

# Основные принципы ведения больных раком поджелудочной железы

И.С. Базин

Адрес для переписки: Игорь Сергеевич Базин, bazin\_onk@mail.ru

*Рак поджелудочной железы (РПЖ) трудно лечить: опухоль химиорезистентна, а лучевая терапия лишь незначительно улучшает выживаемость пациентов. Важной вехой в терапии РПЖ стало начало применения гемцитабина, эффективность которого доказана в составе моно- и комбинированной терапии с различными противоопухолевыми агентами (дуплеты). Улучшить результаты лечения распространенного РПЖ позволило введение в практику химиотерапевтических триплетов. Результаты исследования комбинации FOLFIRINOX в сравнении с монотерапией гемцитабином показали достоверное увеличение медианы общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца,  $p = 0,001$ ), времени до прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца,  $p = 0,001$ ), частоты объективных ответов (33,6 против 9,4%), снижение риска смерти на 47%.*

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, гастропанкреатодуоденальная резекция, лучевая терапия, гемцитабин, эрлотиниб

## Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – крайне тяжелое и неблагоприятное по прогнозу заболевание. Ежегодно в мире регистрируют свыше 230 000 первичных больных, 98% из них умирают. За последнее десятилетие (2002–2012 гг.) прирост заболеваемости составил 9,22% (3,52% – среди мужчин и 15,63% – среди женщин). В России в 2012 г. было зарегистрировано 15 193 новых случая заболеваемости РПЖ (четвертое место среди опухолей пищевари-

тельной системы). Смортность от этого заболевания составила 16 185 случаев. Превалирование показателя смертности над показателем заболеваемости обусловлено посмертной диагностикой болезни.

В Европе в 2012 г. показатель заболеваемости РПЖ составил 55 795, показатель смертности – 56 335. По данным Международного агентства по изучению рака в Лионе за 2012 г., РПЖ занимает 9-е место по заболеваемости в мире, 4-е – по смертности.

В США в 2012 г. РПЖ заболело 43 920 человек (10-е место для обоего пола), умерло 37 390, соотношение смертности и заболеваемости – 0,85 [1–5].

РПЖ редко диагностируется в ранней стадии, когда еще возможно хирургическое лечение. При этом гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) очень сложна и выполняема лишь у 15% больных с опухолями головки и у 10% больных с опухолями хвоста и тела поджелудочной железы (ПЖ). В течение пяти лет после операции выживает менее 20% пациентов [6].

Несмотря на то что РПЖ считается радиочувствительной опухолью, случаев излечения после лучевой терапии не регистрируется. Некоторое увеличение медианы выживаемости после облучения наблюдается при локорегионарном процессе без отдаленных метастазов. Средняя выживаемость больных, подвергнутых лучевой терапии, – пять-шесть месяцев.

РПЖ относится к химиорезистентным опухолям. Важной вехой в терапии РПЖ стало открытие гемцитабина. В 1997 г. применение гемцитабина было признано стандартным методом лечения метастатического РПЖ. Медиана продолжительности жизни пациентов составила около восьми месяцев [7, 8]. Частота объективного



ответа на монотерапию гемцитабином достигла 4,4–23,8%, уровень контроля заболевания – 48,4% [9–11], выживаемость без прогрессирования заболевания – 2,2–4 месяца, общая выживаемость – 5,4–8,2 месяца, годовая выживаемость – 18–37,2% [9, 12]. Впоследствии гемцитабин изучали в комбинации с различными противоопухолевыми агентами. По результатам недавнего метаанализа, применение комбинированной химиотерапии у больных с плохим общим состоянием (PS) увеличивает риск смерти в течение шести месяцев и года – 1,17 ( $p=0,04$ ) и 1,09 ( $p=0,04$ ) соответственно. Напротив, использование комбинированной терапии у больных с хорошим PS снижает риск смерти в течение года – 0,93 ( $p=0,08$ ). Метаанализ продемонстрировал увеличение медианы выживаемости при комбинировании гемцитабина с капецитабином или оксалиплатином [13]. В ходе исследования 2014 г. комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела была эффективнее монотерапии гемцитабином. Медиана общей выживаемости для комбинации наб-паклитаксела и гемцитабина составила 8,5 месяца, для гемцитабина – 6,7 месяца (отношение рисков (OR) 0,72,  $p=0,000015$ ), годовая выживаемость – 35 и 22% соответственно. Кроме того, по сравнению с монотерапией при использовании комбинации вдвое увеличилась двухлетняя выживаемость – с 4 до 9% ( $p=0,02123$ ). В дополнение к общей выживаемости дуплет превзошел гемцитабин по медиане выживаемости без прогрессирования (5,5 против 3,7 месяца, OR 0,69,  $p=0,000024$ ). Общее число ответов, по независимой оценке, – 23 против 7% соответственно [9, 12].

Одним из направлений, позволивших улучшить результаты лечения распространенного РПЖ, стало введение в практику химиотерапевтических триплетов. В 2011 г. опубликованы результаты исследования комбинации FOLFIRINOX (оксалиплатин,

иринотекан, лейковорин, фторурацил) в сравнении с монотерапией гемцитабином. Отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца,  $p=0,001$ ), медианы времени, свободного от прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца,  $p=0,001$ ), частоты объективных ответов (33,6 против 9,4%), снижение риска смерти на 47%. Отметим, что проведение полихимиотерапии целесообразно и возможно у пациентов моложе 65 лет с хорошим общим состоянием, без желтухи [10].

Из-за малой чувствительности аденокарциномы ПЖ к классической химиотерапии в мире широко изучается эффективность таргетных препаратов при данном заболевании. Тем не менее эрлотиниб (ингибитор тирозинкиназы гена EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста)) является единственным таргетным препаратом, одобренным на сегодняшний день FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения больных РПЖ.

### Факторы риска и генетические предикторы

Согласно результатам исследований, к незначительным факторам риска развития РПЖ относятся курение, повышенное потребление красного мяса и молочных продуктов. В ряде исследований не удалось подтвердить диетические факторы риска, повышенный индекс массы тела и профессиональный контакт с химическими веществами, такими как бета-нафтиламин и бензидин. На развитие РПЖ также влияют алкоголь, хронический панкреатит, диабет. Хронический панкреатит, по данным современных исследований, в 7,2 раза увеличивает риск развития РПЖ. Тем не менее необходимы эпидемиологические исследования для дальнейшей тщательной оценки этих и других возможных факторов риска развития РПЖ [11, 14, 15].

Семейный РПЖ встречается в 5–10% случаев и ассоциирован с герминальной мутацией гена CDKN2A (P16) в семьях больных РПЖ и меланомой [16–18]. Высокая частота РПЖ проявляется в семьях при мутации BRCA2 (ассоциирована с семейным раком молочной железы). Недавно было установлено, что риск развития РПЖ повышается при мутациях генов в PALB230 и MSH231.

С повышенным риском РПЖ связано наличие таких синдромов, как наследственный панкреатит, синдром Пейтца – Егерса (Peutz – Jeghers), наследственный рак молочной железы с герминальными мутациями гена BRCA2, синдром Линча, семейный синдром множественных невусов и меланом, наследственный синдром телеангиэктазии [19].

