $\beta$ -Induced Epithelial to Mesenchymal Transition and Bone Metastasis of Breast Cancer Cells / M. Deckers, M. van Dinther, J. Buijs, и др. // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66. – № 4. – P. 2202.

31. Desai, N. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. / N. Desai, V. Trieu, Z. Yao, и др. // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 12. – № 4. – P. 1317.

32. Ducreux, M. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† / M. Ducreux, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, A.Sa. Cuhna, и др. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № suppl\_5. – P. v56-v68.

33. Faluyi, O.O. Benefits of platinum-based chemotherapy (Pt-chemo) in pancreatic adenocarcinoma (PC) associated with BRCA mutations: A translational case series. / O.O. Faluyi, B. Tran, Z. Kanji, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 15\_suppl. – P. 4058-4058.

34. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of Locally Unresectable Carcinoma of the Pancreas: Comparison of Combined-Modality Therapy (Chemotherapy Plus Radiotherapy) to Chemotherapy Alone<sup>12</sup> / Gastrointestinal Tumor Study Group // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 1988. – Vol. 80. – № 10. – P. 751-755.

35. Ghaneh, P. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer / P. Ghaneh, R. Hanson, A. Titman, и др. // *Health Technol Assess*. – 2018. – Vol. . 22. – № 7. – P. 166.

36. Gharaibeh, M. Optimized economic evaluation for the United States (US) of nab-paclitaxel plus gemcitabine (NAB-P+GEM), FOLFIRINOX (FFX), and gemcitabine (GEM) as first-line treatment for metastatic pancreatic cancer (mPDA). / M. Gharaibeh, A. McBride, J.L. Bootman, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 15\_suppl. – P. 4113-4113.

37. Gill, S. 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 /

S. Gill, Y.-J. Ko, C. Cripps, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 32. – P. 3914-3920.

38. Giordano, G. Nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) first-line chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) who relapsed after adjuvant treatment (ADJ T): A “REAL LIFE” study. / G. Giordano, M. Milella, G. Lo Re, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 4\_suppl. – P. 396-396.

39. Golan, T. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer / T. Golan, P. Hammel, M. Reni, и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 4. – P. 317-327.

40. Goldstein, D. nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial / D. Goldstein, R.H. El-Maraghi, P. Hammel, и др. // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2015. – Vol. 107. – № dju413.

41. Goldstein, D.A. Cost description of chemotherapy regimens for the treatment of metastatic pancreas cancer / D.A. Goldstein, K. Krishna, C.R. Flowers, и др. // *Medical Oncology*. – 2016. – Vol. 33. – № 5. – P. 48.

42. Goodman, L.A. Measures of Association for Cross Classifications\* / L.A. Goodman, W.H. Kruskal // *Journal of the American Statistical Association*. – 1954. – T. 49. – № 268. – Vol. 732-764.

43. Grubbs, S.S. Is it cost-effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer? / S.S. Grubbs, P.A. Grusenmeyer, N.J. Petrelli, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 18\_suppl. – P. 6048-6048.

44. Gruber, J.J. Talazoparib beyond BRCA: A phase II trial of talazoparib monotherapy in BRCA1 and BRCA2 wild-type patients with advanced HER2-negative breast cancer or other solid tumors with a mutation in homologous recombination (HR) pathway genes. / J.J. Gruber, A. Afghahi, A. Hatton, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15\_suppl. – P. 3006-3006.

45. Hagen, P. van. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer / P. van Hagen, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 22. – P. 2074-2084.

46. Hahn, S.A. DPC4, A Candidate Tumor Suppressor Gene at Human Chromosome 18q21.1 / S.A. Hahn, M. Schutte, A.T.M. Shamsul Hoque, и др. // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – № 5247. – P. 350.

47. Hammel, P. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial / P. Hammel, F. Huguet, J.-L. van Laethem, и др. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – № 17. – P. 1844-1853.

48. Hammel, P. Nab-paclitaxel plus gemcitabine or plus simplified LV5FU2 as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: A GERCOR randomized phase II study (AFUGEM). / P. Hammel, J.B. Bachet, J. Desramé, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 15\_suppl. – P. 4120-4120.

49. Hammel, P. Phase II LAPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC). / P. Hammel, J. Lacy, F. Portales, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 4\_suppl. – P. 204-204.

