

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-38-47>

Эффективность и безопасность различных режимов химиотерапии у пациентов с диссеминированным раком поджелудочной железы старше 65 лет

М.Ш. Манукян¹, Я.Е. Чихарева¹, И.С. Базин¹, И.А. Покатаев², А.А. Трякин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, Бауманская ул., 17/1

Контакты: Мариам Шираковна Манукян manukyanmariam6@gmail.com

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость системной химиотерапии (ХТ) у больных метастатическим раком поджелудочной железы (мРПЖ) пожилого возраста в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с мРПЖ старше 65 лет, получавшие ХТ 1-й линии в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2004 по 2023 г. Любая предшествующая противоопухолевая ХТ по поводу мРПЖ являлась критерием исключения. Первичная конечная точка – 1-летняя общая выживаемость (ОВ), вторичные конечные точки – частота объективного ответа, медиана выживаемости без прогрессирования, медиана ОВ, переносимость ХТ.

Результаты. В исследование включено 148 пациентов в возрасте от 65 до 86 лет (медиана 68 лет) с мРПЖ, получавших ХТ 1-й линии, медиана выживаемости без прогрессирования среди всей популяции составила 5,2 мес, 1-летняя ОВ среди всех пациентов – 32 %. При проведении терапии в режиме mFOLFIRINOX 1-летняя ОВ составила 43,4 % и при монотерапии гемцитабином – 19,6 %. При подгрупповом анализе медиана ОВ на фоне комбинированного лечения была выше, чем в группе монотерапии гемцитабином (8,4 мес против 6,8 мес, $p = 0,009$). Пациенты с ECOG 2–3 также выигрывали от назначения комбинированной ХТ: медиана ОВ составила 8,9 мес против 3,9 мес при монотерапии ($p = 0,008$). На фоне 3-компонентной ХТ частота объективного ответа составила 66,1 %. В 30,8 % случаев на фоне mFOLFIRINOX развивалась нейтропения III–IV степени, но фебрильная нейтропения – лишь у 3 (5,8 %) пациентов. Частота развития нежелательных явлений III–IV степени была невысокой, данные режимы ХТ обладают удовлетворительной переносимостью.

Заключение. Проведение трехкомпонентного режима ХТ у пациентов с мРПЖ пожилого возраста является эффективным опцией лечения с приемлемым спектром токсичности.

Ключевые слова: метастатический рак поджелудочной железы, mFOLFIRINOX, пожилой возраст

Для цитирования: Манукян М.Ш., Чихарева Я.Е., Базин И.С. и др. Эффективность и безопасность различных режимов химиотерапии у пациентов с диссеминированным раком поджелудочной железы старше 65 лет. Хирургия и онкология 2024;14(2):38–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-38-47>

Efficacy and safety of different chemotherapy regimens in patients with disseminated pancreatic cancer over 65 years old

M.Sh. Manukyan¹, Ya.E. Chikhareva¹, I.S. Bazin¹, I.A. Pokataev², A.A. Tryakin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

Contacts: Mariam Shirakovna Manukyan manukyanmariam6@gmail.com

Aim. To evaluate the effectiveness and tolerability of systemic chemotherapy in elderly patients with metastatic pancreatic cancer (mPC) in real clinical practice.

Materials and methods. The study included patients with mPC over 65 years of age who received first-line chemotherapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for the period from 2004 to 2023. Any previous antitumor chemotherapy for mPC was an exclusion criterion. The primary endpoint was 1-year overall survival (OS), and the secondary endpoints were ORR, median progression-free survival, median OS, chemotherapy tolerability.

Results. The study included 148 patients aged 65 to 86 years with mPC who received first-line chemotherapy. Median progression-free survival among the entire population was 5.2 months. One-year OS among all patients was 32 %. The 1-year OS in mFOLFIRINOX group was 43.4 % and in gemcitabine group – 19.6 %. In a subgroup analysis, median OS with combination treatment was higher than in the gemcitabine monotherapy group (median OS 8.4 months vs. 6.8 months, $p = 0.009$). Patients with ECOG 2–3 also benefited from combination chemotherapy. Median OS was 8.9 months versus 3.9 months in gemcitabine ($p = 0.008$). The frequency of an objective response with triple chemotherapy was 66.1 %. In 30.8 % of cases, grade 3–4 neutropenia developed with mFOLFIRINOX, but febrile neutropenia developed only in three patients (5.8 %). The incidence of grade 3–4 adverse events was low, and these chemotherapy regimens were well tolerated.

Conclusion. Conducting a triple chemotherapy regimen in elderly patients with mPC is an effective treatment option with an acceptable range of toxicity.