Как показала оценка состояния лиц с высоким риском РПЖ (первая степень родства с больным РПЖ) с помощью эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ) (проект CAPS2) [20], у 10% обследованных присутствовали преинвазивные новообразования ПЖ.

### Патология и канцерогенез

В соответствии с современными представлениями о канцерогенезе РПЖ панкреатиты, экзокринные дисфункции приводят к гиперсекреции факторов роста, цитокинов, свободных радикалов, которые индуцируют повышенную пролиферацию клеток с более низкой дифференцировкой и соматическими мутациями.

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (PanIN) – предопухолевый процесс в ПЖ. Муцинозный эпителий с различной степенью цитологической и архитектурной атипии заменяет кубовидные клетки, выстилающие протоки ПЖ. Выделяют несколько стадий неоплазии (см. таблицу).

В отдельных исследованиях показано, что рак развивается в течение десяти лет после диагностики PanIN-3. На этом этапе канцерогенеза отмечается гиперэкспрессия

Онкология

Таблица. Градация PanIN

Стадия заболевания	Описание процесса
PanIN-1A	Аномальный однослойный эпителий без признаков атипии. Подобные изменения часто обнаруживают на секции без признаков РПЖ
PanIN-1B	Сосочковый эпителий без признаков атипии, повышается экспрессия HER2/neu (86% случаев), ген KRAS мутирует (43% случаев)
PanIN-2	Сосочковый эпителий с признаками атипии. Отмечается мутация супрессорных генов P16 и P53
PanIN-3	Выраженная атипия, ядерный полиморфизм, беспорядочные вакуоли, структурные мостики, интралюминарные пузырьки. Эти изменения часто наблюдаются в ткани ПЖ, уже пораженной протоковым раком

HER2/neu в 100% случаев, мутация KRAS – в 86%, P16 – в 71%. Протоковая аденокарцинома и ее варианты (тубулярный рак, муцинозная (коллоидная) и перстневидноклеточная аденокарцинома, адено-плоскоклеточный рак, медуллярный рак) составляют более 90% злокачественных опухолей ПЖ. Встречаются и редкие формы злокачественных эпителиальных опухолей ПЖ: ацинарный рак (1,5% больных), панкреатобластомы, серозная цистаденокарцинома (протекает индолентно, описаны случаи метастазирования в печень, желудок, селезенку, лимфатические узлы). В 50% случаев в процесс вовлекается головка ПЖ, в 20% – тело и хвост, в 25% поражается вся железа.

### Стадии заболевания

Согласно рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) стадии РПЖ устанавливаются по системе TNM (7-я версия).

Категория T (*tumor* – опухоль) описывает размер и положение опухоли:

- ✓ T0 – первичная опухоль не выявлена;
- ✓ Tis – начальные проявления рака без распространения опухоли, карцинома *in situ*;
- ✓ T1 – опухоль ПЖ менее 2 см;
- ✓ T2 – опухоль более 2 см;
- ✓ T3 – опухоль выходит за пределы ПЖ, верхняя брыжеечная и чревная артерии не вовлечены в опухолевый процесс;
- ✓ T4 – брыжеечная или чревная артерии вовлечены в опухолевый процесс.

Категория N (*node* – лимфатический узел) – состояние регионарных лимфатических узлов:

- ✓ NX – невозможно оценить вовлеченность в опухолевый процесс;
  - ✓ N0 – не вовлечены в опухолевый процесс;
  - ✓ N1 – поражены.
- Категория M (*metastasis* – метастаз) указывает на отдаленные метастазы:
- ✓ MX – не оценены;
  - ✓ M0 – отсутствуют;
  - ✓ M1 – выявлены.

Объединение данных по трем категориям позволяет точно определить стадию рака:

- стадия 0 – Tis, N0, M0;
- IA – T1, N0, M0;
- IB – T2, N0, M0;
- IIA – T3, N1, M0;
- IIB – T1–3, N1, M0;
- III – T4, любое N, M0;
- IV – любое T, любое N, M1.

Опухоли ПЖ подразделяют на стадии исходя из данных компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). После выполнения КТ или МРТ, а в некоторых случаях эндоУЗИ и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), печеночных проб и КТ грудной клетки болезнь классифицируют как резектабельную, местнораспространенную погранично-резектабельную, местнораспространенную неоперабельную (например, опухоли, связанные с близлежащими структурами настолько, что это делает их неоперабельными, несмотря на отсутствие признаков метастатического за-

болевания) и метастатическую. Эта система используется во всех руководствах.

### Диагностика

Симптомокомплекс РПЖ включает потерю веса, желтуху, нарушение стула, боли, диспепсию, тошноту, депрессию. Однако эти симптомы соответствуют поздним стадиям РПЖ. Как отмечалось ранее, у пациентов в возрасте 50 лет и старше с диагнозом РПЖ может быть связано внезапное развитие диабета 2-го типа. Возможно развитие РПЖ и у пациентов с давним диабетом. РПЖ у диабетиков, как правило, сопровождается необычными проявлениями – неконтролируемой потерей веса или абдоминальной дисфункцией.

Все пациенты с клиническим подозрением на РПЖ должны пройти первоначальную оценку с помощью КТ или МРТ в соответствии с определенным протоколом. Данный протокол является наиболее доступным и эффективным методом визуализации для диагностики РПЖ. Как показали результаты исследований, 70–85% пациентов могут быть прооперированы на основании данных КТ. Однако чувствительность КТ в отношении небольших метастатических очагов в печени или других отдаленных метастазов ограничена. В связи с этим альтернативным методом исследования заболевания стала МРТ. С 2012 г. она используется в качестве метода первичной диагностики. С помощью МРТ можно диагностировать мелкие метастазы в печени, добавочную ткань ПЖ.

В отличие от многих других видов рака при РПЖ данные КТ и МРТ являются основополагающими не только для определения стадии, но и для оценки резектабельности.

Оптимальным считается многофазный метод визуализации (КТ или МРТ), включающий в себя нативную (бесконтрастную) и усиленную контрастированием артериальную, паренхиматозную и портальную венозную фазы



исследования с тонкими срезами (3 мм или менее). Этот метод позволяет определить связь первичной опухоли и брыжеечных сосудов, а также обнаружить метастазы размером 3–5 мм. Высокий контраст между паренхимой и опухолью в конце артериальной фазы обеспечивает четкое различие между очагом поражения и непораженной частью органа. Многофазные исследования позволяют выявить степень вовлечения сосудов (например, чревного ствола, верхней брыжеечной и перипанкреатической артерий) и венозных структур (в частности, верхней брыжеечной вены, селезеночной и портальной вен), а следовательно, более точно прогнозировать резектабельность опухоли.

Программное обеспечение, позволяющее выполнить 3D-реконструкцию данных изображений, предоставляет дополнительную информацию об анатомических отношениях между опухолью ПЖ и окружающими ее кровеносными сосудами и органами. Однако перед внедрением в клиническую практику эта технология должна быть усовершенствована [21].

После получения результатов тактика ведения пациентов обсуждается на междисциплинарной комиссии с участием специалистов по лучевой диагностике, хирургов, интервенционных эндоскопистов, онкологов, радиационных онкологов и патоморфологов.