50. Hartman, D.J. Assessing Treatment Effect in Pancreatic Cancer / D.J. Hartman, A.M. Krasinskas // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 136. – № 1. – P. 100-109.

51. Heinemann, V. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer / V. Heinemann, D. Quietzsch, F. Gieseler, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 24. – P. 3946-3952.

52. Herrmann, R. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative

Oncology Group / R. Herrmann, G. Bodoky, T. Ruhstaller, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 16. – P. 2212-2217.

53. Hingorani, S.R. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients With Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / S.R. Hingorani, L. Zheng, A.J. Bullock, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 36. – № 4. – P. 359-366.

54. Huguet, F. Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies / F. Huguet, T. André, P. Hammel, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 3. – P. 326-331.

55. Iacobuzio-Donahue, C.A. DPC4 Gene Status of the Primary Carcinoma Correlates With Patterns of Failure in Patients With Pancreatic Cancer / C.A. Iacobuzio-Donahue, B. Fu, S. Yachida, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 11. – P. 1806-1813.

56. Ivanova, A. Он-лайн калькулятор размера выборки методом двустадийного дизайна Симона [Электронный ресурс]. – URL: <http://cancer.unc.edu/biostatistics/program/ivanova/SimonsTwoStageDesign.aspx>.

57. Jang, J.-Y. 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 / J.-Y. Jang, Y. Han, H. Lee, и др. // *Annals of Surgery*. – 2018. – Vol. 268. – № 2. – P. 215-222

58. Khanna, K.K. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection / K.K. Khanna, S.P. Jackson // *Nature Genetics*. – 2001. – Vol. 27. – P. 247.

59. Khorana, A.A. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update / A.A. Khorana, P.B. Mangu, J. Berlin, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 20. – P. 2324-2328.

60. Kim, S.S. Comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: A nationwide chart review in the United States. / S.S. Kim, J. Signorovitch, H. Yang, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 4\_suppl. – P. 376-376.

61. Kindler, H.L. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study / H.L. Kindler, T. Ioka, D.J. Richel, и др. // *The Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 12. – № 3. – P. 256-262.

62. Klaassen, D.J. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. / D.J. Klaassen, J.M. MacIntyre, G.E. Catton, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1985. – Vol. 3. – № 3. – P. 373-378.

63. Kunzmann, V. Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial / V. Kunzmann, H. Algul, E. Goekkurt. – Vol. 30(suppl 5). – № 2019. – P. v253-v324.

64. Laurence, J.M. A Systematic Review and Meta-analysis of Survival and Surgical Outcomes Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer / J.M. Laurence, P.D. Tran, K. Morarji, и др. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2011. – Vol. 15. – № 11. – P. 2059.

65. Ledermann, J. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer / J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley, и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 15. – P. 1382-1392.

66. Lee, J. Impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase mutations, EGFR gene amplifications, and KRAS mutations on survival of pancreatic adenocarcinoma / J. Lee, K.-T. Jang, C.-S. Ki, и др. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – № 8. – P. 1561-1569.

67. Loehrer P.J. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology

Group Trial / P.J. Loehrer, Y. Feng, H. Cardenes, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Т. 29. – № 31. – P. 4105-4112.

68. Louvet C. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial / C. Louvet, R. Labianca, P. Hammel, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Т. 23. – № 15. – P. 3509-3516.

69. Mahaseth H. Modified FOLFIRINOX Regimen With Improved Safety and Maintained Efficacy in Pancreatic Adenocarcinoma / H. Mahaseth, E. Brucher, J. Kauh, и др. // *Pancreas*. – 2013. – Т. 42. – № 8.

70. McKay S. Abstract A02: Assessment of germline cancer predisposition genes in 392 unselected pancreatic cancer patients / S. McKay, J. Humphris, A. Johns, и др. // *Cancer Research*. – 2016. – Т. 76. – № 24 Supplement. – P. A02.

71. McKenna A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. / A. McKenna, M. Hanna, E. Banks, и др. // *Genome research*. – 2010. – Т. 20. – № 9. – P. 1297-303.

72. Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA StatementThe PRISMA Statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, и др. // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – Т. 151. – № 4. – P. 264-269.

