

Рак підшлункової залози: стан проблеми та перспективні напрями терапії

Рак підшлункової залози (РПЗ) є найпоширенішим агресивним типом раку, який потребує пошуку нових методів терапії. У лікуванні РПЗ, на відміну від інших онкологічних захворювань, за останні 40 років не відбулося кардинальних змін, крім застосування різних комбінованих схем хіміотерапії. Як результат – за 1975-2020 рр. 5-річна виживаність хворих незначно покращилася (із 3 до 9%). На сьогодні Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило лише кілька препаратів для лікування протокової аденокарциноми підшлункової залози. Тому існує нагальна потреба у розробленні принципово нових варіантів лікування хворих на РПЗ (R.L. Siegel et al., 2020; N. Howlader et al., 2020; M.J. Moore et al., 2007; T. Golan et al., 2019).

СЕРВ'Є В ОНКОЛОГІЇ Досягаємо кращого завтра разом



Марія,
пацієнт з онкологічним
захворюванням

Ми працюємо з турботою про людей, чиє життя змінилося через рак

Ми ставимо пацієнтів на перше місце та вкладаємо ресурси в розробку інноваційних терапевтичних рішень, які покращують життя пацієнтів. Ми дивимось вперед та приймаємо важливі рішення на довгострокові перспективи, покращуючи результати лікування.

Компанія Серв'є являється незалежною та управляється неприбутковим фондом. Саме тому, ми інвестуємо більше третини нашого науково-дослідницького бюджету в онкологію. Наші лікарські засоби для боротьби з раком доступні у більш ніж 50 країнах.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41. Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua. Copyright © 2020 ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я. 080006_C1_19/20

Епідеміологія

На початку 2021 р. були опубліковані нові глобальні статистичні дані щодо захворюваності та смертності від 36 типів раку у 185 країнах світу (GLOBOCAN, 2020). Згідно з отриманими даними, онкологічна патологія є провідною причиною смерті та бар'єром, який важко подолати, у продовженні тривалості життя населення більшості країн світу (H. Sung et al., 2021).

Якщо проаналізувати отримані статистичні дані щодо найпоширеніших типів раку (молочної залози, легені, простати, товстої кишки, печінки, прямої кишки, шийки матки, стравоходу, щитоподібної залози, сечового міхура), то кількість нових діагнозів істотно переважає кількість випадків смерті. Що ж стосується РПЗ, то за 2020 р. у світі було зафіксовано 495 773 нових випадки раку цієї локалізації (2,6% від усіх випадків раку різних локалізацій) та 466 003 випадки смерті від нього (4,7% від усіх летальних випадків унаслідок раку). Найбільше нових хворих зареєстровано в країнах Азії (233 701) та Європи (140 116; H. Sung et al., 2021). За прогнозами Американської асоціації з вивчення раку (AACR), до 2030 р. у структурі смертності від раку РПЗ і рак печінки посядуть друге та третє місця відповідно й випередять рак молочної, передміхурової залози та колоректальний рак. Нові досягнення у скринінгу, профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань можуть вплинути на рівень захворюваності та/або смертності від раку, але для реалізації цієї мети необхідна тісна співпраця науковців і працівників системи охорони здоров'я (L. Rahib et al., 2014).

Відповідно до бюлетеня Національного канцерреєстру України № 22 «Рак в Україні 2019-2020», загальна кількість випадків РПЗ склала 4527 (з них частка морфологічно підтверджених діагнозів – 35,9%, гістологічно підтверджених – 32,3%, без визначеного морфологічного типу – 17,3%), а випадків смерті від цього захворювання – 3430.

Діагностика РПЗ

Діагностувати РПЗ на ранній стадії складно. Зазвичай зміни лабораторних показників крові у пацієнтів з РПЗ є неспецифічними. У хворих із запущеними формами раку, у яких має місце втрата маси тіла, при лабораторному обстеженні можуть визначатися загальні ознаки мальнутриції (наприклад, гіпоальбумінемія).

При підозрі наявності РПЗ корисними лабораторними дослідженнями можуть бути розгорнутий загальний аналіз крові, печінкові проби (у пацієнтів з обструктивною жовтяницею спостерігається значне підвищення рівня білірубіну (кон'югованого та загального), лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, меншою мірою – аспартатамінотрансферази та аланінаміно-трансферази), визначення рівня амілази та/або ліпази у сироватці крові, онкомаркерів (наприклад, у 75-85% випадків виявляють підвищення рівня СА 19-9, у 40-45% – СЕА).