В тех случаях, когда связь опухоли с близлежащими анатомическими структурами и сосудами оценить сложно, проводят *эндоУЗИ*. Данный метод используется и для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных структур. Часто метод применяют, чтобы отделить инвазивное поражение от неинвазивного. *ЭндоУЗИ* может играть определенную роль в дифференциальной диагностике кистозных образований ПЖ. С помощью *эндоУЗИ* может быть выполнен ряд терапевтических вмешательств (например, дренирование, удаление асцита, биопсия) [22].

*ЭРХПГ и МРТ/магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРТ/МРХПГ)*. ЭРХПГ представляет собой метод, сочетающий эндоскопические и рентгеноскопические процедуры, и обычно ограничивается терапевтическими интервенциями [23]. В руководствах ЭРХПГ рекомендуется пациентам без опухоли в ПЖ и без признаков метастатического поражения, когда требуется декомпрессия желчных протоков.

Если декомпрессии не требуется, используется МРХПГ. В данном случае процедура эквивалентна *эндоУЗИ* и ЭРХПГ.

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ)*. В ретроспективном исследовании ПЭТ-КТ после стандартной КТ продемонстрировала повышенную чувствительность при обнаружении метастазов [24]. Тем не менее данный метод исследования для пациентов с РПЖ отходит на второй план. Чувствительность обнаружения метастазов при ПЭТ-КТ, стандартной КТ, сочетании ПЭТ-КТ и стандартной КТ составила 61, 57 и 87% соответственно. ПЭТ-КТ не является альтернативой высококачественной КТ или МРТ, однако ее можно рассматривать как дополнение к стандартному протоколу обследования пациентов с высоким риском РПЖ. *Лапароскопия*. Это еще один ценный диагностический инструмент для оценки распространенности заболевания. С помощью лапароскопии выявляют перитонеальную диссеминацию, которая может быть пропущена при КТ или МРТ даже с использованием специального протокола для ПЖ. Основная цель лапароскопии – избежать лапаротомии. Однако это утверждение спорно, и экспертная комиссия не считает лапароскопию альтернативой методам предоперационной визуализации.

В ряде учреждений диагностическую лапароскопию применяют для исключения субрадиологических метастазов (особенно у пациентов с раком тела и хвоста

ПЖ). Лапароскопия рекомендуется также больным с высоким риском диссеминации (погранично-резектабельная опухоль, при значительном повышении концентрации углеводного антигена СА 19-9, при крупных первичных опухолях) [25].

*Биопсия*. Несмотря на то что гистологический диагноз до операции не требуется, выполнение биопсии необходимо у больных с местнораспространенным раком до проведения неоадьювантной терапии или у пациентов с панкреатитом. Подтверждающая биопсия проводится перед химиотерапией.

Гистологическая верификация аденокарциномы ПЖ часто осуществляется методом тонкоигольной аспирации под контролем *эндоУЗИ* либо КТ. Этот вид биопсии предпочтительнее чрескожной, поскольку исключает перитонеальные отсевы [26].

Существуют и другие приемлемые методы биопсии. Например, внутривнутрипротоковая биопсия может быть получена с помощью холангиоскопии [27]. Если биопсия не подтверждает злокачественный характер опухоли, выполняют повторную биопсию.

*Ассоциированные с опухолью антигены*. Многие ассоциированные с опухолью антигены были изучены при РПЖ, в том числе карциноэмбриональный антиген (РЭА), антиподжелудочный карциноэмбриональный антиген, тканевый полипептидный антиген, антиген рака (СА) 125 и углеводный антиген (СА) 19-9.

Гиперэкспрессия СА 19-9 наблюдается при гепатобилиарной патологии, а также при многих других злокачественных опухолях. Тем не менее степень увеличения СА 19-9 помогает дифференцировать аденокарциному ПЖ от воспалительных заболеваний ПЖ. Важно, что увеличение уровня СА 19-9 наблюдается при любом виде билиарной обструкции [28], поэтому после билиарной декомпрессии необходимо повторное измерение данного показателя.

Онкология

Сведения о необходимости определения уровня СА 19-9 в процессе проведения химиотерапии у пациентов с распространенным РПЖ по-прежнему противоречивы [29]. Однако указанный показатель имеет значение как прогностический маркер. Низкий уровень после операции или его снижение коррелирует с выживаемостью пациентов. Так, в проспективном исследовании показано, что медиана выживаемости в группе радикально оперированных больных с уровнем СА 19-9 менее 180 Ед/мл была значительно выше, чем у больных с более высоким уровнем СА 19-9 (ОР 3,53,  $p < 0,0001$ ) [30]. При нормальном уровне билирубина рекомендуется измерять уровень СА 19-9 до и после операции (до адьювантной терапии), а также в процессе наблюдения больных. Существует много различных способов количественной оценки ассоциированных с опухолью антигенов. Результаты измерения СА 19-9 с использованием одного метода не могут быть экстраполированы на результаты, полученные с использованием другого метода.

**Дифференциальный диагноз.** При подозрении на РПЖ дифференциальный диагноз проводится в отношении хронического панкреатита и других доброкачественных заболеваний [31].

Аутоиммунный панкреатит (редкая форма хронического панкреатита, известен также как склерозирующий панкреатит) – гетерогенное заболевание, которое может проявляться клинически и рентгенологически как РПЖ и сопровождаться желтухой, потерей веса, повышенным уровнем СА 19-9, наличием диффузного увеличения ПЖ, стриктурами протоков ПЖ [32]. Это доброкачественное заболевание можно эффективно лечить глюкокортикостероидами.

Обнаружение увеличения уровня иммуноглобулина G способствует диагностике аутоиммунного панкреатита [33]. Гистологические признаки аутоиммунного пан-

креатита включают связанную с фиброзом лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы ПЖ.

### Лечение рака поджелудочной железы

Принципы хирургического лечения

**Критерии операбельного РПЖ.** Резекция – единственный метод, способный излечить больного РПЖ. Однако более 80% пациентов неоперабельны при первичной диагностике [34].

Современные хирургические методики позволяют снизить периоперационную смертность до 5% [35, 36]. Однако медиана выживаемости после резекции составляет 15–19 месяцев, а пятилетняя выживаемость – менее 20%. Главными прогностическими показателями для оценки отдаленной выживаемости в случае выполнения радикальной резекции (R0) являются размер опухоли и отсутствие метастазов в лимфатических узлах [37–39]. Выживаемость при выполнении резекции R1 сопоставима с таковой при химиолучевом лечении без операции [40–42].

Отсутствие доказательств отдаленного метастазирования после тщательного радиологического контроля – главный критерий определения резектабельности заболевания.

**Погранично-резектабельный рак ПЖ.** В последние годы в клиническую практику вошло понятие «погранично-резектабельный рак поджелудочной железы», определяемое согласно данным центра MD Anderson и консенсусу Американской гепато-панкрео-билиарной ассоциации (Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association – АНРВА) [43, 44].

Определение согласно критериям центра MD Anderson включает (но не все сразу):

- вовлечение менее 180° окружности верхнебрыжеечной артерии;
- вовлечение короткого отрезка печеночной артерии, без признаков опухолевой обструкции чревного ствола (то, что поддается резекции и реконструкции);

- короткий сегмент окклюзии верхнебрыжеечной вены, воротной вены или конfluence с подходящим вариантом для сосудистой реконструкции;
- отсутствие инвазии толстой кишки и/или мезоколона.

