

Химиотерапия распространенного рака поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы (обзор литературы)

М.Ш. Манукян, И.С. Базин, А.А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мариам Ширавковна Манукян manukyanmariam6@gmail.com

Пациенты пожилого и старческого возраста со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в крупных клинических исследованиях представлены скупо. Так, в исследованиях MPACT и ACCORD медиана возраста пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы составила 61 год, и остается неясным, можно ли экстраполировать полученные результаты на пациентов старшего возраста, которых мы чаще всего и встречаем в реальной клинической практике. Подавляющее большинство работ, где проводился анализ эффективности и переносимости системной химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, показали хорошую переносимость монотерапии гемцитабином; переносимость комбинированных режимов химиотерапии среди пациентов старшей возрастной группы с аденокарциномой поджелудочной железы различалась между исследованиями, но была ожидаемо выше, чем при монотерапии. Что касается показателей выживаемости у пожилых пациентов, здесь также была показана эффективность системной химиотерапии, особенно комбинированных режимов. Но практически все исследования были ретроспективными или включали малое число больных, что не позволяет оценить достоверность результатов. Таким образом, вопрос о целесообразности интенсификации химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста остается открытым.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, пожилой возраст, химиотерапия

Для цитирования: Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Химиотерапия распространенного рака поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы (обзор литературы). Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3):51–5. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-51-55

Chemotherapy for advanced pancreatic cancer in older patients (literature review)

M.Sh. Manukyan, I.S. Bazin, A.A. Tryakin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Mariam Shirakovna Manukyan manukyanmariam6@gmail.com

Elderly patients with malignant neoplasms of the pancreas are poorly represented in large clinical trials. Thus, in the MPACT and ACCORD study, the median age of patients with malignant neoplasms of the pancreas was 61 years, and it remains unclear whether the results obtained can be extrapolated to older patients, whom we most often encounter in real clinical practice. The vast majority of studies that analyzed the efficacy and tolerability of systemic chemotherapy in elderly and senile patients showed good tolerability of gemcitabine monotherapy, the tolerability of combined chemotherapy regimens among older patients with pancreatic adenocarcinoma varied between studies, but was expectedly higher than with monotherapy. With regard to survival rates, the effectiveness of systemic chemotherapy has also been shown here, especially combined regimens among elderly patients. But almost all studies were retrospective or included a small number of patients, which does not allow assessing the reliability of the results. The question of the advisability of intensifying chemotherapy in elderly and senile patients remains open.

Keywords: pancreatic cancer, elderly patients, chemotherapy

For citation: Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer in older patients (literature review). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(3):51–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-51-55

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 14-е место по заболеваемости и 7-е место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире [1].

Более чем у 80 % пациентов заболевание выявляется уже на III–IV стадии [2], а медиана возраста составляет 70 лет [3]. По данным базы данных SEER за 2015–2019 гг., 67,9 % пациентов с впервые диагностированным РПЖ старше 65 лет [2]. В. D. Smith и соавт. в своей публикации 2009 г. предполагали, что к 2030 г. 70 % случаев протокового РПЖ будут диагностированы у пожилых [4]. Таким образом, мы видим, что пациентов пожилого (60–74 года по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) и старческого возрастов (старше 75 лет по классификации ВОЗ) среди онкологических больных в будущем будет появляться все больше. Данная категория больных скупо представлена в крупных клинических исследованиях.

На данный момент в 1-й линии терапии РПЖ могут быть использованы 3 режима химиотерапии: FOLFIRINOX, гемцитабин + наб-паклитаксел (GemNab) и монотерапия гемцитабином. Применение комбинированных режимов химиотерапии практически вдвое улучшило показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией гемцитабином [5, 6].

Несмотря на столь значимые различия в эффективности, в реальной клинической практике монотерапия назначается не только пациентам с низким функциональным статусом, но и сохранным пожилым пациентам, основываясь лишь на их возрасте.

