



ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ АДЕНОГЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Москвичева*, Л.В.Болотина

МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

В настоящее время рак поджелудочной железы остается одной из наиболее неблагоприятных опухолевых патологий, характеризующейся выраженными сложностями диагностики и лечения, значительным влиянием на трудоспособность и качество жизни больных, низкими показателями продолжительности жизни пациентов. Особенности развития злокачественных новообразований данной локализации способствуют ограничению возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, в связи с чем особая роль в лечении больных раком поджелудочной железы отводится химиотерапии. Специфическая системная лекарственная терапия при данной патологии является важнейшим и, в преобладающем числе случаев, обязательным элементом лечения. Она может осуществляться в неoadъювантном, адъювантном и самостоятельном режиме, включать моно- или поликомпонентные схемы, а также сочетаться с другими видами системного или локального противоопухолевого воздействия. Выбор режима химиотерапии зависит в первую очередь от общего соматического статуса пациента и определяется потенциальной токсичностью той или иной комбинации цитостатиков. В данном обзоре литературы продемонстрирована эффективность применения различных схем химиотерапии у больных раком поджелудочной железы III–IV стадии в рамках первой и второй линии, описаны частота возникновения нежелательных реакций на лечение и их характер, упомянуты пути снижения степени токсичности поликомпонентных режимов лекарственной терапии. Данный обзор выполнен на основании анализа научных источников интернет-ресурса «National Center for Biotechnological Information».

Ключевые слова:

местно-распространенный и метастатический рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома, паллиативная онкологическая помощь, химиотерапия, лекарственная терапия, онкология.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 118-134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>

Для корреспонденции

Москвичева Людмила Ивановна – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

E-mail: ludamed16@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 09.07.2020, Рецензия (1) 09.09.2020, Рецензия (2) 17.09.2020, Принята к печати 21.12.2020

POSSIBILITIES OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC PANCREATIC CANCER

L.I.Moskvicheva*, L.V.Bolotina

P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

Abstract

Currently, pancreatic cancer remains one of the most unfavorable tumor pathologies, characterized by pronounced difficulties in diagnostics and treatment, a significant impact on the ability to work and quality of life of patients, and low indicators of patient life expectancy. Features of the development of malignant neoplasms of this localization contribute to limiting the possibility of performing radical surgery, and therefore a special role in the treatment of patients with pancreatic cancer is assigned to chemotherapy. Specific systemic drug therapy for this pathology is the most important and, in the majority of cases, mandatory element of treatment. It can be carried out in a neoadjuvant, adjuvant and independent mode, include mono- or multi-component schemes, and be combined with other types of systemic or local antitumor effects. The choice of chemotherapy regimen depends primarily on the General somatic status of the patient and is determined by the potential toxicity of a particular combination of cytostatics. This review of the literature demonstrates the effectiveness of various chemotherapy regimens in patients with stage III–IV pancreatic cancer in the first and second lines, describes the frequency of adverse reactions to treatment and their nature, and mentions ways to reduce the toxicity of multicomponent drug therapy regimens. This review is based on the analysis of scientific sources of the Internet resource "National Center for Biotechnological Information".

Keywords:

locally advanced and metastatic pancreatic cancer, adenocarcinoma, palliative cancer care, chemotherapy, drug therapy, oncology.

For citation

Moskvicheva L.I., Bolotina L.V. Possibilities of palliative chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 118-134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>

For correspondence

Liudmila I. Moskvicheva – oncologist of the Ultrasound Department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation.

Address: 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: ludamed16@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 14-е место по распространенности и 7-е место по смертности от злокачественных новообразований в мире [1]. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации (РФ) данные опухоли стоят на 11 месте. РПЖ характеризуется низким процентом прижизненного морфологического подтверждения, высокой долей выявляемости на поздних стадиях, а также крайне неблагоприятным прогнозом для жизни больных [2].

На сегодняшний день описаны различные факторы риска, повышающие вероятность развития РПЖ, которые можно разделить на негенетические (модифицируемые) и генетические (немодифицируемые) (таблица 1) [1, 3, 4].

Считается, что гипоксия, медиаторы воспаления, метаболический стресс способствуют раннему метастазированию РПЖ. При этом первичная опухоль сама создает необходимые для метастазирования условия, высвобождая биологически активные вещества, такие как тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 и фактор ингибирования миграции макрофагов [5]. Длительный бессимптомный период развития, манифестация болезни с неспецифических симптомов, отсутствие скрининговых программ, высокий потенциал к раннему метастазированию способствуют ограничению возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, в связи с чем особая роль в лечении больных РПЖ отводится специфической системной лекарственной терапии [6].

Сегодня для проведения химиотерапии местно-распространенного и генерализованного РПЖ могут быть использованы различные лекарственные препараты, механизм действия которых описан в таблице 2 [7].

Химиотерапия местно-распространенного и метастатического РПЖ первой линии.

Выбор режима первой линии химиотерапии зависит в первую очередь от общего соматического ста-

туса пациента по критериям ECOG/ВОЗ либо уровня функционирования по шкале Карновского и определяется потенциальной токсичностью той или иной комбинации цитостатиков [8].

В конце 20 века Burris H. A. с соавторами продемонстрировали статистически значимую клиническую эффективность препарата гемцитабин по сравнению с 5-фторурацилом у больных распространенным РПЖ — общая 1-летняя выживаемость составила 18% и 2% соответственно [9]. С того времени гемцитабин является «золотым стандартом» лекарственного лечения поздних стадий РПЖ, а также препаратом сравнения при проведении клинических испытаний.

В последующие годы эффективность и безопасность применения гемцитабина была подтверждена в сравнительных клинических исследованиях II–III фаз. Использование данного препарата позволило получить объективный ответ опухоли у 5,4–23,8% пациентов, достичь медианы общей продолжительности жизни больных в 5,6–7,2 мес. При этом токсические побочные эффекты 3–4 степени (лейкопения) были выявлены лишь в 29% случаев [9, 10].

Однако преимущество режимов монотерапии в более привлекательной безопасности лечения нивелируется ограниченной эффективностью проводимого лечения. В связи с этим последние 20 лет активно изучалась возможность комбинации гемцитабина с другими цитостатическими препаратами, а также предпринимались попытки найти более эффективные препараты для лечения пациентов с поздними стадиями РПЖ. В 2013 году были опубликованы результаты исследования III фазы по изучению применения препарата S-1 в монотерапии по сравнению с гемцитабином, а также их комбинации у 834 больных с местно-распространенным и генерализованным РПЖ в Японии и Тайване. Медиана продолжительности жизни пациентов составила 8,8 мес. в группе гемцитабина, увеличилась до 9,7 мес. в группе S-1 и 10,1 мес. в группе комбинированной химиотерапии. Однако авторами

