

Сучасні підходи до лікування раку підшлункової залози (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)

А. В. Клименко, В. М. Клименко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Ключові слова: рак підшлункової залози, діагностика, лікування, резекція, олігометастатична хвороба, хіміотерапія, персоніфікована терапія, рідинна біопсія, молекулярні дослідження, пухлинні маркери

56-та зустріч Європейського клубу панкреатологів пройшла, як завжди, у дружньому колі професіоналів з особливим фокусом на захворюваннях підшлункової залози (ПЗ). Привертає увагу висока доказовість наукових доповідей і надання широкої можливості виступати молодому поколінню панкреатологів. Найцікавіші доповіді, які склали програму лекційних, наукових виступів і дебатів, представлено в цьому огляді.

Олігометастатичний рак підшлункової залози: можливості лікування та прогноз (Oligometastatic pancreatic cancer: treatment opportunities and prognosis)

Stefano Crippa (Milan, Italy)

У своїй лекції S. Crippa зазначив, що єдине розуміння визначення олігометастатичної хвороби (ОМХ) при протоковій карциномі підшлункової залози (ПКПЗ) потребує подальшої розробки, тому що воно базується на даних ретроспективних досліджень і запозичених знаннях щодо ОМХ при інших локалізаціях онкопроцесу. За останні десять років досягнуто подовження медіани загальної виживаності (МЗВ) при ОМХ за багатьох локалізацій. У разі ПКПЗ впровадження режимів хіміотерапії та сучасне хірургічне лікування дозволили підвищити показник МЗВ, але такий результат притаманний для вибраної групи пацієнтів. Метастатичну хворобу при ПКПЗ відмічають в синхронній, метакронній, дифузній, істинно олігометастатичній чи індуковано олігометастатичній формах. Найчастіше ПКПЗ метастазує в печінку, лімфатичні вузли, легені, кістки, очеревину. При цьому термін ОМХ розглядається тільки при печінкових метастазах. Інші локалізації метастазів характеризуються дуже поганим прогнозом. Найбільш важливою характеристикою ОМХ

печінкової локалізації є їх кількість. ОМХ вважається не більше 3 метастазів печінки. Первинне хірургічне видалення метастазів при синхронному варіанті ОМХ, за даними метааналізу, має МЗВ 10–14 місяців, що в цілому дорівнює МЗВ при використанні режиму FOLFIRINOX у молодих пацієнтів. У 4,5–8,5% хворих, за даними дослідницьких інститутів Верони і Мілана, після первинної хіміотерапії і хірургічного видалення первинної пухлини і олігометастазів МЗВ становила 56 місяців. Така незначна кількість пацієнтів зумовлена дуже строгими критеріями відбору до операції: тільки печінкові метастази, резектабельна чи гранично резектабельна первинна пухлина, повна чи значна часткова радіологічна відповідь на неoad'ювантну хіміотерапію, зниження онкомаркера СА 19-9 на більше ніж 90% та оцінка часом (3 місяці) для виключення швидкої прогресії. Таким чином, при ПКПЗ з ОМХ хірургічне втручання має бути виконане після тривалого курсу поліхіміотерапії за умови стабілізації хвороби та значного періоду спостереження. При цьому рекомендовано повністю інформувати пацієнта про можливість невдалого лікування і поганого прогнозу.

Безперспективність первинної операції при анатомічно резектабельній панкреатичній карциномі: «Metroticket-підхід» (Futility of upfront resection for anatomically resectable pancreatic cancer: a Metroticket approach)

Giulia Gasparini (Milan, Italy)

У доповіді, заснованій на великому матеріалі (2928 пацієнтів) з провідних центрів панкреатичної хірургії Італії, було обчислено параметри безперспективної хірургічної операції у первинно резектабельних пацієнтів з ПКПЗ. По-перше, визначено параметри безперспективності: операція не покращує

здоров'я пацієнта, не пролонгує життя, не зменшує страждання хворого, має високий ризик ускладнень, які переважають передбачувану користь. Усе це виражається в летальному випадку чи рецидиві захворювання протягом 6 місяців після операції. За допустимий рівень покладено 20%. Таким чином, було визначено, що три фактори корелювали з підвищеним ризиком безперспективної операції: клас за шкалою Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists — ASA), розмір пухлини і рівень СА 19-9. Було також представлено співвідношення рівня СА 19-9 до розміру пухлини за рівня безперспективності до 20%. Стратифікація за цими критеріями дозволить уникнути ранньої летальності та рецидиву ПКПЗ і розпочати терапію у пацієнтів з високим ризиком первинного оперативного лікування з неoad'ювантною хіміотерапією.

