

# Рак підшлункової залози: інновації заради життя

DOI: : 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30142

Лікування пацієнтів з раком підшлункової залози є однією з ключових невирішених проблем онкології. Наразі, на жаль, це захворювання пізно діагностується і прогноз його перебігу та перспективи терапії залишаються вкрай невтішними. Так, показники однорічної виживаності не перевищують 40%, а подекуди — 25%. Впровадження підходів, що забезпечують ранню діагностику раку підшлункової залози, разом з вчасним оперативним втручанням та адекватно підбраною системою терапією допомагають збільшити тривалість життя у пацієнтів із цією локалізацією. Водночас розвиток метастатичного процесу свідчить про несприятливий прогноз, тому наразі пошук нових терапевтичних опцій для лікування пацієнтів з раком підшлункової залози є актуальним завданням сучасної онкології. Саме цьому питанню було присвячено вебінар «Рак підшлункової залози: інновації заради життя».

**Ключові слова:** метастатичний рак підшлункової залози; перша лінія терапії; мутації BRCA1 та BRCA2; PARP-інгібітори; олапариб.

**Ярослав Васильович Шпарик**, кандидат медичних наук, завідувач відділення хімотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, представив до уваги учасників вебінару доповідь на тему: «Рак підшлункової залози: яка сучасна тактика лікування?».

У 2020 р. було діагностовано майже 0,5 млн нових випадків раку підшлункової залози (РПЗ) у всьому світі. Ця онкопатологія займає 13-ту позицію за кількістю вперше виявлених випадків на рік та 7-му — за рівнем смертності станом на 2020 р. РПЗ пов'язаний з найнижчим рівнем виживаності порівняно з іншими солідними пухлинами. Очікується, що протягом цього десятиліття поширеність вказаної онкопатології буде зростати. Так, імовірно РПЗ стане другою провідною причиною смертності внаслідок раку в США (після раку легені). Ще однією важливою проблемою, пов'язаною із цією онкопатологією, є те, що переважна більшість пацієнтів (близько 80%) є неоперабельними на момент встановлення діагнозу.

Хворі на РПЗ мають несприятливий прогноз з низькою 1-річною виживаністю на рівні 25–37%, у той час як 5-річна виживаність варіює в межах 7–11%, а 10-річна — не перевищує 5%.

В Україні більшість випадків РПЗ виявляють на пізніх стадіях, 70% пацієнтів помирають протягом року, лікуються менш ніж 30%.

Ярослав Васильович зробив огляд розвитку терапії хворих на РПЗ за останні десятиліття. Так, у якості першої лінії терапії став широко застосовуватися гемцитабін, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами.

У 2011 р. було проведено дослідження, яке продемонструвало переваги схеми FOLFIRINOX (лейковорин, фторурацил, іринотекан, оксаліплатин) порівняно з монотерапією гемцитабіном. Було доведено, що використання вказаної схеми дозволяло значно підвищити показники медіани загальної виживаності — до 11,1 міс — порівняно з 6,8 міс у разі застосування гемцитабіну. Аналогічно збільшувалася і виживаність без прогресування (ВБП), яка у разі використання схеми FOLFIRINOX становила 6,4 міс порівняно з 3,3 міс при застосуванні гемцитабіну. Обидві схеми лікування мали виражений профіль гематологічних побічних явищ. Кількість нейтропеній у групі хворих, які отримували FOLFIRINOX, була більш ніж вдвічі вищою порівняно з монотерапією гемцитабіном.

Профіль побічних явищ, асоційованих із застосуванням схеми FOLFIRINOX, призвів до пошуку альтернативних режимів і модифікацій її використання. Так, у ході дослідження PANOPTIMOX (PRODIGE 35) порівнювали ефективність та профіль переносимості 12 циклів терапії за схемою FOLFIRINOX; 8 циклів у режимі FOLFIRINOX з наступним застосуванням фторурацилу та лейковорину та поверненням до FOLFIRINOX після прогресування захворювання, а також FOLFIRI (лейковорин, фторурацил, іринотекан) протягом 2 міс з наступним призначенням гемцитабіну також на 2 міс.