Keywords: metastatic pancreatic cancer, mFOLFIRINOX, elderly age

For citation: Manukyan M.Sh., Chikhareva Ya.E., Bazin I.S. et al. Efficacy and safety of different chemotherapy regimens in patients with disseminated pancreatic cancer over 65 years old. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2024;14(2):38–47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-38-47>

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает в мире 13-е место по встречаемости и 7-е по смертности среди всех злокачественных образований [1]. В половине случаев заболевание диагностируется на IV стадии, 68,4 % пациентов старше 65 лет, а медиана возраста составляет 70 лет [2]. Несмотря на это, в крупных рандомизированных исследованиях данная категория пациентов практически не представлена. Так, в ACCORD и MPACT медиана возраста пациентов составила 61 и 63 года соответственно [3, 4]. Поэтому остается неясным, можно ли экстраполировать полученные результаты на пациентов старшего возраста, составляющих большую часть больных в реальной клинической практике. Эффективность и переносимость монотерапии гемцитабином у пожилых пациентов уже достаточно изучены, но результаты по эффективности комбинированных режимов химиотерапии (ХТ) отличаются в различных исследованиях. Поэтому вопрос о целесообразности интенсификации лечения пациентов старшей возрастной группы еще не решен.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость системной ХТ у больных метастатическим раком поджелудочной железы (мРПЖ) пожилого возраста в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Данная работа является ретроспективным анализом безопасности и эффективности различных режимов ХТ у пациентов с мРПЖ старшей возрастной группы.

В исследование включались пациенты с мРПЖ старше 65 лет, получавшие ХТ 1-й линии в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Любая предшествующая противоопухолевая ХТ по поводу мРПЖ являлась критерием

исключения. Пациенты получали медицинскую помощь в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Все процедуры, введение препаратов и коррекция доз производились согласно инструкциям по применению препаратов. Включенные пациенты разделены на 4 группы в зависимости от режима ХТ 1-й линии:

- 1) mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, иринотекан 150 мг/м² в 1-й день, лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 2400 мг/м² – 48-часовая инфузия);
- 2) GemCap (гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м²/сут в 1–21-й дни) и GemOx (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день);
- 3) гемцитабин + наб-паклитаксел (GemNab);
- 4) монотерапия гемцитабином.

Первичная конечная точка исследования – 1-летняя общая выживаемость (ОВ), вторичные конечные точки: частота объективного ответа и контроля над заболеванием, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и медиана общей выживаемости (мОВ) при различных режимах ХТ, переносимость различных режимов ХТ. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0, 2009) [5]. Оценка эффективности проводилась с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографий. Ответ опухоли на лечение определялся локально в соответствии с критериями RECIST 1.1. По методу Каплана–Майера рассчитывались ВБП и ОВ, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью *long rank*-теста.

Если событие (в отношении ВБП прогрессирование или смерть от любой причины, в отношении ОВ

смерть) не было зарегистрировано у пациента, применялось цензурирование датой последней имеющейся оценки эффективности проводимого лечения.

Статистическая гипотеза: если исходить из предположения, что 1-летняя выживаемость у пациентов моложе 65 лет на фоне комбинированной терапии составляет 50 %, то в группе старше 65 лет приемлемый показатель 1-летней выживаемости составит 30–50 %. При ошибке первого рода $\alpha = 0,05$ и мощности 80 % для подтверждения предполагаемой гипотезы необходимо включение 78 пациентов.

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды SPSS, версия 26.

В анализ 1-летней ОВ включены данные пациентов, у которых есть информация о дате постановки диагноза, проведено ≥ 1 -го введения ХТ и известна дата последнего контакта/смерти. В статистический анализ ВБП включены пациенты, которым проведено хотя бы 1 контрольное обследование и известны результаты оценки эффективности терапии. В анализ безопасности включены данные пациентов, у которых проведено хотя бы 1 введение ХТ и есть данные о переносимости лечения.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включено 148 пациентов с мРПЖ, медиана возраста которых составила 68 (65–86) лет, получавших ХТ 1-й линии за период с 2004 по 2023 г. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа получила лечение в режиме mFOLFIRINOX, 2-я группа – GemCap и GemOx, 3-я группа – GemNab, 4-я группа – монотерапию гемцитабином. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. По основным прогностическим признакам группы между собой значимо не различались, за исключением статуса ECOG. В 4-й группе значимо больше были представлены пациенты с низким функциональным статусом (ECOG 2–3).