Маркери рідинної біопсії циркулюючої вільної ДНК для неінвазивного прогнозу і моніторингу панкреатичної карциноми (Circulating cell-free DNA-based liquid biopsy markers for the non-invasive prognosis and monitoring of pancreatic cancer)

Antonio Rodríguez-Ariza (Madrid, Spain)

У лекції дається характеристика «рідинної біопсії» і визначено нові перспективні маркери неінвазивної діагностики прогресії пухлини. На сучасному рівні для виявлення ПКПЗ використовують циркулюючі пухлинні ДНК (цпДНК), екстрацелюлярні везикули, мікро-РНК, циркулюючі пухлинні клітини. У клінічних дослідженнях визначено, що найбільш частотним маркером є цпДНК з частотою виявлення у 50%. У цпДНК визначають мутації (KRAS та ін.), аберантне метилювання, втрату гетерозиготності, мікросателітну нестабільність. Висока концентрація цпДНК та наявність KRAS-мутації асоційовані з поганим прогнозом. Ці дані можуть бути використані для моніторингу прогресії патології та відповіді на поліхіміотерапію. Нейтрофільно-лімфоцитарний та тромбоцито-лімфоцитарний індекси показують рівень системного запалення, яке відіграє роль в антипухлинній відповіді і має пухлинопротувальні властивості. Разом ці маркери покращують стратифікацію пацієнтів у групах високого і низького рівнів прогресії. Епігенетичні патерни маркерів у вигляді гіперметилювання окремих алелей допомагають у цій стратифікації. На сучасному рівні використовується мультипараметрична «рідинна біопсія» для визначення прогностичної стратифікації пацієнтів з метастатичною ПКПЗ, що стає потентним інструментом прийняття рішень і реалізації персоналізованого лікування хворих на рак ПЗ.

Рак підшлункової залози — прогноз, персоналізована терапія та надія (Pancreatic cancer — prognosis, personalized therapy and hope)

Thomas Hank (Heidelberg, Germany)

У своїй лекції Т. Hank відзначив, що, згідно зі світовими даними, захворюваність на ПКПЗ у всьому світі практично дорівнює летальності. Єдина надія на збереження життя пацієнтів — це хірургічне лікування, якість якого рік за роком покращується. При істинній R0-резекції, яка відображає насамперед

сприятливу біологію пухлини, за даними дослідження автора, можна досягти медіани виживаності без прогресії 40%, як і загальної 5-річної виживаності у 40% (при раку головки ПЗ). У разі онкопатології тіла і хвоста ПЗ — 60 і 50% відповідно. Неoad'ювантна хіміорадіотерапія значно ускладнює визначення параметру R0. За даними данської групи дослідників, тільки 5% пацієнтів мають повну патоморфологічну відповідь і гарний довгостроковий прогноз. Персоналізована медицина на сучасному рівні є дуже проблематичною. Прогностичні маркери, такі як клас за ASA, рівні СА 19-9, ракового ембріонального антигену, тромбоцитів, співвідношення С-реактивного білка/альбуміну, вивчені на великій когорті пацієнтів з ПКПЗ (більше 12 000), мають чітко визначене прогностичне значення щодо 5-річної виживаності. Великі надії покладаються на KRAS G12D-інгібітор MRTX1133 в реалізації стратегії персоналізованої медицини. Також перспективно вважається персоналізована РНК-вакцина, яка стимулює Т-клітинний імунітет. У дослідженні Rojas та співавторів (Nature, 2023), показано практично 100% 3-річну виживаність після введення вакцини на тлі неoad'ювантною терапією і операції. Дослідження мікробіому жовчних шляхів, проведене автором, показало асоціацію контамінації *Klebsiella pneumoniae* з ризиком рецидиву пухлини після операції. На тлі цього визначено роль фторхінолонів в ерадикації цієї бактерії і профілактиці рецидиву ПКПЗ після операції. Також експериментально вивчено роль трансплантації мікробіому від пацієнтів з довготривалою виживаністю при ПКПЗ.

