

А.С. ПОПОВА, И.А. ПОКАТАЕВ, к.м.н., С.А. ТЮЛЯНДИН, д.м.н., профессор
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы характеризуется агрессивным течением и высоким метастатическим потенциалом, в связи с чем в большинстве случаев заболевание выявляется на неоперабельных стадиях. Основным методом лечения местнораспространенного и метастатического рака поджелудочной железы является химиотерапия. До недавнего времени стандартом химиотерапии данной патологии считалась монотерапия гемцитабином, пока в клиническую практику не вошли более эффективные режимы комбинированной химиотерапии (FOLFIRINOX и комбинация nab-паклитаксела с гемцитабином). Назначение данных схем химиотерапии лимитирует относительно высокая токсичность, что делает невозможным их применение у ослабленных пациентов и у больных с серьезной сопутствующей патологией. В настоящей работе рассматриваются критерии выбора оптимального режима комбинированной химиотерапии на основе оценки состояния пациента, возможности управления побочными эффектами химиотерапии, а также молекулярно-биологические характеристики опухоли.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, FOLFIRINOX, nab-паклитаксел, эрлотиниб, токсичность химиотерапии.

A.S. POPOVA, I.A. POKATAEV, PhD in Medicine, S.A. TYULYANDIN, MD, Prof.
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, MoH RF, Moscow
COMBINATION CHEMOTHERAPY REGIMENS IN PANCREATIC CANCER

Pancreatic cancer is characterized by its aggressive behaviour and high metastatic potential, and in most cases the disease is detected in inoperable stages. The main method of treatment of locally advanced and metastatic pancreatic cancer is chemotherapy. Until recently, gemcitabine monotherapy was considered the standard of chemotherapy; until the moment when more effective regimens of combination chemotherapy (FOLFIRINOX and the combination of nab-paclitaxel plus gemcitabine) were included in clinical practice. Application of these chemotherapy regimens is limited by their relatively high toxicity, which makes their use impossible in fragile patients and in patients with serious concomitant pathology. The article highlights criteria for choosing the best regimen of combination chemotherapy based on the assessment of patient's condition, the possibility to manage side effects of chemotherapy, and the molecular and biological characteristics of the tumor.

Keywords: pancreatic cancer, FOLFIRINOX, nab-paclitaxel, erlotinib, toxicity of chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В 2015 г. число случаев впервые диагностированного рака поджелудочной железы (РПЖ) в России составило 8 791, и с каждым годом данный показатель неуклонно растет. Вследствие того, что РПЖ характеризуется плохим прогнозом и агрессивным течением, в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований данное заболевание занимает значимое место и составляет 5,9% [1]. Примерно в 80% случаев РПЖ выявляется на неоперабельных стадиях, когда основной целью лечения становится контроль симптомов заболевания и увеличение продолжительности жизни пациента [2]. В настоящее время данным требованиям отвечает только системная химиотерапия, так как, несмотря на успехи в изучении карциногенеза РПЖ, новейшие таргетные препараты и иммунотерапия до сих пор не показали своей эффективности при данном заболевании [3].

Стандартом лечения пациентов с метастатическим РПЖ до середины 1990-х гг. являлся 5-фторурацил в монорежиме или в комбинации с другими препаратами [4–6]. В 1997 г. гемцитабин был одобрен в качестве монотерапии для данной патологии после того, как Burris с соавт. провели рандомизированное исследование и пока-

зали преимущество гемцитабина над 5-фторурацилом с точки зрения общей выживаемости (5,65 и 4,41 месяца, $p = 0,0025$) и контроля болевого синдрома [7]. До недавнего времени все попытки улучшить результаты лечения за счет создания комбинаций гемцитабина с цитотоксическими или таргетными препаратами являлись безрезультатными [8–26]. Однако с 2011 г. начали публиковаться результаты исследований, показавших значимый прогресс в увеличении выживаемости пациентов с метастатическим РПЖ при применении режима FOLFIRINOX [27] и nab-паклитаксела с гемцитабином [28]. Основным лимитирующим фактором применения комбинированных режимов химиотерапии является их токсичность, что требует индивидуальной оценки клинических и лабораторных показателей пациента для выбора наиболее эффективной и безопасной тактики лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Режим FOLFIRINOX

В 2011 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования II/III фазы PRODIGE 4/ACCORD 11,

которые внесли коррективы в существовавший стандарт лечения РПЖ [27]. В данном исследовании приняло участие 342 пациента с метастатическим РПЖ. В исследование включались только пациенты моложе 75 лет и со статусом по шкале ECOG 0-1. В одной группе пациенты получали химиотерапию по схеме FOLFIRINOX (иринотекан 180 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² с последующей инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² в течение 46 ч, повторение курсов каждые 2 недели), в другой – гемцитабин в монорежиме. Как видно из *таблицы 1*, общая выживаемость пациентов при применении нового режима оказалась почти в два раза выше по сравнению с группой гемцитабина и составила 11,1 и 6,8 месяца соответственно. Авторы продемонстрировали увеличение частоты объективных эффектов с 9 до 32%, что явилось основанием для активного изучения данного режима в рамках индукционной химиотерапии при погранично-резектабельных и нерезектабельных карциномах без отдаленных метастазов.