Згідно з клінічними настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), діагностична програма при РПЗ включає ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ендоскопічну ультрасонографію, мультидетекторну комп'ютерну томографію (КТ) із контрастним підсиленням, магнітно-резонансну томографію (МРТ) у поєднанні з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією для додаткової оцінки; ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) для виключення обструкції жовчних шляхів, ЕРХПГ із стентуванням жовчних шляхів (при неможливості виконання операції). Слід зазначити, що ESMO не рекомендує застосування ПЕТ-КТ для діагностики РПЗ. Біопсія показана у випадках, коли результати візуалізаційних методів дослідження щодо ураження підшлункової залози є неоднозначними. Слід віддавати

Таблиця. Затверджені FDA опції паліативної та ад'ювантної терапії, які забезпечували переваги щодо виживаності пацієнтів із ПАПЗ

Рік (паліативна терапія)	Терапевтична опція	Вживаність, міс (паліативна терапія)	Перевага у виживаності, міс (ад'ювантна терапія)
1962	Фторурацил	4,41	11,0 та 20,0
1997 (H.A. Burris et al.)	Гемцитабін	4,41 та 5,65	20,2 та 22,8
2005 (M.J. Moore et al.)	Ерлотиніб + гемцитабін	5,91 та 6,24	Немає переваги
2011 (T. Conroy et al.)	FOLFIRINOX	6,8 та 11,15	35,0 та 54,4
2013 (D.D. Von Hoff et al.)	Наб-паклітаксел + гемцитабін	6,7 та 8,5	36,2 та 40,5*
2015 (A. Wang-Gillam et al.)	Ліпосомальний іринотекан	4,2 та 6,1	–
2019 (T. Golan et al.)	Олапариб	18,1 та 18,9*	–

ПАПЗ – протокова аденокарцинома підшлункової залози. Рік публікації стосується паліативного застосування хіміотерапії при пізніх стадіях ПАПЗ. *Дані, отримані з проміжного аналізу поточного клінічного дослідження.

перевагу виконанню біопсії під контролем ендоскопічної ультрасонографії над транскутанною біопсією. Біопсію метастазів можна проводити транскутанно під контролем ультразвукового дослідження або КТ чи під час ендоскопічної ультрасонографії (M. Duceux et al., 2015).

У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) йдеться про те, що обстеження пацієнта з РПЗ має проводити мультидисциплінарна команда фахівців у медичній установі, у якій доступні високоякісні інструментальні методи дослідження, включаючи КТ та МРТ. Крім візуалізаційних методів дослідження та біопсії, NCCN рекомендує застосовувати лапароскопію пацієнтам, у яких рівень СА 19-9 ≥ 150 ОД/мл, має місце малооб'ємний асцит, пухлина локалізується в тілі підшлункової залози, є гранично резектабельною, розмір пухлини >3 см, лімфаденопатія в зоні спільної жовчної протоки.

Згідно з рекомендаціями NCCN, клініцистам слід розглянути можливість проведення аналізу зародкових ліній і молекулярного аналізу пухлини у пацієнтів із метастатичним РПЗ. Робоча група NCCN також наголошує на рекомендації виконати соматичне профілювання пухлини.

Затверджені та перспективні напрями терапії РПЗ

За останні 30 років рівень смертності при різних типах раку знизився, що пов'язано з покращенням скринінгу, зменшенням частоти куріння, значним прогресом у лікуванні раку. Однак таргетна та імунотерапія не забезпечують значних переваг для хворих із протоковою аденокарциномою підшлункової залози. Натомість деякий прогрес у лікуванні таких пацієнтів пов'язаний із застосуванням різних схем поліхіміотерапії (табл.). Перед схваленням комбінованих схем хіміотерапії для лікування запущених форм РПЗ близько 30 досліджень зазнали невдач. Було встановлено деякі переваги комбінованих схем терапії порівняно з монотерапією гемцитабіном (T. Conroy et al., 2011; D.D. Von Hoff et al., 2013).