73. Moore M.J. 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 / M.J. Moore, D. Goldstein, J. Hamm, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Т. 25. – № 15. – P. 1960-1966.

74. Motoi F. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) / F. Motoi, T. Kosuge, H. Ueno, и др. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Т. 49. – № 2. – P. 190-194.

75. Nagrial A.M. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials / A.M. Nagrial, V.T. Chin, K.M. Sjoquist, и др. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2015. – Т. 96. – № 3. – P. 483-497.

76. Neoptolemos, J.P. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer / J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess, и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – № 12. – P. 1200-1210.

77. Neoptolemos, J.P. Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periapillary Adenocarcinoma: The ESPAC-3 Periapillary Cancer Randomized Trial Adjuvant Therapy and Periapillary Adenocarcinoma / J.P. Neoptolemos, M.J. Moore, T.F. Cox, и др. // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – № 2. – P. 147-156.

78. Oettle, H. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer / H. Oettle, D. Richards, R.K. Ramanathan, и др. // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16. – № 10. – P. 1639-1645.

79. Oettle, H. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial / H. Oettle, H. Riess, J.M. Stieler, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 23. – P. 2423-2429.

80. Pelzer, U. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III-study from the German CONKO-study group / U. Pelzer, I. Schwaner, J. Stieler, и др. // *European Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 47. – № 11. – P. 1676-1681.

81. Philip, P.A. Phase III Study Comparing Gemcitabine Plus Cetuximab Versus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Southwest Oncology Group–Directed Intergroup Trial S0205 / P.A. Philip, J. Benedetti, C.L. Corless, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 22. – P. 3605-3610.

82. Pishvaian, M.J. Outcomes in pancreatic adenocarcinoma (PDA) patients (pts) with genetic alterations in DNA damage repair (DDR) pathways: Results from the

Know Your Tumor (KYT) program. / M.J. Pishvaian, E.M. Blais, J.R. Brody, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Т. 37. – № 4\_suppl. – P. 191-191.

83. Poplin, E. Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Gemcitabine (fixed-dose rate infusion) Compared With Gemcitabine (30-minute infusion) in Patients With Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group / E. Poplin, Y. Feng, J. Berlin, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 23. – P. 3778-3785.

84. Ramanathan, R.K. Phase IB/II Randomized Study of FOLFIRINOX Plus Pegylated Recombinant Human Hyaluronidase Versus FOLFIRINOX Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: SWOG S1313 / R.K. Ramanathan, S.L. McDonough, P.A. Philip, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 13. – P. 1062-1069.

85. Richards, D.A. Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study / D.A. Richards, K.A. Boehm, D.M. Waterhouse, и др. // *Annals of Oncology*. – 2006. – Vol. 17. – № 7. – P. 1096-1102.

86. Robinson, J.T. Integrative genomics viewer. / J.T. Robinson, H. Thorvaldsdóttir, W. Winckler, и др. // *Nature biotechnology*. – 2011. – Vol. 29. – № 1. – P. 24-6.

87. Rocha Lima, C.M. 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 / C.M. Rocha Lima, M.R. Green, R. Rotche, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 18. – P. 3776-3783.

88. Stommel, J.M. Coactivation of Receptor Tyrosine Kinases Affects the Response of Tumor Cells to Targeted Therapies / J.M. Stommel, A.C. Kimmelman, H. Ying, и др. // *Science*. – 2007. – Vol. 318. – № 5848. – P. 287.

89. Thiery, J.P. Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease / J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y.J. Huang, и др. // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – № 5. – P. 871-890.

90. Thiery, J.P. Complex networks orchestrate epithelial–mesenchymal transitions / J.P. Thiery, J.P. Sleeman // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 131-142.

91. Thorvaldsdottir, H. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration / H. Thorvaldsdottir, J.T. Robinson, J.P. Mesirov // *Briefings in Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 14. – № 2. – P. 178-192.

92. Tutt, A. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial / A. Tutt, H. Tovey, M.C.U. Cheang, и др. // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24. – № 5. – P. 628-637.

93. Tzeng, C.-W.D. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is highly conserved in pancreatic cancer / C.-W.D. Tzeng, A. Frolov, N. Frolova, и др. // *Surgery*. – 2007. – Vol. 141. – № 4. – P. 464-469.