Nab-паклитаксел + гемцитабин

Nab-паклитаксел представляет собой комплекс молекул альбумина диаметром 130 нм, с каждой из которых связано 6–7 молекул паклитаксела. Данная структура существенно меняет фармакокинетику паклитаксела, которая в случае паклитаксела определяется фармакокинетикой альбумина. В итоге в опухолевой ткани и цитоплазме опухолевых клеток достигается большая концентрация препарата [29, 30]. Препарат продемонстрировал обнадеживающую эффективность при РПЖ в предклинических экспериментах. Кроме того, выявлен синергизм между nab-паклитакселом и гемцитабином. На орто-

топических моделях местнораспространенного (Panc185) и метастатического (Panc265) РПЖ было показано, что частота полного ответа опухоли при лечении мышей комбинацией гемцитабина с nab-паклитакселом выше, чем при лечении комбинацией гемцитабина с паклитакселом (89 и 22% соответственно) [31]. Это отчасти связано с тем, что nab-паклитаксел в отличие от паклитаксела вызывает истощение обильной десмопластической стромы опухоли, характерной для РПЖ и участвующей в прогрессии опухоли и химиорезистентности. В итоге концентрация гемцитабина в опухолевой ткани увеличивалась почти в 3 раза [31–33].

Положительные результаты лабораторных экспериментов и клинического исследования I/II фазы [33–35] привели к инициации крупного рандомизированного исследования III фазы MPACT, включившего 861 пациента с метастатическим РПЖ [28]. Так же как и в PRODIGE 4/ACCORD 11, в данное исследование включались пациенты в удовлетворительном состоянии с нормальными лабораторными показателями. Но в отличие от исследования PRODIGE 4/ACCORD 11 возраст пациентов не являлся ограничением (от 27 до 86 лет), допускались пациенты со статусом по шкале Карновского 70% (т. е. ECOG 2) в случае их стабильного состояния. Статистически значимое улучшение общей выживаемости было продемонстрировано в группе комбинированного лечения и составило 8,7 против 6,6 месяца в группе гемцитабина (*табл. 1*). Трехлетний рубеж достигли 4% пациентов из группы комбинированного лечения и ни один из пациентов контрольной группы [36]. Исследование MPACT продемонстрировало значительное увеличение частоты объективных эффектов: с 7% в группе монотерапии до 23% в группе комбинированного лечения по оценке независи-

мым рентгенологом ($p < 0,001$) и с 8 до 29% соответственно при оценке врачом-исследователем ($p < 0,001$) [28], что примерно соответствует частоте объективных эффектов при применении FOLFIRINOX в исследовании PRODIGE 4/ACCORD 11 [27].

Предварительные результаты указывают на перспективы применения комбинации гемцитабина с nab-паклитакселом при неметастатическом РПЖ в рамках индукционной химиотерапии. В многоцентровом проспективном исследовании II фазы LAPACT 110 пациентов с нерезектабельным местнораспространенным РПЖ получали в качестве индукционной терапии nab-паклитаксел с гемцитабином в стандартных дозах [37]. В настоящее время доложены промежуточные результаты исследования. Частота объективных эффектов составила 31%, стабилизация достигнута в 62% случаев. В 6 из 47 (13%) случаев опухоль стала резектабельной.

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований химиотерапии при РПЖ III фазы, повлиявших на изменение стандарта лечения

	п пациентов	БРВ, мес. (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОВ, мес. (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Moore et al. [38]					
гемцитабин	284	3,55 (-)		5,91 (-)	
гемцитабин + эрлотиниб	285	3,75 (-)	0,77 (0,64–0,92)	6,24 (-)	0,82 (0,69–0,99)
Conroy et al. [27]					
гемцитабин	171	3,3 (2,2–3,6)		6,8 (5,5–7,6)	
FOLFIRINOX	171	6,4 (5,5–7,2)	0,47 (0,37–0,59)	11,1 (9,0–13,1)	0,57 (0,45–0,73)
Von Hoff et al. [28], Goldstein et al. [36]					
гемцитабин	430	3,7 (3,6–4,0)		6,6 (6,01–7,20)	
гемцитабин + nab-паклитаксел	431	5,5 (4,5–5,9)	0,69 (0,581–0,821)	8,7 (7,89–9,69)	0,72 (0,62–0,83)

БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Эрлотиниб + гемцитабин

Единственным таргетным препаратом, показавшим статистически значимое увеличение выживаемости пациентов в исследовании III фазы PA.3 при совместном применении его с гемцитабином, является ингибитор EGFR – эрлотиниб [38]. В исследование было включено 569 пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, рандомизированных в группу гемцитабина с эрлотинибом (100 мг/день или 150 мг/день) или в группу только гемцитабина. Выигрыш в общей выживаемости при применении эрлотиниба оказался минимальным и составил всего лишь 11 дней (табл. 1), при этом токсичность комбинации с эрлотинибом оказалась достаточно высокой.