Незважаючи на усі досягнення, виживаність пацієнтів із запущеними стадіями РПЗ залишається низькою. Тому існує нагальна потреба у розробленні нових підходів до лікування, які будуть спрямовані на різні аспекти біології пухлини. Малоімовірно, що нові схеми включатимуть додаткові хіміопрепарати через перетинання токсичності. Єдиним схваленим таргетним препаратом став олапариб, котрий демонструє неістотну перевагу щодо виживаності хворих (T. Golan et al., 2019).

Невтішні реалії лікування РПЗ порушують багато складних питань. Коли з'являться нові можливості у лікуванні РПЗ за межами хіміотерапії? Чи можна прискорити цей процес? Чому прогрес можливостей лікування раку мало торкнувся РПЗ?

Клінічні дослідження є важливим напрямом розвитку медичної науки, адже у них вивчають перспективні методи лікування різних хвороб. E.S. Katayama та співавт. (2020) зібрали поточні дослідження щодо РПЗ (430 інтервенційних досліджень) і продемонстрували спектр досліджуваних методів лікування таких хворих. Метою цієї роботи було зрозуміти, які методи терапії РПЗ зараз вивчаються, та скласти чіткіше уявлення про те, коли та які нові препарати стануть

доступними для лікування хворих із найагресивнішою формою раку. Виявилося, що на даний час дуже мало досліджень перебувають у пізній фазі, отже, до появи нових методів мине ще кілька років.

Процес розробки нових препаратів є дорогим і трудомістким. У дослідженні 2016 р. Центру вивчення лікарських засобів Тафтса підраховано, що середній час переходу нової сполуки зі стадії доклінічних досліджень до затвердження препарату FDA становить приблизно 8 років. За підрахунками DiMasi та співавт., лише 11% лікарських препаратів, які переходять на клінічну фазу тестування, потім схвалюються FDA (у сфері РПЗ ця цифра становить 3%). Кожна з цих фаз може коштувати десятки мільйонів доларів, а загальна вартість розробки препарату – перевищити 2 млрд доларів, якщо врахувати витрати на невдалі ліки (J.A. DiMasi et al., 2016; M. Hay et al., 2014; C.H. Wong et al., 2019).



У рамках міжнародного онкологічного онлайн-конгресу UPTODATE IN ONCOLOGY 2020 – АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ 2020 експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович

Ковальов розповів про основні досягнення у лікуванні РПЗ.

– РПЗ – це хвороба, результати лікування якої залишаються незадовільними, а за рівнем виживаності пацієнтів захворювання посідає останнє місце. Підшлункова залоза є однією з п'яти основних локалізацій раку, при яких протягом останніх 20 років зберігається чітка тенденція до підвищення рівня смертності, а РПЗ є єдиним раком, від якого смертність продовжує зростати.

Факторами ризику розвитку РПЗ є вік >70 років, цукровий діабет, цукровий діабет *de novo*, ожиріння, шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння, надмірна кількість червоного м'яса в раціоні та недостатня кількість овочів і фруктів), хронічний панкреатит, не-0 група крові. Близько 10% пацієнтів з РПЗ мають обтяжений сімейний анамнез щодо раку. Також виявлено зв'язок між розвитком РПЗ й онкогенними мутаціями BRCA2, BRCA1, PALB2, CDKN2A та поліморфізмом генів ABO, NR5A2, TERT, Pdx1, BCAR1, CTRB1, CTRB2, ZNRF3, LINC00673, ETTA1, TP63, SUGCT.

Одним із важливих факторів, які впливають на виживаність пацієнтів з РПЗ, є стадія хвороби на момент встановлення діагнозу. За даними Американського товариства раку (2013), 5-річна виживаність хворих з локальним РПЗ становить приблизно 25%, а з регіонарними та віддаленими метастазами – нижче 10 та 5% відповідно. Однак лише у 9% випадків РПЗ виявляють на стадії локального раку, у 27% – на стадії регіонарних метастазів, а у 53% – віддалених метастазів. На час встановлення діагнозу РПЗ уже є системним захворюванням. Після R0-резекції та ад'ювантної терапії 80% хворих мають рецидив, а близько 95% пацієнтів потребують паліативної терапії.