Переносимость терапии

Медиана длительности терапии на всю популяцию составила 12 нед. Медиана циклов ХТ составила в 1-й группе – 8 (диапазон 3–12), во 2-й группе – 5 (диапазон 2–10), в 3-й группе – 4 (диапазон 1–12) и в 4-й группе – 2 (диапазон 1–23). В 3-й группе 1 пациенту был проведен 1 цикл ХТ, далее лечение не проводилось в связи со смертью пациента. В 4-й группе 13 (25,5 %) пациентам был проведен всего 1 цикл ХТ (у 6 из них статус ECOG 2–3).

Всем пациентам, кроме группы, получавшей mFOLFIRINOX, ХТ проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. В группе с триплетом оптимальной продолжительностью 1-й линии лечения являлось проведение 8–12 циклов ХТ в зависимости от переносимости лечения и признаков периферической полинейропатии. Среди 53 пациен-

тов 27 (50,9 %) окончили запланированное число курсов, у 26 (49,1 %) лечение преждевременно завершено. Терапия прекращена у 18 (33,9 %) пациентов в связи с прогрессированием заболевания, у 2 (3,8 %) – с токсичностью лечения, у 5 (9,4 %) – по причине отказа от терапии и у 1 пациента в связи со смертью от вирусной пневмонии.

Эффективность терапии

Медиана ВБП среди всей популяции составила 5,2 (4,3–6,1) мес, статистически значимых различий между различными режимами ХТ не выявлено. Однолетняя ОВ у 97 пациентов, получивших комбинированную ХТ, составила 37 %, статистическая гипотеза выполнена. Данный показатель среди всех 148 пациентов составил 32 %. При подгрупповом анализе наилучшие показатели 1-летней выживаемости были у пациентов, получавших лечение в режиме mFOLFIRINOX – 43,4 % и в режиме GemCap/GemOx – 41 %. В группах, получавших лечение в режиме GemNab и монотерапию гемцитабином, показатель 1-летней выживаемости составил 24 и 19,6 % соответственно. На момент анализа результатов из 148 пациентов умерли 139, а мОВ составила 8,4 (1,0–42,5) мес. В группе с триплетом мОВ составила 8,3 (3,8–42,5) мес, GemCap/GemOx – 10 (1,6–27,4) мес, в группах GemNab и гемцитабина – 8,2 мес (1,8–29,8) и 6,8 (1–35,4) мес соответственно ($p = 0,13$ по *log rank*-тесту, $p = 0,038$ по Breslow) (рис. 1).

При подгрупповом анализе мОВ на фоне комбинированного лечения была выше, чем в группе монотерапии гемцитабином (мОВ 8,4 мес против 6,8 мес, $p = 0,009$). Но при попарном сравнении различных режимов с монотерапией статистически значимый выигрыш был выявлен только в группе mFOLFIRINOX ($p = 0,038$) (рис. 2). Также улучшение мОВ по сравнению с гемцитабином отмечено в группе GemCap/GemOx ($p = 0,048$), но, вероятно, выигрыш связан с малым числом пациентов в группе GemCap/GemOx. В группе GemNab по сравнению с монотерапией значимого выигрыша в ОВ не выявлено ($p = 0,45$).

При анализе пациентов с низким функциональным статусом (ECOG 2–3) мОВ на фоне комбинированного лечения ($n = 15$) составила 8,9 мес против 3,9 мес при монотерапии ($n = 18$, $p = 0,008$) (рис. 3).

Частота контроля заболевания была выше на фоне 3-компонентной ХТ и составила 66,1 % (табл. 2).