Авторы исследования в попытке найти предикторы эффективности данной схемы лечения отмечают, что пациенты, у которых развилась кожная сыпь 2-й степени и более на фоне применения эрлотиниба, имели лучшую общую (10,5 против 5,3 месяцев, $p = 0,037$) и однолетнюю (43% против 16%, $p < 0,001$) выживаемость по сравнению с пациентами без кожной токсичности. С учетом этих данных было проведено исследование II фазы RACHEL, в котором доза эрлотиниба увеличивалась на 50 мг каждые 2 недели до максимальной суточной дозы 250 мг. Несмотря на то, что эскалация дозы эрлотиниба привела к развитию кожной токсичности 2-й и большей степени у 41,4% пациентов, никакого улучшения в общей выживаемости по сравнению со стандартной дозой не выявлено [39].

Также в исследовании LAP07 была показана неэффективность совместного применения эрлотиниба с гемцитабином в качестве индукционной терапии при местнораспространенном РПЖ [40]. Высокая стоимость эрлотиниба и отсутствие на данный момент убедительных данных, подтверждающих его эффективность при РПЖ, делают применение данного препарата нецелесообразным.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В попытке определить, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от того или иного режима химиотерапии, проводилось множество исследований возможных предиктивных маркеров. В данном разделе мы рассмотрим современные возможности персонализированного подхода при выборе тактики лечения неоперабельного РПЖ.

На примере рака молочной железы и рака яичников была показана роль мутаций генов гомологичной репарации ДНК *BRCA1* и *BRCA2* в качестве предикторов ответа опухоли на PARP-ингибиторы, препараты платины, митомидин С и алкилирующие агенты [41–46]. В исследованиях III фазы по совместному применению гемцитабина с препаратами платины при РПЖ не оценивался мутационный статус генов *BRCA1* и *BRCA2* у включенных пациентов, что, возможно, и повлияло на результаты лечения [10, 13, 16, 47]. Известно, что 5–10% случаев РПЖ относятся к

наследственным, среди которых до 30% связаны с мутациями *BRCA1/2*. Самое крупное исследование, показавшее преимущество платиносодержащего режима при лечении BRCA-ассоциированного РПЖ, включило 71 пациента, большую часть из которых составляли еврейско-американцы [48]. Чаще всего обнаруживались мутации в гене *BRCA2* (69% случаев). Общая выживаемость пациентов с III–IV стадией РПЖ, получавших режим с включением препаратов платины, оказалась выше по сравнению с пациентами, не получавшими препараты платины, и составила 22 против 9 месяцев соответственно ($p = 0,039$). В ретроспективном исследовании Fogelman оценивалась общая выживаемость 549 пациентов с метастатическим РПЖ, у 36% из которых семейный анамнез был отягощен по РПЖ, раку молочной железы и раку яичников [49]. Пациенты без отягощенного анамнеза имели худшую выживаемость при лечении в 1-й линии препаратами платины, чем те, которые эти препараты не получали (7,3 против 8,4 месяца, $p = 0,005$). При этом пациенты с двумя и более родственниками, страдавшими раком молочной железы, яичников или поджелудочной железы, и получавшие в 1-й линии химиотерапии препараты платины имели медиану продолжительности жизни 10,6 месяца. Пациенты с аналогичным наследственным анамнезом, но не получавшие производные платины в первой линии терапии имели значительно меньшую медиану продолжительности жизни, составившую 6,8 месяца ($p = 0,032$).

Возможности индивидуализации лекарственного лечения на основании биомаркеров распространяются лишь на малое число случаев РПЖ. Для остальных пациентов выбор режима химиотерапии должен основываться на объективном статусе и оценке риска возникновения осложнений, которые могут оказать влияние на исход лечения

Национальная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) рекомендует определение мутаций в генах *BRCA1/2* у пациентов любого возраста при наличии хотя бы одного родственника с диагнозом рака яичников, рака молочной железы либо как минимум двух родственников любого возраста с диагнозом рака молочной железы, РПЖ, рака предстательной железы [50]. Секвенирование ДНК образцов РПЖ показало, что спектр мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* гораздо шире, чем мутаций-основателей, характерных для рака молочной железы и рака яичников и стандартно определяемых с помощью ПЦР [48, 51]. Таким образом, желательное выполнение секвенирования данных генов у пациентов с отягощенным семейным анамнезом с целью более точной диагностики мутаций при РПЖ, так как в данной когорте пациентов производные платины и ряд других препаратов имеют повышенную эффективность.