Определение согласно консенсусу АНРВА включает:

- отсутствие отдаленных метастазов;
- вовлечение верхнебрыжеечной вены/воротной вены без или с прилеганием и сужением их просвета, но без вовлечения близлежащих артерий;
- короткий сегмент венозной окклюзии тромбом или опухолью в воротной или верхнебрыжеечной вене с деформацией вен, но со свободными дистальным и проксимальным отделами сосуда, что обеспечивает безопасную резекцию и реконструкцию;
- определение (рентгенологически) жировой прослойки вокруг чревного ствола, печеночной артерии и верхнебрыжеечной артерии.

Данная степень венозного участия позволяет классифицировать опухоль как погранично-резектабельную.

Пациенты с пограничными опухолями могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для оперативного лечения только после предоперационного лечения и при вероятности выполнения резекции R0. Пациенты, у которых высок риск выполнения резекции R1, считаются плохими кандидатами для оперативного лечения, поскольку результаты операции сопоставимы с результатами химиолучевой терапии. Кроме того, согласно консенсусу АНРВА в случае принятия решения об операции следует учитывать возраст пациента, сопутствующие заболевания, общее состояние и т.д.

Если принято решение о хирургическом лечении (дистальная резекция, ГПДР, расширенная панкреатэктомия и др.), объем операции определяется размером образования, локализацией опухоли, наличием поражения регионарных лимфоузлов.



## Принципы лучевой терапии рака поджелудочной железы

Рекомендации по лучевой терапии основаны на пяти типичных клинических сценариях:

- неoadъювантная радиотерапия или химиолучевая терапия у резектабельных пациентов;
- лечение погранично-резектабельных новообразований;
- в составе комбинированного лечения местнораспространенной/неоперабельной опухоли;
- адъювантная радиотерапия или химиолучевое лечение у больных с резектабельными опухолями;
- паллиативная терапия.

Опционально радиотерапия включает 45–54 Гр фракциями по 1,8–2,5 Гр в один или два этапа или 36 Гр фракциями по 2,4 Гр в один этап. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2013 г. применяют стереотаксическую лучевую терапию крупными фракциями – от 4 до 7,5 Гр за 3–5 дней.

В неoadъювантном режиме лучевая терапия применяется последовательно с наиболее активными химиотерапевтическими режимами. При адъювантной терапии химиопрепараты (фторпиримидин или гемцитабин) используют как радиосенсибилизаторы.

## Принципы лекарственного лечения

**Адъювантная терапия.** Целесообразность проведения послеоперационного профилактического лечения была доказана в исследованиях ESPAC 1 и 3 и CONCO-001. Эти исследования продемонстрировали достоверное увеличение как медианы времени до прогрессирования, так и медианы общей выживаемости в группах пациентов, получавших 5-фторурацил (режим клиники Мейо) или гемцитабин с профилактической целью. В исследовании ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer – Европейская группа по изучению рака поджелудочной железы), проведенном у 289 радикально оперированных больных, сравнивали группу наблюдения, группу получавших адъювантную химиотерапию (шесть пя-

тидневных циклов: фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> + лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>) и группу химиолучевой терапии (шесть курсов комбинации клиники Мейо + облучение – 40 Гр). Медиана выживаемости больных, получавших адъювантно химиотерапию фторурацилом, составила 20,1 месяца, у пациентов группы наблюдения – 15,5 месяца,  $p=0,009$ . В группе химиолучевой терапии медиана выживаемости была ниже, чем в группе не получавших адъювантного лечения (ОР 1,28) [45–48].

Результаты международного исследования CONCO-001 (2008) с участием 354 оперированных по поводу локального РПЖ показали, что на фоне применения гемцитабина в адъювантном режиме медиана выживаемости достигает 22,8 месяца. В группе наблюдения этот показатель составил 20,2 месяца ( $p=0,005$ ). Безрецидивная выживаемость у пациентов, получавших гемцитабин, составила 13,4 месяца, у пациентов контрольной группы – 6,9 месяца ( $p<0,001$ ). При стратификации больных по типу операции на R0 и R1 безрецидивная выживаемость у получавших адъювантно гемцитабин составила 15,8 и 13,1 месяца, а в группах наблюдения – 7,3 и 5,5 месяца соответственно. Значительной была разница в пятилетней выживаемости – 21 и 94% соответственно [49, 50].

В исследовании ESPAC-3 у 1088 оперированных больных РПЖ (R1 – 35%, в 70% наблюдений в процесс были вовлечены регионарные лимфоузлы) сравнивали эффективность адъювантной терапии фторурацилом и лейковорином (первая группа) с таковой гемцитабина (вторая группа).

Медиана общей выживаемости в первой группе составила 23 месяца, во второй – 23,6 месяца, разница статистически недостоверна. Авторы считают, что целесообразно исключать фторурацил из арсенала лечения РПЖ. Вместе с тем преимуществом гемцитабина они называют его меньшую токсичность [51].

При дополнительном анализе исследования ESPAC-3 показано, что медиана выживаемости при использовании гемцитабина зависит от уровня экспрессии белка-переносчика hENT1. Так, при низком уровне экспрессии медиана выживаемости составила 17,1 месяца, при высоком – 26,2 месяца ( $p=0,002$ ).

В исследовании фазы III RTOG-9704 оценивали послеоперационную адъювантную терапию с использованием либо гемцитабина, либо 5-фторурацила в течение трех недель до и 12 недель после химиолучевой терапии. У пациентов с опухолями головки ПЖ (388 больных из 451) различия в общей выживаемости в двух группах не были статистически значимыми (медиана выживаемости и трехлетняя выживаемость – 20,5 месяца и 31% соответственно против 16,9 месяца и 22%,  $p=0,09$ ). Это преимущество стало более выраженным при многофакторном анализе (ОР 0,80,  $p=0,05$ ). Недавно опубликованный анализ RTOG-9704 за пять лет не показал никакой разницы в общей выживаемости между двумя группами, хотя пациенты с опухолями головки ПЖ продемонстрировали тенденцию к улучшению общей выживаемости на фоне применения гемцитабина ( $p=0,08$ ) [52].

В настоящее время проводятся исследования, посвященные оценке эффективности комбинированной терапии и монотерапии при адъювантном лечении РПЖ. Что касается радиотерапии в адъювантных режимах, в последние годы все чаще используется стереотаксическая интенсивная лучевая терапия, при которой для достижения эффекта достаточно суммарной очаговой дозы 15–20 Гр. Этот вид лучевого воздействия обладает меньшей токсичностью по сравнению с традиционной лучевой терапией 54 Гр малыми фракциями.

**Неoadъювантная терапия.** Современные подходы к неoadъювантной терапии разрабатываются с целью улучшения общей выжи-

ОНКОЛОГИЯ

ваемости [53, 54]. В числе предлагаемых преимуществ данной терапии можно назвать увеличение доли резектабельных пациентов за счет сокращения опухоли, увеличение частоты резекций R0, возможность выбрать для хирургии пациентов с более стабильной болезнью, чувствительной к терапии [55–57].