В исследовании ACCORD-11/PRODIGE 4 сравнивали применение химиотерапии в режиме FOLFIRINOX и монотерапии гемцитабином в 1-й линии лечения метастатического РПЖ, медиана возраста больных составила 61 год, пациенты старше 65 лет составили лишь 29 %, а возраст старше 75 лет являлся критерием исключения. В данное исследование включались полностью сохраненные больные; столь строгим критериям отбора соответствуют лишь около 25 % пациентов в реальной клинической практике [7]. В данной работе было продемонстрировано, что схема FOLFIRINOX является эффективным вариантом терапии 1-й линии для больных метастатическим РПЖ с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1). Медианы ОВ (11,1 мес против 6,8 мес, $p < 0,001$) и ВБП (6,4 мес против 3,3 мес, $p < 0,001$) были значительно увеличены у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто получал гемцитабин [5].

T. Kuroda и соавт. провели многоцентровой обзор эффективности химиотерапии у 895 пациентов пожилого возраста с метастатическим РПЖ [8]. Значительно большему числу пожилых пациентов была назначена симптоматическая терапия по сравнению с более молодыми пациентами (47,8 % против 25,8 %, $p < 0,0001$). В работе у 261 пациента была указана причина, по ко-

торой им предпочли назначение поддерживающей терапии. У половины из них не имелось объективных причин для отказа от системной терапии, но в связи с предпочтениями членов семьи ($n = 65$ (48,8 %)) или по решению врача, которое он принимал, основываясь лишь на возрасте пациента ($n = 68$ (51,1 %)), химиотерапия им так и не была проведена. Вероятнее всего, из-за этого медиана ОВ среди пациентов старше 65 лет была ниже, чем у более молодых (181 сут против 263 сут, $p = 0,0001$). Но при подгрупповом анализе пациентов, получивших химиотерапию, медиана ОВ достоверно не различалась (274 сут против 333 сут, $p = 0,09$), равно как и у пациентов, получивших наилучшую поддерживающую терапию (84 сут против 78 сут, $p = 0,83$).

При этом FOLFIRINOX был более токсичным режимом, чем монотерапия гемцитабином: чаще наблюдались случаи нейтропении (в том числе фебрильная нейтропения), тромбоцитопении, диареи и нейропатии [5]. В связи с этим важна оценка влияния комбинированного лечения не только на показатели выживаемости, но и на качество жизни. Данный показатель оценивался при помощи опросников EORTC QLQ-30, где оцениваются 5 функций (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная) и 9 симптомов (усталость, боль, тошнота и рвота, одышка, потеря аппетита, бессонница, запор, диарея и финансовые трудности). При оценке результатов не было получено заметных различий между группами лечения с течением времени для доменов EORTC QLQ-30, за исключением диареи, которая чаще наблюдалась на фоне лечения в режиме FOLFIRINOX и отрицательно влияла на качество жизни в течение первых 2 мес терапии [9]. Однако TUDD (Time Until Definitive Deterioration) ≥ 10 баллов был значительно выше в группе FOLFIRINOX для всех доменов QLQ-C30 (за исключением бессонницы, диареи и финансовых трудностей). Значимость сохранялась и для TUDD ≥ 20 баллов для вышеупомянутых доменов QLQ-C30 за исключением эмоционального функционирования. Результаты для TUDD ≥ 20 баллов подтверждают клинически значимое улучшение качества жизни у пациентов, получавших FOLFIRINOX, по сравнению с гемцитабином, несмотря на большую токсичность режима FOLFIRINOX.

Другой целью этого исследования было определение прогностического значения исходных показателей доменов QLQ-C30 в отношении выживаемости. Этот анализ выявил 3 важных домена QLQ-C30 (функциональный статус, запор и одышка) при добавлении к модели, включающей важные клинические и демографические прогностические факторы (группа лечения, возраст > 65 лет, низкий уровень альбумина в сыворотке крови, синхронные метастазы и метастазы в печени). Низкий исходный уровень функционального статуса оказывает самое сильное негативное влияние на ОВ. Данный результат интересен тем, что эта

популяция пациентов была отобрана с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1) по оценке врача. Тем не менее 56 (17,4 %) пациентов указали в анкете исходного уровня качества жизни, что им необходимо оставаться в постели или кресле в течение дня. У этих пациентов был худший прогноз, и этот результат свидетельствует о том, что оценка функционального статуса по шкале EORTC QLQ-C30 является более полной мерой оценки качества жизни, чем статус ECOG, и имеет значимое прогностическое значение. Прогностическая ценность самостоятельной оценки функционального статуса пациентом по сравнению с оценкой врачом была отмечена и в других исследованиях.