По сути, статус *BRCA* является единственным биомаркером, который может быть рекомендован для примене-

ния в клинической практике. Другие наиболее обсуждаемые маркеры пока могут применяться только в рамках клинических исследований. Ниже представлены текущие данные их изучения.

В качестве предиктора эффекта гемцитабина изучался мембранный транспортер нуклеозидов hENT1, необходимый для транспорта гемцитабина в клетку [52, 53]. Экспрессия hENT1, определяемая иммуногистохимически в опухоли с помощью антитела 10D7G2, оказалась предиктором повышенной эффективности гемцитабина у пациентов, получавших гемцитабин в адъювантном режиме в исследованиях ESPAC-3 и RTOG 9704 [54, 55]. Предиктивная роль hENT1 не была подтверждена при использовании другого антитела SP120 [56–58]. Возможной причиной расхождения результатов является плохая конкордантность данных антител [59]. Дальнейшее изучение значимости антитела 10D7G2 также затруднено в связи с отсутствием возможности его приобретения.

Так как карбоксилэстераза-2 (CES2) участвует в превращении иринотекана в активное вещество SN-38, Cappello et al. исследовали его в качестве потенциального предиктивного маркера предоперационной терапии FOLFIRINOX. Высокий уровень экспрессии CES2 был ассоциирован с более длительной общей и безрецидивной выживаемостью ($p = 0,02$), но для подтверждения данных результатов необходимо проведение более крупных исследований [60].

С целью определения маркеров эффективности эрлотиниба была проведена оценка мутационного статуса 2-экзона *KRAS* и числа копий гена *EGFR* в образцах опухолей пациентов из PA.3-исследования [61]. Ни тот ни другой параметр не показали своей предиктивной значимости при применении комбинации эрлотиниба с гемцитабином.

Таким образом, возможности индивидуализации лекарственного лечения на основании биомаркеров распространяются лишь на малое число случаев РПЖ. Для остальных пациентов выбор режима химиотерапии должен основываться на объективном статусе и оценке риска возникновения осложнений, которые могут оказать влияние на исход лечения.

ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современные комбинированные режимы обладают высокой токсичностью, что особенно актуально в случае лечения пациентов РПЖ, ослабленных из-за стремительно прогрессирующего течения опухолевого процесса. Как видно из *таблицы 2*, режим FOLFIRINOX и комбинация

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследования PRODIGE 4/ACCORD 11 и MPACT, и токсичность терапии

	PRODIGE 4/ACCORD 11 [27]		MPACT [28]	
	FOLFIRINOX	Гемцитабин	Гемцитабин + пав-паклитаксел	Гемцитабин
Количество пациентов	171	171	431	430
Характеристика включенных пациентов				
Медиана возраста, года (диапазон)	61 (25–76)	61 (34–75)	62 (27–86)	63 (32–88)
ECOG или индекс Карновского, (%)				
0 или 100	37,4	38,6	16	16
1 или 80/90	61,9	61,4	77	76
2 или 60/70	0,6	0	7	8
Локализация опухоли, количество (%)				
Головка	67 (39,2)	63 (36,8)	191 (44)	180 (42)
Тело или хвост	98 (57,3)	103 (60,2)	237 (55)	246 (58)
Неизвестно/несколько локализаций	6 (3,5)	5 (2,9)	3 (1)	4 (1)
Стентирование желчных протоков	27 (15,8)	22 (12,9)	80 (19)	68 (16)
Уровень СА 19-9, количество/общее количество (%)				
Норма	24/164 (14,6)	23/165 (13,9)	60/379 (16)	56/371 (15)
ВГН – <59хВГН	72/164 (43,9)	65/165 (39,4)	122/379 (32)	120/371 (32)
≥59хВГН	68/164 (41,5)	77/165 (46,7)	197/379 (52)	195/371 (53)
Нежелательные явления				
Нейтропения 3–4 степ., %	45,7	21,0	38	27
Фебрильная нейтропения, %	5,4	1,2	3	1
Тромбоцитопения 3–4 степ., %	9,1	3,6	13	9
Анемия 3–4 степ., %	7,8	6,0	13	12
Астения 3–4 степ., %	23,6	17,8	17	7
Рвота 3–4 степ., %	14,5	8,3	н/д	н/д
Диарея 3–4 степ., %	12,7	1,8	6	1
Периферическая сенсорная нейропатия 3–4 степ., %	9,0	0	17	1
Алоpecia 2 степ., %	11,4	1,2	50	н/д
н/д – нет данных.				