Как показал ретроспективный опыт онкологического центра MD Anderson, в результате проведения предоперационной химиолучевой терапии у больных с резектабельной опухолью число операбельных пациентов сокращается примерно на 25% (при обследовании после терапии определяют прогрессирование заболевания, что избавляет таких пациентов от оперативного вмешательства) [58]. В исследовании были включены 132 пациента, которые в предоперационном периоде получали химиолучевую терапию. Медиана выживаемости составила 21 месяц, 32% пациентов не имели признаков заболевания 14 месяцев.

Большинство исследований, посвященных неоадьювантной терапии у пациентов с РПЖ, ретроспективные. Однако опубликованы результаты нескольких небольших исследований фазы II. В проспективном исследовании неоадьювантно пациенты получили лучевую терапию с одновременным введением гемцитабина. 86 пациентов с резектабельной болезнью были повторно обследованы через 4–6 недель после завершения неоадьювантного лечения [59]. Хотя все больные смогли завершить неоадьювантную терапию, только 73 (85%) пациента были прооперированы. Остальные пациенты были исключены из-за прогрессирования заболевания. Аналогичные результаты получены в другом исследовании фазы II. Неоадьювантно больные получали гемцитабин + цисплатин, а затем гемцитабин одновременно с радиотерапией. В исследовании участвовали 90 пациентов, 79 больных завершили неоадьюван-

тную терапию, 52 пациента были радикально оперированы. Главная причина – прогрессирование заболевания. Включение гемцитабина в предоперационное лечение не способствовало увеличению медианы выживаемости [60].

В настоящее время проводится исследование фазы III. Конечная точка – выживаемость без прогрессирования заболевания. В работе сравнивается эффективность адьювантной терапии и комбинации неоадьювантной и адьювантной терапии (Clinicaltrials.gov NCT01314027).

Европейский и Американский советы экспертов в настоящее время не рекомендуют неоадьювантную терапию для резектабельных пациентов, за исключением клинических исследований. В то же время предоперационная химиотерапия (наиболее активными режимами) или предоперационная химиорадиотерапия при погранично-резектабельных или местнораспространенных процессах получает широкое распространение в клинической практике.

В исследовании фаз I–II применение неоадьювантной терапии при погранично-резектабельной опухоли позволило перевести четырех (15%) пациентов из 26 в операбельное состояние [61]. В другом рандомизированном исследовании фазы II пять (24%) пациентов из 21 стали операбельны [62]. В двух недавно опубликованных ретроспективных обзорах отмечено, что 31 и 35% погранично-резектабельных больных, завершивших неоадьювантную терапию, были радикально прооперированы (резекция R0) [63, 64].

Недавний системный обзор и метаанализ 19 исследований показали, что после неоадьювантного химиолучевого лечения удалось прооперировать 40% ранее неоперабельных пациентов [65]. Хирургическое вмешательство лучше после окончания терапии. Операция может быть выполнена и позже, но радиационный фиброз способен усложнить ее.

*Лечение нерезектабельного РПЖ.* Единого стандарта медикаментозной терапии нерезектабельного РПЖ не существует. Большинство исследователей отмечают низкую эффективность химиотерапии РПЖ. Тем не менее в отдельных работах сравнивали эффективность симптоматической терапии и таковую химиотерапии. Показано, что получавшие симптоматическое лечение прожили в среднем 2,5–3 месяца, получавшие противоопухолевые препараты – шесть месяцев. При этом в последнем случае качество жизни пациентов было лучше.

*Монотерапия гемцитабином.* С 1996 г. основным препаратом для лечения РПЖ признан гемцитабин. В 12% случаев на фоне применения препарата уменьшалась опухоль ПЖ или ее метастазы, примерно в 30% случаев отмечался выраженный симптоматический эффект (клиническое улучшение). Была разработана система оценки эффекта при РПЖ. Показатели улучшения: уменьшение болевого синдрома на 50%, снижение потребления анальгетиков и наркотиков на 50%, улучшение статуса Карновского на 20% и положительная динамика массы тела.

В сравнительных исследованиях гемцитабин оказался эффективнее фторурацила, вводимого капельно (процент общего эффекта, контроль симптомов, клиническое улучшение, медиана выживаемости (после применения гемцитабина в течение года выжило 18% пациентов, после назначения фторурацила – 2%)).

Кроме стандартных доз гемцитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> за 30 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни) изучен вариант применения препарата в режиме фиксированной дозы введения (fixed-dose regimen, FDR) 10 мг/м<sup>2</sup>/мин [66, 67]. Показано, что такое дозирование позволяет увеличить внутриклеточный уровень фосфорилированных метаболитов гемцитабина (трифосфат гемцитабина) – основного ингибитора рибонуклеотидредуктазы. Прямое сравнение гемцитабина в стандартных и FDR-дозах



(ECOG-6201) продемонстрировало некоторое увеличение медианы выживаемости при РПЖ – с 4,9 до 6,2 месяца ( $p=0,04$ ) [67]. Не удалось подтвердить увеличение медианы при использовании гемцитабина в режиме FDR в комбинациях с другими препаратами. *Химиотерапевтические дуплеты.* В связи с ярким паллиативным и симптоматическим эффектом гемцитабина разработаны его комбинации почти со всеми химиопрепаратами, к которым выявлена чувствительность в режиме монотерапии при РПЖ, а также с зарегистрированными для лечения солидных опухолей таргетными препаратами.

1. Комбинация гемцитабина и эрлотиниба (GEM/ERL). В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования фазы III (NCIC CTG), включавшего 569 пациентов. Работа доказала эффективность эрлотиниба при метастатическом РПЖ. Пациенты получали комбинацию «эрлотиниб + гемцитабин» или гемцитабин. Медиана общей продолжительности жизни больных, получавших дуплет, оказалась выше – 6,24 и 5,9 месяца соответственно. Разница составила всего 0,33 месяца, однако оказалась статистически достоверной ( $p=0,038$ ). Это позволило FDA разрешить применение эрлотиниба при данном заболевании [68]. При этом не было отмечено корреляции между уровнем экспрессии EGFR и ответом на терапию эрлотинибом. Развитие у пациентов сыпи выше второй степени являлось благоприятным прогностическим фактором. Медиана выживаемости у пациентов с сыпью нулевой, первой, второй степени и выше составила 5,3, 5,8 и 10,5 месяца соответственно, однолетняя выживаемость – 16,9 и 43%.

Позже были проведены исследования эффективности комбинации GEM/ERL [69, 70]. Результаты исследований различались в отношении как эффективности, так и частоты и тяжести осложнений [71, 72].

Существует несколько гипотез, объясняющих резистентность аденокарциномы ПЖ к анти-EGFR-терапии. На примере немелкоклеточного рака легкого показано, что наличие мутации в тирозинкинажном домене EGFR служит прогностическим фактором в отношении ответа на лечение эрлотинибом. Последние данные свидетельствуют о том, что мутация гена EGFR – крайне редкое явление при РПЖ. При блокировании тирозинкиназы EGFR остается возможность активизировать два главных внутриклеточных сигнальных пути (PI3K/AKT и MAPK) через тирозинкиназы рецепторов к другим ростовым факторам. Еще одним механизмом формирования первичной резистентности к анти-EGFR-терапии может стать мутация гена KRAS. Как отмечалось ранее, активирующая мутация этого гена определяется на ранних стадиях заболевания в 85% случаев. При мутации гена KRAS анти-EGFR-терапия неэффективна.