В исследование J.-F. Guion-Dusserre и соавт. были включены 52 пациента старше 70 лет с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1), получавшие FOLFIRINOX по поводу местно-распространенного, или метастатического РПЖ ($n = 18$), или колоректального рака независимо от линии лечения [10]. У 61,5 % пациентов индекс коморбидности Чарлсона составил <10 . ОВ составила 43,38 мес для пациентов с колоректальным раком и 12,51 мес при РПЖ, что сопоставимо с результатами исследований III фаз у более молодых больных.

Чаше всего из серьезных нежелательных явлений III–IV степени наблюдались нейтропения и диарея. Коррекция дозы проводилась у 26,9 % пациентов, у 38,5 % лечение было прекращено в связи с непереносимой токсичностью и лишь у 28,8 % – в связи с прогрессированием. Для сравнения, в исследовании ACCORD-11/PRODIGE 4, как и у пожилых пациентов, на фоне химиотерапии в режиме FOLFIRINOX чаще всего развивалась нейтропения III–IV степени (45,7 %), но диарея III–IV степени в общей популяции больных встречалась реже (12,7 %), чем у пациентов старше 70 лет. Более молодым пациентам также проводилась редукция доз препаратов в связи с токсичностью [5].

Безусловно, сравнение результатов исследований, в которых участвовало 18 и 342 пациента с метастатическим РПЖ, некорректно, для этого требуется проведение крупного проспективного анализа эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возрастов.

J.D. Mizrahi и соавт. провели ретроспективный анализ пациентов с нерезектабельным РПЖ, получивших лечение в режиме FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX в MD Anderson Cancer Center. В анализ было включено 24 пациента в возрасте 75 лет и старше. Показатели гематологической токсичности III–IV степени в данном исследовании и исходном исследовании PRODIGE 4/ACCORD 11 оказались схожими. Важно отметить, что уровень токсичности не изменялся, несмотря на снижение дозы химиотерапии. Показатель частоты негематологической токсичности III–IV степени также был одинаковым с таковым в исследовании PRODIGE 4/

ACCORD 11, но утомляемость (25 %) и диарея (21 %) чаще встречались у пожилых [11]. Медиана ОВ в этой популяции составила 11,6 мес при медиане ВБП 3,7 мес. При рассмотрении только пациентов, получавших FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX в 1-й линии, медианы ОВ и ВБП составили 12,2 и 5,1 мес соответственно, что соответствует оригинальному исследованию.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 по 2021 г. было пролечено 104 пациента старше 60 лет с протоковым РПЖ. Медиана возраста составила 68 лет, 12 (11,5 %) пациентов были старше 75 лет. Всем пациентам проводилась химиотерапия в режиме mFOLFIRINOX (иринотекан 150 мг/м² в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия в 1–3-й дни) в качестве адъювантной химиотерапии ($n = 1$), неoadъювантной химиотерапии ($n = 42$) или терапии 1-й линии ($n = 61$). Среди серьезных нежелательных явлений III–IV степени чаще всего наблюдались нейтропения (42,3 %), диарея (8,7 %), астения (3,8 %), тошнота (3,8 %), рвота (2,9 %). Стоит отметить, что лишь у 6 (5,8 %) пациентов развилась фебрильная нейтропения. Первичная профилактика препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) проводилась у 23 %, вторичная профилактика препаратами Г-КСФ потребовалась еще 28,8 % пациентов. В нашей клинической практике были получены схожие результаты переносимости трехкомпонентного режима химиотерапии по сравнению с исследованием ACCORD-11/PRODIGE 4, где также изучался режим FOLFIRINOX, за исключением частоты развития диареи III–IV степени. Вероятнее всего, это связано с модификацией режима. В нашем случае назначаемая доза иринотекана была ниже (150 мг/м² против 180 мг/м²) и был исключен струйный 5-фторурацил, что, вероятно, уменьшило частоту развития диареи III–IV степени. У 43,2 % пациентов была проведена редукция доз, чаще всего в связи с развитием нейротоксичности, диареи и астении [12].

Исходя из наших результатов, мы видим, что mFOLFIRINOX является хорошо переносимым и эффективным режимом химиотерапии при лечении РПЖ.