пab-паклитаксела с гемцитабином обладают большей токсичностью по сравнению с монотерапией гемцитабином. Оба режима противопоказаны при среднетяжелом и тяжелом состоянии пациента, при повышении билирубина сыворотки крови выше 1,5 верхней границы нормы. Что касается почечной недостаточности, то снижение клиренса креатинина до 30 мл/мин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику пab-паклитаксела и гемцитабина и не требует модификации их доз. В связи с высокой токсичностью режим FOLFIRINOX не рекомендовано применять у больных старше 75 лет, так как недостаточно данных об эффективности и переносимости химиотерапии в данной группе пациентов. Помимо этого, подгрупповой анализ исследования PRODIGE 4/ACCORD 11 показал, что возраст пациентов более 65 лет являлся негативным прогностическим признаком [27]. Отдаленные результаты исследования MPACT, в котором почти 40% пациентов были старше 65 лет, показали, что возраст пациента не влиял на выживаемость [36]. В другом исследовании пab-паклитаксела с гемцитабином также было показано, что возраст (≥ 75 против < 75 лет) не оказывает влияния ни на общую выживаемость пациентов (11,4 против 11 месяцев, $p = 0,86$), ни на частоту возникновения побочных эффектов терапии [62].

Даже при соответствии критериям отбора комбинированные режимы химиотерапии сопровождаются клинически значимыми нежелательными явлениями. Меры профилактики и лечения наиболее часто встречающихся при данных режимах нежелательных явлений представлены ниже.

Гематологическая токсичность

Как видно из *таблицы 2*, нейтропения 3-й и большей степени тяжести наблюдалась в 45,7% случаев применения режима FOLFIRINOX и в 38% случаев применения пab-паклитаксела и гемцитабина. Согласно современным рекомендациям, первичная профилактика фебрильной нейтропении путем назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) показана при режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития фебрильной нейтропении выше 20% [63]. По результатам исследований PRODIGE 4/ACCORD 11 и MPACT частота фебрильной нейтропении составила 5,4 и 3% соответственно (*табл. 2*). Несмотря на это, NCCN относит FOLFIRINOX к режимам со средним риском развития фебрильной нейтропении (10–20%) на основании ретроспективного исследования, в котором применение FOLFIRINOX в неоадьювантном режиме привело к фебрильной нейтропении в 17% случаев [64].

Таким образом, FOLFIRINOX и пab-паклитаксел с гемцитабином не требуют первичной профилактики с Г-КСФ при отсутствии у пациента таких факторов риска, как возраст более 65 лет, клиренс креатинина менее 50 мл/мин, хирургическое вмешательство в недавнем прошлом. В случае возникновения фебрильной нейтропении или продолжительной глубокой нейтропении, требующей отсрочки проведения очередного курса химиотерапии, возможны два варианта действий – назначить Г-КСФ после каждого последующего курса или снизить дозы

препаратов. В исследовании PRODIGE 4/ACCORD 11 филграстим применялся в 42,5% случаев, что почти в два раза выше, чем в исследовании MPACT. Если инфекционное осложнение или нейтропения глубокой степени возникли при имеющейся профилактике Г-КСФ, то неизбежно следует редуцировать дозы препаратов.

Исходная редукция доз препаратов режима FOLFIRINOX активно обсуждалась несколько лет назад. Опубликованы результаты лечения небольших когорт пациентов модифицированными режимами (mFOLFIRINOX). Так, Stein et al. опубликовали результаты проспективного исследования, включившего 75 пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, получавших модифицированный режим FOLFIRINOX (25%-ная редукция дозы 5-фторурацила или иринотекана). Было отмечено значимое снижение частоты таких побочных эффектов, как нейтропения, рвота и астения [65]. К сожалению, данные об эффективности модифицированных режимов, полученные в подобных наблюдениях, не позволяют сделать однозначных выводов, поскольку отбор пациентов имеет слишком большое прогностическое значение при РПЖ.

Более благоприятный профиль безопасности препаратов и более широкая популяция включенных в исследование MPACT пациентов позволяют сделать вывод, что комбинация гемцитабина и пab-паклитаксела имеет более широкие показания

Иринотекан метаболизируется и инактивируется ферментом УДФ-глюкуронилтрансферазой, кодируемым геном UGT1A1. Полиморфизм данного гена UGT1A1*28 и UGT1A1*6, наблюдаемый при синдроме Жильбера и Криглера – Найяра, ассоциирован со снижением активности фермента и, как следствие, повышением риска развития глубокой нейтропении на фоне терапии иринотеканом [66]. Наличие полиморфизма данного гена означает необходимость редукции дозы иринотекана, если она превышает 180 мг/м². Поскольку данные полиморфизмы встречаются редко, все же особое внимание должно быть уделено пациентам с уровнем конъюгированного билирубина менее 20% от общего [67].

Еженедельный режим дозирования пab-паклитаксела и гемцитабина позволяет инициировать лечение в полных дозах в большинстве случаев. При наличии нейтропении 2-й или большей степени тяжести или тромбоцитопении ниже 100 тыс/мкл и более на момент начала очередного курса химиотерапии следует приостановить лечение до восстановления гематологических показателей. Нужно помнить, что нейтропения 2-й степени тяжести перед 8-м или 15-м днем курса не является поводом для приостановки лечения или редукции дозы препаратов. Если же перед проведением 8-го дня курса наблюдается нейтропения 3-й степени или тромбоцитопения 2-й степени, то следует снизить дозы пab-паклитаксела и гемцитабина на 20–25%. Нейтропения 4-й степени и тромбоцитопения 3–4-й степени требуют приостановки лечения [68].

