

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-20-30

Цитирование: Покатаев И.А., Лядова М.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Чубенко В.А. и др. Токсичность и эффективность комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в Российской популяции больных раком поджелудочной железы: результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3)20-30

ТОКСИЧНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГЕМЦИТАБИНА И ПАВ-ПАКЛИТАКСЕЛА (ПАКЛИТАКСЕЛ + АЛЬБУМИН) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. Покатаев¹, М.А. Лядова², М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹, В.А. Чубенко³, Ф.В. Моисеенко³, Л.А. Загорская³, М.Л. Степанова³, А.В. Андросова⁴, Д.А. Носов⁵, Н.В. Карпова⁵, О.И. Кит⁶, Л.Ю. Владимировна⁶, И.Л. Попова⁶, А.В. Белоногов⁷, Д.М. Пономаренко⁸, Д.Ю. Юкальчук⁸, В.Е. Шикина⁹, Н.В. Иванова¹⁰, А.И. Хасанова¹¹, А.Д. Круглов¹², И.Ю. Страдаева¹³, А.С. Переплетова¹⁴, В.М. Филиппова¹⁴, Н.Л. Бузова¹⁵, О.В. Хаваева¹⁵, Х.С. Мусаева¹⁶, А.Ю. Горяинова¹⁷, О.В. Романчук¹⁸, И.Ш. Теспижек¹⁹, С.А. Тюляндин¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
2. ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия
3. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия
4. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
5. ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия
6. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
7. Клиника МЕДСИ, Москва, Россия
8. ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия
9. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия
10. ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень, Россия
11. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия
12. ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия
13. ГБУЗ МО «Московский Областной Онкологический Диспансер», Балашиха, Россия
14. ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», Астрахань, Россия
15. АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия
16. ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Чеченская Республика, Грозный, Россия
17. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия
18. ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента Здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
19. ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», Республика Бурятия, Улан-Удэ, Россия

Резюме:

Введение. Результаты рандомизированного исследования МРАСТ продемонстрировали, что добавление к гемцитабину пав-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни. Задачей данного ретроспективного исследования является получение актуальных данных об эффективности и токсичности данной комбинации в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с морфологически доказанным местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, имеющие общее состояние по шкале ECOG 0–2, которым проводилась терапия гемцитабином и пав-паклитакселом. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также токсичность лечения и модификации доз препаратов.

Результаты. В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 гг. в 17 центрах из 11 регионов России. Гемцитабин и пав-паклитаксел назначались исходно в полных дозах в 74% случаев. Медиана числа проведенных курсов химиотерапии составила 4 (1–16 курсов). В процессе химиотерапии доза пав-паклитаксела редуцировалась в 32% случаев, гемцитабина — в 23% случаев. Регрессионный анализ не выявил прогностических факторов, ассоциированных с повышенной токсичностью гемцитабина и пав-

паклитаксела. Однако назначение ранее двух или более линий химиотерапии влияло на решение врачей в пользу исходной редукции дозы гемцитабина и/или пав-паклитаксела (ОШ=6,1, 95% ДИ 1,5–24,2, $p=0,010$). Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективный ответ зарегистрирован в 34 (25,4%) случаях. Медиана времени без прогрессирования составила 6,1 месяца, медиана продолжительности жизни составила 14,2 месяца.

Выводы. Комбинация гемцитабина и пав-паклитаксела обладает сравнительно высокой эффективностью. Приемлемый профиль токсичности позволяет применять ее у отобранных пациентов даже при статусе ECOG 2 и наличии серьезной сопутствующей патологии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, гемцитабин, пав-паклитаксел, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время комбинация гемцитабина и пав-паклитаксела является одним из стандартов лечения метастатического рака поджелудочной железы. Результаты крупного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования MPACT продемонстрировали, что добавление к гемцитабину пав-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни и снижению относительного риска смерти на 23% [1].

В данном исследовании значительная когорта пациентов была представлена пациентами Восточной Европы, преимущественно России [2]. Проведенный под-анализ результатов исследования с выделением только пациентов Восточной Европы показал, что польза от добавления к гемцитабину пав-паклитаксела у них существенно меньше [2]. Возможными причинами этого могут быть более высокая токсичность комбинированной химиотерапии, приводящая к редукции доз препаратов, а также менее благоприятное исходное состояние пациентов, которое не позволило добиться реализации эффекта несколько более токсичного лечения.

Поэтому задачей данного ретроспективного исследования явилось получение актуальных данных об эффективности и токсичности этой комбинации в реальной клинической практике.

МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включались следующие пациенты, имеющие:

- морфологически доказанный рак поджелудочной железы,
- местнораспространенный или метастатический процесс,
- общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла,
- первичный процесс или прогрессирование опухолевого процесса после ранее проведенного лечения.

В исследование не включались пациенты со следующими характеристиками:

- неэпителиальные или морфологически не подтвержденные опухоли поджелудочной железы, а также метастазы других опухолей в поджелудочную железу,
- исходное отклонение в режиме использования комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (например, использование крайне неадекватных доз препаратов и интервалов (курсовая доза гемцитабина или пав-паклитаксела менее 50% от оптимальной) или применение монокимиотерапии пав-паклитакселом),
- пациенты должны были получить, по крайней мере, одно введение исследуемой терапии.