Згідно з отриманими результатами ефективність 12 циклів FOLFIRINOX; 8 циклів FOLFIRINOX з наступним застосуванням фторурацилу та лейковорину була приблизно однаковою, режим FOLFIRI з призначенням пізніше гемцитабіну продемонстрував нижчу ефективність. Через 6 міс спостереження ВБП у пацієнтів, яким було призначено 12 циклів FOLFIRINOX, становила 47,1% порівняно з ВБП 44,0% у групі, що отримала 8 циклів FOLFIRINOX з наступним застосуванням фторурацилу та лейковорину, та 34,1% — в групі, яка отримувала FOLFIRI з призначенням пізніше гемцитабіну.

В іншому мультицентровому дослідженні MPACT, що проводилося також і у 12 центрах в Україні, вивчали ефективність комбінації гемцитабіну та наб-паклітакселу при метастатичному РПЗ порівняно з монотерапією гемцитабіном. Згадана комбінація виявилася ефективнішою за монотерапію — медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 8,7 та 6,6 міс відповідно, а медіана ВБП — 5,5 та 3,7 міс відповідно.

Підсумовуючи сказане, слід зазначити, що ефективність основних режимів терапії FOLFIRINOX та гемцитабін+наб-паклітаксел у першій лінії терапії хворих на метастатичний РПЗ становить щодо медіани ЗВ — 11,1 та 8,7 міс відповідно, а щодо медіани ВБП — 6,4 та 5,5 міс відповідно.

Рішення про вибір одного з режимів хімотерапії першої лінії при задованому РПЗ може ґрунтуватися на загальному стані, віці пацієнта, наявності коморбідних захворювань (наприклад сенсорна нейропатія), ризику ускладнень ендобіліарного стента, оцінці зручності/доступності, бажанні пацієнта, вартості та, можливо, результатах дослідження прогностичних маркерів. Так, особам віком від 75 років і оцінкою за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 0–2 рекомендується терапія наб-паклітакселом+гемцитабіном/гемцитабіном, а пацієнтам з балами за ECOG більше 2 — симптоматичне лікування. Для хворих віком 75 років та менше і оцінкою за шкалою ECOG більше 2 — також симптоматична терапія, для пацієнтів, що отримали за ECOG 2 бали, — наб-паклітаксел+гемцитабін/гемцитабін, для осіб з 0–1 балами рекомендоване лікування за схемою FOLFIRINOX та наб-паклітакселом+гемцитабіном.

Втім поряд із цим існує значна незадоволена потреба в продовженні контролю за захворюванням як складової частини першої лінії терапії пацієнтів з метастатичним РПЗ.

Після першої лінії терапії при метастатичному РПЗ приблизно 50% хворих є прийнятними кандидатами для лікування після прогресування. Варто підкреслити, що ще донедавна не було стандартів лікування пацієнтів, у яких зафіксовано прогресування захворювання після першої лінії терапії. Схеми типу FOLFOX були де-факто варіантом вибору після гемцитабіну, але з неоднозначними результатами.

У контексті відносно нових розробок у сфері лікування пацієнтів з РПЗ Ярослав Васильович також відмітив пегільований ліпосомальний іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом

для терапії другої лінії хворих на метастатичний РПЗ, у яких відмічено прогресування після лікування на основі гемцитабіну. Ліпосомальну форму було спеціально розроблено для покращення доставки іринотекану та зниження його токсичності.

Відповідно до результатів дослідження NAPOLI-1 медіана ЗВ для ліпосомального іринотекану в комбінації з 5-фторурацилом+лейковорином становила 6,2 міс порівняно з 4,2 міс для 5-фторурацилу+лейковорину, а медіана ЗВ при монотерапії ліпосомальним іринотеканом — 4,9 міс порівняно з 4,2 міс при застосуванні 5-фторурацилу+лейковорину.

Під час аналізу підгрупи пацієнтів дослідження NAPOLI-1, які прожили більше 1 року, було виділено такі можливі позитивні прогностичні фактори: вік до 65 років, бал за шкалою Карновського (Karnofsky Performance Status — KPS)  $\geq 90$ , відношення нейтрофілів/лімфоцити  $\leq 5$ , СА 19–9  $\leq 59$  (вище верхньої межі норми) та відсутність метастазів у печінці.