94. Uhl, W. NEONAX trial: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a phase II study of the AIO pancreatic cancer group (AIO-PAK-0313)—Safety interim analysis. / W. Uhl, T.J. Ettrich, A.C. Reinacher-Schick, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15\_suppl. – P. 4128-4128.

95. Van Cutsem, E. Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer / E. Van Cutsem, W.L. Vervenne, J. Bennouna, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 13. – P. 2231-2237.

96. Van Cutsem, E. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Tipifarnib Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Advanced Pancreatic Cancer / E. Van Cutsem, H. van de Velde, P. Karasek, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 8. – P. 1430-1438.

97. Van Tienhoven, G. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A

randomized, controlled, multicenter phase III trial. / G. Van Tienhoven, E. Versteijne, M. Suker, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 18\_suppl. – P. LBA4002-LBA4002.

98. Varadhachary, G.R. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions, Management, and Role of Preoperative Therapy / G.R. Varadhachary, E.P. Tamm, J.L. Abbruzzese, и др. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – Vol. 13. – № 8. – P. 1035-1046.

99. Vaser, R. SIFT missense predictions for genomes. / R. Vaser, S. Adusumalli, S.N. Leng, и др. // *Nature protocols*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-9.

100. Verslype, C. Rash as a marker for the efficacy of gemcitabine plus erlotinib-based therapy in pancreatic cancer: Results from the AViTA Study / C. Verslype, W. Vervenne, J. Bennouna, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 15\_suppl. – P. 4532-4532.

101. Von Hoff, D.D. SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study / D.D. Von Hoff, R. Ramanathan, M. Borad, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 15\_suppl. – P. 4525-4525.

102. Wang-Gillam, A. 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 / A. Wang-Gillam, C.-P. Li, G. Bodoky, и др. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10018. – P. 545-557.

103. Weber, A.M. ATM and ATR as therapeutic targets in cancer / A.M. Weber, A.J. Ryan // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 149. – P. 124-138.

104. Yamada, S. Aggressive Surgery for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Evaluation of National Comprehensive Cancer Network Guidelines / S. Yamada, T. Fujii, H. Sugimoto, и др. // *Pancreas*. – 2013. – Vol. 42. – № 6.

105. Zaniboni A. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study / A. Zaniboni, E. Aitini, S. Barni, и др. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2012. – Vol. 69. – № 6. – P. 1641-1645.

106. Zhou, J. Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Metastatic Pancreatic Cancer Based on Prodigy and MPACT Trials / J. Zhou, R. Zhao, F. Wen, и др. // *Tumori Journal*. – 2016. – Vol. 102. – № 3. – P. 294-300.

107. Alsop, K. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group / K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 21. – P. 2654-2663.

108. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer / Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, N. Waddell, M. Pajic, и др. // *Nature*. – 2015. – Vol. 518. – № 7540. – P. 495-501.

109. Bidard, F.C. Disseminated and circulating tumor cells in gastrointestinal oncology / F.C. Bidard, F.R. Ferrand, F. Huguet, и др. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2012. – Vol. 82. – № 2. – P. 103-115.

110. Blair, A.B. BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / A.B. Blair, V.P. Groot, G. Gemenetzis, и др. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2018. – Vol. 226. – № 4. – P. 630-637.e1.

111. Canto, M.I. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance / M.I. Canto, J.A. Almario, R.D. Schulick, и др. // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155. – № 3. – P. 740-751.e2.

112. Chaffee, K.G. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history / K.G. Chaffee, A.L. Oberg, R.R. McWilliams, и др. // *Genetics in Medicine*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 119-127.

113. Cheng, H. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients: Clinical value of ctDNA in metastatic pancreatic cancer / H. Cheng, C. Liu, J. Jiang, и др. // *International Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 140. – № 10. – P. 2344-2350.