Анализ прогностических факторов

Проведен однофакторный анализ. Статистически значимыми благоприятными факторами прогноза были локализация первичной опухоли в головке поджелудочной железы и проведение комбинированной ХТ, факторами неблагоприятного прогноза – уровень СА 19-9 выше 2500 Ед/мл, ECOG 2–3. Подробный анализ представлен в табл. 3.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	FOLFIRINOX (n = 53)	GemCap/GemOx (n = 17)	GemNab (n = 27)	Гемцитабин Gemcitabine (n = 51)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	68 (65–79)	67 (65–72)	70 (65–83)	69 (65–86)	
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	20 (37,7) 33 (62,3)	9 (53) 8 (47)	8 (29,6) 19 (70,4)	24 (47,1) 27 (52,9)	0,33
ECOG 0–1, n (%) ECOG 2–3, n (%)	49 (92,5) 4 (7,5)	14 (82,4) 3 (17,6)	19 (70,4) 8 (29,6)	33 (64,7) 18 (35,3)	0,005
Локализация первичной опухоли, n (%): Localization of the primary tumor, n (%): голова head перешеек isthmus тело body тело–хвост body–tail хвост tail неизвестно unknown	22 (41,5) 1 (1,9) 15 (28,3) 5 (9,4) 10 (18,9) —	9 (52,9) 1 (5,9) 3 (17,6) — 3 (17,6) 1 (5,9)	12 (44,4) — 9 (33,3) 1 (3,7) 5 (18,5) —	13 (25,5) 2 (3,9) 22 (43,1) — 12 (23,5) 2 (3,9)	0,17
Локализация метастазов, n (%): Localization of metastases, n (%): в 1 органе in 1 organ более 1 органа more than 1 organ неизвестно unknown	33 (62,3) 17 (32) 3 (5,7)	13 (76,5) 3 (17,6) 1 (5,9)	5 (18,5) 21 (77,8) 1 (3,7)	11 (21,6) 39 (76,5) 1 (1,9)	0,56
CA19-9 <2500, n (%) CA19-9 >2500, n (%) Неизвестно, n (%) Unknown, n (%)	20 (37,3) 13 (24,5) 20 (37,3)	5 (29,4) 7 (41,2) 5 (29,4)	9 (33,3) 5 (18,5) 13 (48,1)	34 (66,7) 11 (21,6) 6 (11,8)	0,15
Метастазы, n (%): Metastases, n (%): в печени in the liver в легких in the lungs в забрюшинных лимфатических узлах in the retroperitoneal lymph nodes по брюшине along the peritoneum другие other	41 (77,4) 6 (11,3) 9 (16,9) 9 (16,9) 5 (9,4)	14 (82,4) 3 (17,6) 2 (11,8) 2 (11,8) 0	21 (77,8) 7 (25,9) 4 (14,8) 4 (14,8) 0	39 (76,5) 11 (21,6) 7 (13,7) 4 (7,8) 6 (11,8)	0,87 0,04 0,94 0,17 0,15

У 138 пациентов есть информация по поводу 2-й линии ХТ. Из оставшихся 10 пациентов у 4 не выявлено прогрессирования после 1-й линии ХТ, у 6 информация отсутствует.

Семьдесят (50,7 %) пациентов получили 2-ю линию ХТ, в том числе в 1-й группе таких было 66,7 % (32/48), в 4-й группе — 40,8 % (20/49). После mFOLFIRINOX чаще всего назначалось лечение в режиме GemNab

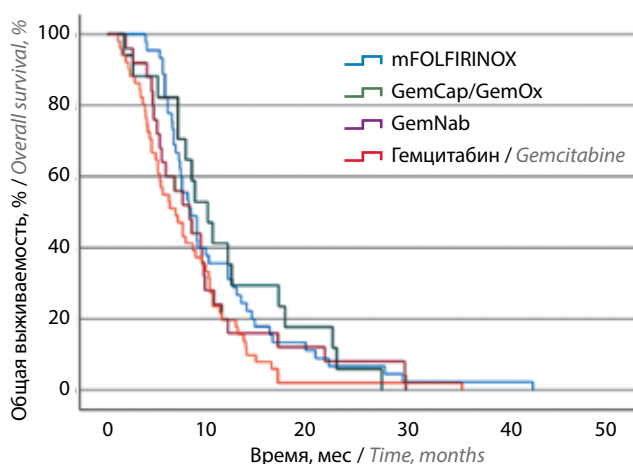


Рис. 1. Общая выживаемость при различных режимах химиотерапии
Fig. 1. Overall survival with different chemotherapy regimens

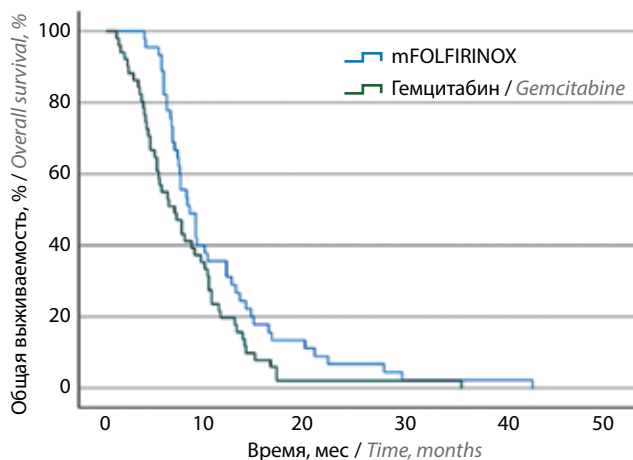


Рис. 2. Общая выживаемость в группах mFOLFIRINOX и гемцитабина
Fig. 2. Overall survival of mFOLFIRINOX and gemcitabine

или монотерапия гемцитабином, а также некоторые пациенты получили реиндукцию mFOLFIRINOX. После прогрессирования на фоне гемцитабина половине пациентов, получивших 2-ю линию лечения, был назначен капецитабин. Подробная информация о режимах лечения представлена в табл. 4.