Дизайн исследования и анализируемые параметры

В рамках исследования специалисты самостоятельно заполняли результаты лечения пациентов в их лечебном учреждении в единую базу пациентов. Указывались демографические характеристики, данные о распространенности опухолевого процесса, количестве ранее проведенных линий химиотерапии. Также детализировано назначение комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела: дозы препаратов, интервалы введения между ними, были ли увеличены интервалы между введениями или редуцированы дозы препаратов (и, если это произошло, на каком курсе), детали выявленной токсичности, а также причины отмены терапии. Эффект лечения анализировался в виде оценки объективного эффекта по критериям RECIST 1.1 для пациентов, которым проводилась оценка эффекта с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, а также времени без прогрессирования и общей выживаемости.

Статистический анализ

Описательная статистика включала расчет долей для номинальных переменных, а также расчет медианы с минимальным и максимальным значениями для количественных переменных.

Длительность объективного эффекта рассчитана только для пациентов, достигших эффекта, как разница между датой регистрации объективного эффекта и датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов

Собственные исследования

без прогрессирования. Время без прогрессирования рассчитано как разница между датой начала химиотерапии исследуемым режимом и датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования, или смертью от основного заболевания, при отсутствии даты прогрессирования. Продолжительность жизни рассчитана как разница между датой начала химиотерапии исследуемым режимом и датой смерти или датой последнего контакта с пациентом.

Для анализа влияния признаков на риск токсичности использована логистическая регрессия, для которой в качестве зависимой переменной использовался факт наличия токсичности 3 или 4 степени выраженности согласно критериям СТС АЕ v.4.03, а в качестве ковариантов использовались пол, возраст, сопутствующая патология, данные о распространенности заболевания, а также данные о ранее проведенной химиотерапии и дозы используемых препаратов. В качестве потенциальных предикторов токсичности не запланировано использование факторов, которые не были известны на дату начала первого курса химиотерапии (например, число курсов химиотерапии гемцитабином и нав-паклитакселом, редукции доз препаратов, выполненные в период лечения). Аналогичные анализы проведены для исходной редукции доз препаратов как зависимой переменной. Результаты регрессионных анализов представлены с указанием переменных В и ехRV (отношение шансов, ОШ), характеризующих насколько повышается вероятность события (например, вероятность токсичности) при наличии анализируемого фактора риска, а также 95% доверительных интервалов (ДИ) для ехRV и значения р.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 20. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 гг. в 17 центрах из 11 регионов России. Характеристики больных представлены в таблице 1.

Медиана возраста составила 63 года, при этом 28 пациентов (20%) были старше 70 лет. Подавляющее большинство больных имели удовлетворительное состояние на момент начала лечения (ECOG 0–1), 16% — ECOG 2. Только у 16,9% пациентов был местнораспространенный процесс (M0), у остальных выявлены отдаленные метастазы в печени (59,2%), забрюшинных лимфоузлах (16,2%), по брюшине (13,3%), легких (12,7%), костях (3,5%), а также в других органах. Асцит и/или плеврит отмечался у 5,6% пациентов. Число пациентов с поражением метастазами более одного органа — 46 (32,4%). Медиана уровня СА19–9 составила 663 Ед/мл.

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Фактор | п | % | |
|--|-------------------|------|------|
| Возраст, медиана (мин-макс) | 63 (31-88) | | |
| Женский пол | 63 | 44,4 | |
| Стадия Т | 1–2 | 21 | 14,8 |
| | 3–4 | 119 | 83,8 |
| | Нет данных | 2 | 1,4 |
| Стадия N | 0 | 69 | 48,6 |
| | 1–2 | 70 | 49,3 |
| | Нет данных | 3 | 2,1 |
| Стадия М | 0 | 24 | 16,9 |
| | 1 | 118 | 83,1 |
| Метастазы в печени | 84 | 59,2 | |
| Метастазы в легких | 18 | 12,7 | |
| Метастазы по брюшине | 19 | 13,3 | |
| Асцит/плеврит | 8 | 5,6 | |
| Метастазы в забрюшинных л/узлах | 23 | 16,2 | |
| Метастазы в шейно-надключичных л/узлах | 1 | 0,7 | |
| Метастазы в селезенке | 1 | 0,7 | |
| Метастазы в костях | 5 | 3,5 | |
| Уровень Са19–9, Ед/мл, медиана (мин-макс) | 663 (2–1 371 800) | | |
| Число органов, поражённых метастазами, медиана (мин-макс.) | 1 (0-5) | | |
| ECOG статус | 0 | 26 | 18,3 |
| | 1 | 92 | 64,8 |
| | 2 | 23 | 16,2 |
| | Нет данных | 1 | 0,7 |
| Количество предшествующих линий терапии | Не было | 85 | 59,9 |
| | 1 линии | 42 | 29,6 |
| | ≥2 линии | 14 | 9,9 |
| | Нет данных | 1 | 0,7 |
| Клинически значимая сопутствующая патология | 87 | 61,3 | |
| Ишемическая болезнь сердца | 37 | 26,1 | |
| Артериальная гипертензия | 39 | 27,5 | |
| Хроническая сердечная недостаточность | 17 | 12,0 | |
| Фибрилляция предсердий | 5 | 3,5 | |
| Сахарный диабет | 38 | 26,8 | |
| Болезни желудочно-кишечного тракта | 26 | 18,3 | |
| Болезни мочеполовой системы | 4 | 2,8 | |
| Болезни дыхательной системы | 7 | 4,9 | |
| Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА | 4 | 2,8 | |