В недавнем обзоре были проанализированы 16 исследований (1308 пациентов получали комбинацию GEM/ERL). Объективный ответ был зарегистрирован в 12 исследованиях – от 0 до 28,6% при значительной гетерогенности исследований ( $p=0,003$ ). Частота объективного ответа для всех исследований – 12,9% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 9,4–17,5). Контроль заболевания также зарегистрирован в 12 исследованиях, его частота составила от 25 до 83,3%. Совокупный контроль болезни при терапии GEM/ERL – 55,3% (95% ДИ 50,3–60,1). Выживаемость без прогрессирования зарегистрирована в десяти исследованиях и варьировала от 2,0 до 9,6 месяца (чаще менее 5 месяцев). Время до прогрессирования определено в двух исследованиях, средние значения – 5 и 5,5 месяца соответственно. В 13 исследованиях отражены данные об общей выживаемости при использовании комбинации GEM/ERL у больных РПЖ – среднее значение от 5 до 12,5 месяца.

Совокупная годовичная выживаемость по модели случайного эффекта составила 27,9% (95% ДИ 23–33,3) [72–84].

2. Комбинация гемцитабина и фторпиримидинов (GF). Комбинация включает гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> на 1-й, 8-й и 15-й день) и фторурацил (струйно 400 мг/м<sup>2</sup> на 1-й и 2-й день или капельно 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 22 часов в 1-й и 2-й день).

Режим изучали в рандомизированном исследовании ECOG E2297: эффект достигнут в 19% случаев, но клиническое улучшение зарегистрировано у 59% пациентов, в течение года выжило 38% больных. При сравнении с монотерапией режим GF повышает медиану выживаемости с 5,4 до 6,7 месяца. Данные статистически недостоверны [85].

Комбинация GemCap включает гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни) и капецитабин (1600 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение трех недель), циклы повторяют каждые четыре недели. Эффект отмечается в 45,4% случаев, клиническое улучшение – в 63,6%. В рандомизированном исследовании медиана выживаемости после комбинаций составила 8,4 месяца, после монотерапии – 7,2 месяца [86].

3. Комбинация гемцитабина с препаратами платины. Режим «гемцитабин + цисплатин» изучали в нескольких рандомизированных исследованиях [87]. В ходе исследований не получено статистически достоверных данных, которые свидетельствовали бы об увеличении выживаемости при использовании комбинации в сравнении с монотерапией. Однако выживаемость пациентов с семейным анамнезом РПЖ увеличилась на фоне применения химиотерапевтических препаратов на основе платины – 6,3 против 22,9 месяца (ОР 0,34,  $p<0,01$ ) [88–90]. Кроме того, зарегистрирован частичный ответ на режимы с включением препаратов платины у пяти пациентов из шести с известными мутациями BRCA и метастатическим РПЖ [91]. Таким образом, комби-

Онкология

нация «гемцитабин + цисплатин» может стать хорошим вариантом для пациентов с наследственными факторами риска, например мутациями BRCA или PALB2.

Режим GEMOX «гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день + оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день» изучали в нескольких рандомизированных исследованиях. Эффект отмечали примерно у 30% больных, клиническое улучшение – у 58%. Медиана выживаемости составила 10,3 месяца.

4. Комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела. Данная комбинация оценена в рандомизированном клиническом исследовании MPACT, данные которого представлены в 2013 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology). Пациенты (n=861), ранее не получавшие лечения, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали наб-паклитаксел 125 мг/м<sup>2</sup> и гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые четыре недели, пациенты второй – гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение семи недель, а затем в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного курса. Отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости: 8,5 месяца для комбинации «наб-паклитаксел + гемцитабин» и 6,7 месяца – для гемцитабина (ОР 0,72, p=0,000015). Годичная выживаемость составила 35% (против 22%) (p=0,00020). Кроме того, двухлетняя выживаемость увеличилась с 4 до 9% (p=0,02123). Комбинированная терапия превосходила монотерапию по степени увеличения медианы выживаемости без прогрессирования – 5,5 против 3,7 месяца (ОР 0,69, p=0,000024), а общее число объективных ответов, по независимой оценке, составило 23 против 7%.

В современной клинической практике монотерапия гемцитабином остается наиболее часто используемым режимом терапии распространенного РПЖ, несмотря на появление в клинических рекомендациях современных дупле-

тов и комбинации FOLFIRINOX. Прежде всего это определяется тем, что преимущества полихимиотерапии проявляются в строго селективных группах пациентов. По результатам недавних метаанализов, только у пациентов с хорошим PS комбинированная терапия капецитабином или оксалиплатином снижает риск смерти в течение года на 0,93 (p=0,08) [13]. Исключение составила комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела.

**FOLFIRINOX.** Четырехкомпонентная комбинация FOLFIRINOX (оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), иринотекан (180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), лейковорин (400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), фторурацил (400 мг/м<sup>2</sup> струйно в 1-й день, 2,6 г/м<sup>2</sup> капельно в течение 96 часов в 1–4-й день). Эффект наблюдался в 33,3% случаев, стабилизация – в 50%, в течение года выжило 38,8% больных, медиана выживаемости составила 9,5 месяца.

Введение в практику в 2011 г. FOLFIRINOX позволило увеличить медиану общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца, p=0,001), времени, свободного от прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца, p=0,001), количество объективных ответов (33,6 против 9,4%), снизить риск смерти на 47%. Отметим, что полихимиотерапия целесообразна и возможна у пациентов моложе 65 лет с хорошим общим состоянием, без желтухи [10]. На наш взгляд, FOLFIRINOX – лучший вид лечения для больных с метастатической аденокарциномой ПЖ, если уровень билирубина менее 1,5 стандартного отклонения от верхней границы нормы, общее состояние 0–1, возраст менее 75 лет, ишемическая болезнь сердца отсутствует. Однако в популяции 41% больных старше 76 лет, 50% имеют билиарные стенты, 20% – сопутствующую патологию сердца, 30% не получают никакого лечения, пропорция пациентов со статусом 2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа) или хуже неизвестна, но не менее 50%.

**Вторая линия терапии.** Для пациентов, ранее получавших терапию на основе гемцитабина, фторпиримидин-базовые режимы химиотерапии являются приемлемым методом лечения [92–94]: капецитабин, 5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин и капецитабин + оксалиплатин. Обратите внимание: при РПЖ доза капецитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> перорально два раза в день) меньше, чем доза для лечения рака толстой кишки.

В 2008 г. были представлены результаты исследования CONKO-003. Химиотерапия (оксалиплатин/5-фторурацил/лейковорин) по сравнению с поддерживающим лечением способствовала увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (13 против 9 недель, p=0,012) и медианы общей выживаемости (20 против 13 недель, p=0,014). Преимущество химиотерапии показано в отношении медианы выживаемости во второй линии (4,82 против 2,3 месяца, p=0,008) и общей выживаемости (9,09 против 7,9 месяца, p=0,031) [93].