Дискусійна секція молодих учених

Інеса Гуйванюк (Київ, Україна), Kivanc Gorgulu (Munich, Germany)

Однією з найцікавіших була дискусійна секція молодих учених з намаганням відповісти на найважливіші питання щодо сучасного лікування пацієнтів з раком ПЗ. Дуже приємно було побачити серед дискутантів представницю України, хірургиню з м. Київ І. Гуйванюк, яка представила доповідь «Молекулярне тестування для персоналізованої терапії завжди потрібне». У доповіді зазначено, що тільки 20% хворих на ПКПЗ є первинно резектабельними, решта — це первинно метастатичні пацієнти, які потребують системної поліхіміотерапії. Також існують два молекулярні підтипи ПКПЗ, класичний і базальний, які співвідносяться приблизно 5:1, при цьому базальний тип характеризується дуже поганим прогнозом. Крім того, відомо, що ПКПЗ — це пухлина з 90% вірогідністю KRAS-мутації. Водночас G12R-підтип цієї мутації (відмічається приблизно у 14% випадків) характеризується сприятливим перебігом. До того ж пацієнтів з підтипом G12C, який виявляють у 1–3% хворих, можна лікувати таргетними препаратами, такими як адаграсиб та соторасиб. При цьому у молодих пацієнтів з ПКПЗ кількість таргетованих мутацій (BRAF V600E, Her-2, ALK/ROS/MET Fusions) може досягати 30%. Такі мутації, як BRCA 1/2, PALB 1, виявляють у 20% хворих, і вони мають чіткі рекомендації щодо лікування препаратами платини та/або PARP-інгібіторами. У дослідженні

2020 р. «Know Your Tumor» показана величезна різниця, практично у рік, у виживаності пацієнтів, які отримували терапію згідно з рекомендаціями молекулярного дослідження. У сучасних випробуваннях підкреслюється роль хворого, його обізнаності у направленості і реалізації молекулярного тестування та спільного прийняття рішень з лікарем-онкологом.

У контрвиступі К. Gorgulu, дослідник з Мюнхена, Німеччина, зазначив, що ПКПЗ має багато специфічних ознак: поєднання мутацій, які зумовлюють метаболічну «гнучкість» ракових клітин, пухлинних маркерів, що впливають на механізми імуніноінвазивності та резистентності. Автор зазначив, що з 1955 р., коли було винайдено основні комбінації хіміопрепаратів, у хіміотерапії з приводу ПКПЗ мало що кардинально змінилося. Досі залишається невизначеною стратифікація хіміотерапії залежно від підтипів ПКПЗ. Молекулярне тестування ПКПЗ дозволило створити так звану хмару мутацій. Водночас як патоморфологічно, так і молекулярно-генетично, ПКПЗ потребує диференціації, і вже чітко визначено підтипи з дуже поганим прогнозом. Виявлено, що класичний молекулярний підтип за даними маркеру GATA6, на відміну від базального, краще піддається хіміотерапії, але відомо, що під дією хіміотерапії відбувається зміна генетичного підґрунтя пацієнта, яке ми не в змозі контролювати. Водночас у зв'язку з гетерогенністю пухлини є сумніви, що шляхом біопсії ми отримуємо дійсно репрезентативну її частку. У результаті власних досліджень автор показав, що важливою є роль не тільки генетичних маркерів, а й маркерів інших типів, таких як плинність мембран пухлинної клітини.

Таким чином, загалом це питання залишається дискутабельним і потребує подальших досліджень.