Таблица 2. Характеристика проведенной химиотерапии комбинацией гемцитабина и нав-паклитаксела

| Химиотерапия | N | % |
|--|----------|------|
| Число курсов, медиана (мин-макс) | 4 (1-16) | |
| Исходные дозы препаратов | | |
| Полные | 105 | 73,9 |
| Сниженные | 20 | 14,1 |
| Нет данных | 17 | 12,0 |
| Тип химиотерапии | | |
| Индукционная или химиотерапия первой линии | 88 | 62,0 |
| Химиотерапия второй или более линии | 54 | 38,0 |
| Редукция дозы нав-паклитаксела в процессе лечения | | |
| Да | 45 | 31,7 |
| Нет | 74 | 52,1 |
| Нет данных | 23 | 16,2 |
| Номер курса химиотерапии, на котором впервые редуцирована доза, медиана (мин-макс) | | |
| Нав-паклитаксел | 3 (1-11) | |
| Гемцитабин | 3 (1-11) | |
| Номер курса химиотерапии, на котором была отсрочка введения, медиана (мин-макс) | | |
| Нав-паклитаксел | 2 (1-11) | |
| Гемцитабин | 3 (1-11) | |
| Причина редукции дозы нав-паклитаксела | | |
| Нейтропения | 13 | 9,2 |
| Тромбоцитопения | 10 | 7,0 |
| Нейротоксичность | 8 | 5,6 |
| Инфекции | 2 | 1,4 |
| Астения | 3 | 2,1 |
| Печеночная токсичность | 3 | 2,1 |
| Другие | 6 | 4,2 |
| Редукция дозы гемцитабина | | |
| Да | 33 | 23,2 |
| Нет | 77 | 54,3 |
| Нет данных | 32 | 22,5 |
| Причина редукции дозы гемцитабина | | |
| Нейтропения | 9 | 6,3 |
| Тромбоцитопения | 13 | 9,2 |
| Инфекции | 2 | 1,4 |
| Астения | 3 | 2,1 |
| Печеночная токсичность | 2 | 1,4 |
| Реакция гиперчувствительности | 1 | 0,7 |
| Другие | 3 | 2,1 |
| Причина отмены химиотерапии | | |
| Прогрессирование | 80 | 56,3 |
| Нежелательные явления | 18 | 12,7 |
| Завершение запланированного объема терапии | 10 | 7,0 |
| Хирургическое лечение метастазов или первичной опухоли | 2 | 1,4 |
| Отсутствие препарата | 4 | 2,8 |
| Решение пациента | 2 | 1,4 |
| Продолжает терапию | 26 | 18,3 |

Характеристика проведенной химиотерапии и токсичность

Гемцитабин и нав-паклитаксел назначались исходно в полных дозах (1000 мг/м² для гемцитабина и 125 мг/м² для нав-паклитаксела в 1,8,15 дни 28-дневного курса) в 74% случаев (табл. 2). В остальных случаях изначально была снижена доза одного или двух препаратов, либо режим введения изменен на менее интенсивный. В 62% случаях химиотерапия назначалась в качестве первой линии или индукционной химиотерапии для пациентов с местнораспространенным процессом.

Медиана числа проведенных курсов химиотерапии составила 4 (1–16 курсов), 26 (18%) пациентов продолжали химиотерапию на момент сбора данных. В 56% случаев химиотерапия прекращена по причине прогрессирования опухоли. В 12,7% случаев лечение было прекращено вследствие токсичности.

В процессе химиотерапии доза нав-паклитаксела редуцировалась в 32% случаев, гемцитабина — в 23% случаев. В половине случаев дозы обоих препаратов были редуцированы на первых трех курсах (рис. 1 и 2). Основной причиной редукции доз была гематологическая токсичность (табл. 2). Нейротоксичность являлась причиной редукции дозы нав-паклитаксела в 8 (6%) случаях.

Наиболее частым осложнением лечения была гематологическая токсичность, включавшая нейтропению 3–4 степени (15,5%), фебрильную нейтропению (3,5%), тромбоцитопению 3–4 степени (5,6%) и анемию 3–4 степени (4,2%). Нейротоксичность 3 степени выявлена в 5,6% наблюдений. В 6 случаях (4,2%) у пациентов отмечалась тяжелая астения 3–4 степени на фоне лечения. У трех пациентов проявились отеки до 3–4 степени выраженности (2,1%). В 8 случаях (5,6%) лечение осложнилось