Таблица 1. Факторы риска развития РПЖ

Table 1. Risk factors for development of pancreatic cancer

Негенетические (модифицируемые) / Non-genetic (modifiable)	Генетические (не модифицируемые) / Genetic (non-modifiable)
<ul style="list-style-type: none"> • Курение / Smoking • Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes • ИМТ более 35 кг/см² / IMP more than 35 kg/cm² • Употребление алкоголя / Alcohol intake • Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis • Инфекционные агенты: Helicobacter pylori, вирусный гепатит С / Infectious agents: Helicobacter pylori, viral hepatitis C 	<ul style="list-style-type: none"> • Наследственный рак молочной железы и/или яичников (BRCA1, BRCA2) / Hereditary breast and/or ovarian cancer (brca1, brca2) • Семейный рак молочной железы (PALB2) / Familial breast cancer (PALB2) • Мутации гена ATM / Mutations of the ATM gene • Синдром семейной атипичной множественной меланомы (p16/CDKN2A) / Familial atypical multiple melanoma syndrome (p16/CDKN2A) • Синдром Линча (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 or hMSH6/GTBP) / Lynch syndrome (hMSH2, hMLH1, hpms1, hpms2 or hMSH6/GTBP) • Синдром Пейтца-Егерса (STK11) / Syndrome Patna-Jeghers (STK11) • Наследственный Панкреатит (PRSS1, SPINK1) / Hereditary Pancreatitis (PRSS1, SPINK1)

отмечены развитие более тяжелых гематологических и желудочно-кишечных реакций у пациентов, получавших оба препарата. Объективный ответ опухоли был достигнут у 21% пациентов группы S-1, 13,3% больных группы гемцитабина ($p=0,02$). Комбинированная терапия способствовала достижению объективного ответа опухоли в 29,3% случаев ($p<0,001$), однако, достоверно не улучшала показатели общей выживаемости по сравнению с монотерапией S-1 ($p=0,15$) [11].

Несмотря на продемонстрированные преимущества S-1, в связи с различиями в его метаболизме у представителей азиатской и европейской этнических групп, ряд авторов отмечает необходимость проведения дополнительных клинических исследований среди пациентов других стран.

В исследовании III фазы, проведенном Herrmann R. и соавторами, была оценена эффективность и безопасность комбинации гемцитабина и капецитабина (GemCap) по сравнению с монотерапией гемцита-

бином. Медиана общей продолжительности жизни пациентов опытной и контрольной группы не имела различий и составила 8,4 и 7,2 мес. соответственно ($p=0,234$). Также сопоставимой оказалась и общая частота развития побочных явлений 3–4 степени. Однако, ценность исследования состоит в том, что авторам удалось зафиксировать увеличение медианы общей продолжительности жизни у больных с общим состоянием, соответствующим 90–100% по индексу Карновского, получающих комбинированную схему лечения (10,1 и 7,4 месяца соответственно; $p=0,014$) [12]. Проведенный анализ еще раз подчеркнул ведущую роль функционального статуса пациента в выборе наиболее оптимального варианта первой линии терапии.

По данным другого исследования (Cunningham D.) комбинация GemCap имела преимущество по сравнению с гемцитабином по ряду показателей. Группа комбинированной химиотерапии характеризовалась более высокой частотой развития объективного ответа

Таблица 2. Характеристика химиопрепаратов, использующихся для лечения больных РПЖ
Table 2. Characteristics of chemotherapy drugs used for the treatment of patients with pancreatic cancer

Препарат / Drug	Терапевтическая группа / Therapeutic group	Механизм действия / Mode of action
5-фторурацил, капецитабин, S-1/ 5-fluorouracil, capecitabine, S-1	Антиметаболиты (аналоги пиримидина)/ Antimetabolites (pyrimidine analogues)	Метаболизируется до активного метаболита (фторуридинмонофосфата), который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток / It is metabolized up to the active metabolite (fluorouridine monophosphate), which is a competitive inhibitor of the thymidylate synthetase enzyme involved in the synthesis of nucleic acids. That disrupts the synthesis of DNA and causes the formation of structurally imperfect RNA, inhibiting the division of tumor cells
Гемцитабин / Gemcitabine	Антиметаболиты (аналоги пиримидина)/ Antimetabolites (pyrimidine analogues)	Метаболизируется до активных ди- и трифосфатных нуклеозидов, первые ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы, вторые - встраиваются в цепь ДНК, вызывая прекращение ее синтеза и апоптоз клетки / It is metabolized to active di- and triphosphate nucleosides, the first inhibit the action of ribonucleotide reductase, the second-are integrated into the DNA chain, causing the termination of its synthesis and apoptosis of the cell
Оксалиплатин / Oxaliplatin	Алкилирующие средства (комплексные соединения платины) / Alkylating agents (complex platinum compounds)	Производные взаимодействуют с ДНК путем образования меж- и внутряжелевых мостиков, подавляют синтез ДНК / Derivatives interact with DNA by forming inter- and intra-stranded bridges, and inhibit DNA synthesis
Иринотекан / Irinotecan	Алкалоиды (ингибиторы топоизомераз ДНК)/ Alkaloids (DNA topoisomerase inhibitors)	Специфический ингибитор ДНК топоизомеразы I, вызывает единичные линейные поражения ДНК, нарушает репликацию ДНК. Ингибирует ацетилхолинэстеразу / A specific inhibitor of DNA topoisomerase I, causes single linear DNA lesions, disrupts DNA replication. Inhibits acetylcholinesterase
Nab-паклитаксел (наночастицы паклитаксела, связанные с альбумином) / Nab-paclitaxel (paclitaxel nanoparticles bound to albumin)	Алкалоиды (ингибиторы митоза) / Alkaloids (mitosis inhibitors)	Влияет на процесс деления клетки - изменяет процесс образования и стабилизации микротрубочек митотического веретена, предотвращает деполимеризацию / Affects the process of cell division-changes the process of formation and stabilization of microtubules of the mitotic spindle, prevents depolymerization

опухоли (19,1% против 12,4%; $p=0,034$), а также большей медианой продолжительности жизни без прогрессирования (5,3 мес. против 3,8 мес.; $p=0,004$), но статистически достоверной разницы в медианах общей продолжительности жизни пациентов отмечено не было (7,1 мес. против 6,2 мес.; $p=0,08$). При этом ожидаемо возрастала токсичность: частота развития нейтропении 3–4 степени была выше в группе GemCar (35% против 22%). Дополнительно расширился спектр нежелательных реакций. Так, у 4% пациентов группы комбинированного лечения было зарегистрировано развитие ладонно-подошвенного синдрома [13].

При анализе эффективности схемы GemCar среди азиатских пациентов в исследовании III фазы комбинированная терапия не показала статистически достоверного увеличения медианы общей продолжительности жизни (10,3 мес. в группе GemCar и 7,5 мес. в группе гемцитабина; $p=0,06$) и продолжительности жизни без прогрессирования (6,2 мес. и 5,3 мес. соответственно; $p=0,08$) при схожих профилях безопасности использованных схем лечения. Частота развития нейтропении 3–4 степени у пациентов группы GemCar составила 17,4%, у больных, получающих монокимиотерапию гемцитабином — 11,8% [14].

Эффективность и безопасность комбинации гемцитабина с цисплатином (GemCis) при лечении пациентов с местно-распространенным и генерализованным РПЖ была изучена Heinemann V. и соавторами. Добавление цисплатина показало статистически достоверного преимущества по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования у больных, получавших терапию по схеме GemCis, имела лишь позитивную тенденцию и составила 5,3 мес., у пациентов группы гемцитабина — 3,1 мес. ($p=0,053$). Медиана общей продолжительности жизни пациентов опытной группы также достоверно не превышала аналогичный показатель в группе контроля (7,5 мес. против 6,0 мес. соответственно; $p=0,15$). Частота объективного ответа опухоли была сопоставима между группами GemCis и гемцитабина (10,2% и 8,2%). Гематологическая токсичность 3–4 степени не превышала 13,3% и 10,6% в основной и контрольной группах соответственно. Исключение составили тошнота и рвота, которые возникали достоверно чаще у пациентов группы GemCis (22,2% против 5,9% соответственно; $p=0,0002$) [15].