Безопасность терапии

Оценка безопасности выполнена среди 128 пациентов. На фоне терапии в режиме FOLFIRINOX значительно чаще по сравнению с другими группами наблюдалась диарея I–II степени, тошнота I–II степени, астения I–II степени. Также в 30,8 % случаев на фоне 3-компонентной ХТ развивалась нейтропения III–IV степени, но фебрильная нейтропения развивалась лишь у 3 (5,8 %) пациентов. Стоит отметить, что вторичная профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) была назначена 19,2 % пациентов. Нейтропения I–II степени чаще развивалась

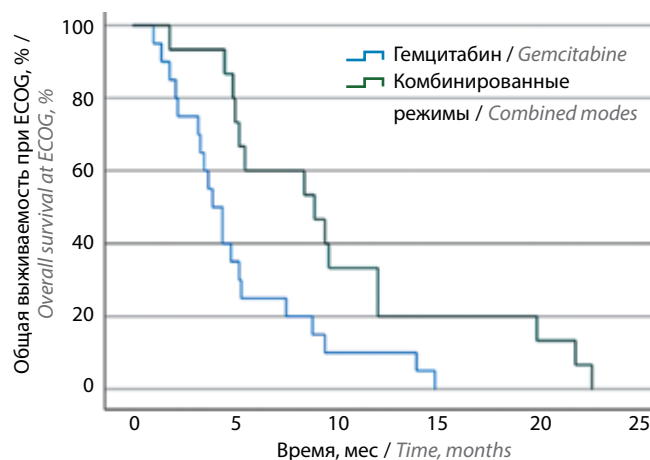


Рис. 3. Общая выживаемость у пациентов со статусом по шкале ECOG 2–3
ECOG 2–3

Fig. 3. Overall survival in patients with ECOG status 2–3

у пациентов, получавших терапию гемцитабинсодержащим режимом. Также на данных режимах почти у половины пациентов наблюдалась тромбоцитопения I–II степени, но глубокая тромбоцитопения III–IV степени встречалась лишь у 2 (9 %) пациентов на фоне терапии GemNab и еще у 2 (5,1 %) пациентов на фоне монотерапии гемцитабином. Анемия чаще развивалась на фоне ХТ GemNab. Несмотря на то что на фоне лечения в режиме mFOLFIRINOX диарея I–II степени наблюдалась у 38,5 %, тошнота I–II степени у 55,8 % и астения I–II степени у 42,3 % пациентов, тошнота и диарея III–IV степени отмечались всего у 4 (7,7 %) пациентов, а астения III–IV степени была зарегистрирована у 1 пациента. Нейротоксичность любой степени была отмечена у пациентов, получавших лечение с включением оксалиплатина или наб-паклитаксела. Последняя наиболее часто была зарегистрирована на фоне mFOLFIRINOX (15,4 %) и GemNab (31,8 %). Редукция доз препаратов проводилась среди всех групп. В группе с 3-компонентным режимом снижение доз было выполнено у 14 (26,9 %) пациентов, на фоне терапии GemCap/GemOx – у 2 (13,3 %), GemNab – у 12 (54,5 %) и при монотерапии гемцитабином – у 17 (43,6 %) пациентов. Токсичность различных режимов ХТ представлена в табл. 5.

Обсуждение

Результаты нашего ретроспективного исследования показали, что люди пожилого возраста с мРПЖ могут получить такую же пользу от системного лечения, как и более молодые пациенты. Медиана ОВ составила 8,4 мес, что сопоставимо с данными реальной клинической практики у пациентов, получавших стандартную 1-ю линию лечения (мОВ 271 день, или 8,9 мес) [6]. В нашей работе мОВ на фоне терапии mFOLFIRINOX составила 8,3 мес, что ниже, чем в международных клинических исследованиях при данном режиме, где

Таблица 2. Оценка объективного ответа и выживаемости
Table 2. Assessment of objective response and survival