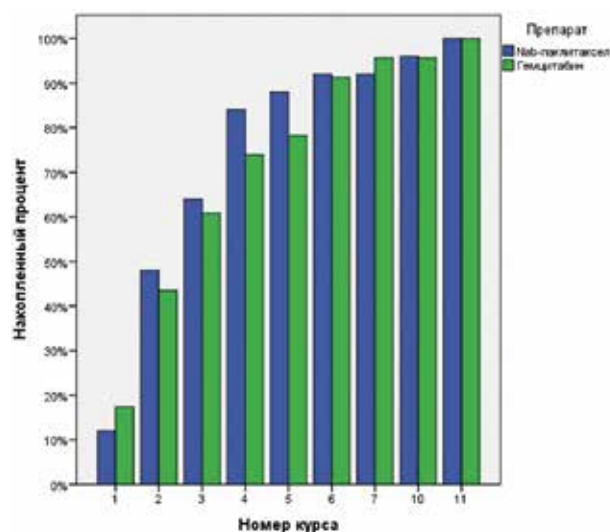


Рисунок 1. Гистограмма, указывающая накопленный процент пациентов, которым выполнена редукция доз гемцитабина (зеленые столбцы) и нав-паклитаксела (синие столбцы), в зависимости от курса химиотерапии

Собственные исследования

Таблица 3. Токсичность химиотерапии

| Нежелательное явление | 1–2 степень n (%) | 3–4 степень n (%) |
|---|----------------------|----------------------|
| Нейтропения | 40 (28,2%) | 22 (15,5%) |
| Фебрильная нейтропения | – | 5 (3,5%) |
| Тромбоцитопения | 40 (28,2%) | 8 (5,6%) |
| Анемия | 35 (24,6%) | 6 (4,2%) |
| Нейротоксичность | 27 (19,0%) | 8 (5,6%) |
| Рост билирубина | 7 (4,9%) | 2 (1,4%) |
| Рост трансаминаз | 11 (7,7%) | 12 (8,5%) |
| Тромбоз | 5 (3,5%) | 1 (0,7%) |
| Астения | 23 (16,2%) | 6 (4,2%) |
| Тошнота | 18 (12,7%) | 3 (2,1%) |
| Рвота | 11 (7,7%) | 0 |
| Диарея | 9 (6,3%) | 0 |
| Стоматит | 3 (2,1%) | 2 (1,4%) |
| Отеки | 11 (7,7%) | 3 (2,1%) |
| Боли | 9 (6,3%) | 2 (1,4%) |
| Кожная токсичность | 5 (3,5%) | 0 |
| Холангит и другие инфекции | 0 | 8 (5,6%) |
| Гипоальбуминемия | 2 (1,4%) | 0 |
| Почечная токсичность | 4 (2,8%) | 0 |
| Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда | – | 2 (1,4%) |
| Фибрилляция предсердий | – | 1 (0,7%) |

развитием серьезных инфекционных осложнений. У трех пациентов зафиксированы кардиальные осложнения в виде нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или фибрилляции предсердий.

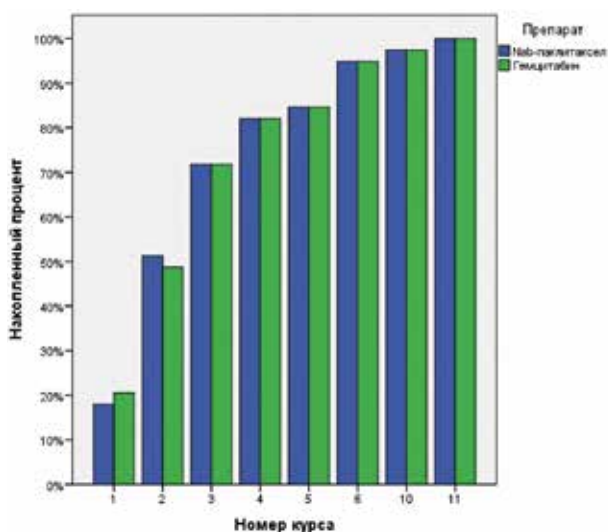


Рисунок 2. Гистограмма, указывающая накопленный процент пациентов, которым выполнена отсрочка введения гемцитабина (зеленые столбцы) и нав-паклитаксела (синие столбцы), в зависимости от курса химиотерапии

Эффективность химиотерапии

Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективные эффекты выявлены в 34 (25,4%) случаях. В 56 случаях (41,8%) отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 44 случаях (32,8%) выявлено прогрессирование болезни. В 8 случаях (5,6%) эффект лечения не был оценен. Медиана продолжительности объективного эффекта составила 16 недель (3–55 недель).

Медиана длительности наблюдения составила 5,5 месяца. Медиана времени без прогрессирования составила 6,1 месяца (95% ДИ 4,8–7,4), медиана продолжительности жизни составила 14,2 месяца (95% ДИ 10,6–17,9, рис. 3).

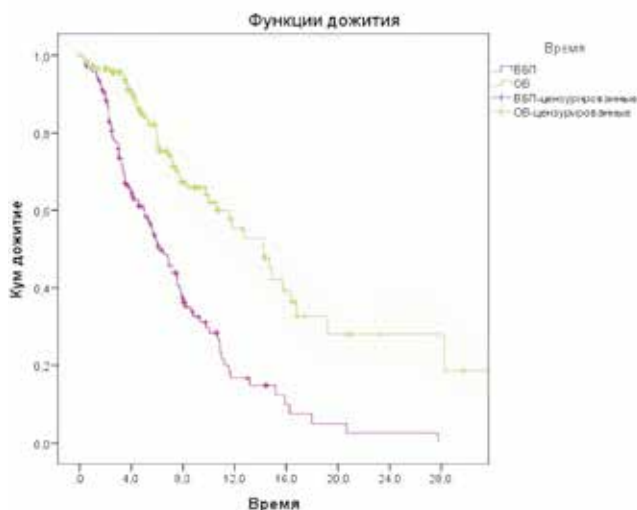


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования и продолжительность жизни пациентов

Факторы риска повышенной токсичности комбинации гемцитабина и нав-паклитаксела

Для определения риска токсичности 3–4 степени выполнена серия однофакторных логистических регрессионных анализов (табл. 4).

