

На правах рукописи

ПОКАТАЕВ ИЛЬЯ АНАТОЛЬЕВИЧ

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

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Тюляндин Сергей Алексеевич

Официальные оппоненты:

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Носов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «18» июня 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее проработанности

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 % (Каприн А.Д., 2018).

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 (Каприн А.Д., 2018). 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 (Dusteux и др. 2015). Оптимальные режимы индукционной химиотерапии не определены. Традиционно режимы химиотерапии аналогичны тем, которые рекомендованы для лечения метастатического рака – комбинация FOLFIRINOX или гемцитабина с паб-паклитакселом, а также монокимиотерапия гемцитабином. Мнения экспертов сводятся к назначению комбинированных режимов в связи с более высокими шансами регрессии опухоли и возможности 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 (Hammel и др. 2016). 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 метастатическом 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 (Hammel и др. 2016). 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 (Rombouts и др. 2016). 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 (Hammel и др. 2016; Iacobuzio-Donahue и др. 2009). К сожалению, до сих пор не валидировано ни одного клинического или лабораторного фактора, указывающего на риск и сроки отдаленного метастазирования при изначально метастатическом 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 (Conroy и др. 2011), и подтвержденная при внедрении этого режима в клиническую практику по всему миру (Mahaseh и др. 2013), требует проведения отдельного анализа эффективности и токсичности в Российской популяции. Результаты подобного анализа до сих пор не опубликованы. Между тем, потребность в редукации 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 с 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 (Pelzer и др. 2011). 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 (Дустеух и др. 2015). 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 (Golan и др. 2014). Однако открытыми вопросы, насколько распространены эти мутации у пациентов в России, насколько препараты платины эффективны у данной категории пациентов и могут ли препараты платины быть эффективны при других мутациях.

Ответы на поставленные выше вопросы позволят оптимизировать консервативное лечение пациентов 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 клинико-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.

Методы и методология исследования

Исследования основаны на базе данных пациентов 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 клинической и экспериментальной радиологии 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. Оно зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov.

Исследование SMAD4 при резецированном раке поджелудочной железы проведено совместно с отделением опухолей печени и поджелудочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 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 раком поджелудочной железы. Данное исследование выполняется совместно с лабораторией биочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН в рамках экспериментального государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации при координации ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России.

Научная новизна

Полученные в работе данные указывают, что современные режимы химиотерапии могут повысить шанс на радикальную операцию при исходно нерезектабельных карциномах поджелудочной железы. После индукционной химиотерапии в 28% случаев удалось выполнить резекцию поджелудочной железы с опухолью. 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 поджелудочной железы. 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 является стандартизированной в Мире. 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 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 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 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 раком поджелудочной железы.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Разработал концепцию и дизайны исследований для решения поставленных задач. Исходя из имеющейся доказательной базы, соискатель самостоятельно выбрал наиболее валидные конечные точки исследования, разработал статистическую гипотезу и определил подходящие методы оценки эффективности терапии. Создание базы данных, обработка первичной медицинской документации и статистический анализ данных с оценкой результатов исследования и других данных, указанных в диссертации, проведены лично Покатаевым И.А.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») и области исследования п.6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

Комбинации FOLFIRINOX и гемцитабин + paб-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 отличается большей частотой гастроинтестинальной токсичности при использовании FOLFIRINOX и большей частотой нейротоксичности при использовании комбинации гемцитабина и paб-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 лишь у 8,6% 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 монохимиотерапией 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.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты и рекомендации внедрены в практику работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ряда других онкологических стационаров, отражены в рекомендациях Ассоциации онкологов России, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 22 ноября 2019 года на совместной научной конференции онкологических отделений лекарственных методов лечения (химиотерапевтических) №1, №2, №3, №17, онкологического дневного стационара (химиотерапевтического и онкологического лечения), онкологического отделения хирургических методов лечения №7, онкологического отделения хирургических методов лечения №13, онкологического отделения хирургических методов лечения №6, лаборатории иммунологии гемопоза отдела клиничко-лабораторной диагностики НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работы, в том числе 16 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объём и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 268 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 72 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 7 отечественных и 170 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Исследование индукционной терапии неметастатического рака поджелудочной железы

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.

Индукционная химиотерапия погранично резектабельного и нерезектабельного рака поджелудочной железы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ эффективности и токсичности режимов химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабина в комбинации с паb-паклитакселом, которые продемонстрировали наилучшие результаты по данным литературы. В анализ включены данные 105 пациентов, из которых 90 получали комбинацию FOLFIRINOX и 15 пациентов получали комбинацию GnP. Две сравниваемые группы не имели статистически значимых различий по основным прогностическим показателям.

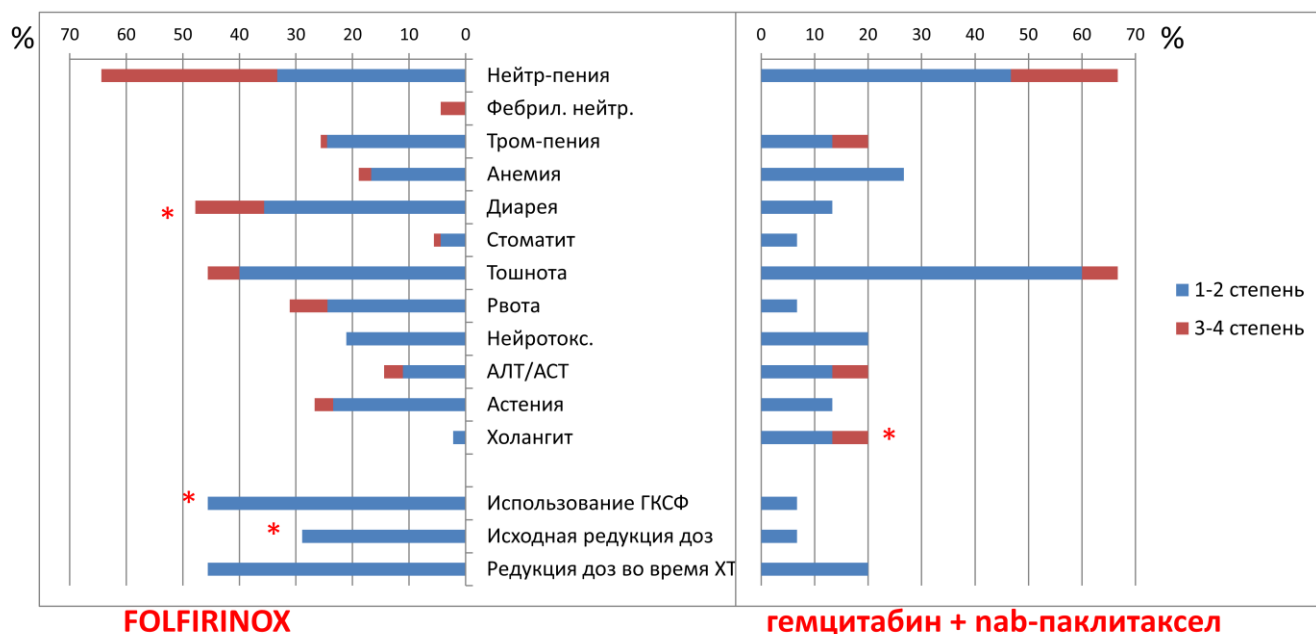
В процессе химиотерапии дозы препаратов в режиме FOLFIRINOX редуцировались в 41 случае (45,6%), в режиме GnP - в 3 случаях (20%). Различия по данному показателю между группами имели тенденцию к статистической значимости ($p=0,09$).