Комбинация гемцитабина с другим производным платины — оксалиплатином (GemOx) также не показала достоверного увеличения показателей выживаемости больных поздними стадиями РПЖ. По данным Porlin E. с соавторами, медиана продолжительности жизни и общая 1-летняя выживаемость пациентов, получавших гемцитабин, составили 4,9 мес. и 16%, а больных группы GemOx — 5,7 мес. и 21% соответ-

ственно ($p=0,22$). При этом у пациентов, получавших GemOx, отмечено статистически достоверное увеличение частоты развития тошноты, рвоты и нейтропении по сравнению с группой гемцитабина ($p<0,001$) [16].

По результатам рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, проведенного Rocha Lima C.M. с соавторами, добавление иринотекана к терапии гемцитабином (IRINOgem) способствовало увеличению частоты объективного опухолевого ответа на лечение, но достоверно не влияло на показатели общей выживаемости больных III–IV стадией РПЖ. Медиана общей продолжительности жизни составила 6,3 мес. в группе IRINOgem и 6,6 мес. в контрольной группе ($p=0,789$). Частота опухолевого ответа у пациентов, получавших полихимиотерапию, достигала 16,1%, у больных группы монотерапии — и 4,4% ($p<0,001$). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования в данных группах составила 3,5 мес. и 3,0 мес. соответственно ($p=0,352$). Гематологические осложнения и степень их тяжести в обеих группах были сопоставимы. Частота развития диареи была выше в группе IRINOgem по сравнению с группой контроля (62% и 31% соответственно) [17]. Однако необходимо отметить, что с современных позиций данные комбинации цитостатиков не могут расцениваться как оптимальные, что и подтверждено невысокими результатами, полученными в клинических протоколах.

Не менее активно изучался вопрос эффективности и безопасности комбинации гемцитабина с таргетными препаратами. В 2010 году были опубликованы результаты проведения слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования III фазы по изучению целесообразности применения гемцитабина в комбинации с бевацизумабом (рекомбинантное моноклональное антитело) по сравнению с группой гемцитабина и плацебо у 279 и 256 больных РПЖ соответственно. Медиана общей выживаемости составила 5,8 мес. в опытной группе и 5,9 мес. в контрольной ($p=0,95$), медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 3,8 мес. и 2,9 мес. соответственно ($p=0,07$), частота объективного ответа опухоли — 13% и 10% соответственно. Частота развития гематологических нежелательных явлений была сходна в обеих группах, негематологические осложнения достоверно чаще возникали в группе комбинированной терапии (артериальная гипертензия (10% против 3%; $p<0,001$), протеинурия (5% против 1%; $p=0,002$)). Таким образом, исследование показало, что добавление бевацизумаба к гемцитабину не улучшает показателей выживаемости у пациентов с прогрессирующим РПЖ и данная комбинация не вошла в клиническую практику [18].

Достоверное преимущество продемонстрировала комбинация гемцитабина с эрлотинибом (перораль-

ным ингибитором тирозинкиназы HER1/EGFR-сигнального пути) в исследовании Moore M. J. Медиана продолжительности жизни пациентов исследовательской группы составила 6,24 мес. против 5,91 мес. в группе контроля ($p=0,038$), общая 1-летняя выживаемость достигла 23% и 17% соответственно ($p=0,023$). Частота достижения контроля за опухолевым процессом составила 57,5% в группе с включением эрлотиниба и 49,2% в группе гемцитабина и плацебо ($p=0,058$). Доля развития гематологических осложнений 3–4 степени (нейтропении, тромбоцитопении) в группах значительно не отличалась [19]. Полученные результаты привели к регистрации изученной комбинации лекарственных средств для лечения пациентов диссеминированной формой РПЖ, однако клиническая роль данного режима остается сомнительной.

В 2011 году Conroy T. и соавторы продемонстрировали эффективность применения трехкомпонентной схемы FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, 5-фторурацил, лейковорин) в качестве первой линии химиотерапии у больных РПЖ в возрасте до 75 лет включительно, с общим соматическим статусом ECOG 0–1, а также уровнем общего билирубина, не превышающим максимальное референтное значение более чем в 1,5 раза. Медиана общей продолжительности жизни пациентов группы FOLFIRINOX составила 11,1 мес., группы гемцитабина — 6,8 мес. ($p<0,001$). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования больных, получающих поли- и монорежим, была равна 6,4 мес. и 3,3 мес. соответственно ($p<0,001$). Частота развития объективного ответа опухоли на терапию FOLFIRINOX достигла 31,6%, у пациентов группы гемцитабина — 9,4% ($p<0,001$). Однако авторы отметили выраженную токсичность поликомпонентной схемы: частота встречаемости нейтропении 3–4 степени, фебрильной нейтропении, тромбоцитопении, диареи и сенсорной нейропатии была статистически достоверно выше в группе FOLFIRINOX ($p<0,001–0,04$). Гемопэтические факторы роста в данной группе назначались чаще (42,5% пациентов против 5,3%; $p<0,001$). Алопеция 2 степени наблюдалась у 11,4% пациентов опытной группы и у 1,2% больных группы контроля ($p<0,001$) [20]. Несмотря на значимое увеличение токсичности, режим FOLFIRINOX с этого времени стал рассматриваться в качестве предпочтительного для пациентов с хорошим функциональным статусом.

В 2016 году Suker M. с соавторами опубликовали результаты систематического обзора и мета-анализа публикаций, посвященных использованию режима FOLFIRINOX в качестве первой линии химиотерапии у больных местно-распространенным РПЖ, подтвердив его высокую эффективность. Медиана общей продолжительности жизни пациентов превысила 2 года и составила 24,2 мес. (10,0–32,7 мес.), продолжи-

тельности жизни без прогрессирования — 15,0 мес. (3,0–20,4 мес.). Конечно, частота регистрации нежелательных явлений 3–4 степени была достаточно высока и составила 60,4%: нейтропения наблюдалась у 19,6% больных, рвота — у 8,8%, диарея — у 8,2%, тромбоцитопения — у 5,9%. Но непосредственная эффективность использованной схемы позволила в дальнейшем 63,5% пациентов в последующем получить какой-либо вариант лучевого лечения. Процент больных, которым в последствии удалось выполнить оперативный этап лечения, колебался от 0% до 43% (средняя — 25,9%). Радикальность хирургического лечения была обеспечена в 50–100% случаев (средняя — 78,4%) [21].