Показатель Parameter	FOLFIRINOX (n = 53)	GemCap/ GemOx (n = 17)	GemNab (n = 27)	Гемцитабин Gemcitabine (n = 51)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	15 (28,3)	5 (29,4)	12 (44,4)	15 (29,4)
Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	25 (47,2)	8 (47)	3 (11,1)	17 (33,3)
Частичный ответ, n (%) Partial answer, n (%)	10 (18,9)	3 (17,6)	3 (11,1)	3 (5,9)
Неизвестно, n (%) Unknown, n (%)	3 (1 умер до 1-го контроля) (5,7) 3 (1 died before 1st control) (5.7)	1 (17)	9 (3 умерли до 1-го конт- роля) (33) 9 (3 died up to 1 st control) (33)	16 (13 умерли до 1-го контроля) (31,3) 16 (13 died before 1 st control) (31.3)
Частота контроля заболевания (стабилизация + частичный ответ), n (%) Disease control rate (stabilization + partial response), n (%)	35 (66,1)	11 (64,7)	6 (22,2)	20 (39,2)
Медиана выживаемости (диапазон), мес: Median survival (range), months:				
выживаемость без прогрессирования progression-free survival	5,5 (4,3–6,8)	6 (3,8–8,3)	6,2 (4,2–8,4)	3,7 (2,3–5)
общая выживаемость overall survival	8,3 (3,8–42,5)	10 (1,6–27,4)	8,2 (1,8–29,8)	6,8 (1–35,4)

Таблица 3. Однофакторный анализ в отношении общей выживаемости
Table 3. Univariate analysis for overall survival

Показатель Parameter	Число пациентов Number of patients	p	Отношение рисков Hazard ratio	Доверительный интервал 95 % Confidence interval 95 %
Женский пол Female gender	87/148	0,653	1,040	0,877–1,232
Возраст старше 75 лет Age over 75	21/148	0,66	0,89	0,53–1,49
Статус ECOG 2–3 ECOG status 2–3	33/148	0,024	1,58	1,06–2,34
Локализация опухоли в головке Localization of the tumor in the head	56/144	0,016	0,65	0,45–0,92
N+	84/144	0,48	0,88	0,63–1,25
Количество локализаций метастазов более чем в 1 органе Number of localizations of metastases in more than 1 organ	45/142	0,17	0,76	0,52–1,13
CA19-9 >2500 Ед/мл CA19-9 >2500 U/ml	36/104	0,047	1,55	1–2,39
Комбинированная химиотерапия Combination chemotherapy	97/148	0,028	0,68	0,48–0,96

этот показатель достиг 11,1 мес [3]. В то же время в реальной клинической практике эффективность триплета оказалась ниже, чем в исследовании ACCORD, и составляет 9,3 мес в клиниках США и 6,6–9,8 мес в зависимости от возрастной группы по базе данных пациентов

Японии [7, 8]. Первичной конечной точкой в нашей работе являлась оценка 1-летней выживаемости. В исследовании T. Conroy и соавт. получили следующие результаты 1-летней выживаемости: на фоне ХТ в режиме mFOLFIRINOX – 48,4 %, при монотерапии

Таблица 4. Вторая линия химиотерапии (ХТ)

Table 4. Second line chemotherapy

Режим 1-й линии лечения 1 st line of treatment regimen	Число пациентов, получивших 2-ю линию ХТ Number of patients who received 2 nd line of chemotherapy	Число пациентов, не получивших 2-ю линию ХТ Number of patients who did not receive 2 nd line of chemotherapy	Режим 2-й линии ХТ – число пациентов 2 nd line of chemotherapy regimen – number of patients
mFOLFIRINOX	32	17	Гемцитабин – 20 Gemcitabine – 20 Гемцитабин + наб-паклитаксел – 12 Gemcitabine + nab-paclitaxel – 12
GemCap/GemOx	8	9	GemNab – 1 GemOx – 1 Другое – 6 (монотерапия) Other – 6 (monotherapy)
GemNab	10	15	FOLFIRINOX – 2 XELOX/FOLFOX – 5 Иринотекан – 2 Irinotecan – 2 Другое – 1 (монотерапия) Other – 1 (monotherapy)
Гемцитабин Gemcitabine	20	29	Капецитабин – 10 Capecitabine – 10 XELOX – 2 GemNab – 2 GemOx – 1 Другое – 5 (монотерапия) Other – 5 (monotherapy)

гемцитабином – 20,6 % среди популяции больных младше 65 лет [9].

По данным французского ретроспективного анализа 1-летняя выживаемость составила 37 %, что сопоставимо с полученными нами результатами [10]. Что касается различий в показателях выживаемости в реальной клинической практике и рандомизированных клинических исследованиях, проведен интересный анализ R. Sarkar и соавт. [11]. Авторы изучили данные 27 исследований пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы различных стадий заболевания (большая часть пациентов с метастатическим процессом) и сравнили показатели выживаемости с данными SEER у пациентов со схожими характеристиками. По сравнению с SEER медиана выживаемости была выше в 98 % клинических исследований в среднем на 3,7 мес ($p = 0,001$). Однолетняя ОВ была выше в 100 % случаев по сравнению с рандомизированными исследованиями в среднем на 12,3 % ($p < 0,0001$).