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 1. Группы оказались сопоставимы по частоте гематологической токсичности (нейтропении, тромбоцитопении и анемии).



* Статистически значимые различия

Рисунок 1 - Сравнительный анализ токсичности индукционной химиотерапии FOLFIRINOX и GnP

Объективные эффекты оценены у 85 пациентов группы FOLFIRINOX и 15 пациентов группы GnP (Таблица 1). 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 ($p=0,16$).

Таблица 1 - 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	
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%)	

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 2). 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 3).

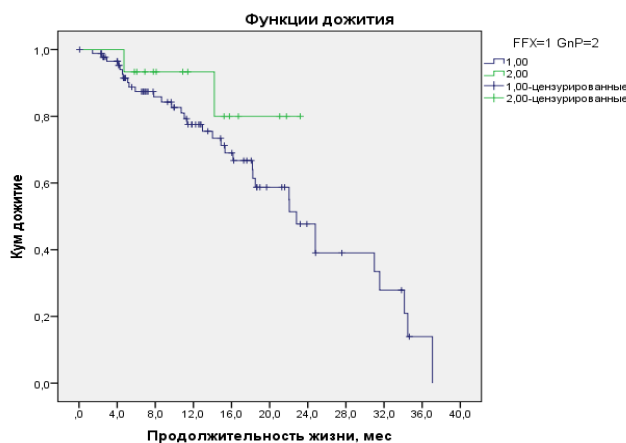


Рисунок 2 - Время без прогрессирования при применении индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (1) и гемцитабин+nab-паклитаксел (2)

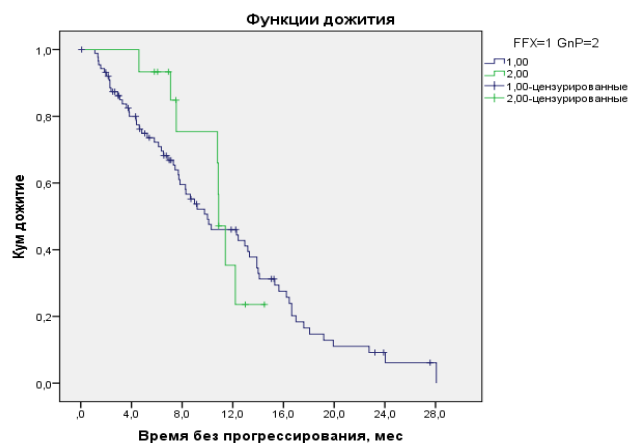


Рисунок 3 - Продолжительность жизни при применении индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (1) и гемцитабин+nab-паклитаксел (2)

Таким образом, два современных режима химиотерапии, FOLFIRINOX и гемцитабин+nab-паклитаксел, в рамках индукционной химиотерапии рака поджелудочной

железы обладают удовлетворительной переносимостью. Показатели эффективности двух режимов сопоставимы.

Лучевая терапия после химиотерапии у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы

Все включенные в данное проспективное исследование пациенты получали индукционную системную терапию по схеме FOLFIRINOX. 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 или продолжение химиотерапии в поддерживающем режиме до суммарно 6 месяцев общей продолжительности химиотерапии. В исследовании использовалась преимущественно стереотаксическая лучевая терапия с пятидневным режимом 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.

Из исходно 84 пациентов, начавших химиотерапию, 28 пациентов не включены в анализ эффективности лучевой терапии, поскольку были либо прооперированы после химиотерапии, либо имели прогрессирование во время индукционной химиотерапии. Из оставшихся 56 пациентов 35 получили индукционную лучевую терапию после химиотерапии и 21 пациент не получили лучевой терапии.

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.

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 4). 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).

Медиана продолжительности жизни в группе лучевой терапии и без нее составили 22,1 и 31,5 месяца (Рисунок 5). 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).

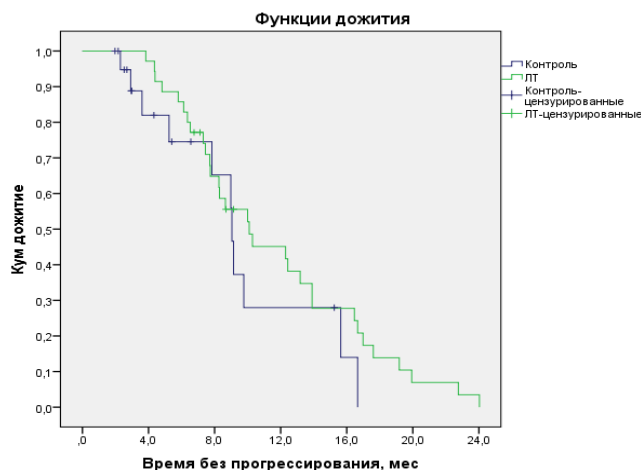


Рисунок 4 – Время без прогрессирования от начала индукционной химиотерапии при добавлении индукционной лучевой терапии (зеленая кривая) и без нее (синяя кривая)