В 2019 году Costa J.G. с соавторами опубликовали результаты ретроспективного одноцентрового исследования эффективности и безопасности различных режимов химиотерапии у 174 пациентов метастатическим раком поджелудочной железы в возрасте 65 лет и старше, с общим соматическим статусом ECOG 0–2. Монохимиотерапию гемцитабином получали 44,2% больных, FOLFOX — 26,2%, FOLFIRINOX — 20,0%, другие режимы — 9,6% пациентов. Средняя продолжительность первой линии терапии на круг составила 2,5 мес.. Основными причинами прекращения лечения были прогрессирование заболевания (56,4%), клиническое ухудшение состояния (33,3%), развитие непереносимой токсичности (5,5%). Медиана общей продолжительности жизни была самой высокой у пациентов группы, получавших химиотерапию FOLFIRINOX (13,8 мес.) по сравнению с показателями групп FOLFOX (7,0 мес.) и гемцитабин (6,7 мес.) ($p=0,004$). Тем не менее, трехкомпонентная схема лечения потребовала более частого (57,1% случаев) назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста для профилактики фебрильной нейтропении по сравнению с другими режимами (2,9%) ($p<0,001$). Осложнения 3–5 степени достоверно чаще возникали в группе FOLFIRINOX (42,9% против 18,0% для остальных вариантов лечения; $p=0,008$), фебрильная нейтропения и септический шок являлись причинами 2 случаев смерти пациентов данной группы ($p=0,04$) [22].

Несмотря на все преимущества трехкомпонентного режима, в исследовании Gourguou-Bourgade S. и соавторов показано значительное снижение качества жизни больных, получающих лечение по схеме FOLFIRINOX, в сравнении с пациентами группы гемцитабина [23]. С целью снижения частоты развития нежелательных побочных явлений данного режима рядом ученых были предложены способы модификации схемы FOLFIRINOX, вариантами которых могут быть: активная первичная профилактика развития нейтропении и фебрильной нейтропении путем применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста, редукция дозы или полная отмена болюсного

введения 5-фторурацила, снижение дозы инфузионного компонента данного препарата, а также редукция дозы иринотекана и/или оксалиплатина [8, 24].

В 2018 году Kang H. с соавторами провели сравнительный анализ эффективности и безопасности использования модифицированного режима данной схемы (снижение доз препаратов на 25%) (группа mFOLFIRINOX) по сравнению со стандартным (sFOLFIRINOX). Опытная группа включала достоверно большее число пожилых пациентов (средний возраст 63,5 лет против 57 лет; $p=0,018$). Частота развития объективного ответа опухоли в группе sFOLFIRINOX составила 39,8%, в группе mFOLFIRINOX — 35,7% ($p=0,656$). При анализе показателей выживаемости статистически значимой разницы между группами не было. Медиана общей продолжительности жизни больных группы стандартного лечения составила 13,9 мес., модифицированной терапии — 13,7 мес. ($p=0,476$). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 8,7 мес. и 8,1 мес. соответственно ($p=0,272$). При этом частота развития осложнений была значительно ниже в группе mFOLFIRINOX. Развитие нейтропении отмечено у 66,7% пациентов опытной группы и 83,0% контрольной ($p=0,044$), анорексии — у 28,6% и 48,9% ($p=0,029$), диареи — у 0,0% и 13,6% соответственно ($p=0,009$) [25].

Одним из наиболее перспективных режимов для лечения метастатического РПЖ является комбинация гемцитабина с nab-паклитакселом (Nab-P/Gem). В 2013 году VonHoff D.D. с соавторами опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования, в котором приняли участие более восьмисот пациентов: 430 больных РПЖ получали монокимиотерапию гемцитабином, 431 — комбинацию Nab-P/Gem. Медиана общей продолжительности жизни составила 8,5 мес. в опытной группе и 6,7 мес. в контрольной ($p<0,001$). Общая 1-летняя выживаемость составила 35% и 22% ($p<0,001$), 2-летняя — 9% и 4% ($p=0,02$) соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования была достоверно выше в группе полихимиотерапии (5,5 мес. против 3,7 мес.; $p<0,001$), частота объективного ответа опухоли при проведении Nab-P/Gem также статистически значимо превышала аналогичный показатель в группе гемцитабина (23% против 7%; $p<0,001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени были нейтропения (38% в опытной и 27% в контрольной группе), общая слабость (17% и 7%) и нейропатия (17% и 1% соответственно). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 3% пациентов, получающих комбинированный режим лечения, и 1% больных группы гемцитабина [26].

В 2019 году были представлены результаты использования схемы Nab-P/Gem у 30 больных погранично-

резектабельным и местно-распространенным РПЖ. Частичный ответ опухоли на лечение был отмечен у 51,7% пациентов. Восемью (26,7%) больным (по 4 человека с погранично-резектабельным и местно-распространенным РПЖ) была выполнена лапаротомия, 6 пациентам — радикальная резекция. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования всех пациентов составила 14,8 мес. (12,4 мес. у больных местно-распространенным процессом и 24,4 мес. у пациентов с погранично-резектабельной опухолью), медиана общей продолжительности жизни — 29,9 мес. (24,1 мес. в группе местно-распространенного РПЖ), общая 2-летняя выживаемость — 65,1% (50,8% при местно-распространенном процессе). Медиана общей продолжительности жизни 24 пациентов, получавших только консервативное лечение, достигла 24,9 мес. Наиболее частыми токсическими явлениями 3–4 степени были нейтропения (73%) и билиарная инфекция (13%) у больных, ранее перенесших стентирование желчных протоков [27].

Возможность применения данного режима у пациентов старше 65 лет продемонстрирована в ретроспективном исследовании Petrillo A. и соавторов. Общая частота развития осложнений 3–4 степени составила 26,5% и 0% соответственно, ни один пациент не прекратил лечение из-за явлений непереносимой токсичности. После проведения в среднем 5 курсов ПХТ (диапазон 1–12) наиболее частыми нежелательными явлениями 2-й степени были алоpecia (46,9%), анемия (17,2%) и гипертрансаминаземия (10,9%). Нейтропения 1–3 степени наблюдалась у 20,3% больных. Стабилизация опухолевого процесса была отмечена у 31,2% пациентов, частичный ответ опухоли — у 26,6% больных. Медиана общей продолжительности жизни составила 12,0 мес., без прогрессирования — 8 мес. [28].

Преимущество применения Nab-P/Gem также подтверждено в проведенном Zhang Y. и соавторами систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 26 исследований и 2056 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Медиана общей продолжительности жизни пациентов колебалась от 6,9 мес. до 24,7 мес., общая 1-летняя выживаемость составила 45,2% (диапазон 35,8%–54,5%), средняя общая 6-месячная выживаемость без прогрессирования — 41,0% (диапазон 30,5%–51,4%), объективный ответ опухоли на лечение был достигнут в 31,6% (диапазон 26,7%–36,6%). При этом частота развития объективного ответа была выше у больных местно-распространенным процессом по сравнению с метастатической формой РПЖ (51,3% и 29,5% соответственно). Пятьдесят (24,6%) пациентов с местно-распространенной опухолью подверглись хирургической резекции после

проведения в среднем 4 курсов Nab-P/Gem, частота R0-резекции составила 52,0% (диапазон 44,0%-100,0%).

Для больных метастатическим РПЖ медиана общей продолжительности жизни колебалась от 6,9 мес. до 14,7 мес., общая 2-летняя выживаемость составила 6,6% (диапазон 0,1%-13,1%), медиана продолжительности жизни без прогрессирования варьировала от 4,0 мес. до 8,4 мес..

Наиболее распространенными побочными эффектами Nab-P/Gem были нейтропения, лейкопения и анемия. Среди пациентов с местно-распространенной опухолью токсические явления 3–4 степени встречались у 67,3%. В группе метастатического РПЖ гематологические осложнения данных степеней отмечены у 70,4%, негематологические — у 32,6% больных [29].