Таким чином, послідовність терапії при поширеному РПЗ може бути наступною: у разі застосування в якості першої лінії терапії наб-паклітакселу+гемцитабіну в якості другої лінії призначають ліпосомальний іринотекан та 5-фторурацил+лейковорин, а при застосуванні в якості першої лінії лікування за схемою FOLFIRINOX у другій лінії використовують гемцитабін з/без наб-паклітакселом. Крім того, дані досліджень свідчать, що послідовність терапії препаратами платини не впливає на результати лікування, якщо проводиться більш як 1 лінія терапії.

Доповідач торкнувся питання необхідності визначення відповідних мішеней у хворих на метастатичний РПЗ, що дає змогу використовувати препарати таргетної терапії. Зокрема, найчастіше при цій патології відмічають мутації в генах, що відповідають за репарацію ДНК — генах гомологічної репарації (homologous recombination repair — HRR). До HRR-мутацій належать мутації в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* та ін.

Для детальнішого висвітлення ролі мутацій генів *BRCA1* та *BRCA2* та їх діагностики у пацієнтів з РПЗ Ярослав Васильович передав слово Дмитру Олександровичу Шапочці, генетику лабораторії LifeCode, генетику клініки «Феофанія», який представив доповідь, присвячену практичним аспектам молекулярно-генетичної діагностики.

Дослідження за допомогою методів молекулярного профілювання показали, що в пухлинах підшлункової залози виявляють високоактивні мутації, зокрема в генах репарації ДНК. Загалом було виявлено 15% таких мутацій, найчастіше в генах *ARID1A*, *ATM* та *BRCA2*. Мутації в генах *BRCA1/2* підвищують прижиттєвий ризик розвитку РПЗ. Зокрема, наявність альтерацій у гені *BRCA1* підвищує ризик розвитку РПЗ на 1–3%, а в *BRCA2* — на 2–7% протягом життя.

У носіїв гермінальних мутацій *BRCA2* відмічається підвищення вірогідності розвитку аденокарциноми РПЗ у 3,2–10 разів протягом життя, а у носіїв гермінальних мутацій *BRCA1* — у 2,3 раза. У пацієнтів з мутацією *BRCA* також зафіксовано підвищений ризик виникнення інших видів раку, у тому числі грудної залози, яєчника і передміхурової залози. За підрахунками, у 6–7% усіх хворих на РПЗ відмічають гермінальні мутації генів *BRCA2*. Поширеність спадкових мутацій у генах *BRCA* у загальній популяції хворих на РПЗ становить приблизно 1 випадок з мутацією до 15 випадків без неї.

*BRCA1* і *BRCA2* — це білки, що беруть участь у репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. У пацієнтів з гермінальними мутаціями в генах *BRCA* порушується шлях HRR, змущуючи клітини покладатися на інші, менш надійні механізми репарації ДНК. Виділяють два основні шляхи відновлення дволанцюгових розривів ДНК — негомологічне з'єднання кінців (non-homologous end joining — NHEJ) та гомологічну рекомбінаційну репарацію (HRR). Відмінність між цими механізмами полягає в тому, що NHEJ — відносно простий механізм, який може призводити до помилок, у тому числі прямого зшивання кінців пошкодженої спіралі ДНК,

а HRR — консервативний процес, який є основним методом відновлення оригінальної послідовності ДНК. Дефекти білків *BRCA1/2* можуть призводити до неможливості відновлення дволанцюгових розривів за допомогою HRR-шляху, що, у свою чергу, призводить до накопичення помилок у структурі ДНК за рахунок використання механізму NHEJ та, як наслідок, до геномної нестабільності та канцерогенезу.

Механізм дії PARP-інгібітора олапарибу використовує наявну вразливість пухлинних клітин з мутаціями в генах *BRCA*. Такі клітини не можуть відновлювати оригінальну структуру ДНК у місці дволанцюгових розривів. Олапариб, блокуючи ферменти PARP, призводить до накопичення одностанцюгових розривів ДНК. Ті, у свою чергу, перетворюються на дволанцюгові розриви, які відновлюються за допомогою схильного до помилок механізму негомологічного з'єднання кінців. Зрештою накопичені помилки у структурі ДНК призводять до загибелі пухлинної клітини.