Неoad'ювантна терапія при резектабельній панкреатичній карциномі: де ми зараз? (Neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: where are we now?)

Knut Labori (Oslo, Norway)

Представлено сучасний стан проблеми неoad'ювантного лікування пацієнтів з первинно резектабельною ПКПЗ та результатів дослідження NoRPACT-1. У більшості сучасних рекомендацій надається перевага первинному оперативному лікуванню при резектабельній ПКПЗ, залишаючи доопераційну (неoad'ювантну) поліхіміотерапію (нПХТ) для хворих із фенотипом високої вірогідності метастазування або клінічних досліджень. Використання нПХТ варіює від 50% в США та

Нідерландах, до 8–11% у Німеччині і Швеції та залежить від настанов конкретних онкохірургічних центрів. У мультицентровому проспективному рандомізованому дослідженні NoRPACT-1 порівняно групу із 63 пацієнтів, яким було проведено первинне хірургічне лікування, з групою із 77 хворих, які отримали 4 цикли FOLFIRINOX до операції та 8 після неї. Зазначено, що в групі нПХТ гістопатологічна відповідь була кращою (R0-статус), але це не вплинуло на виживаність пацієнтів. За даними дослідження, первинне оперативне лікування мало статистично достовірну перевагу у загальній виживаності в 38,5 місяців порівняно з 25,1 в групі нПХТ. Новітні дослідження, у яких тестували різні режими ПХТ на органодних моделях (PASS03) чи вивчали використання РНК-вакцин в ад'ювантному режимі (IMCODE003), можливо, покращать результати в групі лікування пацієнтів з ПКПЗ.

Новітні терапевтичні підходи до локально розповсюдженого раку підшлункової залози (New therapeutic approaches to locally advanced pancreatic cancer)

Kyoichi Takaori (Kyoto, Japan)

У близько 20% пацієнтів у світі первинно діагностують локально розповсюджену ПКПЗ (ЛРПКПЗ). Деякі автори вказують, що до 90% хворих на ПКПЗ мають віддалені метастази на момент первинної діагностики. У японському дослідженні показано, що близько 40% пацієнтів з ЛРПКПЗ можуть бути ефективно проліковані шляхом хірургічного втручання. Автор вказує, що так звана конверсивна хірургія, коли пухлина, визнана раніше нерезектабельною, стає резектабельною після нПХТ, має право на існування і широко використовується в Японії, Південній Кореї, Італії та Німеччині. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях показано МЗВ пацієнтів у 21,8–40 місяців, хоча це були нечисленні хворі, ретельно відібрані за критерієм гарної відповіді на нПХТ. При ЛРПКПЗ з метастазами ситуація є схожою і у ретельно відібраних пацієнтів було досягнуто медіани виживаності у 25,5 місяця. Презентовано японське рандомізоване клінічне дослідження JCOG1908E, у якому при ЛРПКПЗ хворі отримували препарат S-1 (японський аналог 5-фторурацилу) з радіотерапією порівняно з групою, яка, крім того, отримувала імунобіологічну терапію — ніволумаб. Результати випробування можна очікувати в найближчому майбутньому.

Література:

1. 56th European Pancreatic Club (EPC) meeting. Pancreatology. 2024. Vol. 24, No S1.

UA **Сучасні підходи до лікування раку підшлункової залози (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)**

А. В. Клименко, В. М. Клименко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Ключові слова: рак підшлункової залози, діагностика, лікування, резекція, олігометастатична хвороба, хіміотерапія, персоналізована терапія, рідинна біопсія, молекулярні дослідження, пухлинні маркери

У статті стисло викладено основні положення лекцій, наукових доповідей і дискусії, які проходили в рамках 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів (Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.). Представлено 8 доповідей, що розкривають найцікавіші сторони сучасних лікувальних і діагностичних підходів до протокової карциноми підшлункової залози (ПКПЗ).

У своїй лекції S. Crippa (Milan, Italy) зазначив, що єдине розуміння визначення олігометастатичної хвороби при ПКПЗ потребує подальшої розробки. Хірургічне втручання має бути виконане після тривалого курсу поліхіміотерапії за стабілізації хвороби та значного періоду спостереження. При цьому рекомендовано повністю інформувати пацієнта про можливість невіддалого лікування і поганого прогнозу.