Однофакторные анализы выявили, что заболевания дыхательной системы ассоциированы с несколько повышенным риском токсичности 3–4 степени (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,0–74,5, $p=0,04$). Имеется тенденция к статистически значимо большей токсичности 3–4 степени при наличии асцита или плеврита (ОШ 4,3, 95% ДИ 0,8–22,1, $p=0,08$).

Ретроспективный характер исследования и факт исходной редукции доз препаратов на момент начала терапии у 14% пациентов потребовали проведения отдельного регрессионного анализа, задачей которого было определить, на основе каких клинических данных врачи принимали это решение (табл. 5).

Данные однофакторных регрессионных анализов показали, что назначение ранее двух или более линий

Таблица 4. Результаты однофакторных регрессионных анализов, изучающих влияние клинических признаков на риск токсичности 3–4 степени

| Фактор | B | ОШ* | 95% ДИ* для ОШ* | P |
|---|------|------|-----------------|------|
| Возраст | | | | |
| До 70 лет | – | – | – | |
| Старше 70 лет | 0,5 | 1,6 | 0,7–4,1 | 0,29 |
| Пол | | | | |
| Мужской | – | – | – | |
| Женский | 0,3 | 1,4 | 0,7–2,8 | 0,32 |
| Индекс Т | | | | |
| 1–2 | – | – | – | 0,69 |
| 3 | 0,2 | 1,2 | 0,4–3,2 | 0,74 |
| 4 | -0,2 | 0,9 | 0,4–2,1 | 0,78 |
| Индекс N | | | | |
| Индекс N | -0,1 | 0,8 | 0,5–1,8 | 0,85 |
| Индекс M | | | | |
| Индекс M | 0,8 | 0,9 | 0,4–2,1 | 0,76 |
| Статус по шкале ECOG | | | | |
| 0–1 | – | – | – | |
| ECOG 2 | 0,6 | 1,9 | 0,8–4,7 | 0,17 |
| Количество предшествующих линий терапии | | | | |
| 0 | – | – | – | 0,41 |
| 1 | -0,5 | 0,60 | 0,3–1,3 | 0,23 |
| 2 или более | -0,5 | 0,6 | 0,2–2,0 | 0,43 |
| Метастазы в печени | | | | |
| Метастазы в печени | -0,4 | 0,7 | 0,4–1,3 | 0,29 |
| Метастазы в легких | | | | |
| Метастазы в легких | 0,5 | 1,8 | 0,7–4,8 | 0,25 |
| Метастазы по брюшине | | | | |
| Метастазы по брюшине | 0,5 | 1,6 | 0,6–4,1 | 0,36 |
| Асцит или плеврит | | | | |
| Асцит или плеврит | 1,5 | 4,3 | 0,8–22,1 | 0,08 |
| Метастазы в забрюшинных лимфоузлах | | | | |
| Метастазы в забрюшинных лимфоузлах | 0,03 | 1,0 | 0,4–2,5 | 0,96 |
| Число органов с метастазами | | | | |
| 0 | – | – | – | 0,75 |
| 1 | -0,3 | 0,7 | 0,3–2,0 | 0,63 |
| 2 | -0,5 | 0,6 | 0,2–1,9 | 0,33 |
| 3 или более | 0,0 | 1,0 | 0,2–4,2 | 1,00 |
| Уровень СА 19–9, Ед/мл | | | | |
| До 59xВГН* | – | – | – | |
| Выше 59xВГН* | 1,0 | 2,6 | 0,4–17,5 | 0,32 |
| Исходная редукция доз одного/двух препаратов на первом курсе | | | | |
| Не была | – | – | – | |
| Была | 0,6 | 1,8 | 0,7–4,7 | 0,25 |
| Тип химиотерапии | | | | |
| Индукционная | – | – | – | 0,51 |
| Первой линии | -0,2 | 0,8 | 0,3–2,5 | 0,76 |
| Второй/третьей линии | -0,5 | 0,6 | 0,2–1,8 | 0,36 |
| Сопутствующая патология | | | | |
| Ишемическая болезнь сердца | 0,02 | 1,1 | 0,5–2,2 | 0,97 |
| Артериальная гипертензия | 0,3 | 1,4 | 0,7–2,9 | 0,40 |
| Постоянная или пароксизмальная мерцательная аритмия | 0,7 | 2,0 | 0,3–12,6 | 0,44 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 0,2 | 1,2 | 0,4–3,3 | 0,72 |
| Сахарный диабет | 0,4 | 1,5 | 0,7–3,1 | 0,31 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | 0,3 | 1,4 | 0,6–3,3 | 0,42 |
| Заболевания мочевыводящей системы | 0,3 | 1,3 | 0,2–9,8 | 0,77 |
| Заболевания дыхательной системы | 2,2 | 8,7 | 1,0–74,5 | 0,04 |