Існує два види мутацій гена *BRCA*. Мутації можуть бути гермінальними або соматичними залежно від їх походження. Перші — успадковуються від батьків, і тоді наявні в кожній клітині організму, другі — виникають у клітинах пухлини під впливом зовнішніх та внутрішніх чинників.

У пацієнтів з РПЗ клінічне значення мають спадкові (гермінальні) мутації в генах *BRCA1/2*, що обумовлюють чутливість до платиновмісної хіміотерапії та PARP-інгібіторів (олапарибу).

Дані свідчать, що в разі гермінальної *BRCA*-мутації РПЗ частіше розвивається в молодших пацієнтів. Цей висновок узгоджується з нещодавніми результатами, які показують вищу поширеність гермінальних мутацій у генах репарації ДНК (включно з *BRCA1* та *BRCA2*) в осіб з вказаною онкопатологією віком до 60 років у порівнянні з пацієнтами віком від 60 років. Крім того, результати досліджень продемонстрували, що пухлини у хворих на РПЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* мають агресивніший фенотип.

Також надходила обмежена інформація щодо вищої ефективності платиновмісної терапії у пацієнтів з РПЗ та мутаціями *BRCA* порівняно з хворими на цю онкопатологію з генами *BRCA* дикого типу.

Матеріалом для виявлення спадкових (гермінальних) мутацій у генах *BRCA1/2* може бути кров або слюна. Тестування на наявність таких мутацій згідно з міжнародними настановами рекомендовано всім пацієнтам з РПЗ незалежно від віку, сімейного анамнезу та факторів ризику. Метод секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing — NGS) на сьогодні забезпечує високу аналітичну чутливість щодо виявлення мутацій у генах *BRCA1/2*. У свою чергу, використання мультигенних панелей дає змогу підвищити шанси пацієнта на отримання таргетної терапії та/або включення до клінічного дослідження, а також може стати підґрунтям для проведення тестування та скринінгу у кровних родичів.

Повертаючись до теми вибору схем терапії при метастатичній аденокарциномі підшлункової залози, Ярослав Васильович відмітив, що у пацієнтів з РПЗ та мутаціями *BRCA* було продемонстровано вищу ефективність лікування на основі препаратів платини, що пов'язано з механізмом дії цих лікарських засобів. Доказові дані свідчать про те, що мутації *BRCA* є предиктором кращих результатів терапії на основі препаратів платини. Так, медіана ЗВ у разі лікування цими лікарськими засобами в разі РПЗ з гермінальними мутаціями в генах *BRCA* становила 1,8 року порівняно з 0,75 року у пацієнтів, що не отримували препарати платини. Варто також відмітити, що інші схеми на основі таких лікарських засобів, наприклад цисплатин+гемцитабін, можуть бути альтернативою для хворих, які не переносять схему FOLFIRINOX, що може дозволити ширшій групі пацієнтів отримати доступ до терапії на основі препаратів платини.

Дані з реальної клінічної практики також підтверджують чутливість пацієнтів з метастатичною протоковою аденокар-

циноюю підшлункової залози та *BRCA/PALB2*-мутаціями до терапії на основі препаратів платини. Зокрема, було показано, що особи з мутаціями *BRCA/PALB2*, які отримували такі лікарські засоби, мали вищу частоту об'єктивної відповіді порівняно з контрольною групою, яка теж отримувала препарати платини, проте у її учасників не виявляли мутацій (58% порівняно з 21% відповідно). Аналогічно радіологічно підтверджена ВБП становила 10,1 та 6,9 міс відповідно і була більшою для пацієнтів з мутаціями *BRCA/PALB2*, що отримували вказані лікарські засоби.

Препарати платини діють, утворюючи зшивки в ДНК і ускладнюючи таким чином розплітання та подвоєння ланцюгів ДНК, що призводить до формування одно- та дволанцюгових розривів ДНК, блокування клітинного циклу та загибелі клітини. У цьому контексті увагу привертає олапариб — потужний інгібітор полі-(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), що блокує ефективну репарацію одностанцюгових розривів ДНК і призводить до руйнування пухлини.

Таким чином, платиновмісні препарати та PARP-інгібітори визначають взаємну ефективність, а головною метою їх застосування є незворотні порушення структури ДНК та подальша загибель клітин.