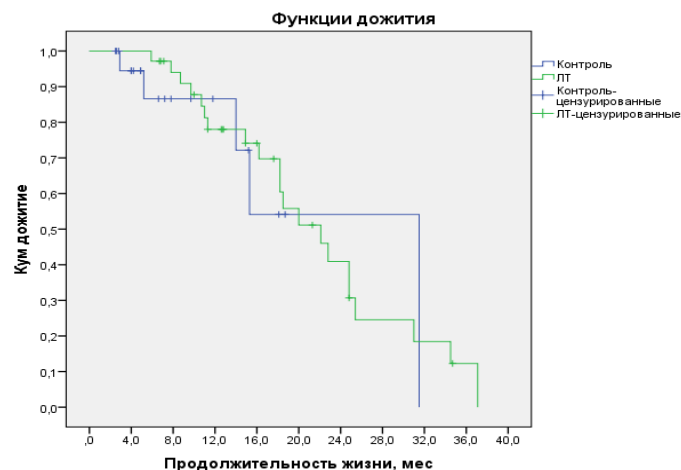


Рисунок 5 – Продолжительность жизни от начала индукционной химиотерапии при добавлении индукционной лучевой терапии (зеленая кривая) и без нее (синяя кривая)

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 2).

Таблица 2 - Структура локализации прогрессирования пациентов, получивших индукционную химиотерапию в сочетании с лучевой терапией или без нее

Параметр	Группа лучевой терапии	Группа контроля	Значение p
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%)	
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 ($p=0,28$).

Предикторы отдаленного метастазирования при исходно нематастатическом раке поджелудочной железы

Данные исследования лучевой терапии продемонстрировали, что большая часть пациентов имеют прогрессирование опухоли в виде появления отдаленных метастазов, что нивелирует любую пользу от применения локального лечения у пациентов с исходно нематастатическим опухолевым процессом. Однако опубликованные данные указывают, что около 30% пациентов погибают от местно деструктивного характера роста первичной опухоли или рецидива, практически не имея отдаленных метастазов (Jacobuzio-Donahue и др. 2009). Поэтому поиск клинических или лабораторных предикторов высокого риска отдаленного метастазирования имеет существенные клинические перспективы.

Прогностическая и предиктивная роль диссеминированных опухолевых клеток костного мозга при нематастатическом раке поджелудочной железы

Пациентам с погранично резектабельным или нерезектабельным раком поджелудочной железы без отдаленных метастазов, 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.

В исследование включено 17 пациентов, которым выполнена пункция костного мозга перед началом химиотерапии в период с 2015 по 2017 гг. 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). 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). 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).

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 3). 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 ($p=0,14$).

Таблица 3 - 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 4). 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 4 - Данные ROC-анализа, направленного на оценку влияния числа и процента ДОК на риск развития отдаленных метастазов

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка ^a	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 5).

Таблица 5 - 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 ^a	Значение р	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, $p=0,50$).

Предиктивная роль SMAD4 при неметастатическом раке поджелудочной железы

Опубликованные данные указывают на роль потери функции SMAD4 как основного драйвера эпителиально-мезенхимального перехода клеток рака поджелудочной железы (Iacobuzio-Donahue и др. 2009; Shugang и др. 2016, 4). Целью данного исследования была оценка влияния экспрессии SMAD4 на характер рецидивирования рака поджелудочной железы после хирургического лечения. 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: 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.

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) (Chen и Foran 2006). Для выявления экспрессии SMAD4 использовались первичные антитела B-8, sc-7966; Santa Cruz Bio, Santa Cruz, CA.

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.

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.

Экспрессия SMAD4 оказалась отрицательной в большинстве случаев. 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.

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 6). 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 6 – 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 6). 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.

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 191-23,5 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 7): подгруппу положительной экспрессии, подгруппу отрицательной экспрессии и подгруппу гетерогенной экспрессии SMAD4.

Таблица 7 – 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 = $0,05 \pm 0,02$, $p=0,30$
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 = $0,05 \pm 0,02$ $p=0,30$).

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 6) и в отношении

продолжительности жизни пациентов (Рисунок 7). 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 ($p=0,13$).

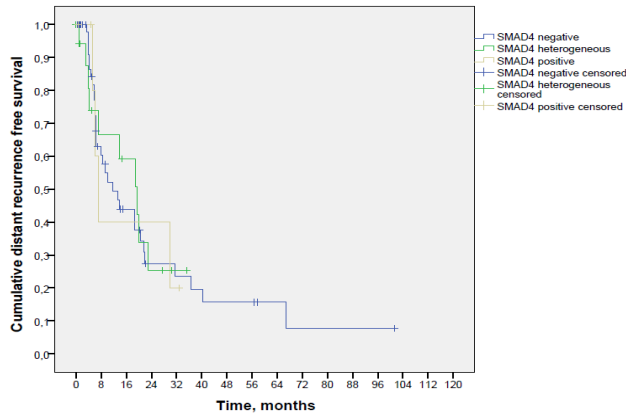


Рисунок 6 – Время до появления отдаленных метастазов в зависимости от статуса экспрессии SMAD4

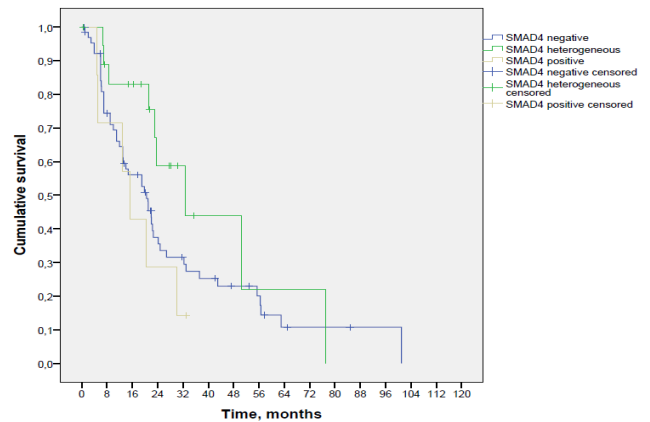


Рисунок 7 – Продолжительность жизни в зависимости от статуса экспрессии SMAD4

Клинические предикторы риска отдаленного метастазирования рака поджелудочной железы

Для оценки возможных клинических предикторов повышенного риска отдаленного метастазирования выполнен ретроспективный анализ, в который включены данные по 287 пациентам, 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. 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 8).