* ОШ- отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы

Собственные исследования

Таблица 5. Результаты однофакторных регрессионных анализов, изучающих клинические признаки, повлиявшие на решение в пользу исходной редукции доз препаратов

| Фактор | B | ОШ* | 95% ДИ* для ОШ* | p |
|---|-------|-----|-----------------|------|
| Возраст | | | | |
| До 70 лет | – | – | – | |
| Старше 70 лет | 0,9 | 2,5 | 0,9–7,0 | 0,07 |
| Пол | | | | |
| Мужской | – | – | – | |
| Женский | 0,33 | 1,4 | 0,5–3,6 | 0,50 |
| Индекс Т | | | | |
| 1–2 | – | – | – | 0,94 |
| 3 | -0,1 | 0,9 | 0,2–3,7 | 0,86 |
| 4 | 0,1 | 1,1 | 0,2–4,5 | 0,95 |
| Индекс N | 0,1 | 1,1 | 0,4–2,6 | 0,90 |
| Статус по шкале ECOG | | | | |
| 0–1 | – | – | – | |
| ECOG 2 | 0,3 | 1,4 | 0,4–4,6 | 0,61 |
| Количество предшествующих линий терапии | | | | |
| 0 | – | – | – | 0,04 |
| 1 | 0,32 | 1,4 | 0,5–4,2 | 0,58 |
| 2 или более | 1,8 | 6,1 | 1,5–24,2 | 0,01 |
| Метастазы в печени | -0,41 | 0,7 | 0,3–1,8 | 0,41 |
| Метастазы в легкие | 0,6 | 1,8 | 0,5–6,1 | 0,4 |
| Метастазы по брюшине | -1,3 | 0,3 | 0,03–2,2 | 0,22 |
| Асцит или Плеврит | 0,8 | 2,2 | 0,4–12,3 | 0,36 |
| Метастазы в забрюшинных лимфоузлах | 0,4 | 1,5 | 0,4–5,1 | 0,52 |
| Число органов с метастазами | | | | |
| 0 | – | – | – | 0,70 |
| 1 | 0,7 | 1,9 | 0,4–9,4 | 0,42 |
| 2 | 0,3 | 1,3 | 0,2–8,2 | 0,76 |
| 3 или более | -0,3 | 0,7 | 0,1–9,0 | 0,80 |
| Уровень СА 19–9, Ед/мл | | | | |
| До 59хВГН* | – | – | – | |
| Выше 59хВГН* | 0,1 | 1,1 | 0,1–14,4 | 0,95 |
| Тип химиотерапии | | | | |
| Индукционная | – | – | – | 0,26 |
| Первой линии | -0,2 | 0,8 | 0,2–4,5 | 0,83 |
| Второй/третьей линии | 0,7 | 1,9 | 0,4–9,9 | 1,93 |
| Сопутствующая патология | | | | |
| Ишемическая болезнь сердца | 0,2 | 1,2 | 0,4–3,5 | 0,69 |
| Артериальная гипертензия | 0,3 | 1,4 | 0,5–3,9 | 0,51 |
| Тромбоз | 0,6 | 1,8 | 0,2–18,1 | 0,62 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 0,4 | 1,5 | 0,3–6,0 | 0,56 |
| Сахарный диабет | 0,2 | 1,2 | 0,4–3,4 | 0,76 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | 0,4 | 1,5 | 0,5–4,7 | 0,48 |
| Заболевания мочевыводящей системы | 0,6 | 1,8 | 0,2–18,1 | 0,62 |
| Заболевания дыхательной системы | -0,1 | 0,9 | 0,1–7,6 | 0,90 |

* ОШ- отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы

химиотерапии влияло на решение врачей в пользу исходной редукции дозы гемцитабина и/или нав-паклитаксела (ОШ=6,1, 95% ДИ 1,5–24,2, $p=0,010$). Несколько чаще дозы препаратов редуцировались у пациентов старше 70 лет, но различия с более молодыми пациентами оказались статистически не значимыми (ОШ=2,540, 95% ДИ 0,9–7,0, $p=0,072$). Другие факторы не определяли показания для редукции доз препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время комбинация гемцитабина и нав-паклитаксела рекомендована для клинического применения при метастатическом раке поджелудочной железы на основании исследования МРАСТ [1], в котором доказано преимущество данной комбинации перед монокимиотерапией гемцитабином как по частоте объективных эффектов, так и по времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни. Медиана времени без прогрессирования составила 3,7 и 5,5 месяца для монотерапии гемцитабином и комбинации нав-паклитаксела с гемцитабином соответственно (ОР=0,69, $p<0,001$). Медиана продолжительности жизни увеличивалась с 6,7 до 8,5 месяца (ОР=0,72, $p<0,001$) при добавлении нав-паклитаксела к гемцитабину.

В данном исследовании 126 пациентов были из стран Восточной Европы, включая 100 пациентов (12%) из России. При отдельном анализе пациентов оказалось, что у них медиана продолжительности жизни составила 7,7 и 5,9 месяца для комбинации и монотерапии, соответственно (ОР=0,84). Медиана времени без прогрессирования в Восточноевропейской популяции составила 5,3 и 3,8 месяца для комбинации и монотерапии, соответственно (ОР=0,84) [2].