Частота тяжелой анемии между группами комбинированного лечения и монотерапии была схожей и достигала 13% (табл. 2). При возникновении данного осложнения необходимо исключить такие причины анемии, как недостаточное поступление железа и витаминов с пищей, кровотечение, гемоглобинопатии и др. При наличии показаний коррекция анемии может осуществляться как за счет гемотрансфузий, так и за счет назначения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) в сочетании с препаратами железа. Следует помнить показания к стимуляторам эритропоэза: умеренная анемия с концентрацией гемоглобина <100 г/л, вызванная химиотерапией, наличие симптомов анемии, быстрое снижение концентрации гемоглобина вследствие химиотерапии [69]. Целевым значением гемоглобина при назначении ЭСП является 120 г/л. ЭСП следует отменить при достижении этого уровня. У пациентов, не получающих химиотерапию, применение ЭСП не рекомендовано ввиду возможного негативного влияния на выживаемость [70–72].

Негематологическая токсичность

Ранняя диагностика симптомов возникновения периферической нейропатии является ключевым моментом для ее разрешения и улучшения результатов лечения. Нейропатия 2-й степени требует редукции дозы тех препаратов, которые ответственны за развитие данного осложнения. При возникновении периферической нейропатии 3-й степени на фоне пав-паклитаксела или оксалиплатина рекомендовано приостановить лечение до уменьшения ее выраженности до 1-й степени с последующей редукцией дозы препарата. Большинство исследований препаратов для профилактики и лечения нейропатии не показали значимых результатов. Однако результаты исследования III фазы CALGB 170601 применения антидепрессанта дулоксетина в дозе 20–60 мг ежедневно у пациентов с нейропатией, возникшей на фоне таксанов или оксалиплатина, показало, что препарат значимо снижает выраженность симптомов по сравнению с плацебо [73]. По данным азиатского ретроспективного исследования, дулоксетин способен стабилизировать или даже уменьшать степень выраженности периферической нейропатии на фоне применения пав-паклитаксела при РПЖ. Относительная интенсивность дозы пав-паклитаксела с момента возникновения периферической нейропатии при применении дулоксетина повышалась на 31% по сравнению с пациентами, не получавшими дулоксетин (63,2 и 48,2% соответственно, $p = 0,0046$). Длительность терапии пав-паклитакселом в результате добавления дулоксетина также увеличивалась почти в два раза [74]. Хотя профиль токсичности данного препарата является приемлемым, его совместное применение с ингибиторами обратного захвата серотонина, варфарином и НПВС противопоказано.

Как 5-фторурацил, так и иринотекан связаны с повышенным риском развития диареи. В случае возникновения неосложненной диареи на фоне данных препаратов терапией первой линии является лоперамид, при неэффективности которого возможно назначение октреотида. Также с целью профилактики возникновения холинергического

синдрома при применении иринотекана требуется премедикация с атропином. Для пациентов с предрасположенностью к диарее в результате сопутствующих заболеваний или осложненного течения опухолевого процесса стоит рассмотреть комбинацию гемцитабина и пав-паклитаксела в качестве альтернативы режиму FOLFIRINOX [75–77].

СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Нельзя забывать о том, что большую роль в выборе терапевтической тактики играют доступность того или иного препарата и общая стоимость лечения. В одном из ретроспективных американских исследований было показано, что хотя фактическая стоимость режима пав-паклитаксел плюс гемцитабин выше по сравнению с FOLFIRINOX, административные затраты и стоимость сопутствующей терапии при применении этого режима ниже [78]. В России же фармакоэкономический анализ стоимости лечения данными схемами не проводился, в связи с чем трудно сделать вывод об экономической выгоде применения того или иного режима. Стоит также учитывать, что для проведения FOLFIRINOX необходима установка центрального венозного порта, организация двухсуточной инфузии препаратов, а также срочное сопроводительное лечение при возникновении осложнений химиотерапии. С другой стороны, применение пав-паклитаксела и гемцитабина предусматривает амбулаторное ведение большинства пациентов.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА КОМБИНИРОВАННОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность и безопасность химиотерапии при РПЖ, представленная в ранее упомянутых исследованиях, явились основанием для формирования показаний к назначению комбинированной химиотерапии в современных рекомендациях онкологических сообществ по лечению местнораспространенного и метастатического РПЖ, которые суммированы в таблице 3. Как видно из таблицы 3, критерии выбора схемы химиотерапии американского, европейского и российского сообществ не противоречат друг другу.