Альтернативным режимом химиотерапии в лечении распространенного РПЖ является комбинация гемцитабина с наб-паклитакселом (GemNab). Данный режим позволил улучшить медиану ОВ до 9,8 мес по сравнению с 7,5 мес при монотерапии гемцитабином. В целом режим характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с FOLFIRINOX. В исследование MPACT включались пациенты с ECOG 2, что приближает полученные результаты к реальной клинической практике [7].

В исследование A. Vogel и соавт. было включено большее число пациентов старшей возрастной группы,

чем в исследованиях, изучавших FOLFIRINOX. 42 % больных были старше 65 лет, 10 % – старше 75 лет, медиана возраста составила 63 года [6]. В MPACT медиана ОВ пациентов, получивших терапию в режиме гемцитабин + наб-паклитаксел, составила 9,8 мес.

Более подробно эффективность и переносимость данного режима была изучена А. Petrillo и соавт. в ретроспективном анализе пациентов с метастатическим РПЖ старше 65 лет, которым в 1-й линии терапии был назначен режим GemNab [13]. Всего в анализ было включено 64 пациента старше 65 лет, 50 % из них были старше 70 лет; статус ECOG 2 имели 14,1 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были алоpecia (60,9 %), анемия (31,2 %), нейтропения (20,3 %), утомляемость (18,7 %), тошнота (12,5 %), гипертрансаминаземия (12,5 %) и нейропатия (10,9 %). Нежелательные явления IV степени не были зарегистрированы. Что касается коррекции доз, то в течение всего периода лечения 28 (43,8 %) пациентам были редуцированы дозы препаратов, а задержка лечения отмечена у 42,2 % пациентов. Ни один пациент не прекратил лечение из-за неприемлемой токсичности. Г-КСФ и эритропоэтин для коррекции гематологической токсичности использовались у 17,2 и 20,3 % пациентов соответственно, что позволяло контролировать токсичность. Медиана ОВ составила 12 мес, а медиана ВБП – 8 мес.

В данном ретроспективном анализе режим GemNab продемонстрировал свою безопасность и эффективность у пожилых пациентов, аналогичную таковой у более молодых пациентов в исследовании MPACT, вновь доказывая, что возраст не следует рассматривать как независимый прогностический или ограничивающий фактор сам по себе. Также полученные данные свидетельствуют о том, что химиотерапия 1-й линии GemNab эффективна у пожилых или ослабленных пациентов, даже если может потребоваться некоторое снижение дозы. Этот факт подтверждается и в исследовании NOPE, где ретроспективно были проанализированы данные 156 пациентов старше 65 лет с РПЖ, получивших химиотерапию в режиме GemNab. Четверть пациентов начали химиотерапию сразу с редуцицией доз химиопрепаратов, но стартовые дозы не повлияли на ВБП и ОВ ($p > 0,05$). Однако частота развития нежелательных явлений, наоборот, статистически значимо изменялась и была выше у пациентов, которым лечение проводилось в полных дозах [14].

S. Y. Nan и соавт. ретроспективно оценили эффективность моно- и комбинированной химиотерапии гемцитабином у 104 пациентов пожилого и старческого возраста [15]. В группе пациентов пожилого возраста медианы ВБП и ОВ были значительно выше при комбинированной химиотерапии, чем при монотерапии гемцитабином. Однако монотерапия имела

эффективность, аналогичную эффективности комбинированной химиотерапии в группе пациентов старческого возраста. Кроме того, частота развития тяжелых нежелательных явлений была значительно ниже в группе монотерапии, чем в группе комбинированной химиотерапии. В исследовании средняя дозовая интенсивность в группе старческого возраста составила 67,7 % в группе комбинированной химиотерапии и 81,9 % в группе монотерапии. Скорее всего, эффективность комбинированной терапии у пациентов старческого возраста низвелировалась в связи со значимой редуцицией доз.

Как мы видим, нельзя сделать однозначный вывод, влияет ли редуциция доз химиопрепаратов в комбинированных режимах на показатели выживаемости. Требуется проведение анализа с большим числом пациентов. Но важнее всего то, что отсутствуют объективные критерии, по которым врач должен решать, кому начать химиотерапию в полных дозах, а кому – в редуцированных.