Для 1-ї лінії терапії при метастатичному РПЗ найперше почали використовувати гемцитабін. А.Н. Burris та співавт. (1997) показали, що гемцитабін збільшує виживаність пацієнтів з метастатичним РПЗ до 5,6 міс порівняно з 4,4 міс при застосуванні 5-фторурацилу. На той час різниця виживаності 1,2 міс вважалася великим успіхом у лікуванні хворих на метастатичний РПЗ. Відтоді було проведено низку досліджень, у яких порівнювали ефективність монотерапії гемцитабіном і комбінацій гемцитабіну з іншими препаратами чи комбінованими схемами без гемцитабіну. Найкращі результати були отримані у дослідженнях T. Conroy та співавт. (2011) і V. Hoff та співавт. (2013). У дослідженні V. Hoff та співавт. (2013) медіана виживаності хворих при застосуванні комбінації гемцитабіну з наб-паклітакселом (в Україні не зареєстрований) склала 8,7 міс порівняно з 6,7 міс при лікуванні лише гемцитабіном. У дослідженні T. Conroy та співавт. (2011) медіана виживаності у групах гемцитабіну та FOLFIRINOX (оксаліплатин, іринотекан, лейковорин і фторурацил) склала 6,8 та 11,2 міс відповідно. Вивчали також ефективність комбінації гемцитабіну з різними таргетними препаратами, однак вони не показували кращих результатів за монотерапію гемцитабіном. Винятком стало поєднання гемцитабіну з ерлотинібом, при застосуванні якого медіана виживаності лише на 0,5 міс була більшою, ніж при монотерапії гемцитабіном: 6,4 та 5,9 міс відповідно (M.J. Moore et al., 2007). Однак сьогодні ця комбінація не рекомендована у 1-й лінії терапії пацієнтів з метастатичним РПЗ.

У 2020 р. на конференції ESMO були розглянуті різні нові комбінації для лікування хворих на метастатичний РПЗ, зроблені перші кроки до створення молекулярної класифікації РПЗ. Серед досліджуваних препаратів виділяється наноліпосомальний іринотекан (деякі з зазначених препаратів не зареєстровані в Україні).

Іринотекан для лікування пацієнтів з метастатичним РПЗ використовують з 2011 р. у складі комбінованих схем FOLFIRINOX і FIRGEM (іринотекан, лейковорин, фторурацил та гемцитабін), які збільшують виживаність хворих на РПЗ. Іринотекан належить до проліків. Під дією ферменту карбоксилестерази утворюється в 1000 разів активніший метаболіт SN-38. Далі під дією уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази-1A1 (UGT1A1) SN-38 інактивується з утворенням SN-38G.

У 1964 р. Геральд Весйман розпочав комерційне виробництво ліпосом, які мають очевидні фармакологічні переваги: хорошу біодоступність, спорідненість із клітинами та тканинами, здатність до накопичення в ішемізованих органах, відсутність токсичних чи небажаних імунних реакцій, біологічну дегідратацію в організмі за участю фізіологічних ферментів, контрольоване вивільнення діючої речовини з ліпосом і пролонговану дію (S.J. Rivancar et al., 2014). У цьому аспекті пегільований ліпосомальний іринотекан є перспективним терапевтичним інструментом для клініцистів.

В одній такій ліпосомі міститься 15 тис. молекул іринотекану. Препарат довго циркулює в крові (до 2 діб), не взаємодіє з клітинами крові, легко проникає у тканини з нещільним з'єднанням клітин (такими є пухлини). Механізм взаємодії терапевтичних ліпосом із клітиною реалізується за рахунок транссудації та інтерналізованого комплексу. При порівнянні неліпосомального іринотекану з ліпосомальним *in vitro/in vivo* були виявлені значні відмінності у тривалості циркуляції в плазмі крові (виведення іринотекану та його метаболіту SN-38 з кровотоку протягом 8 год при застосуванні неліпосомальної форми та >50 год – ліпосомальної форми), тривалості дії на пухлину (90% іринотекану у неліпосомальній формі виводиться з пухлини протягом 24 год, SN-38 – <48 год; іринотекан у ліпосомальній формі в концентрації 10000 нмоль/л та SN-38 перебуває в пухлині протягом 168 год; A.V. Kalra et al., 2014).

У рандомізованому дослідженні III фази NAPOLI-1 було встановлено покращення загальної виживаності хворих на метастатичний РПЗ, які разом із фторурацилом та фолієвою кислотою отримували наноліпосомальний іринотекан, порівняно з тими, хто отримував терапію без наноліпосомального іринотекану (6,1 та 4,2 міс відповідно; відношення ризиків 0,67; A. Wang-Gillam et al., 2016).

Підготувала Ілона Цюпа