FOLFIRINOX и комбинация пав-паклитаксела с гемцитабином считаются предпочтительными режимами химиотерапии при метастатическом и местнораспространенном РПЖ. Их применение не должно быть ограничено боязнью токсичности лечения, так как своевременная диагностика и управление побочными явлениями позволяют улучшить результаты лечения такого агрессивного заболевания, как РПЖ. Однако достоверно ответить на вопрос о том, какой из режимов эффективнее, будет возможно только при проведении прямого сравнения этих схем химиотерапии.

Оснащенность каждого отдельного медицинского учреждения и опыт его сотрудников значительно влияют на выбор режима химиотерапии. Например, рекомендации ASCO акцентируют внимание на том, что при выборе

Таблица 3. Выбор комбинированного режима химиотерапии при раке поджелудочной железы согласно современным рекомендациям онкологических сообществ

Режимы химиотерапии	RUSSCO 2016 [75]	ESMO 2015 [76]	ASCO 2016 [77]
FOLFIRINOX	Статус по шкале Карновского $\geq 70\%$; нормальная функция печени и почек; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний	ECOG 0–1; общий билирубин $< 1,5 \times \text{ВГН}^*$	ECOG 0–1; отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний; предпочтение пациента; наличие возможности управления побочными эффектами; возможность установки центрального венозного порта
Nab-паклитаксел + гемцитабин	Аналогичны показаниям к FOLFIRINOX	Аналогичны показаниям к FOLFIRINOX + ECOG 2, связанный с большим распространением опухолевого процесса	ECOG 1; возможно наличие сопутствующих заболеваний; предпочтение пациента; наличие возможности управления побочными эффектами
Монотерапия гемцитabiном	В случае несоответствия вышеперечисленным критериям	ECOG 2; общий билирубин $> 1,5 \times \text{ВГН}^*$	ECOG 2 или сопутствующая патология, не позволяющая применять комбинированные схемы химиотерапии
Симптоматическая терапия	ECOG 3–4	ECOG 3–4; короткая ожидаемая продолжительность жизни	ECOG 3 или сопутствующая патология, не поддающаяся терапии

*Верхняя граница нормы.

режима FOLFIRINOX специалист должен учитывать возможность установки центрального венозного доступа на весь период лечения, а также возможность организации двухсуточной инфузии 5-фторурацила [77]. При выборе любого интенсивного режима химиотерапии следует учитывать мнение пациента относительно готовности к такому лечению, данные по региону проживания и возможности быстрой коррекции возникших осложнений местными специалистами.

В целом более благоприятный профиль безопасности препаратов и более широкая популяция включенных в исследование МРАСТ пациентов позволяют сделать вывод, что комбинация гемцитабина и nab-паклитаксела имеет более широкие показания. Все большее значение при выборе тактики лечения имеет экономическая эффективность той или иной схемы химиотерапии, но поскольку проведенные за рубежом фармакоэкономические исследования не могут адекватно отражать нашей действительности, требуется изучение данного вопроса и в России.



ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с.
2. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer, 2015 // URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
3. Kourie HR et al. Is metastatic pancreatic cancer an untargetable malignancy? *World journal of gastrointestinal oncology*, 2016, 8(3): 297-304.
4. Glimelius B et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of Oncology*, 1996, 7(6): 593-600.
5. Raderer M et al. Treatment of advanced pancreatic cancer with epirubicin, 5-fluorouracil and l-leucovorin: A phase II study. *Annals of oncology*, 1997, 8(8): 797-799.
6. Bruckner HW et al. Phase II trial of combination chemotherapy for pancreatic cancer with 5-fluorouracil, mitomycin C, and hexamethylmelamine. *Oncology*, 1983, 40(3): 165-169.
7. Burris 3rd HA et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15(6): 2403-2413.
8. Berlin JD et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20(15): 3270-3275.
9. Rocha Lima CM 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(18): 3776-3783.
10. Louvet C et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(15): 3509-3516.
11. Oettle H et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, 2005, 16(10): 1639-1645.
12. Abou-Alfa GK et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(27): 4441-4447.
13. Heinemann V et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(24): 3946-3952.
14. Herrmann R 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(16): 2212-2217.
15. Cunningham D et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(33): 5513-5518.
16. Colucci G et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(10): 1645-1651.
17. Ueno H 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(13): 1640-1648.
18. Bramhall SR et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *British journal of cancer*, 2002, 87(2): 161-167.
19. Van Cutsem E et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(8): 1430-1438.
20. Philip PA et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(22): 3605-3610.
21. Infante JR et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *European journal of cancer*, 2014, 50(12): 2072-2081.
22. Van Cutsem E et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(13): 2231-2237.