G. Gasparini (Milan, Italy) у своїй доповіді визначила параметри безперспективності радикального хірургічного втручання і вказала, що на них впливають клас за шкалою Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists — ASA), розмір пухлини і рівень СА 19-9. Стратифікація за цими критеріями дозволить уникнути ранньої летальності та рецидиву ПКПЗ і розпочати лікування пацієнтів з високим ризиком первинного оперативного лікування з неоад'ювантної поліхіміотерапії.

У лекції A. Rodríguez-Ariza (Madrid, Spain) дається характеристика «рідинної біопсії» та визначено нові перспективні маркери неінвазивної діагностики прогресування пухлини. Вказано, що на сучасному рівні використовується мультипараметрична «рідинна біопсія» з визначенням циркулюючої пухлинної ДНК, у якій, у свою чергу, виявляють мутації KRAS та ін., аберації метилювання, втрату гетерозиготності, мікросателітну нестабільність для прогностичної стратифікації пацієнтів з метастатичною ПКПЗ, що стає потентним інструментом прийняття рішень і реалізації персоналізованого лікування пацієнтів з раком підшлункової залози. У своїй лекції T. Hank (Heidelberg, Germany) відзначив, що персоналізована медицина на сучасному рівні є дуже проблематичною, а єдина надія на збереження життя пацієнтів полягає в хірургічному лікуванні, якість якого рік за роком поліпшується. Водночас великі надії покладаються на персоналізовану РНК-вакцину, яка стимулює Т-клітинний імунітет.

У дискусійній секції молодих учених між I. Гуйванюк (Київ, Україна) та K. Gorgulu (Munich, Germany), з одного боку, вказано на роль мутацій BRCA 1/2 та PALB 1, які виявляють у 20% хворих і мають чіткі рекомендації щодо лікування препаратами платини та/або PARP-інгібіторами, причому доведено різницю у медіані загальної виживаності майже у рік серед пацієнтів, які отримували терапію згідно з рекомендаціями після молекулярного дослідження. З іншого боку, наголошено на тому, що ПКПЗ має сукупність специфічних ознак: поєднання мутацій, які зумовлюють метаболічну «гнучкість» ракових клітин, пухлинних маркерів, що обумовлюють механізми імуніноінвазивності та резистентності. Водночас у зв'язку з гетерогенністю пухлини є сумніви, що шляхом біопсії ми отримуємо дійсно репрезентативну її частку. Автор показав, що важливою є роль не тільки генетичних маркерів, а й маркерів інших типів, як-от плинність мембран пухлинної клітини.

K. Labori (Oslo, Norway) представив сучасний стан проблеми неоад'ювантного лікування пацієнтів з первинно резектабельною ПКПЗ та результати дослідження NorPACT-1. Зазначено, що в групі неоад'ювантної поліхіміотерапії гістопатологічна відповідь (RO-статус) була кращою, але це не вплинуло на виживаність хворих. За даними дослідження, первинне оперативне лікування мало статистично достовірну перевагу в загальній виживаності в 38,5 місяця порівняно з 25,1 в групі неоад'ювантного лікування.

K. Takaori (Kyoto, Japan) вказав, що у близько 20% пацієнтів у світі первинно діагностують локально поширену ПКПЗ. У наведеному японському дослідженні було показано, що близько 40% хворих із локально поширеним варіантом ПКПЗ можуть бути ефективно проліковані шляхом хірургічного втручання. Також у багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях доведено медіану загальної виживаності пацієнтів у 21,8–40 місяців, хоча це були нечисленні і ретельно відібрані хворі за критерієм доброї відповіді на неоад'ювантну поліхіміотерапію.

Цей огляд може бути цікавим перш за все онкологам і онкохірургам з особливим фокусом на патології підшлункової залози, а також широкому колу лікарів хірургічного і терапевтичного профілю.