При анализе данных пациентов с низким функциональным статусом (ECOG 2–3) нами было выявлено улучшение мОВ на фоне комбинированного лечения (8,65 мес) по сравнению с монотерапией гемцитабином (4,15 мес), $p = 0,026$. Безусловно, группы были не равнозначны между собой по числу пациентов, но если учесть, что по международным данным ХТ в режиме mFOLFIRINOX с редукцией доз является самой эффективной опцией лечения даже у пациентов

с ECOG 2 и выше, вопрос об интенсификации лечения остается открытым [12]. Стоит отметить, что при оценке функционального статуса пациента лечащие врачи в связи с выраженным болевым синдромом могут оценить статус пациента ниже, нежели если бы тот же пациент пришел к ним на осмотр после проведения адекватной анальгезии. Ретроспективно оценить данный вопрос не представляется возможным, но косвенно мы видим, что у 66,7 % пациентов с ECOG 2–3 опухоль локализовалась в теле/хвосте поджелудочной железы и у всех присутствовал болевой синдром. Вероятно, при купировании болевого синдрома функциональный статус данных пациентов был бы оценен иначе. Также об этом говорит то, что из 8 пациентов с ECOG 3 пятеро получили 2-ю линию ХТ, причем 3 – комбинированный режим. По данным литературы, 33–45 % пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы получают ХТ 2-й линии, что сопоставимо с нашими результатами [13, 14]. Также по результатам ретроспективного анализа данных пациентов с РПЖ, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (оценка проводилась среди всей популяции больных, медиана возраста составила 60 лет), 2-ю линию терапии получили 43,6 % [15].

При применении 3-компонентного режима ХТ были получены данные о более низкой негематологической токсичности по сравнению с клиническими

Таблица 5. Токсичность различных режимов химиотерапии

Table 5. Toxicity of different chemotherapy regimens

Показатель Parameter	FOLFIRINOX (n = 52)	GemCap/GemOx (n = 15)	GemNab (n = 22)	Гемцитабин Gemcitabine (n = 39)	p
Нейтропения, n (%): Neutropenia, n (%):					
I–II степени I–II degrees	7 (13,5)	8 (53,3)	9 (40,9)	16 (41)	0,012
III–IV степени III–IV degrees	16 (30,8)	1 (6,7)	3 (13,6)	7 (17,9)	0,34
Фебрильная febrile	3 (5,8)	0	1 (4,5)	0	0,37
Тромбоцитопения, n (%): Thrombocytopenia, n (%):					
I–II степени I–II degrees	7 (13,6)	10 (66,7)	10 (45,5)	17 (43,6)	0,005
III–IV степени III–IV degrees	0	0	2 (9)	2 (5,1)	0,22
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	5 (9,6)	4 (26,7)	8 (36,4)	3 (7,7)	0,011
Диарея, n (%): Diarrhea, n (%):					
I–II степени I–II degrees	20 (38,5)	1 (6,7)	4 (18,2)	3 (7,7)	0,016
III–IV степени III–IV degrees	4 (7,7)	0	0	0	0,1
Стоматит I–II степени, n (%) Stomatitis I–II degrees, n (%)	2 (3,8)	0	2 (9)	1 (2,6)	0,5
Тошнота, n (%): Nausea, n (%):					
I–II степени I–II degrees	29 (55,8)	3 (20)	5 (22,7)	6 (15,4)	0,003
III–IV степени III–IV degrees	4 (7,7)	0	0	1 (2,6)	0,29
Рвота, n (%): Vomiting, n (%):					
I–II степени I–II degrees	10 (19,2)	1 (6,7)	3 (13,6)	2 (5,1)	0,2
III–IV степени III–IV degrees	2 (3,8)	0	0	1 (2,6)	0,7
Нейротоксичность, n (%) Neurotoxicity, n (%)	8 (15,4)	2 (13,3)	7 (31,8)	0	0,005
Астения, n (%): Asthenia, n (%):					
I–II степени I–II degrees	22 (42,3)	0	5 (22,7)	7 (17,9)	0,003
III–IV степени III–IV degrees	1 (1,9)	0	3 (13,6)	0	0,018
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	0	1 (6,7)	5 (22,7)	2 (5,1)	
Другая токсичность, n (%) Other toxicity, n (%)	1 (1,9)	2 (13,3)	6 (27,3)	3 (7,7)	
Редукция доз, n (%) Dose reduction, n (%)	14 (26,9)	2 (13,3)	12 (54,5)	17 (43,6)	0,015
Г-КСФ-профилактика (первичная, вторичная), n (%) Prevention by GCSF (primary, secondary), n (%)	10 (19,2) 10 (19,2)	0 0	0 2 (9)	0 0	

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Note. GCSF — granulocyte colony stimulating factor.