Таблица 8 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без появления отдаленных метастазов во всей группе пациентов ($n=287$)

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		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 Са19-9 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, $p<0,01$). К сожалению, степень злокачественности имеет ограниченное клиническое значение, поскольку в большинстве случаев имеет место лишь цитологическая верификация диагноза, при которой степень злокачественности установить затруднительно.

Основным выводом из проведенной работы является отсутствие в настоящее время теста, предсказывающего метастатический потенциал карциномы поджелудочной железы.

Химиотерапия I линии метастатического рака поджелудочной железы

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 монохимиотерапии гемцитабином в качестве химиотерапии I линии у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы.

Сравнительный анализ всех применяемых режимов химиотерапии I линии

В ретроспективный анализ включены данные 393 пациентов, 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. Из них 99 пациентов получали комбинацию FOLFIRINOX, 85 пациентов получали комбинацию гемцитабина и nab-паклитаксела (GnP), 109 пациентов получали другую гемцитабин-содержащую комбинированную химиотерапию (G+X) и 100 пациентов получали гемцитабин в монорежиме.

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 паb-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 ($p<0,01$).

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 9).

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 9 - 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 8). Различия между группами по выживаемости без прогрессирования оказались статистически значимыми ($p<0,01$).

Различия в общей выживаемости были похожими (Таблица 9). 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 9). Различия по общей выживаемости между группами являются статистически значимыми ($p < 0,01$).

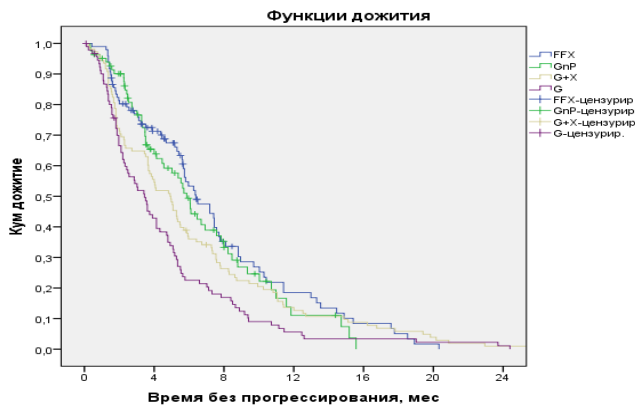


Рисунок 8 - Кривые Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы при применении химиотерапии I линии

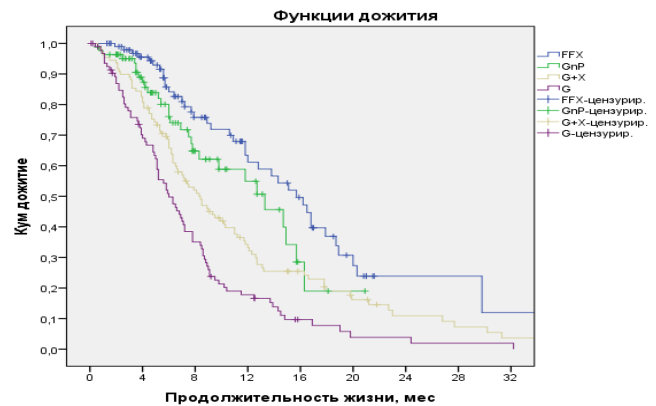


Рисунок 9 - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы при применении химиотерапии I линии

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 паб-паклитакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином.

Сравнение эффективности комбинаций FOLFIRINOX, гемцитабина и паб-паклитаксела в терапии первой линии метастатического рака поджелудочной железы

В анализ включены данные 184 пациентов, из которых 99 получали комбинацию FOLFIRINOX и 85 пациентов получали комбинацию GnP. Две анализируемые группы имели сопоставимую структуру по полу с преобладанием мужского пола в обеих группах (53,3 и 58,6%, $p=0,76$). Структура распределения по стадии 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, $p=0,09$).

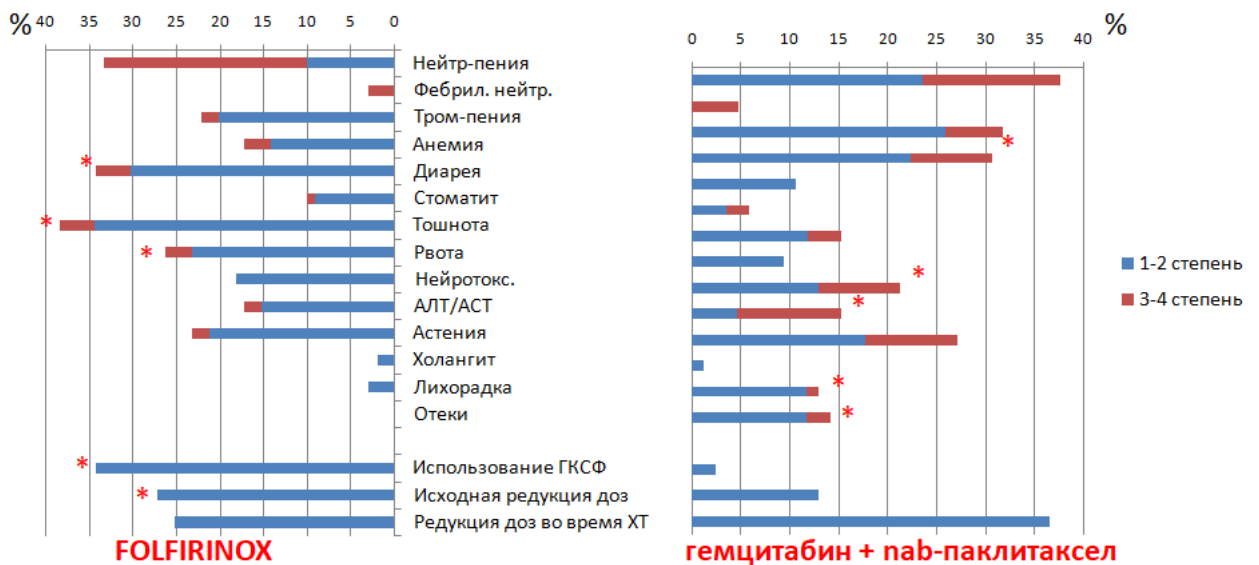
Таким образом, группы пациентов, получавших FOLFIRINOX и GnP, имели определенный разнонаправленный дисбаланс в отношении важных прогностических факторов, который должен быть учтен при анализе результатов лечения.