При местнораспространенном РПЖ используют в комплексе химиотерапию и облучение. В рандомизированных исследованиях 1960-х гг. сравнивали эффект облучения 40 Гр и химиотерапию (фторурацил) в комплексе с облучением. Медиана общей выживаемости составила 6,3 и 10,4 месяца соответственно, однолетняя выживаемость – 6 и 25%. В 1980-е гг. доза лучевой терапии была увеличена до 60 Гр, при этом медиана выживаемости составила 5,3 и 11,4 месяца соответственно.

Активно комбинируют облучение с режимом GP – «гемцитабин + цисплатин». При этом 50% больных выживают более года, у 60% отмечается клиническое улучшение, объективный эффект регистрируется в 30% случаев.

Исследование GERGOR показало, что при местнораспространенном РПЖ результаты облучения, проводимого одновременно с химиотерапией, хуже результатов, полученных при последовательном лечении, – химиотерапия, затем



облучение. Медиана выживаемости в первом случае – 8,5 месяца, во втором – 11,9 месяца.

### Заключение

До настоящего времени не разработан единый стандарт ведения пациентов с РПЖ. Скрининговые мероприятия для раннего выявления этого заболевания неэффективны. Однако следует обратить особое внимание на пациентов, страдающих хроническим панкреатитом.

Хирургические возможности лечения больных РПЖ практически исчерпаны. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных наблюдений. Введение в клиническую практику неoadъювантного подхода (эффективная

предоперационная химио- и химиолучевая терапия) позволит расширить показания к операции и отсеять когорту пациентов, для которых она не показана.

Адъювантная терапия в современной клинической практике стала стандартом. При этом фторпиримидины и гемцитабин одинаково эффективны. Гемцитабин превосходит фторпиримидины лишь в начале терапии (до четырех недель) и при высоком уровне экспрессии белка hENT1, о чем свидетельствуют результаты ряда ретроспективных исследований.

Более половины больных до настоящего времени в качестве терапии первой линии получают гемцитабин. Химиотерапевтические дуп-

леты показаны только пациентам со статусом ECOG < 2.

Возможности наиболее эффективного режима FOLFIRINOX весьма ограничены у диссеминированных пациентов. Но его применение в предоперационном лечении, на наш взгляд, имеет перспективы и требует дальнейшего изучения. Таргетные препараты, эффективность которых изучалась у больных РПЖ, не показали существенных результатов. Только эрлотиниб зарегистрирован для лечения этого заболевания.

Возможно, результаты проводимого в настоящее время исследования генома пациентов с диагнозом РПЖ позволят в будущем персонализировать терапию у такого тяжелого контингента больных. ☺

### Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2S. С. 52–86.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2S. С. 87–117.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
5. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. № 1. P. 10–29.
6. Chaudry M.A., Winslet M.C. Surgical oncology. New York: Oxford University Press, 2009.
7. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15. № 6. P. 2403–2413.
8. Storniolo A.M., Enas N.H., Brown C.A., Schilsky R. Treatment investigation new drug program for gemzar in patients with pancreatic cancer. Proc. ASCO, 1997. Abstr. 1088.
9. 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium (GICS), January 24–26, 2013, San Francisco, California. Abstr. 145.
10. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 19. P. 1817–1825.
11. Hassan M.M., Bondy M.L., Wolff R.A. et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study // Am. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 102. № 12. P. 2696–2707.
12. U.S. Food and Drug Administration Approves ABRAXANE® in Combination with Gemcitabine as First-Line Treatment of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. Press Releases, Celgene. September 6, 2013.
13. Xie D.R., Yang Q., Chen D.L. et al. Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival // Jpn. J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 40. № 5. P. 432–441.
14. Anderson M.A., Zolotarevsky E., Cooper K.L. et al. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 11. P. 1730–1739.
15. Alsamarrai A., Das S.L., Windsor J.A., Petrov M.S. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. № 10. P. 1635–1644.
16. Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. № 3. P. 252–261.
17. De Snoo F.A., Bishop D.T., Bergman W. et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families // Clin. Cancer. Res. 2008. Vol. 14. № 21. P. 7151–7157.
18. Lynch H.T., Brand R.E., Hogg D. et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome // Cancer. 2002. Vol. 94. № 1. P. 84–96.
19. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 107. № 12. P. 2005–2009.
20. Slater E.P., Langer P., Niemczyk E. et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families // Clin. Genet. 2010. Vol. 78. № 5. P. 490–494.

21. Walters D.M., Lapar D.J., de Lange E.E. et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 10. P. 2764–2771.
22. Deerenberg E.B., Poley J.W., Hermans J.J. et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan // *Dig Surg.* 2011. Vol. 28. № 5–6. P. 398–403.
23. Nallamothu G., Hilden K., Adler D.G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: what you need to know // *Hosp. Pract.* 2011. Vol. 39. № 2. P. 70–80.
24. Farma J.M., Santillan A.A., Melis M. et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. № 9. P. 2465–2471.
25. White R., Winston C., Gonen M. et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 206. № 3. P. 445–450.
26. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy // *NIH Consens. State Sci. Statements.* 2002. Vol. 19. № 1. P. 1–26.
27. Law R., Bronner M., Vogt D., Stevens T. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer // *Cleve Clin. J. Med.* 2009. Vol. 76. № 10. P. 607–615.
28. Tempero M.A., Uchida E., Takasaki H. et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47. № 20. P. 5501–5503.
29. Ishii H., Okada S., Sato T. et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer // *Hepatogastroenterology.* 1997. Vol. 44. № 13. P. 279–283.
30. Kondo N., Murakami Y., Uemura K. et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 2321–2329.
31. Campisi A., Brancatelli G., Vullierme M.P. et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis // *Clin. Radiol.* 2009. Vol. 64. № 9. P. 903–911.
32. Kajiwara M., Kojima M., Konishi M. et al. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions // *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2008. Vol. 15. № 4. P. 449–452.
33. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 10. P. 732–738.
34. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery // *Cancer.* 1987. Vol. 60. № 9. P. 2284–2303.
35. Crist D.W., Sitzmann J.V., Cameron J.L. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure // *Ann. Surg.* 1987. Vol. 206. № 3. P. 358–365.
36. Allison D.C., Piantadosi S., Hruban R.H. et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 67. № 3. P. 151–159.
37. Howard T.J., Krug J.E., Yu J. et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10. № 10. P. 1338–1345.
38. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L. et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators // *J. Gastrointest. Surg.* 2000. Vol. 4. № 6. P. 567–579.
39. Bilimoria K.Y., Talamonti M.S., Sener S.F. et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 207. № 4. P. 510–519.
40. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A. et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience // *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10. № 9. P. 1199–1210.
41. Zervos E.E., Rosemurgy A.S., Al-Saif O., Durkin A.J. Surgical management of early-stage pancreatic cancer // *Cancer Control.* 2004. Vol. 11. № 1. P. 23–31.
42. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 8. P. 1019–1020.
43. Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L. et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 8. P. 1035–1046.
44. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 12. P. 1200–1210.
45. Crane C.H., Ben-Josef E., Small W. Jr. Chemotherapy for pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 26. P. 2713–2715.
46. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X. et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61. № 4. P. 965–966.
47. Morris S.L., Beasley M., Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 26. P. 2713–2715.
48. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 3. P. 267–277.
49. Neuhaus P., Riess H., Post S. et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. Suppl. 20. LBA4504.
50. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2010. Vol. 304. № 10. P. 1073–1081.
51. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A. et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. Vol. 299. № 9. P. 1019–1026.
52. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R. et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluor-



- ouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 5. P. 1319–1326.
53. *Massucco P., Capussotti L., Magnino A. et al.* Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 9. P. 1201–1208.
  54. *Quiros R.M., Brown K.M., Hoffman J.P.* Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25. № 4. P. 267–273.
  55. *Mornex F., Girard N., Delperio J.R., Partensky C.* Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer – part I: neoadjuvant treatment // *Semin. Radiat. Oncol.* 2005. Vol. 15. № 4. P. 226–234.
  56. *Reini M.* Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 39. P. 4883–4887.
  57. *White R.R., Hurwitz H.I., Morse M.A. et al.* Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8. № 10. P. 758–765.
  58. *Breslin T.M., Hess K.R., Harbison D.B. et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8. № 2. P. 123–132.
  59. *Evans D.B., Varadhachary G.R., Crane C.H. et al.* Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3496–3502.
  60. *Varadhachary G.R., Wolff R.A., Crane C.H. et al.* Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3487–3495.
  61. *Marti J.L., Hochster H.S., Hiotis S.P. et al.* Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. № 12. P. 3521–3531.
  62. *Landry J., Catalano P.J., Staley C. et al.* Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. № 7. P. 587–592.
  63. *McClaine R.J., Lowy A.M., Sussman J.J. et al.* Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer // *HPB (Oxford)*. 2010. Vol. 12. № 1. P. 73–79.
  64. *Stokes J.B., Nolan N.J., Stelow E.B. et al.* Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 619–627.
  65. *Laurence J.M., Tran P.D., Morarji K. et al.* A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2011. Vol. 15. № 11. P. 2059–2069.
  66. *Grunewald R., Abbruzzese J.L., Tarassoff P., Plunkett W.* Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991. Vol. 27. № 4. P. 258–262.
  67. *Tempero M., Plunkett W., Ruiz Van Haperen V. et al.* Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 18. P. 3402–3408.
  68. *Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 15. P. 1960–1966.
  69. *Aranda E., Manzano J.L., Rivera F. et al.* Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study) // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 7. P. 1919–1925.
  70. *Cheng Y.J., Bai C.M., Zhang Z.J.* Efficacy of gemcitabine combined with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010. Vol. 32. № 4. P. 421–423.
  71. *Munoz Llarena A., Mane J., Lopez-Vivanco G. et al.* Gemcitabine (G) fixed-dose-rate infusion (FDR) plus erlotinib (E) in patients with advanced pancreatic cancer (APC) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=103&abstractID=71207](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=103&abstractID=71207).
  72. *Philip P.A., Goldman B.H., Ramanathan R.K. et al.* Phase I randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab versus gemcitabine plus erlotinib as first-line treatment in patients with metastatic pancreatic cancer (SWOG-0727) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=115&abstractID=87986](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87986).
  73. *Van Cutsem E., Vervenne W.L., Bannoun J. et al.* Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 13. P. 2231–2237.
  74. *Kwak E.L., Jankowski J., Thayer S.P. et al.* Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations in esophageal and pancreatic adenocarcinomas // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 14. Pt. 1. P. 4283–4287.
  75. *Immervoll H., Hoem D., Kugarajh K. et al.* Molecular analysis of the EGFR-RAS-RAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutations in the BRAF and EGFR genes // *Virchows Arch.* 2006. Vol. 448. № 6. P. 788–796.
  76. *Dergham S.T., Dugan M.C., Kucway R. et al.* Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma // *Int. J. Pancreatol.* 1997. Vol. 21. № 2. P. 127–143.
  77. *Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. et al.* KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2. № 1. P. e17.
  78. *Lièvre A., Bachet J.B., Le Corre D. et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 8. P. 3992–3995.

ОНКОЛОГИЯ

79. Ardavanis A., Kountourakis P., Karagiannis A. et al. Bi-weekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): an active and convenient regimen for advanced pancreatic cancer // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 12. P. 5211–5217.
80. Bengala C., Sternieri R., Malavasi N. et al. Phase II trial of erlotinib in combination with increasing dose of gemcitabine given as fixed dose rate infusion in advanced pancreatic cancer (APC) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=63&abstractID=10332](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10332).
81. Okusaka T., Furuse J., Funakoshi A. et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer // *Cancer Sci.* 2011. Vol. 102. № 2. P. 425–431.
82. Dragovich T., Huberman M., Von Hoff D.D. et al. Erlotinib plus gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer and other solid tumors: phase IB trial // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007. Vol. 60. № 2. P. 295–303.
83. Stuebs P., Habermann P., Zierau K. et al. First-line therapy for advanced pancreatic cancer with gemcitabine and docetaxel versus gemcitabine and erlotinib: a multivariate matched pair analysis // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=52331](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=52331).
84. Milella M., Vaccaro V., Sperduti I. et al. Phase II study of erlotinib (E) combined with fixed dose-rate gemcitabine (FDR-Gem) as first-line treatment for advanced adenocarcinoma of the pancreas (PDAC) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=51951](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=51951).
85. Berlin J.D., Catalano P., Thomas J.P. et al. 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. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 15. P. 3270–3275.
86. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5513–5518.
87. Colucci G., Giuliani F., Gebbia V. et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale // *Cancer.* 2002. Vol. 94. № 4. P. 902–910.
88. Colucci G., Labianca R., Di Costanzo F. et al. 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 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 10. P. 1645–1651.
89. Heinemann V., Quietzsch D., Gieseler F. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 24. P. 3946–3952.
90. Oliver G.R., Sugar E., Laheru D., Diaz L.A. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2010* // [www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=72&abstractID=2395](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=2395).
91. Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K. et al. An Emerging Entity: Pancreatic Adenocarcinoma Associated with a Known BRCA Mutation: Clinical Descriptors, Treatment Implications, and Future Directions. *Oncologist* 2011 // [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105).
92. Pelzer U., Schwaner I., Stieler J. et al. 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 // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. № 11. P. 1676–1681.
93. Xiong H.Q., Varadhachary G.R., Blais J.C. et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer // *Cancer.* 2008. Vol. 113. № 8. P. 2046–2052.
94. Maisey N., Chau I., Cunningham D. et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 14. P. 3130–3136.

## Basic Principles of Management of Patients with Pancreatic Cancer

I.S. Basin

*Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin*

Contact person: Igor Sergeevich Basin, [basin\\_onk@mail.ru](mailto:basin_onk@mail.ru)

*Pancreatic cancer (PC) is difficult to manage due to tumor chemoresistance and only slight effects of radiation therapy on patients' survival. Introduction of gemcitabine as monotherapy or in combination (chemotherapeutic duplets) with different anti-tumor agents was an important milestone in the treatment of pancreatic cancer. Introduction of chemotherapeutic triplets improved the results of treatment in advanced pancreatic cancer. Compared to gemcitabine alone, FOLFIRINOX regimen significantly improved median overall survival (11.1 months vs. 6.8 months,  $p = 0.001$ ), time to disease progression (6.4 months vs. 3.3 months,  $p = 0.001$ ), objective response rate (33.6 vs. 9.4%), and resulted in 47% reduction of mortality risk.*

**Key words:** *pancreatic cancer, gastropancreatoduodenal resection, radiation therapy, gemcitabine, erlotinib*