исследованиями. Значимо ниже была частота развития диареи III–IV степени (7,7 % против 12,7 %) и астении III–IV степени (1,9 % против 23,6 %), что, вероятнее всего, связано с модификацией доз режима (доза иринотекана была ниже), с медианой циклов ХТ 1-й линии (8 циклов против 10 циклов в исследовании ACCORD), а также с более низким показателем репортирования побочных эффектов в реальной клинической практике [3]. В метаанализе С. Canton и соавт. в половине случаев ($n = 113/225$) пациентам, получавшим ХТ в режиме FOLFIRINOX, назначалась Г-КСФ-профилактика (первичная и вторичная) [16]. У 20,4 % была

назначена вторичная профилактика в связи с развитием в процессе лечения нейтропении III–IV степени. В нашей работе у пациентов пожилого возраста частота назначения вторичной профилактики нейтропении составила 19,2 %, что сопоставимо с результатами, полученными на общей популяции больных.

Заключение

Таким образом, результаты исследования указывают на то, что проведение 3-компонентного режима ХТ у пациентов с МРПЖ пожилого возраста является эффективной опцией лечения и приемлемым спектром токсичности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
2. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
3. 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
4. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v4.0, 2009. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
6. King G., Ittershagen S., He L. et al. Treatment patterns in US patients receiving first-line and second-line therapy for metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in the real world. *Adv Ther* 2022;39(12):5433–52. DOI: 10.1007/s12325-022-02317-9
7. Klein-Brill A., Amar-Farkash Sh., Lawrence G. et al. Real-world data comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine nab-paclitaxel as first-line treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e16271. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16271
8. Elias R., Cockrum P., Surinach A. et al. Real-world impact of age at diagnosis on treatment patterns and survival outcomes of patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncologist* 2022;27(6):469–75. DOI: 10.1093/oncolo/oyac028
9. Conroy T., Tempero M. Proc ASCO 2010; Abstract 4010. Available at: https://www.researchtopractice.com/sites/default/files/mobile_audio/feed/5MJC10/8/5MJCMT810_1_Conroy.pdf
10. Jooste V., Bengrine-Lefevre L., Manfredi S. et al. Management and outcomes of pancreatic cancer in french real-world clinical practice. *Cancers (Basel)* 2022;14(7):1675. DOI: 10.3390/cancers14071675
11. Sarkar R.R., Matsuno R., Murphy J.D. Pancreatic cancer: survival in clinical trials versus the real world. *J Clin Oncol* 2016; 34(4_suppl):216. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.216
12. Taieb J., Seufferlein T., Reni M. et al. Treatment sequences and prognostic/predictive factors in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of a real-world study in Europe. *BMC Cancer* 2023;23(1):877. DOI: 10.1186/s12885-023-11377-1
13. Bachet J.B., Mitry E., Lièvre A. et al. Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(10–11): 1036–44. DOI: 10.1016/j.gcb.2009.03.017
14. Gränsmark E., Bågenholm B.N., Blomstrand H. et al. Real world evidence on second-line palliative chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Front Oncol* 2020;10:1176. DOI: 10.3389/fonc.2020.01176
15. Чихарева Я.Е., Федянин М.Ю., Базин И.С. и др. Лекарственное лечение метастатического рака поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли* 2023;13(4):60–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-60-68
Chikhareva Ya.E., Fedyanin M.Yu., Bazin I.S. et al. Systemic therapy for metastatic pancreatic cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2023;13(4):60–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-60-68
16. Canton C., Boussari O., Boulin M. et al. Impact of G-CSF prophylaxis on chemotherapy dose-intensity, link between dose-intensity and survival in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2022;27(7):e571–9. DOI: 10.1093/oncolo/oyac055

Вклад авторов

М.Ш. Манукян: концепция статьи, концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, статистическая обработка, анализ материала, редактирование;
Я.Е. Чихарева: написание текста, обзор литературы, редактирование;
И.С. Базин: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
И.А. Покатаев: утверждение окончательного варианта статьи;
А.А. Трякин: утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution

M.Sh. Manukyan: concept of the article, study concept and design, text development, collection and processing of material, literature review, statistical processing, material analysis, editing;
Ya.E. Chikhareva: text development, literature review, editing;
I.S. Bazin: study concept and design, editing, approval of the final version of the article;
I.A. Pokataev: approval of the final version of the article;
A.A. Tryakin: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ш. Манукян / M.Sh. Manukyan: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>
Я.Е. Чихарева / Ya.E. Chikhareva: <https://orcid.org/0009-0009-6649-9856>
И.С. Базин / I.S. Bazin: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.