Таким образом, пациентов пожилого и старческого возраста с РПЖ можно и нужно лечить. К принятию решения об интенсивности назначаемого лечения врач должен подходить комплексно, на основании результатов гериатрической оценки, функционального статуса, лабораторных показателей, а не только биологического возраста.

Эффективным и удовлетворительно переносимым режимом в 1-й линии лечения пожилых пациентов с РПЖ является GemNab. В связи с дефицитом наб-паклитаксела в России оптимальным будет назначение в 1-й линии FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX. Исключение до начала терапии у пациентов синдрома Жильбера и DPYD, вероятно, позволит отделить категорию пациентов, у кого выше риски развития серьезных нежелательных явлений.

При назначении FOLFIRINOX пациентам с очагами больших размеров и участками распада или получавшим ранее цитостатики при лечении другого заболевания, а также пациентам с лейкоцитозом/субфебрильной температурой неясного генеза до начала терапии, вероятно, требуется проведение первичной профилактики препаратами Г-КСФ. Всем остальным проведение рутинной первичной профилактики препаратами Г-КСФ мы не считаем обязательным. Ослабленным пациентам требуется рассмотреть назначение комбинированных режимов химиотерапии с исходно редуцированными дозами или монотерапию гемцитабином.

В данном вопросе остается множество нерешенных моментов, требуется шкала, которая бы помогала объективизировать процесс и разделить пациентов на группы риска по вероятности развития серьезных нежелательных явлений, позволяя снизить риск недолечивания или перелечивания больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- SEER Stat Fact Sheets: pancreatic cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
- Wang H., Liu J., Xia G. et al. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Sci Rep* 2020;10:7048. DOI: 10.1038/s41598-020-64068-3
- Smith B.D., Smith G.L., Hurria A. et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009;27:2758–65.
- Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
- Vogel A., Römmeler-Zehrer J., Li J.S. et al. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT). *BMC Cancer* 2016;16(1):817. DOI: 10.1186/s12885-016-2798-8
- Peixoto R.D., Ho M., Renouf D.J. et al. Eligibility of metastatic pancreatic cancer patients for first-line palliative intent nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX. *Am J Clin Oncol* 2017;40(5):507–11. DOI: 10.1097/COC.000000000000193
- Kuroda T., Kumagi T., Yokota T. et al. Efficacy of chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic cancer: a multicenter review of 895 patients. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):66. DOI: 10.1186/s12876-017-0623-8
- Gourgou-Bourgade S., Bascoul-Mollevi C., Desseigne F. et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(1):23–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4869
- Guion-Dusserre J.-F., Bertaut A., Ghiringhelli F. et al. Folfirinox in elderly patients with pancreatic or colorectal cancer—tolerance and efficacy. *World J Gastroenterol* 2016;22(42):9378–86. DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9378
- Mizrahi J.D., Rogers J.E., Hess K.R. et al. Modified FOLFIRINOX in pancreatic cancer patients age 75 or older. *Pancreatology* 2020;20(3):501–4. DOI: 10.1016/j.pan.2020.01.005
- Manukyan M., Bazin I., Tryakin A., Rays A. P-224 Toxicity and tolerability of the mFOLFIRINOX regimen in young elderly and older elderly patients with pancreatic carcinoma (PC). *Ann Oncol* 2022;33(4 Suppl):S328. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.04.314
- Petrillo A., Pappalardo A., Calabrese F. et al. First line nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly metastatic pancreatic patients: a good choice beyond age. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(5):910–7. DOI: 10.21037/jgo.2019.06.02
- Vivaldi C., Salani F., Rovesti G. et al. First-line gemcitabine plus nab-paclitaxel for elderly patients with metastatic pancreatic cancer: Crossing the frontier of age? *Eur J Cancer* 2020;137:108–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.031
- Han S.Y., Kim D.U., Seol Y.M. et al. First-line chemotherapy in very elderly patients with metastatic pancreatic cancer: Gemcitabine monotherapy vs combination chemotherapy. *World J Clin Cases* 2020;8(18):4022–33. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i18.4022

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ш. Манукян / M.Sh. Manukyan: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.07.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022.

Article submitted: 13.07.2022. **Accepted for publication:** 09.08.2022.