114. Chin, V. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer / V. Chin, A. Nagrial, K. Sjoquist, и др. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. - №3. - P. CD011044
115. Conroy, T. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer / T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, и др. // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 25. – P. 2395-2406.
116. Daly, M. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf).
117. Ferrone, C.R. *BRCA* Germline Mutations in Jewish Patients With Pancreatic Adenocarcinoma / C.R. Ferrone, D.A. Levine, L.H. Tang, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – № 3. – P. 433-438.
118. Golan, T. Overall survival and clinical characteristics of *BRCA* mutation carriers with stage I/II pancreatic cancer / T. Golan, T. Sella, E.M. O'Reilly, и др. // British Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 116. – № 6. – P. 697-702.
119. Golan, T. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in *BRCA* mutation carriers / T. Golan, Z.S. Kanji, R. Epelbaum, и др. // British Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 111. – № 6. – P. 1132-1138.
120. Holter, S. Germline *BRCA* Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma / S. Holter, A. Borgida, A. Dodd, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33. – № 28. – P. 3124-3129.
121. Hu, C. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer / C. Hu, S.N. Hart, E.C. Polley, и др. // JAMA. – 2018. – Vol. 319. – № 23. – P. 2401.
122. Lowery, M.A. An Emerging Entity: Pancreatic Adenocarcinoma Associated with a Known *BRCA* Mutation: Clinical Descriptors, Treatment Implications, and Future Directions / M.A. Lowery, D.P. Kelsen, Z.K. Stadler, и др. // The Oncologist. – 2011. – Vol. 16. – № 10. – P. 1397-1402.
123. Lowery, M.A. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms / M.A. Lowery, W. Wong, E.J. Jordan, и др. //

JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2018. – Vol. 110. – № 10. – P. 1067-1074.

124. Lowery, M.A. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms / M.A. Lowery, W. Wong, E.J. Jordan, и др. // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2018. – Vol. 110. – № 10. – P. 1067-1074.

125. Lucas, A.L. High Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations with Loss of Heterozygosity in a Series of Resected Pancreatic Adenocarcinoma and Other Neoplastic Lesions / A.L. Lucas, R. Shakya, M.D. Lipsyc, и др. // Clinical Cancer Research. – 2013. – Vol. 19. – № 13. – P. 3396-3403.

126. Moiseyenko, V.M. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation / V.M. Moiseyenko, V.A. Chubenko, F.V. Moiseyenko, и др. // Medical Oncology. – 2014. – Vol. 31. – № 10. – P. 199

127. Neoptolemos, J.P. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / J.P. Neoptolemos, D.H. Palmer, P. Ghaneh, и др. // The Lancet. – 2017. – Vol. 389. – № 10073. – P. 1011-1024.

128. O'Reilly, E.M. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline *BRCA* mutation carriers and wild-type *BRCA* pancreatic ductal adenocarcinoma: Pancreatic Cancer, PARP Inhibitor, Cisplatin / E.M. O'Reilly, J.W. Lee, M.A. Lowery, и др. // Cancer. – 2018. – Vol. 124. – № 7. – P. 1374-1382.

129. Petrelli, F. Second line with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for gemcitabine-pretreated pancreatic cancer: A systematic review / F. Petrelli, A. Inno, A. Ghidini, и др. // European Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 81. – P. 174-182.

130. Prokofyeva, D. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region / D. Prokofyeva, N. Bogdanova, M. Bermisheva, и др. // Clinical Genetics. – 2012. – Vol. 82. – № 1. – P. 100-101.

131. Raphael, B.J. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / B.J. Raphael, R.H. Hruban, A.J. Aguirre, и др. // *Cancer Cell*. – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 185-203.e13.

132. Reiss, K.A. Retrospective Survival Analysis of Patients With Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Germline *BRCA* or *PALB2* Mutations / K.A. Reiss, S. Yu, R. Judy, и др. // *JCO Precision Oncology*. – 2018. – № 2. – P. 1-9.

133. Reni, M. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial / M. Reni, G. Balzano, S. Zanon, и др. // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 3. – № 6. – P. 413-423.

134. Roberts, N.J. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer / N.J. Roberts, A.L. Norris, G.M. Petersen, и др. // *Cancer Discovery*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 166-175.

135. Roy, R. *BRCA1* and *BRCA2*: different roles in a common pathway of genome protection / R. Roy, J. Chun, S.N. Powell // *Nature Reviews Cancer*. – 2012. – Т. 12. – № 1. – P. 68-78.

136. Salo-Mullen, E.E. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer: Germline Mutations in Pancreatic Cancer / E.E. Salo-Mullen, E.M. O'Reilly, D.P. Kelsen, и др. // *Cancer*. – 2015. – Т. 121. – № 24. – P. 4382-4388.