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. 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 ($p=0,52$).

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 (Рисунок 10). 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 ($p<0,01$).



* Статистически значимые различия

Рисунок 10 - Сравнительный анализ токсичности химиотерапии по схемам FOLFIRINOX и гемцитабин с наб-паклитакселом

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 11). Различия между группами по выживаемости без прогрессирования не являются статистически значимыми ($p=0,33$, Таблица 10).

Таблица 10 – Отдаленные результаты лечения при использовании FOLFIRINOX и гемцитабина + наб-паклитаксела в первой линии

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

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 12). Различия по общей выживаемости между двумя группами имели тенденцию к статистической значимости ($p=0,07$, таблица 10).

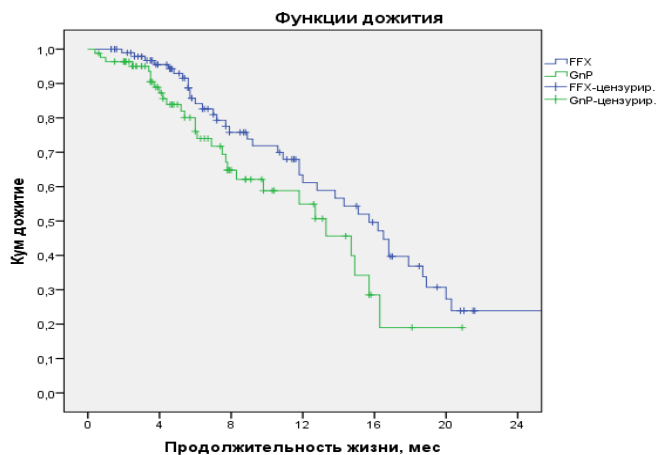
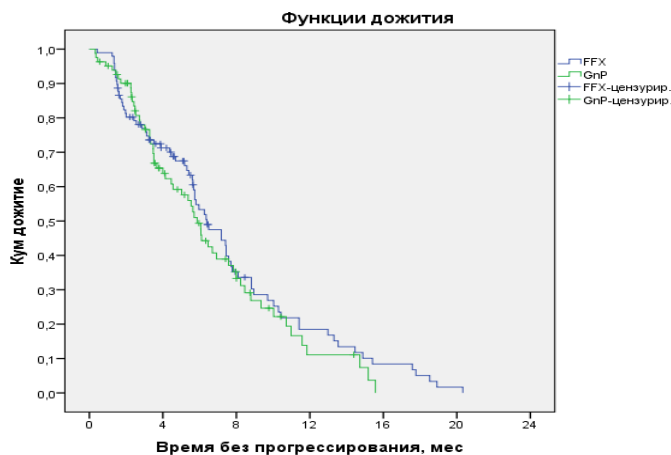


Рисунок 11 - Кривые Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования при применении химиотерапии I линии по схеме FOLFIRINOX или гемцитабина + пав-паклитаксела

Рисунок 12 - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости при применении химиотерапии I линии по схеме FOLFIRINOX или гемцитабина + пав-паклитаксела

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 11).

Таблица 11 – 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 (28,7%)	8 (14,1%)	0,39
монокимиотерапия	19 (26,1%)	3 (5,3%)	
Режимы химиотерапии II линии, n (%)			
FOLFIRINOX	3 (4,1%)	2 (3,5%)	<0,01
Гемцитабин+пав-паклитаксел	13 (17,8%)	1 (1,8%)	
Другая гемцитабин-содержащая комбинация	5 (6,8%)	0	
Гемцитабин в монорежиме	19 (26,1%)	0	
Комбинация без гемцитабина	0	5 (8,8%)	
Монотерапия без гемцитабина	0	3 (5,3%)	

Всего линий химиотерапии по поводу метастатического процесса			
Медиана	2	1	0,16
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. 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-лифоцитарного отношения ($p = 0,03$), более низкого уровня гемоглобина ($p = 0,05$), а также более высокого числа лейкоцитов ($p = 0,04$).

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

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 гемцитаином (G). Все 4 группы не имели статистически значимых различий по полу ($p=0,21$), возрасту ($p=0,40$), ECOG-статусу ($p=0,61$), стадии T ($p=0,67$), 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 ($p=0,28$).

Медиана числа курсов химиотерапии в группах составила 3-4,5 курса. Различия по числу проведенных курсов были статистически значимыми ($p=0,02$) и указывали 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 ($p=0,04$).

Данные на рисунке 13 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 ($p = 0,04$).

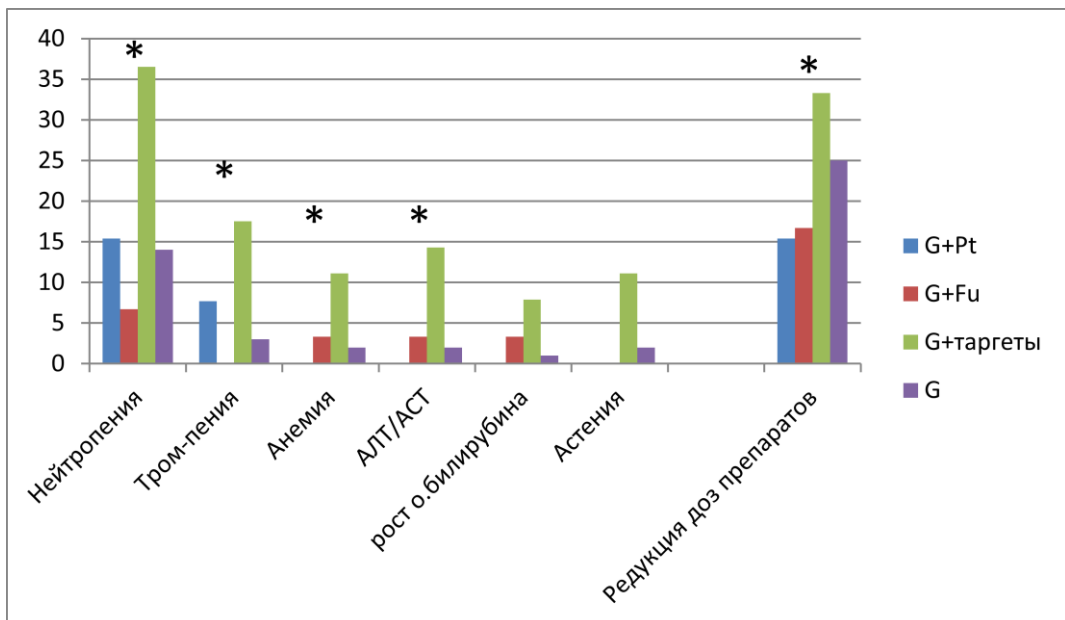


Рисунок 13 - Сравнительный анализ токсичности химиотерапии (указана токсичность 3-4 степени, * - статистически значимые различия)