С целью снижения частоты развития токсических явлений при проведении химиотерапии Nab-P/Gem, дозировки лекарственных средств и кратность их введения также могут модифицироваться [30]. Комбинации Nab-P/Gem с лейковорин+5-фторурацил+nab-паклитаксел демонстрируют аналогичные результаты при оценке показателей качества и продолжительности жизни больных РПЖ, а также безопасности проведения терапии [31].

Еще одна перспективная стратегия касается крайне ограниченной группы пациентов РПЖ, имеющих герминальные мутации в генах BRCA. Частота их встречаемости колеблется от 4% до 7%.

В настоящее время при лечении больных BRCA-позитивным РПЖ III–IV стадии отдается предпочтение платино-содержащим режимам химиотерапии, что связано с механизмом действия данных препаратов [32]. По данным Golan T. и соавторов включение в схему химиотерапии препаратов платины позволяет достичь медианы общей продолжительности жизни данной группы пациентов до 22 мес., что статистически достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов, получающих неплатиновые режимы (9 мес., $p=0,039$) [33].

В 2019 году на международном конгрессе ASCO были представлены, а в последующем опубликованы результаты международного рандомизированного исследования POLO по поддерживающей терапии олапарибом (ингибитор PARP) у больных с наличием герминальных мутаций BRCA (BRCA1 или BRCA2) при метастатическом РПЖ. Исследование объединило 154 пациента, которые не прогрессировали на фоне первой линии платино-содержащей терапии, проводимой в течение как минимум 16 недель. Рандомизация проводилась в две группы — исследовательскую группу поддерживающей терапии олапарибом (92 пациента) или группу плацебо (62 пациента). Использование олапариба в дозе 300 мг

2 раза в сутки позволило достичь первичной цели. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение времени без прогрессирования болезни: медиана в исследовательской группе составила 7,4 месяца в сравнении с 3,8 месяцами в группе контроля ($p<0,01$). Причем достоверный выигрыш от добавления олапариба получили и те больные, у которых на фоне химиотерапии удалось достичь лишь стабилизации процесса [34]. Одним из основных выводов, сформулированного авторами доклада, было положение о том, что полученные результаты первого исследования III фазы демонстрируют необходимость проведения таргетной терапии PARP-ингибиторами у отобранной популяции пациентов РПЖ и определяют необходимость тестирования для выявления мутаций BRCA.

Вторая линия химиотерапии у больных местно-распространенным и генерализованным РПЖ

Рациональность проведения второй линии химиотерапии была показана Pelzer U. и соавторами в 2011 году. Авторами продемонстрированы результаты многоцентрового исследования III фазы, сравнивающего эффективность проведения химиотерапии второй линии препаратами оксалиплатин, фолиевая кислота и 5-фторурацил (OFF) и паллиативной поддерживающей (или сопроводительной) терапии (best supportive care (BSC)) у пациентов с прогрессирующим на фоне терапии гемцитабином РПЖ. Медиана продолжительности жизни пациентов на второй линии химиотерапии составила 4,82 мес. против 2,3 мес. группы BSC ($p=0,008$), медиана общей продолжительности жизни — 9,09 мес. и 7,9 мес. соответственно ($p=0,031$) [35].

Вопрос выбора оптимальной схемы химиотерапии второй линии до настоящего времени остается нерешенным в связи с частым снижением общего статуса пациентов при прогрессировании заболевания, развитием токсических явлений первой линии лекарственного лечения, отсутствием достаточного количества и должного качества рандомизированных клинических исследований, посвященных данной теме.

По данным Wang-Gillam A. и соавторов, применение нанолипосомального иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и фолиевой кислотой в качестве второй линии химиотерапии у больных, ранее получавших схемы с включением гемцитабина, статистически достоверно увеличивает медиану общей продолжительности жизни по сравнению с использованием двухкомпонентной схемы 5-фторурацил + фолиевая кислота (6,1 мес. против 4,2 мес.; $p=0,012$). При этом применение данной формы иринотекана в монотерапии не показала достоверного преимущества в сравнении с контрольной группой (4,9 мес. против

4,2 мес.; $p=0,94$). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени у 117 пациентов, получавших трехкомпонентную схему, были нейтропения (27%), общая слабость (14%), диарея (13%), рвота (11%) [36]. Однако необходимо отметить, что данная форма иринотекана не зарегистрирована в нашей стране.

Преимущество добавления оксалиплатина к терапии 5-фторурацилом и фолиевой кислотой у больных гемцитабин-резистентным РПЖ продемонстрировано в III фазе РКИ. Медиана общей продолжительности жизни у больных, получавших все три препарата, составила 5,9 мес. против 3,3 мес. в группе комбинации 5-фторурацила и фолиевой кислоты ($p=0,01$) [37].

Использование режима FOLFIRINOX в качестве второй линии химиотерапии у больных РПЖ, ранее получавших гемцитабин, позволяет достичь полного ответа опухоли у 6,5% пациентов, частичного ответа — у 22,7–27,8%, стабилизации заболевания — у 54,5–55,6%. Медианы продолжительности жизни без прогрессирования и общей продолжительности жизни достигают 5,4 мес. и 8,5 мес. соответственно. У 38,9–55,6% пациентов наблюдается нейтропения 3–4 степени. Среди негематологических побочных явлений данных степеней тяжести наиболее часто встречаются тошнота (38,9%) и рвота (16,7%) [38, 39]. Дополнительно необходимо отметить, что, конечно, далеко не все пациенты сохраняют хороший функциональный статус за пределами первой линии лечения, что ограничивает возможность использования режима FOLFIRINOX во второй и последующих линиях.

В связи с относительно низкой токсичностью в качестве варианта для лечения гемцитабин-резистентного РПЖ могут быть рассмотрены пероральные фторпиримидины (капецитабин или S-1). По данным Park S. J. и соавторов, медиана продолжительности второй линии терапии данными препаратами составляет 1,5 мес. ($p=0,425$), частота развития объективного ответа опухоли достигает 9,8% у больных, получающих капецитабин, и 2,5% у пациентов группы S-1 ($p=0,359$). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования достоверно выше в группе S-1 по сравнению с группой капецитабина (2,7 мес. против 2,0 мес.; $p=0,003$). Однако, статистически достоверной разницы в медианах общей продолжительности жизни между группами не получено (4,3 мес. при приеме капецитабина против 5,0 мес. в группе S-1; $p=0,092$). Ладонно-подошвенный синдром 3–4 степени определялся у 14,6% пациентов группы капецитабина и не был диагностирован во второй группе ($p=0,026$) [40].

Перспективность применения S-1 в качестве второй линии терапии гемцитабин-резистентного РПЖ также

продемонстрирована японскими исследователями. Частичный ответ был получен у 9,5–15% пациентов, стабилизация — у 43%. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 2,0–4,1 мес., а общей продолжительности жизни — 4,5–6,3 мес. Общая 1-летняя выживаемости достигла 14,1% [41, 42].

В исследовании Lee K. с соавторами показано, что применение FOLFOX, XELOX и монотерапии фторпиримидинами в качестве второй линии химиотерапии у больных, получавших ранее комбинацию гемцитабин и пab-паклитаксел, не дают статистически достоверных различий в показателях эффективности. В группах поли- и монотерапии медианы общей продолжительности жизни составляли 7,04 мес. и 7,43 мес. ($p=0,86$), медианы продолжительности жизни без прогрессирования — 2,98 мес. и 3,81 мес. соответственно ($p=0,4$) [43].