137. Shindo K. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma / K. Shindo, J. Yu, M. Suenaga, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Т. 35. – № 30. – P. 3382-3390.

138. Simon, R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials / R. Simon // *Controlled Clinical Trials*. – 1989. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-10.

139. Sohal, D.P.S. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update / D.P.S. Sohal, E.B. Kennedy, A. Khorana, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 24. – P. 2545-2556.

140. Sonbol, M.B. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis: Second-Line Treatment in PDAC / M.B. Sonbol, B. Firwana, Z. Wang, и др. // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123. – № 23. – P. 4680-4686.

141. Tempero, M.A. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion / M.A. Tempero, C. Cha, J. Hardacre, и др. – 2018. – P. 155.
142. Tempero, M.A. NCCN Guidelines. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2019 / M.A. Tempero, C. Cha, J. Hardacre, и др. – 2018. – P. 155.
143. Toesca, D.A.S. Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer / D.A.S. Toesca, A.J. Koong, G.A. Poultides, и др. // International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. – 2018. – Vol. 100. – № 5. – P. 1155-1174.
144. Toga, T. The Dissociated Expression of Protein and Messenger RNA of DPC4 in Human Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas and their Implication for Patient Outcome / T. Toga, Y. Nio, K. Hashimoto, и др. // Anticancer Research. – 2004. – P. 6.
145. Von Hoff, D.D. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine / D.D. Von Hoff, T. Ervin, F.P. Arena, и др. // New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 369. – № 18. – P. 1691-1703.
146. Yurgelun, M.B. Germline cancer susceptibility gene variants, somatic second hits, and survival outcomes in patients with resected pancreatic cancer / M.B. Yurgelun, A.B. Chittenden, V. Morales-Oyarvide, и др. // Genetics in Medicine. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 213-223.
147. Assenat, E. Dual targeting of HER1/EGFR and HER2 with cetuximab and trastuzumab in patients with metastatic pancreatic cancer after gemcitabine failure: results of the «THERAPY» phase 1-2 trial / E. Assenat, D. Azria, C. Mollevi, и др. // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6. – № 14. – P. 12796-12808.
148. Aung, K.L. Genomics-Driven Precision Medicine for Advanced Pancreatic Cancer: Early Results from the COMPASS Trial / K.L. Aung, S.E. Fischer, R.E. Denroche, и др. // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2018. – Vol. 24. – № 6. – P. 1344-1354.
149. Bramhall, S.R. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer / S.R. Bramhall, J. Schulz, J. Nemunaitis, и др. // British journal of cancer. – 2002. – Vol. 87. – № 2. – P. 161-167.

150. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // *Nature*. – 2011. – Vol. 474. – № 7353. – P. 609-615.

151. Chen, W. Advances in cancer tissue microarray technology: Towards improved understanding and diagnostics / W. Chen, D.J. Foran // *Analytica chimica acta*. – 2006. – Vol. 564. – № 1. – P. 74-81.

152. Choi, J.-H. Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma / J.-H. Choi, M.-J. Ahn, H.-C. Rhim, и др. // *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. – 2005. – Vol. 37. – № 5. – P. 290-293.

153. Conroy, M. Hypoxia-Activated Alkylating Agents in BRCA1-Mutant Ovarian Serous Carcinoma / M. Conroy, M.J. Borad, A.H. Bryce // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9. – № 7. – P. e1517-e1517.

154. Harder, J. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer / J. Harder, G. Ihorst, V. Heinemann, и др. // *British journal of cancer*. – 2012. – Vol. 106. – № 6. – P. 1033-1038.

155. Hu, Z.I. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations / Z.I. Hu, J. Shia, Z.K. Stadler, и др. // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2018. – Vol. 24. – № 6. – P. 1326-1336.

156. Jones, S. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses / S. Jones, X. Zhang, D.W. Parsons, и др. // *Science (New York, N.Y.)*. – 2008. – Vol. 321. – № 5897. – P. 1801-1806.

157. Kim, R. PET/CT Fusion Scan Prevents Futile Laparotomy in Early Stage Pancreatic Cancer / R. Kim, G. Prithviraj, N. Kothari, и др. // *Clinical nuclear medicine*. – 2015. – Vol. 40. – № 11. – P. e501-e505.