Ярослав Васильович представив результати дослідження POLO — першого випробування III фази, у якому оцінювали інгібітор PARP у пацієнтів з РПЗ з гермінальними мутаціями генів *BRCA*. Це подвійне сліпе дослідження за участю хворих, у яких не відзначалося прогресування під час терапії першої лінії на основі препаратів платини. Критеріями включення до випробування були: метастатичний РПЗ, гермінальні мутації *BRCA*, оцінка за шкалою ECOG 0–1,  $\geq 16$  тиж хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини при метастатичній протоковій аденокарциномі підшлункової залози без ознак прогресування захворювання і без обмежень щодо тривалості хіміотерапії та відсутність стійких токсичних ефектів  $\geq 2$ -го ступеня згідно із Загальними термінологічними критеріями побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE) за поточного лікування, за винятком алопеції та периферичної нейропатії 3-го ступеня відповідно до CTCAE. Рандомізація проводилася у співвідношенні 3:2 (N=154): одна група отримувала олапариб у дозі 300 мг по 2 рази на добу, а друга — плацебо. У якості первинної кінцевої точки було обрано ВБП за результатами незалежної централізованої оцінки в засліпленому режимі. Вихідні характеристики пацієнтів були загалом добре збалансованими між групами дослідження. У близько  $\frac{2}{3}$  учасників відмічали мутації в гені *BRCA2*, а також вони отримували хіміотерапію першої лінії в діапазоні від 16 тиж до 6 міс. Метастазування найчастіше відбувалося в печінку, на другому місці були легена та очеревина. Варто відмітити також, що більшість пацієнтів не мали біліарного стента. Варіанти схеми FOLFIRINOX були найпоширенішою терапією першої лінії; водночас приблизно третина пацієнтів отримувала лікування понад 6 міс. Тривалість хіміотерапії першої лінії була порівняною для повної схеми та платинового компонента. У групі олапарибу медіана тривалості повної схеми хіміотерапії першої лінії становила 4,6 міс, а тривалість застосування платинового компонента — 4,5 міс.

Відповідно до отриманих результатів дослідження POLO, олапариб значуще покращував ВБП (за засліпленою незалежною оцінкою експертів (blinded independent central review — BICR), знижуючи ризик прогресування чи смерті на 47% порівняно з плацебо. Медіана ВБП покращилася на 3,6 міс в разі лікування олапарибом у порівнянні з плацебо і становила 7,4 міс порівняно з 3,8 міс (BP=0,53; 95% ДІ 0,35–0,82;  $p < 0,004$ ). Таким чином, медіана ВБП була майже вдвічі більшою в разі підтримуючої терапії олапарибом.

Було показано, що у більшій частині пацієнтів не відмічали прогресування захворювання після лікування олапарибом в порівнянні з плацебо в усі оцінювані моменти часу. За 6 міс

після рандомізації на 30% більше хворих не мали прогресування в групі підтримуючої терапії олапарибом порівняно з групою плацебо.

Також було показано, що пацієнти можуть отримувати додаткову відповідь на терапію, приймаючи олапариб. Зокрема, 1 з 4 хворих досяг додаткової відповіді під час лікування олапарибом після препаратів платини. Медіана тривалості відповіді на терапію препаратом олапариб з моменту її розвитку становила понад 2 роки у хворих з вимірюваними проявами захворювання на початковому рівні.

Час до другого прогресування був номінально довшим у групі олапарибу в порівнянні з групою плацебо. На момент остаточної дати припинення збору даних медіана часу до другого прогресування становила 16,9 міс для олапарибу та 9,3 міс для плацебо, проте ця різниця не була статистично достовірною.

За 3 роки 21,5% пацієнтів, які отримували олапариб, не потребували подальшої протипухлинної терапії порівняно з лише 3,6% у групі плацебо. Крім того, більше хворих продовжували лікування олапарибом у порівнянні з плацебо. На момент остаточної дати припинення збору даних час до відміни досліджуваної терапії або смерті був значуще довшим у групі олапарибу — 7,5 міс — порівняно з 3,8 міс у групі плацебо (BP=0,43; 95% ДІ 0,29–0,63;  $p < 0,0001$ ).