23. Kindler H. L. 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). *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(22): 3617-3622.
24. Kindler H. L. et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2011, 12(3): 256-262.
25. Gonçalves A et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Annals of oncology*, 2012, 23(11): 2799-2805.
26. Rougier P et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *European journal of cancer*, 2013, 49(12): 2633-2642.
27. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(19): 1817-1825.
28. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(18): 1691-1703.
29. Alexis F et al. Nanoparticle technologies for cancer therapy. *Drug delivery Springer Berlin Heidelberg*, 2010, 197: 55-86.
30. Lammers T et al. Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *British journal of cancer*, 2008, 99(3): 392-397.
31. Rajeshkumar NV et al. Superior therapeutic efficacy of nab-paclitaxel over cremophor-based paclitaxel in locally advanced and metastatic models of human pancreatic cancer. *British journal of cancer*, 2016, 115: 442-453.
32. Alvarez R et al. Stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *British journal of cancer*, 2013, 109(4): 926-933.
33. Von Hoff DD et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(34): 4548-4554.
34. Frese KK et al. nab-Paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer. *Cancer discovery*, 2012, 2(3): 260-269.
35. Neesse A et al. SPARC independent drug delivery and antitumour effects of nab-paclitaxel in genetically engineered mice. *Gut*, 2014, 63(6): 974-983.
36. Goldstein D et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(2): 413-419.
37. Philip PA et al. LAPACT: An open-label, multicenter phase II trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) in patients (pts) with locally advanced pancreatic cancer (LAPC). *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34: 4 suppl, TPS477-TPS477.
38. Moore MJ 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(15): 1960-1966.
39. Van Cutsem E et al. Dose escalation to rash for erlotinib plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: the phase II RACHEL study. *British journal of cancer*, 2014, 111(11): 2067-2075.
40. Hammel 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, 315(17): 1844-1853.
41. Tan DSP et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(34): 5530-5536.
42. Cass I et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*, 2003, 97(9): 2187-2195.
43. Yang D et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*, 2011, 306(14): 1557-1565.
44. Silver DP et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(7): 1145-1153.
45. Yun J et al. Hypersensitivity of Brca1-deficient MEF to the DNA interstrand crosslinking agent mitomycin C is associated with defect in homologous recombination repair and aberrant S-phase arrest. *Oncogene*, 2005, 24(25): 4009-4016.
46. Ledermann JA et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(suppl; abstr 5501).
47. Poplin 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(23): 3778-3785.
48. Golan T et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *British journal of cancer*, 2014, 111(6): 1132-1138.
49. Fogelman D et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2015, 76(3): 489-498.
50. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Cancer (Version 2.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf Accessed December 7, 2016.
51. Waddell N et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*, 2015, 518(7540): 495-501.
52. Mackey JR et al. Nucleoside transport and its significance for anticancer drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 1998, 1(5): 310-324.
53. Mackey JR et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer research*, 1998, 58(19): 4349-4357.
54. Farrell JJ et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 187-195.
55. Greenhalf W et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014, 106(1): djt347.
56. Ormanns S et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. *European Journal of Cancer*, 2014, 50(11): 1891-1899.
57. Poplin E et al. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(35): 4453-4461.
58. Sinn M et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine—Results from the CONKO-001 trial. *European Journal of Cancer*, 2015, 51(12): 1546-1554.
59. Svrcek M et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 testing in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparison between murine and rabbit antibodies. *Histopathology*, 2015, 66(3): 457-462.
60. Capello M et al. Carboxylesterase 2 as a determinant of response to irinotecan and neoadjuvant FOLFIRINOX therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(8): 132.
61. da Cunha Santos G et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer*, 2010, 116(24): 5599-5607.
62. Giordano G et al. Analysis of activity, efficacy and safety of first line Nab Paclitaxel (Nab-P) and Gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APDAC) frail and elderly patients (pts). *European Journal of Cancer*, 2015, 51: S445.
63. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid Growth Factors (Version 1.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf Accessed April 28, 2017.
64. Hosein PJ et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC cancer*, 2012, 12(1): 199.
65. Stein SM et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *British journal of cancer*, 2016, 114(7): 809-812.
66. Innocenti F et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(22): 2328-2334.
67. Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 27: 1386-1422.
68. ABRAXANE – prescribing information / Abraxis BioScience, LLC. URL: <http://www.abraxane.com/wp-content/pi/prescribing-info.html>.
69. Снеговой А.В. и др. RUSSCO. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных (Версия 2016). URL: <http://www.rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/2016/32.pdf>.
70. Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.
71. Bohlius J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2009, 373(9674): 1532-1542.
72. Tonelli M et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 2009, 180(11): E62-E71.
73. Smith EM et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 309(13): 1359-1367.
74. Suzuki H et al. The effect of duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in advanced pancreatic cancer patients receiving gemcitabine plus nab-paclitaxel treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(suppl. 4): 453-453.
75. Покатаев И.А. и др. RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы (Версия 2016). URL: <http://www.rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/2016/25.pdf>.
76. Ducreux M et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2015, 26(suppl. 5): 56-68.
77. Davendra PS et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(23): 2784-2796.
78. Kim GP et al. Comparison of treatment patterns, resource utilization, and cost of care in patients with metastatic pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel plus gemcitabine or FOLFIRINOX. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2017, 10(5): 559-565.