158. Kindler, H.L. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) / H.L. Kindler, D. Niedzwiecki, D. Hollis, и др. // *Journal of clinical oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 12. – P. 1370-1376.

др. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol. 28. – № 22. – P. 3617-3622.

159. Kwak, E.L. Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations in esophageal and pancreatic adenocarcinomas / E.L. Kwak, J. Jankowski, S.P. Thayer, и др. // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* – 2006. – Vol. 12. – № 14 Pt 1. – P. 4283-4287.

160. Le, D.T. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade / D.T. Le, J.N. Durham, K.N. Smith, и др. // *Science (New York, N.Y.).* – 2017. – Vol. 357. – № 6349. – P. 409-413.

161. Marsh, R.D.W. Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions / R.D.W. Marsh, M.S. Talamonti, M.H. Katz, и др. // *Cancer medicine.* – 2015. – Vol. 4. – № 6. – P. 853-863.

162. Murai, J. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib / J. Murai, S.-Y.N. Huang, A. Renaud, и др. // *Molecular cancer therapeutics.* – 2014. – Vol. 13. – № 2. – P. 433-443.

163. Pusceddu, S. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Pusceddu, M. Ghidini, M. Torchio, и др. // *Cancers.* – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 484.

164. Rahma, O.E. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials / O.E. Rahma, A. Duffy, D.J. Liewehr, и др. // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* – 2013. – Vol. 24. – № 8. – P. 1972-1979.

165. Richards, S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale, и др. // *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* – 2015. – Vol.17. – № 5. – P. 405-424.

166. Rombouts, S.J. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced

Pancreatic Cancer / S.J. Rombouts, M.S. Walma, J.A. Vogel, и др. // *Annals of surgical oncology*. – 2016. – Vol. 23. – № 13. – P. 4352-4360.

167. Shugang, X. Prognostic Value of SMAD4 in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis / X. Shugang, Y. Hongfa, L. Jianpeng, и др. // *Translational oncology*. – 2016. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-7.

168. Suspitsin, E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients / E.N. Suspitsin, N.Y. Sherina, D.N. Ponomariova, и др. // *Hereditary cancer in clinical practice*. – 2009. – Vol. 7. – № 1. – P. 5-5.

169. Vogl, U.M. Nab-paclitaxel and gemcitabine or FOLFIRINOX as first-line treatment in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas: does sequence matter? / U.M. Vogl, H. Andalibi, A. Klaus, и др. // *BMC cancer*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 28-28.

170. Von Hoff, D.D. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial / D.D. Von Hoff, R.K. Ramanathan, M.J. Borad, и др. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 34. – P. 4548-4554.

171. Waddell, N. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer / N. Waddell, M. Pajic, A.-M. Patch, и др. // *Nature*. – 2015. – Vol. 518. – № 7540. – P. 495-501.

172. Wallace, A.J. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory / A.J. Wallace // *European journal of human genetics : EJHG*. – 2016. – Vol. 24 Suppl 1. – № Suppl 1. – P. S10-S18.

173. Wang, J.P. Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a randomized, open-label, prospective trial / J.P. Wang, C.-Y. Wu, Y.-C. Yeh, и др. // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6. – № 20. – P. 18162-18173.

174. Winter, J.M. Failure patterns in resected pancreas adenocarcinoma: lack of predicted benefit to SMAD4 expression / J.M. Winter, L.H. Tang, D.S. Klimstra, и др. // *Annals of surgery*. – 2013. – Vol. 258. – № 2. – P. 331-335.

175. Park, W. Homologous recombination deficiency (HRD): A biomarker for first-line (1L) platinum in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) / W. Park, W. Wong, K.H. Yu. – J clin oncol 37 (suppl), 2019. – Vol. 37. - abstr 4132.

176. Yoo, C. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer / C. Yoo, J.Y. Hwang, J.-E. Kim, и др. // British journal of cancer. – 2009. – Vol. 101. – № 10. – P. 1658-1663.

177. Avksentyeva, M.V. New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation / M.V. Avxentyeva, V. V. Omelyanovskiy, A. V. Petrovskiy и др. // Medical Technologies. Assessment and Choice. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – P. 8-23.