Через 3 роки майже вдвічі більше пацієнтів, які отримували олапариб, були живими в порівнянні з тими, хто приймав плацебо (33,9 проти 17,8%). Хоча остаточна ЗВ не продемонструвала статистично достовірної різниці між групами лікування, з погляду відношення ризиків (BP) номінальна перевага була в групі олапарибу порівняно з плацебо (BP 0,831;  $p=0,3487$ ).

За 5 років майже вдвічі більше пацієнтів, які отримували олапариб, були живими в порівнянні з тими, хто приймав плацебо (19,2 проти 10,5%). Хоча додаткове пошукове подальше спостереження за ЗВ не продемонструвало статистично достовірної різниці між групами лікування, з погляду BP номінальна перевага зберігалася для олапарибу порівняно з плацебо (BP 0,79;  $p=0,2122$ ).

Глобальна якість життя за 100-бальною Шкалою якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (Health-related quality of life — HRQoL), була високою на вихідному рівні й залишалася відносно стабільною з часом, зокрема в групі олапарибу цей показник становив 70,4 та 74,3 у групі плацебо.

Загалом олапариб добре переносився. Непередбачених побічних явищ не спостерігалось. Найбільш поширеними побічними ефектами будь-якого ступеня тяжкості в групі олапарибу були нудота, втомлюваність і анемія.

Таким чином, схема терапії дослідження POLO встановлює нову парадигму підходу до лікування пацієнтів з РПЗ, що ґрунтується на визначенні біомаркерів. Підтримуюча терапія олапарибом після застосування препаратів платини значуще покращує ВБП у пацієнтів з метастатичним РПЗ з гермінальною мутацією генів *BRCA* порівняно з плацебо. Так, медіана ВБП була майже вдвічі більшою в групі олапарибу (7,4 міс) в порівнянні з плацебо (3,8 міс). За 3 роки більшість пацієнтів, які отримували олапариб, були живими в порівнянні з хворими, які отримували плацебо. Так, ЗВ становила 33,9% та 17,8% відповідно. Висновки щодо профілю безпеки в цьому дослідженні узгоджуються з відомим профілем безпеки олапарибу. У ході дослідження глобальна якість життя, пов'язана зі здоров'ям, була подібною для пацієнтів, які отримували олапариб і плацебо.

**Скрипник Ігор Миколайович**, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Заслужений діяч науки і техніки України, президент української гастроентерологічної асоціації, розповів про важливість замісної ферментної терапії при РПЗ. Так, у близько 80–90% пацієнтів із цією патологією



відмічають зменшення маси тіла та порушення всмоктування, на момент встановлення діагнозу зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗСНПЗ) наявна приблизно у 75% хворих із РПЗ, що прогресує. ЗСНПЗ частіше відмічається при цій онкопатології з ураженням головки підшлункової залози, але в 1/3 пацієнтів з РПЗ, що прогресує, у тілі/хвості також виявляють ЗСНПЗ. Замісну ферментну терапію слід розглядати як частину стандарту лікування пацієнтів з РПЗ, що прогресує, оскільки вона може подовжити виживаність. Відповідно до рекомендацій Гастроентерологічної асоціації Іспанії (Asociación Española de Gastroenterología — AEG), замісну ферментну терапію (панкреатин у формі мінімікросфер з кишково-розчинним покриттям) слід використовувати при ЗСНПЗ після операції на підшлунковій залозі.

**Ірина Андріївна Коваленко**, онколог лікувально-діагностичного центру «Добробут», Київського міського онкологічного центру, м. Київ, представила до уваги учасників заходу клінічний випадок.

Пацієнт: чоловік, 50 років, без шкідливих звичок. Онкологічний анамнез включав рак молочної залози у матері та тітки по материнській лінії. Узимку 2019 р. у хворого спостерігався біль у спині, а взимку 2020 р. — жовтяниця. Пацієнт звернувся за медичною допомогою з метою встановлення діагнозу до хірурга загального профілю. Було здійснено ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію (КТ), стентування жовчних шляхів. Базові показники СА 19-9 та РЕА невідомі.