В 2020 году были опубликованы результаты ретроспективного анализа эффективности проведения двухкомпонентной химиотерапии с включением оксалиплатина (FOLFOX, GEMOX, XELOX) или иринотекана (FOLFIRI, нанолипосомальных иринотекан + 5-фторурацил) в качестве второй линии химиотерапии у больных РПЖ, получавших на начальных этапах лечения комбинацию гемцитабин + пab-паклитаксел. В группе иринотекан-содержащей химиотерапии медианы общей продолжительности жизни и продолжительности жизни без прогрессирования составили 8,2 мес. и 3,3 мес. соответственно, во второй группе — 10,3 мес. и 4,0 мес. соответственно ($p=0,713$ и $p=0,494$). Контроль болезни был достигнут у 30,7% пациентов группы иринотекана и 35,2% больных группы оксалиплатина ($p=0,593$), но при этом в первой группе нежелательные эффекты 3–4 степени развивались у 20,3%, а во второй — у 41,4% больных [44].

Возможность применения Nab-P/Gem у пациентов, прогрессирующих на фоне проведения FOLFIRINOX, продемонстрирована в многоцентровом ретроспективном исследовании Chaе H. и соавторов. На момент начала химиотерапии второй линии средний возраст больных составил 60 лет, из 102 пациентов 75,5% имели отдаленные метастазы. Среднее число курсов Nab-P/Gem составило 3 (диапазон 1–12). Медиана общей продолжительности жизни и продолжительности жизни без прогрессирования от момента начала терапии второй линии составила 9,8 мес. и 4,6 мес., а данные показатели от момента начала первой линии лечения — 20,9 мес. и 13,9 мес. соответственно. Частичный ответ опухоли был достигнут у 8,5% пациентов, контроль заболевания — у 73,6% больных. Летальность, связанная с проведением Nab-P/Gem, отсутствовала, а явления токсичности 3–4 степени наблюдались в 60,2% случаев [45].

Эффективность проведения второй линии химиотерапии гемцитабином или Nab-P/Gem у больных, прогрессирующих на фоне режима FOLFIRINOX, была изучена в систематическом обзоре и мета-анализе de Jesus V.H.F. и соавторов, опубликованном в 2020 году. В анализ было включено 16 исследований. Частота объективного ответа опухоли при терапии гемцитабином составила 8,4%, при проведении Nab-P/Gem — 14,4% ($p=0,038$), клинической контроль опухоли был достигнут в 30,5% и 53,5% соответственно ($p<0,001$). При этом не было выявлено статистически значимой разницы в частоте развития токсических реакций 3–4 степени между группой гемцитабина и Nab-P/Gem (22,9% и 34,6% соответственно; $p=0,415$). Авторы указывают на противоречивые результаты различных исследований в отношении статистической достоверности преимущества режима Nab-P/Gem по сравнению с гемцитабином по медиане общей продолжительности жизни [46].

В случае достижения стабилизации опухолевого процесса на фоне специфической лекарственной терапии с целью уменьшения болевого синдрома пациентам с местно-распространенным РПЖ может быть выполнена стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Проведенный Wuwenge M. и соавторами в 2018 году систематический обзор продемонстрировал снижение выраженности боли при проведении SBRT у 84,9% пациентов (диапазон 75,8–91,5%). Однако, частота развития ранних и поздних лучевых реакций составила 3,3–18,0% и 6,0–8,2% соответственно. Среди желудочно-кишечных осложнений авторы отметили развитие язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки, непроходимости тонкой кишки, дуоденального кровотечения, перфорации желудка [47].

В 2013 году Hammel P. с соавторами продемонстрировали, что проведение химиолучевой терапии (ХЛТ) после индукционной химиотерапии у больных III стадией РПЖ не дает достоверного преимущества перед вариантом продолжения той же схемы химиотерапии. Общая продолжительность жизни пациентов, продолживших лекарственное лечение в прежнем объеме, составила 16,5 мес., а больных, получавших ХЛТ, — 15,3 мес. ($p=0,83$). При этом локо-регионарное прогрессирование опухоли отмечалось у 32% больных группы ХЛТ и 45% пациентов группы химиотерапии, а появление вторичных метастатических очагов — у 60% и 44% пациентов соответственно ($p=0,04$) [48].

При проведении ХЛТ демонстрируют преимущество пероральные фторпиримидины по сравнению с гемцитабином. В исследовании Mukherjee S. с соавторами после 12 недель (3 курсов) индукционной химиотерапии по схеме GemCap 74 пациента со

стабилизацией заболевания или частичным ответом опухоли, удовлетворительным общим статусом (ECOG0–1), размерами очагового образования поджелудочной железы до 6 см. включительно, были рандомизированы для проведения химиолучевой терапии (50,4 Гр. в 28 фракциях) на фоне гемцитабина или капецитабина. Медиана общей продолжительности жизни больных группы капецитабина составила 15,2 мес., группы гемцитабина — 13,4 мес. ($p=0,012$), общая 1-летняя выживаемость — 79,2% и 64,2%, медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 12,0 мес. и 10,4 мес. соответственно ($p=0,11$). Показатели качества жизни и объективного ответа опухоли не имели существенных различий между группами. Гематологические осложнения 3–4 степени достоверно чаще возникали в группе гемцитабина (18% против 0%; $p=0,008$) [49].

При этом в проведенном Wang C. с соавторами мета-анализе показано отсутствие статистически значимого преимущества проведения ХЛТ перед лучевой терапией у больных местно-распространенным РПЖ по показателям общей продолжительности жизни ($p=0,71–0,87$) наряду с достоверным увеличением частоты развития нежелательных явлений 3–4 степени (тошноты и рвоты) в группе ХЛТ ($p=0,005$) [50].

С развитием науки и техники в медицине становится возможным применение современных методов термического локального воздействия у больных III–IV стадией РПЖ, таких как радиочастотная или микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, криотерапия, а также различных вариантов нетермической абляции (необратимая электропорация, фотодинамическая терапия). Применение данных методов может способствовать снижению интенсивности болевого синдрома, а также позволяет обеспечить локальный контроль у пациентов с III–IV стадией РПЖ, однако, в связи с ограниченностью количества и качества исследований, требует дальнейшего изучения [51].

Таким образом, на сегодняшний момент для больных местно-распространенным РПЖ может быть предложен широкий диапазон лечебных подходов, выбор которых базируется на общем функциональном статусе пациента и осложнениях онкологического процесса:

- При общем соматическом статусе пациента ECOG 0–2:
 - симптоматическая терапия: разрешение явлений механической желтухи, адекватная обезболивающая терапия, контроль тревоги и депрессии, компенсация недостаточности питания, профилактика и терапия тромботических и тромбоэмболических

- осложнений (уровень доказательности А — наличие нескольких крупных РКИ, мета-анализов);
- химиотерапия гемцитабином (уровень доказательности А);
 - химиотерапия с применением схемы FOLFIRINOX при ECOG 0–1 (уровень доказательности В — единичные РКИ);
 - химиотерапия комбинацией гемцитабина и паб-паклитаксела при ECOG 0–2 (уровень доказательности D — экспертное мнение);
 - химиолучевая терапия с включением капецитабина после минимум 3 месяцев проведения системной химиотерапии и достижения объективного ответа опухоли на лечение (уровень доказательности В);
 - проведение оперативного вмешательства при достижении критериев резектабельности процесса, отсутствии отдаленных метастатических очагов и операбельном статусе пациента (уровень доказательности D).
 - При общем соматическом статусе пациента ECOG 3–4: паллиативная поддерживающая неспецифическая терапия (BSC), симптоматическая терапия [8, 52, 53].