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 монохимиотерапии 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 14). Различия между

группами по выживаемости без прогрессирования являются статистически значимыми ($p=0,03$, Таблица 12).

Таблица 12 – 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

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 15). Различия по общей выживаемости между двумя группами были статистически значимыми ($p=0,02$, Таблица 12).

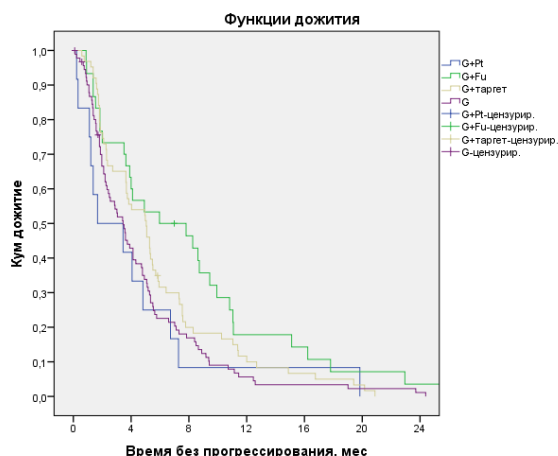


Рисунок 14 - Кривые Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования при использовании различных режимов на основе гемцитабина в I линии (G+Pt - гемцитабин с производными платины, G+Fu – гемцитабин с комбинации с фторпиримидинами, G + таргеты - гемцитабин с различными препаратами таргетного действия, G - монохимиотерапия гемцитабином)

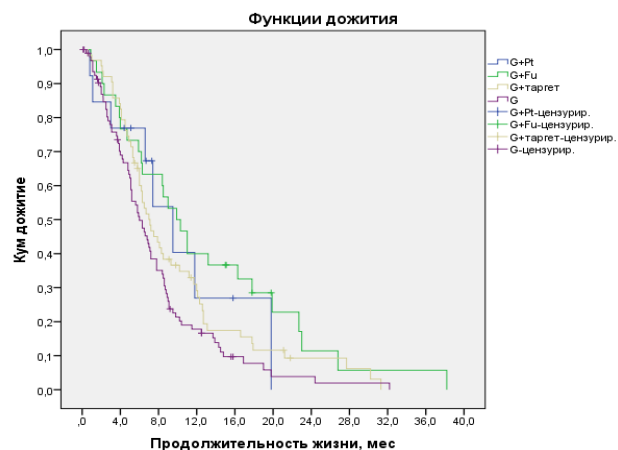


Рисунок 15 - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости при использовании различных режимов на основе гемцитабина в I линии (G+Pt - гемцитабин с производными платины, G+Fu – гемцитабин с комбинации с фторпиримидинами, G + таргеты - гемцитабин с различными препаратами таргетного действия, G - монохимиотерапия гемцитабином)

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%.

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 демографические, клинические, инструментальные и лабораторные факторы, известные в рутинной клинической практике. 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 13). В данный анализ также внесена переменная использованного режима химиотерапии.

Таблица 13 - 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).

Эффективность химиотерапии II линии

Целесообразность проведения химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы

Для определения целесообразности проведения химиотерапии II линии с точки зрения увеличения продолжительности проведен ретроспективный анализ, в которых включено 399 пациентов с раком поджелудочной железы, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии I линии или нео- или адъювантной химиотерапии, если прогрессирование в течение 6 месяцев от ее завершения. Из 399 пациентов 208 получали химиотерапию II линии и 191 пациентов получали только симптоматическую терапию.

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 16), медиана продолжительности жизни в группе симптоматической терапии составила 1,8 месяца (HR=0,35, 95% ДИ 0,28-0,44, p<0,01).

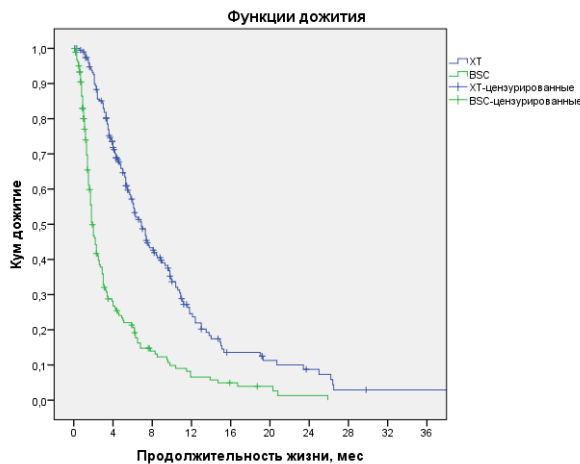


Рисунок 16 - Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости в группе, которая получала химиотерапию второй линии, и группе, которая получала только симптоматическую терапию

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. Факторы, продемонстрировавшие статистически значимое влияние на продолжительность жизни в однофакторных анализах, в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 14). В данный анализ также внесена переменная проведения или не проведения химиотерапии второй линии.

Таблица 14 - 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).

Оценка эффективности химиотерапии II линии: комбинированная терапия или
монохимиотерапия

Все 208 пациентов, получавших химиотерапию II линии, были разделены на две группы: группу, получавшую химиотерапию комбинацией цитотоксических препаратов (n=114), и группу, получавшую монохимиотерапию (n=94). 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.

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.

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.

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; Таблица 15).