5 березня 2020 р. проведено панкреатодуоденектомію. Патогістологічний висновок підтвердив аденокарциному підшлункової залози G2. Було встановлено діагноз новоутворення підшлункової залози рТЗрN1cM0, III стадія, а також супутній діагноз — кісти печінки.

У квітні–травні 2020 р. проводилася мототерапія гемци-табіном. Контрольна КТ у червні 2020 р. продемонструвала зменшення розмірів пухлинних вогнищ у печінці, групи 14a лімфатичних вузлів. Магнітно-резонансна томографія у червні 2020 р. підтвердила зменшення розмірів пухлинних вогнищ у печінці. У червні 2020 р. показник СА 19-9 становив 67,9 МО/мл, а РЕА — 7,34 нг/мл. Уточнений діагноз — рТЗрN1cM1, стадія IV.

Відповідно, у липні 2020 р. було призначено лікування за модифікованою схемою FOLFIRINOX, 4 цикли, яке тривало до вересня 2020 р. У вересні 2020 р. було проведено КТ, яка підтвердила стабілізацію захворювання, та магнітно-резонансну томографію (МРТ), що показала зменшення розміру метастазів у S8 печінки. Показник СА 19-9 становив 14,8 МО/мл, а РЕА — 4,49 нг/мл.

З вересня 2020 р. до березня 2021 р. пацієнт отримав 8 циклів модифікованої терапії за схемою FOLFIRINOX. КТ, проведена у квітні 2021 р., продемонструвала зменшення розмірів інфільтрату групи 14a лімфатичних вузлів, а МРТ — стабілі-

зацію перебігу захворювання. Результати лабораторних досліджень показників СА 19-9 — 9,5 МО/мл та РЕА — 5,88 нг/мл.

Було проведено генетичне дослідження та виявлено патогенну мутацію в гені *BRCA1*. Відповідно у квітні 2021 р. пацієнт розпочав прийом олапарибу (в капсулах). На КТ в липні 2021 р. було виявлено зменшення розмірів інфільтрату групи 14a лімфатичних вузлів (SMA), а МРТ продемонструвала повну радіологічну відповідь у S8 печінки. У вересні 2021 р. пацієнт перейшов на олапариб у таблетках. КТ та МРТ, проведені у грудні 2021 р., підтвердили стабільність захворювання. МРТ у травні 2022 р. показала зменшення розмірів метастазів у печінці, інфільтрат групи 14a лімфатичних вузлів не візуалізувався. У травні 2022 р. показник СА 19-9 становив 3,5 МО/мл, РЕА — 5,87 нг/мл.

Побічними явищами під час терапії олапарибом були анемія 1–2-го ступеня та периферична сенсорна нейропатія 2-го ступеня.

Наразі пацієнт активний та спроможний жити звичним життям. Він продовжує отримувати підтримуючу терапію олапарибом та виконує КТ органів грудної клітини, МРТ органів черевної порожнини, контроль маркерів СА 19-9 та РЕА один раз на 2–3 міс.

Таким чином, застосування олапарибу в якості підтримуючої монотерапії у пацієнтів з гермінальними мутаціями генів *BRCA1/2*, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тиж лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії терапії, відкриває нові можливості для лікування таких хворих та дозволяє статистично значуще подовжити ВБП та номінально підвищити показники 3- та 5-річної загальної виживаності поряд з прийнятними переносимістю та профілем безпеки.

### Pancreatic Cancer: Innovations For Life

Treatment of pancreatic cancer is one of the key unsolved problems in oncology. Currently, unfortunately, this disease is diagnosed late, and the prognosis of its course and prospects for treatment remain extremely disappointing. One-year survival rates do not exceed 40%, and in some places — 25%. The implementation of approaches that provide early diagnosis of pancreatic cancer, together with conducted on time surgical intervention and adequately selected systemic therapy, help to increase survival of patients with this disease. At the same time, the development of the metastatic process indicates an unfavorable prognosis, therefore, currently, the search for new therapeutic options for the treatment of patients with pancreatic cancer is an actual problem of modern oncology. The webinar «Pancreatic Cancer: Innovation for Life» was dedicated to this question.

**Key words:** metastatic pancreatic cancer; first-line maintenance therapy; BRCA1 and BRCA2 mutations; PARP inhibitors; olaparib.