При наличии генерализованного РПЖ последовательно рекомендуется:

- симптоматическая терапия: разрешение явлений механической желтухи, адекватная обезболивающая терапия, контроль тревоги и депрессии, компенсация недостаточности питания, профилактика и терапия тромботических и тромбоэмболических осложнений (уровень доказательности А);
- первая линия химиотерапии:
 - возраст <75 лет, ECOG 0–1 и уровень общего билирубина, не превышающий максимальное референсное значение в 1,5 раза, — FOLFIRINOX или комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела (уровень доказательности А);
 - ECOG 0–1- комбинация гемцитабина и препаратов платины, либо 5-фторурацила, либо капецитабина (уровень доказательности В);
 - ECOG 2 и уровень общего билирубина, не превышающий максимальное референсное значение в 1,5 раза, — комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела (уровень доказательности В) или монохимиотерапия гемцитабином (уровень доказательности А).
 - ECOG 0–2, уровень общего билирубина, превышающий максимальное референсное значение в 1,5 раза, наличие тяжелой сопутствующей патологии — монохимиотерапия гемцитабином (уровень доказательности А).
 - ECOG 2 и/или уровень общего билирубина, превышающий максимальное референсное значение

- в 1,5 раза — FOLFOX (уровень доказательности D);
- для пациентов с наличием герминальных мутаций в генах BRCA — проведение поддерживающей терапии олапарибом у пациентов, не прогрессирующих после 4 месяцев платино-содержащей ХТ (не одобрено в РФ).
- вторая линия химиотерапии:
 - ECOG 0–1 после проведения МХТ гемцитабином — FOLFOX (уровень доказательности В) либо FOLFIRI (уровень доказательности С — наличие нерандомизированных исследований);
 - ECOG 0–1 после проведения FOLFIRINOX — гемцитабин (уровень доказательности D) или комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела (уровень доказательности D);
 - ECOG 2 — гемцитабин или 5-фторурацил в монорежиме (уровень доказательности D);
 - при общем соматическом статусе пациента ECOG 3–4: паллиативная поддерживающая неспецифическая терапия (BSC), симптоматическая терапия [8, 52, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня проведение химиотерапии является основным методом лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Уже более 20 лет «золотым стандартом» лекарственного лечения больных с удовлетворительным общим соматическим статусом (ECOG 0–2) является гемцитабин. В последние годы было накоплено множество клинических исследований, позволяющих с высоким уровнем доказательности рекомендовать применение режима FOLFIRINOX в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ в возрасте до 75 лет со статусом ECOG 0–1. Однако высокий уровень токсичности данной схемы затрудняет ее применение у всех больных РПЖ. Рядом исследователей отмечена перспективность дальнейшего изучения эффективности и безопасности проведения комбинированной химиотерапии препаратами гемцитабин и паб-паклитаксел, а также необходимость уточнения целесообразности добавления к терапии гемцитабином препаратов платины, 5-фторурацила или капецитабина. Достаточно остро продолжают стоять вопросы выбора оптимального режима химиотерапии второй линии у больных, прогрессирующих на фоне вышеописанных схем лечения, а также рациональности параллельного применения различных методов локального воздействия с целью достижения местного контроля опухоли и редукции интенсивности болевого синдрома.

Участие авторов:

Москвичева Л.И. – сбор и анализ материала, написание текста.

Болотина Л.В. – научное редактирование.

Authors contribution:

Moskvicheva L.I. – collecting and analyzing the material, text writing.

Bolotina L.V. – scientific editing.

Список литературы:

- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
- Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep;63(5):318–348. <https://doi.org/10.3322/caac.21190>
- Chen F, Roberts NJ, Klein AP. Inherited pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Dec;6(6):58. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.12.04>
- Orth M, Metzger P, Gerum S, Mayerle J, Schneider G, Belka C, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019 Aug 8;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1345-6>
- Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13;20(18):4543. <https://doi.org/10.3390/ijms20184543>
- Милешина С.Е. Противоопухолевые средства. Доступно по: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/pf/protivoopukholevye_sr-va.pdf Дата обращения: 21.06.2020.
- Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;3s2(9):456–468. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468>
- Burriss HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>
- Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 22;18(7):E1338. <https://doi.org/10.3390/ijms18071338>
- Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1640–1648. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.3680>
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2212–2217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0886>
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5513–5518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446>
- Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim HG, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5702. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005702>
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946–3952. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1490>
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3778–3785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9007>
- Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3776–3783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.082>
- Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3617–3622. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1386>
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–1966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>

20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
21. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801–810. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00172-8)
22. JG, de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Dettino ALA. Characteristics and survival of older patients with metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis of the AC Camargo Cancer Center experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-13. <https://doi.org/10.1177/1758835919874650>
23. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, 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 Jan 1;31(1):23–29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869>
24. Wang Z-Q, Zhang F, Deng T, Zhang L, Feng F, Wang F-H, et al. The efficacy and safety of modified FOLFIRINOX as first-line chemotherapy for Chinese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 08;39(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0367-7>
25. Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Bang S, Park SW, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Nov 15;10(11):421–430. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i11.421>
26. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
27. Tsujimoto A, Sudo K, Nakamura K, Kita E, Hara R, Takayama W, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2019 07;9(1):16187. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52486-x>
28. Petrillo A, Pappalardo A, Calabrese F, Tirino G, Pompella L, Ventriglia J, et al. First line nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly metastatic pancreatic patients: a good choice beyond age. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Oct;10(5):910–917. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.06.02>
29. Zhang Y, Xu J, Hua J, Liu J, Liang C, Meng Q, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(18):4420–4429. <https://doi.org/10.7150/jca.29898>
30. Rogers JE, Mizrahi JD, Xiao L, Mohindroo C, Shroff RT, Wolff R, et al. Modified gemcitabine plus nab-paclitaxel regimen in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2020 Aug;9(15):5406–5415. <https://doi.org/10.1002/cam4.3229>
31. Charton E, Bachet J-B, Hammel P, Desramé J, Chibaudel B, Cohen R, et al. Impact on health-related quality of life deterioration-free survival of a first-line therapy combining nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil for patients with metastatic pancreatic cancer: Results of the randomized phase II AFUGEM GERCOR clinical trial. *Cancer Med*. 2019 Sep;8(11):5079–5088. <https://doi.org/10.1002/cam4.2311>
32. Kowalewski A, Szyllberg Ł, Saganek M, Napiontek W, Antosik P, Grzanka D. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Aug;144(8):1503–1507. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2666-9>
33. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
34. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 25;381(4):317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
35. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(11):1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>
36. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545–557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1)
37. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2423–2429. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
38. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(4):273–279. <https://doi.org/10.1159/000356158>
39. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5–6):301–306. <https://doi.org/10.1159/000329803>
40. Park SJ, Kim H, Shin K, Lee MA, Hong TH. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Nov 15;11(11):1021–1030. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i11.1021>
41. Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Ueno H, Ikeda M, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan;63(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0741-7>

42. Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, Denda T, Hara T, Ishihara T, et al. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb;67(2):249–254. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1311-3>
43. Lee K, Bang K, Yoo C, Hwang I, Jeong JH, Chang H-M, et al. Clinical Outcomes of Second-Line Chemotherapy after Progression on Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2020 Jan;52(1):254–262. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.190>
44. Merz V, Cavaliere A, Messina C, Salati M, Zecchetto C, Casolino S, et al. Multicenter Retrospective Analysis of Second-Line Therapy after Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Advanced Pancreatic Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 30;12(5):1131. <https://doi.org/10.3390/cancers12051131>
45. Chae H, Jeong H, Cheon J, Chon HJ, Ryu H, Kim I-H, et al. Efficacy and safety of second-line nab-paclitaxel plus gemcitabine after progression on FOLFIRINOX for unresectable or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835920923424>
46. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12: 1–13. <https://doi.org/10.1177/1758835920905408>
47. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, Frakulli R, Fuccio L, Guerri S, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res*. 2018;11:2169–2178. <https://doi.org/10.2147/JPR.S167994>
48. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
49. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):317–326. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70021-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70021-4)
50. Wang C, Liu X, Wang X, Wang Y, Cha N. Effects of chemoradiotherapy and chemotherapy on survival of patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012260>
51. Хитрова А.Н., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Москвичева Л.И. Проведение высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в рамках комбинированного лечения неоперабельной больной раком поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2020;9(1):50–54. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>
52. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugouin L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. 2018;50(12):1257–1271. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>
53. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1–43. <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>

References:

1. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
2. State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019, 236 p. (In Russian).
3. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep;63(5):318–348. <https://doi.org/10.3322/caac.21190>
4. Chen F, Roberts NJ, Klein AP. Inherited pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Dec;6(6):58. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.12.04>
5. Orth M, Metzger P, Gerum S, Mayerle J, Schneider G, Belka C, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modalities treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019 Aug 8;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1345-6>
6. Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber F. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13;20(18):4543. <https://doi.org/10.3390/ijms20184543>
7. Mileshina S.E. Antitumor agents. Available at: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/pf/protivoopukholevye_sr-va.pdf. Accessed: 21.06.2020. (In Russian).
8. Pokataev IA, Alieva SB, Gladkov OA, Zagainov VE, Kudashkin NE, Patyutko Yul, et al. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2019;3s2(9):456–468. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468>
9. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>

10. Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 22;18(7):E1338. <https://doi.org/10.3390/ijms18071338>
11. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1640–1648. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.3680>
12. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2212–2217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0886>
13. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5513–5518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446>
14. Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim HG, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5702. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005702>
15. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schöneks H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946–3952. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1490>
16. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3778–3785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9007>
17. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3776–3783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.082>
18. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3617–3622. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1386>
19. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–1966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécaouan Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
21. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801–810. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00172-8)
22. JG, de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Dettino ALA. Characteristics and survival of older patients with metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis of the AC Camargo Cancer Center experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-13. <https://doi.org/10.1177/1758835919874650>
23. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, 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 Jan 1;31(1):23–29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869>
24. Wang Z-Q, Zhang F, Deng T, Zhang L, Feng F, Wang F-H, et al. The efficacy and safety of modified FOLFIRINOX as first-line chemotherapy for Chinese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 08;39(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0367-7>
25. Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Bang S, Park SW, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Nov 15;10(11):421–430. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i11.421>
26. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
27. Tsujimoto A, Sudo K, Nakamura K, Kita E, Hara R, Takayama W, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2019 07;9(1):16187. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52486-x>
28. Petrillo A, Pappalardo A, Calabrese F, Tirino G, Pompella L, Ventriglia J, et al. First line nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly metastatic pancreatic patients: a good choice beyond age. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Oct;10(5):910–917. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.06.02>
29. Zhang Y, Xu J, Hua J, Liu J, Liang C, Meng Q, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(18):4420–4429. <https://doi.org/10.7150/jca.29898>
30. Rogers JE, Mizrahi JD, Xiao L, Mohindroo C, Shroff RT, Wolff R, et al. Modified gemcitabine plus nab-paclitaxel regimen in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2020 Aug;9(15):5406–5415. <https://doi.org/10.1002/cam4.3229>

31. Charton E, Bachet J-B, Hammel P, Desramé J, Chibaudel B, Cohen R, et al. Impact on health-related quality of life deterioration-free survival of a first-line therapy combining nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil for patients with metastatic pancreatic cancer: Results of the randomized phase II AFUGEM GERCOR clinical trial. *Cancer Med*. 2019 Sep;8(11):5079–5088. <https://doi.org/10.1002/cam4.2311>
32. Kowalewski A, Szyllberg Ł, Saganek M, Napiontek W, Antosik P, Grzanka D. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Aug;144(8):1503–1507. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2666-9>
33. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
34. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 25;381(4):317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
35. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(11):1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>
36. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545–557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1)
37. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2423–2429. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
38. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(4):273–279. <https://doi.org/10.1159/000356158>
39. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5–6):301–306. <https://doi.org/10.1159/000329803>
40. Park SJ, Kim H, Shin K, Lee MA, Hong TH. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Nov 15;11(11):1021–1030. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i11.1021>
41. Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Ueno H, Ikeda M, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan;63(2):313–319. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0741-7>
42. Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, Denda T, Hara T, Ishihara T, et al. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb;67(2):249–254. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1311-3>
43. Lee K, Bang K, Yoo C, Hwang I, Jeong JH, Chang H-M, et al. Clinical Outcomes of Second-Line Chemotherapy after Progression on Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2020 Jan;52(1):254–262. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.190>
44. Merz V, Cavaliere A, Messina C, Salati M, Zecchetto C, Casalino S, et al. Multicenter Retrospective Analysis of Second-Line Therapy after Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Advanced Pancreatic Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 30;12(5):1131. <https://doi.org/10.3390/cancers12051131>
45. Chae H, Jeong H, Cheon J, Chon HJ, Ryu H, Kim I-H, et al. Efficacy and safety of second-line nab-paclitaxel plus gemcitabine after progression on FOLFIRINOX for unresectable or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835920923424>
46. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12: 1–13. <https://doi.org/10.1177/1758835920905408>
47. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, Frakulli R, Fuccio L, Guerri S, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res*. 2018;11:2169–2178. <https://doi.org/10.2147/JPR.S167994>
48. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
49. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):317–326. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70021-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70021-4)
50. Wang C, Liu X, Wang X, Wang Y, Cha N. Effects of chemoradiotherapy and chemotherapy on survival of patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12260. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012260>
51. Khitrova AN, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Moskviceva LI. Conducting high-intensity focused ultrasound therapy in the framework of combined treatment of an inoperable patient with pancreatic cancer. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2020;9(1):50–54. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>

52. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018;50(12):1257–1271.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>

53. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1–43. <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>

Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна* – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Болотина Лариса Владимировна - д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953

Information about authors:

Liudmila I. Moskvicheva* – oncologist of the ultrasound department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Larisa V. Bolotina – Dr. Sci. (Med.), head of chemotherapy department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953