Таблица 15 – 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	--	--	

Для оценки влияния дисбаланса между сравниваемыми группами по ряду факторов прогноза. 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. Факторы, продемонстрировавшие статистически значимое влияние на продолжительность жизни в однофакторных анализах, в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 16). В данный анализ также внесена переменная проведения или не проведения химиотерапии второй линии.

Таблица 16 - 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+пab-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.

Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК и их клиническое значение при раке поджелудочной железы

Для выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации на основании высокопроизводительного секвенирования использованы операционный, биопсийный материал, образцы крови, а также данные анамнеза пациентов раком поджелудочной железы, получавших лечение в период с 2001 по 2018 гг. Все случаи выявления мутаций подтверждались секвенированием по Сенгеру. Секвенирование выполнено суммарно 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, *NBS1* – 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 17).

Таблица 17 – 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%)

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

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.

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 18.

Таблица 18 – Частота объективных эффектов при применении химиотерапии первой линии с включением производных платины и неплатиновой терапии

Группа	Частота объективных эффектов при терапии платиной	Частота объективных эффектов при неплатиновой терапии
Мутации <i>BRCA/PALB2</i>	5/12 (41,7%)	0/3 (0%)
Мутации других генов	3/12 (25,0%)	1/3 (33,3%)
Дикий тип	24/115 (20,9%)	8/51 (15,7%)
Значение p	0,26	0,53

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 18). Частота объективных эффектов составила 0%, 33,3% и 15,7% для пациентов с мутациями *BRCA/PALB2*, мутациями других генов и диким типом соответственно ($p=0,53$).

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 17): 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). 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 18). В группе без мутаций 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 19).

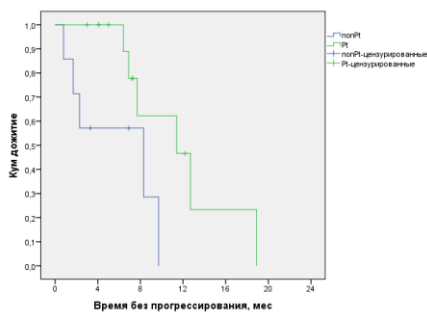


Рисунок 17 – Время без прогрессирования у пациентов с мутациями *BRCA/PALB2* при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

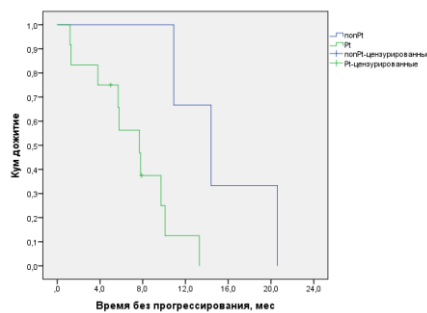


Рисунок 18 – Время без прогрессирования у пациентов с мутациями в других генах при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

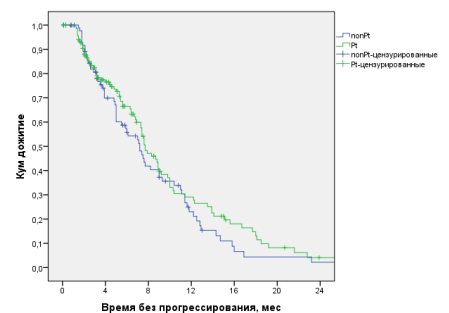


Рисунок 19 – Время без прогрессирования у пациентов без мутаций при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

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 20): 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). 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 21). 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 22).

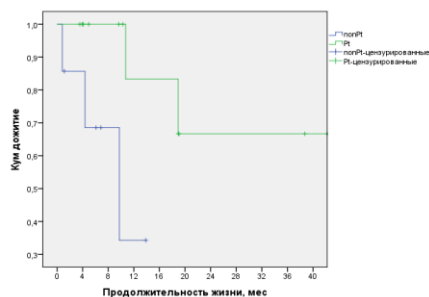


Рисунок 20 – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями *BRCA/PALB2* при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

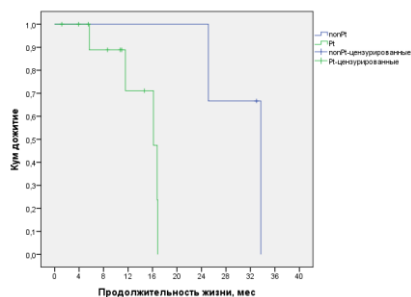


Рисунок 21 – Продолжительность жизни у пациентов с мутациями в других генах при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

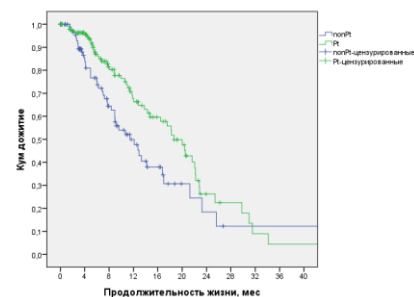


Рисунок 22 – Продолжительность жизни у пациентов с диким типом при использовании химиотерапии I линии с производными платины и при использовании бесплатиновых режимов

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 19).

Таблица 19 - 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). Это косвенно свидетельствует, 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.

Прогноз пациентов локальным раком поджелудочной железы с мутациями в генах гомологичной рекомбинации

В настоящий анализ включены пациенты, имеющие резектабельный рак поджелудочной железы.

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 23). 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, $p=0,78$).

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 24).

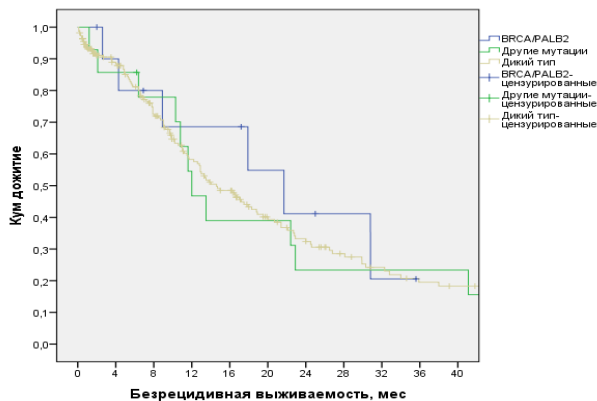


Рисунок 23 – Безрецидивная выживаемость у пациентов локальным раком поджелудочной железы при наличии мутации *BRCA/PALB2*, мутаций других генов или при диком типе генов гомологичной рекомбинации