EN **Modern approaches to pancreatic cancer treatment (based on the 56th meeting of the European Pancreatic Club, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024)**

A. V. Klimenko, V. M. Klimenko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: pancreatic cancer, diagnosis, treatment, resection, oligometastatic disease, chemotherapy, personalized therapy, liquid biopsy, molecular testing, tumor markers

The article provides a brief summary of the main statements of lectures, scientific reports, and discussions that took place within the framework of the 56th meeting of the European Pancreatic Club (Santiago de Compostela,

Spain, June 26–29, 2024). The paper presents eight reports that highlight the most intriguing aspects of contemporary therapeutic and diagnostic approaches to pancreatic ductal carcinoma.

In his lecture, S. Crippa (Milan, Italy) first noted that a unified understanding of the definition of oligometastatic disease in pancreatic ductal carcinoma needs further development. The lecturer recommended performing surgery after a long course of polychemotherapy, stabilizing the disease, and a significant period of follow-up, while fully informing the patient about the possibility of treatment failure and poor prognosis.

In her report, G. Gasparini (Milan, Italy) identified the parameters influencing the futility of radical surgical intervention, including the ASA class, tumor size, and CA 19-9 level. Stratification according to these criteria will help to avoid early mortality and recurrence of pancreatic ductal carcinoma, as well as start treatment of patients at high risk of primary surgical treatment with neoadjuvant polychemotherapy.

The lecture by A. Rodríguez-Ariza (Madrid, Spain) characterizes the “liquid biopsy” and identifies new promising markers for non-invasive diagnosis of tumor progression. According to modern research, a multiparametric “liquid biopsy” determines circulating tumor DNA, KRAS mutations, aberrant methylation, loss of heterozygosity, and microsatellite instability for prognostic stratification in patients with metastatic ductal carcinoma of the pancreas, thereby serving as a potential tool for decision-making and personalized treatment of pancreatic cancer patients.

In his lecture, T. Henk (Heidelberg, Germany) noted that personalized therapy at the modern level is very problematic, and the only hope for the survival of patients lies in surgical treatment, which improves its quality year after year. Simultaneously, a personalized RNA vaccine that stimulates T-cell immunity holds enormous promise. I. Guyvanyuk (Kyiv, Ukraine) and K. Gorgulu (Munich, Germany) engaged in a discussion among young scientists. On the one hand, they highlighted the signifi-

cance of BRCA 1/2 and PALB 1 mutations, which affect 20% of patients, and suggested treatment with platinum and/or PARP inhibitors. They also demonstrated a significant difference in the median overall survival, nearly a year, among patients who adhered to the recommendations of molecular studies. On the other hand, researchers emphasize that pancreatic ductal carcinoma possesses a unique set of features, including a combination of mutations that determine the metabolic “flexibility” of cancer cells and tumor markers that identify immunoinvasiveness and resistance mechanisms. At the same time, because of the tumor’s heterogeneity, there are doubts that a biopsy will yield a truly representative proportion of the tumor. The author demonstrated that not only genetic markers are important, but also markers of other types, such as the fluidity of tumor cell membranes.

K. Labori (Oslo, Norway) presented the current state of the problem of neoadjuvant treatment of primary resectable pancreatic ductal carcinoma, as well as the results of the NorPACT-1 trial. The histopathological response (RO status) was better in the neoadjuvant polychemotherapy group, but this did not affect the patients’ survival. According to the study, primary surgical treatment had a statistically significant advantage in overall survival at 38.5 months, compared to 25.1 in the neoadjuvant treatment group.

Around 20% of patients worldwide initially receive a diagnosis of locally advanced pancreatic ductal carcinoma, according to K. Takaori (Kyoto, Japan). A Japanese study demonstrated that surgery could effectively treat about 40% of patients with locally advanced pancreatic ductal carcinoma. Many randomized controlled trials have also shown a median overall survival of 21.8 to 40 months, although this is a small and carefully selected group of patients after a good response to neoadjuvant polychemotherapy.

This review may primarily interest oncologists and oncosurgeons who specialize in pancreatic pathology, as well as surgeons and general practitioners.