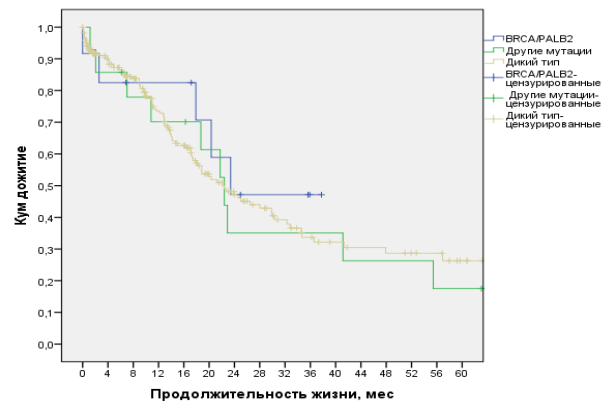


Рисунок 24 - Продолжительность жизни у пациентов локальным раком поджелудочной железы при наличии мутации *BRCA/PALB2*, мутаций других генов или при диком типе генов гомологичной рекомбинации

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 степень 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 20).

Таблица 20 - 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 20 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).

Перспективы селекции пациентов с раком поджелудочной железы для тестирования на наличие мутаций в генах гомологичной рекомбинации

Учитывая необходимость применения дорогостоящего секвенирования для выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации, поставлена задача сузить популяцию пациентов, кому показано тестирование.

Анализ влияния данных семейного анамнеза, возраста, пола и наличия у пациентов первично множественных опухолевых процессов на частоту мутаций представлена в таблице 21. 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. Возраст и отягощенный семейный анамнез не оказывали статистически значимого влияния на риск выявления мутаций. Более того, из 417 пациентов, материал которых собран проспективно, 35% пациентов затруднились назвать семейный анамнез.

Таблица 21 - 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	0,02
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	<0,01

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

ВЫВОДЫ

1) Режимы индукционной химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин+наб-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+пab-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 пab-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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Комбинации FOLFIRINOX и гемцитабин + пab-паклитаксел являются наиболее эффективными режимами химиотерапии при раке поджелудочной железы. Оба режима равноэффективны как при индукционной химиотерапии, так и при терапии метастатического процесса. Различный, но управляемый профиль токсичности, позволяет рекомендовать оба режима 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 лишь у небольшой доли пациентов и не улучшает отдаленные результаты лечения. Использование лучевой терапии по данному показанию рекомендуется только в рамках клинических исследований.

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. Эти данные не позволяют рекомендовать селекцию пациентов с неметастатическим процессом, опухоли которых не склонны к отдаленному метастазированию для изучения дополнительных локальных методов контроля заболевания.

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. Отсутствие преимуществ какого-либо комбинированного режима с точки зрения эффективности позволяет рекомендовать планировать химиотерапию второй линии с учетом особенностей, эффекта и токсичности ранее проведенного лечения.

ПЦР-тестирование, направленное 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. Их рутинное определение не рекомендуется. При назначении химиотерапии пациентам с мутациями в генах *BRCA* или *PALB2* применение производных платины должно быть в приоритете.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Покатаев, И.А. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы // И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Современная онкология. – 2016. – №1. – С.20-24
2. Федянин, М.Ю. Метрономные режимы химиотерапии в онкологии / М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Онкологическая колопроктология. - 2016. - Т.5. – №1. - С.27-35
3. Базин, И.С. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И.С. Базин, И.А. Покатаев, А.С. Попова // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т.21. – №4 (спецвыпуск 1). – С.20-25
4. Покатаев, И.А. Комбинированные режимы химиотерапии при раке поджелудочной железы / И.А. Покатаев, А.С. Попова, С.А. Тюляндин // Медицинский совет. – 2017. - №6. - С.62-70
5. Покатаев, И.А. Место адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы – в клинических исследованиях / И.А. Покатаев // Злокачественные опухоли. – 2017. - №3s1. – С.17-21
6. Покатаев, И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, С.Б. Алиева, О.А. Гладков // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. – Т.7. – №3s2. – С.367-379

7. Покатаев, И.А. Эффективность и безопасность индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX при погранично резектабельными нерезектабельном раке поджелудочной железы / И.А. Покатаев, И.С. Базин, А.С. Попова // Злокачественные опухоли. - 2018. - №1. - С.38-47
8. Румянцев, А.А. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией / А.А. Румянцев, И.А. Покатаев, М.Ю. Федянин // Злокачественные опухоли. - 2018. - № 3. - С.21-30
9. Покатаев, И.А. Герминальные мутации в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов раком поджелудочной железы: опыт одного центра / И.А. Покатаев, А.С. Попова, И.А. Абрамов // Злокачественные опухоли. - 2018. - № 3. - С.5-12.
10. Покатаев, И.А. Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы / И.А. Покатаев // Злокачественные опухоли. - 2018. - №3s1. -С.76-81.
11. Трякин, А.А. 20 лет таргетной терапии солидных опухолей. Успехи и неудачи / А.А. Трякин, И.А. Покатаев, М.Ю. Федянин // Практическая онкология. - 2018. - Т.19. - №3. - С.183-199.
12. Федянин, М.Ю. Критический взгляд на развитие онкологии в последние 20 лет (надежды и разочарования) – антиангиогенная терапия / М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, А.А. Трякин // Практическая онкология. - 2018 - Т19. - №3. - С.200-225.
13. Покатаев, И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, С.Б. Алиева, О.А. Гладков // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. - 2018. - Т.8. - №3s2. - С.401-413.
14. Румянцев, А.А. Современные аспекты антиангиогенной терапии / А.А. Румянцев, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Медицинский совет. - 2018. - №19. - С.18-21.
15. Румянцев, А.А. Оланзапин и апрепитант в профилактике тошноты и рвоты: первые результаты рандомизированного исследования II фазы / А.А. Румянцев, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. - 2018 – Т.19. - №4 - С.420-428.
16. Покатаев, И.А. Факторы, влияющие на эффективность комбинации гемцитабина и Nab-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в российской популяции пациентов: результаты многоцентрового ретроспективного исследования / И.А. Покатаев, М.А. Лядова, М.Ю. Федянин // Медицинский совет. - 2019. - №19. - С.74-82.