Для сравнения: в Северной Америке продолжительность жизни составила 8,7 и 6,8 месяца (ОР=0,68), медиана времени без прогрессирования — 5,6 и 3,7 месяца (ОР=0,64) для комбинации и монотерапии, соответственно [2]. Таким образом, выживаемость пациентов из Восточной Европы была немного меньше, чем в других регионах вне зависимости от использования комбинации гемцитабина с нав-паклитакселом или монотерапии гемцитабином. Авторы исследования не проводили дополнительные анализы, которые могли бы объяснить причину более худших результатов лечения пациентов из Восточной Европы.

Данное исследование — это отображение реальной клинической практики в разных регионах России. Характеристика включенных пациентов показывает, что химиотерапия данными препаратами назначается, в том числе, при состоянии пациента по шкале ECOG 2 (16% пациентов), при проведении ранее одной (30%) или двух и более линий химиотерапии (10%), а также при серьезной сопутствующей патологии.

Токсичность в нашем исследовании оказалась ниже, чем в исследовании МРАСТ, причем как гематологическая, так и негематологическая. Например, в исследовании

МРАСТ частота нейтропении, тромбоцитопении и анемии 3–4 степени составила 38%, 13% и 13%, соответственно [1]. В нашем исследовании частота данных нежелательных явлений отмечена у 16%, 6% и 4% пациентов, соответственно. Частота нейтропатии 3 степени составила 17% в исследовании МРАСТ и лишь 5,6% в нашем исследовании [1].

Ретроспективный характер сбора данных может указывать на недорепортирование побочных эффектов химиотерапии. Однако важным фактором, влияющим на токсичность, является исходная редукция доз препаратов, которая имела место в 14% случаев.

Редукция доз нав-паклитаксела и гемцитабина в процессе лечения выполнялась в 32% и 23% случаев соответственно. В исследовании МРАСТ редукция доз препаратов выполнена в 41 и 47% случаев. Учитывая, что 14% пациентов получали лечение в исходно сниженных дозах, суммарный процент редукции доз препаратов примерно соответствует таковому в исследовании МРАСТ. Основной причиной редукции была гематологическая токсичность (нейтропения и тромбоцитопения), на долю которых пришлось 22% всех случаев редукции. В более чем половине случаев редукции доз препаратов проводились в течение первых трех курсов химиотерапии. Возможно, что невысокая токсичность лечения в нашем исследовании связана именно с более ранней редукцией доз препаратов.

Выполнив регрессионный анализ, мы не выявили существенных факторов риска развития токсичности 3–4 степени. Общее состояние по шкале ECOG, пожилой возраст, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний (за исключением заболеваний дыхательной системы), распространенность опухолевого процесса не коррелировали с риском возникновения нежелательных явлений 3–4 степени выраженности.

Важным моментом данной работы стало выделение подгруппы пациентов с асцитами или плевритами. Фармакокинетика нав-паклитаксела предполагает риск накопления препарата в асцитической или плевральной жидкостях, что может существенно изменить распределение и выведение препарата. Данная особенность препарата ранее прицельно не изучалась. В исследовании МРАСТ такие пациенты практически не включались.

Анализ факторов, влияющих на принятие решения в пользу редукции доз препаратов на момент начала лечения, показал, что единственным фактором, существенно влияющим это решение, является проведение ранее двух или более линий химиотерапии. Пациенты старше 70 лет также имели больший риск снижения доз препаратов на момент начала лечения, однако различия с более молодыми пациентами не достигли статистической значимости.

Эффективность комбинации гемцитабина и нав-паклитаксела соответствовала ожидаемой. Частота объективных эффектов составила 25%, что полностью соответствует опубликованным данным. В исследовании МРАСТ частота

Собственные исследования

объективных эффектов составила 23% по оценке независимого рентгенолога и 29% по оценке врача [1]. Медиана времени без прогрессирования в нашем исследовании составила 6,1 месяца и была больше, чем в исследовании MРАСТ в целом (5,5 месяца) и в когорте пациентов из Северной Америки (5,6 месяца), в которой продемонстрированы наилучшие результаты лечения среди всех когорт исследования MРАСТ [2].

Таким образом, полученные данные о лечении пациентов нерезектабельным раком поджелудочной железы в реальной клинической практике в России указывают на сравнительно высокую эффективность комбинации гемцитабина и нав-паклитаксела, удовлетворительную переносимость лечения и возможность ее применения у отобранных пациентов даже при статусе ECOG 2 и наличии серьезной сопутствующей патологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Илья А. Покатаев, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Марина А. Лядова, к.м.н., заведующий отделением онкологии, ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Михаил Ю. Федянин, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей А. Трякин, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Вячеслав А. Чубенко, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Федор В. Моисеенко, д.м.н., заведующий онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Людмила А. Загорская, врач-онколог отделения химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Мария Л. Степанова, врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Александра В. Андросова, врач-онколог 11 химиотерапевтического отделения, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Дмитрий А. Носов, д.м.н., проф. РАН, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Наталья В. Карпова, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Олег И. Кит, д.м.н., проф., член-корр. РАН, генеральный директор, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Любовь Ю. Владимирова, д.м.н., проф., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Ирина Л. Попова, к.м.н., врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Александр В. Белоногов, Клиника МЕДСИ, Москва, Россия

Дмитрий М. Пономаренко, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением № 1-противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Денис Ю. Юкальчук, врач-онколог высшей квалификационной категории, отделение № 1 – противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Валентина Е. Шикина, к.м.н., врач-онколог, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия

Наталья В. Иванова, руководитель медицинской и хирургической службы, ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень, Россия

Альфия И. Хасанова, к.м.н. врач-онколог, заведующая дневным стационаром № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-20-30

For citation: Pokataev I.A., Lyadova M.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Chubenko V.A. et al. Toxicity and efficacy of gemcitabine plus nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) in a Russian patient population: results of a multicenter retrospective study. *Malignant Tumours*. 2019;9(3)20-30

TOXICITY AND EFFICACY OF GEMCITABINE PLUS NAB-PACLITAXEL (PACLITAXEL + ALBUMIN) IN A RUSSIAN PATIENT POPULATION: RESULTS OF A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

I. A. Pokataev¹, M. A. Lyadova², M. Yu. Fedyanin¹, A. A. Tryakin¹, V. A. Chubenko³, F. V. Moiseenko³, L. A. Zagorskaya³, M. L. Stepanova³, A. V. Androsova⁴, D. A. Nosov⁵, N. V. Karpova⁵, O. I. Kit⁶, L. Yu. Vladimirova⁶, I. L. Popova⁶, A. V. Belonogov⁷, D. M. Ponomarenko⁸, D. Yu. Yukalchuk⁸, V. E. Shikina⁹, N. V. Ivanova¹⁰, A. I. Khasanova¹¹, A. D. Kruglov¹², I. Yu. Stradaeva¹³, A. S. Perepletova¹⁴, V. M. Filippova¹⁴, N. L. Buzova¹⁵, O. V. Khavaeva¹⁵, Kh. S. Musaeva¹⁶, A. Yu. Goryainova¹⁷, O. V. Romanchuk¹⁸, I. Sh. Tespizhek¹⁹, S. A. Tyulyandin¹

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

2. Moscow Centre of Rehabilitation, Moscow, Russia

3. Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

4. Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

5. Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russia

6. Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

7. MEDSI Clinic, Moscow, Russia

8. Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

9. Federal Research and Clinical Centre of Specialized Care and Medical Technology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

10. Multispecialty Clinical Medical Centre «Medical City», Tyumen, Russia

11. Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

12. Moscow Clinical Research Centre named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

13. Moscow Regional Oncology Dispensary, Balashikha, Russia

14. Regional Oncology Dispensary, Astrakhan, Russia

15. Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Chuvashia, Cheboksary, Russia

16. Republican Oncology Dispensary, Chechen Republic, Grozny, Russia

17. Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia

18. Oncology Dispensary No. 4 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

19. Buryat Republican Clinical Oncology Dispensary, Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia

Abstract:

Introduction. The results of randomized MPACT study have demonstrated that the addition of nab-paclitaxel to gemcitabine leads to a statistically significant increase in life expectancy. The main objective of this retrospective study was to obtain up-to-date efficacy and toxicity data for this drug combination in Russian real-world clinical setting.

Materials and methods. The study enrolled patients with morphologically confirmed locally advanced or metastatic pancreatic cancer who had ECOG Performance Status scores of 0–2 and received treatment with gemcitabine and nab-paclitaxel. Immediate and long-term outcomes, as well as treatment toxicity and dose modifications, were assessed.

Results. The study included 142 patients who received treatment from 2009 to 2019 at 17 centers in 11 regions of Russia. Full dose gemcitabine and nab-paclitaxel were administered at baseline in 74% of the cases. The median number of chemotherapy cycles was 4 (range, from 1 to 16). Nab-paclitaxel dose was reduced in 32% of the cases, and that of gemcitabine in 23% of them. Regression analysis revealed no prognostic factors associated with increased toxicity of gemcitabine and nab-paclitaxel administration. However, previous use of two or more chemotherapy lines had an impact on decisions made by physicians, making them reduce the baseline dose of gemcitabine and/or nab-paclitaxel (OR=6.1, 95% CI 1.5–24.2, p=0.010). An objective response was assessed in 134 subjects with positive response observed in 34 cases (25.4%). The median time to progression was found to be 6.1 months, and the median life expectancy was 14.2 months.

Conclusions. The combination of gemcitabine and nab-paclitaxel exhibits comparatively high efficacy. The acceptable toxicity profile allows its use in selected patients even with ECOG 2 and in the presence of serious comorbidities.

Собственные исследования

Key words: pancreatic cancer, gemcitabine, nab-paclitaxel, chemotherapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Илья А. Pokatayev, MD, PhD, senior research fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Marina. A. Lyadova, MD, PhD, Head of Oncology Department, Moscow Centre of Rehabilitation, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, senior research fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vyacheslav A. Chubenko, MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Fyodor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of the Anti-cancer Chemotherapy (antitumor pharmacological therapy) Department of Biotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Lyudmila A. Zagorskaya, oncologist, Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Maria L. Stepanova, oncologist, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Aleksandra V. Androsova, oncologist of Department of Chemotherapy № 11, Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Dmitriy A. Nosov, MD, PhD, DSc, Professor of the RAS, Head of the Oncology Department of Antitumor Pharmacological Therapy (with Day Hospital), Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russia

Natalya V. Karpova, Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Oleg I. Kit, MD, PhD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Division of Anti-cancer Chemotherapy, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia.

Irina L. Popova, MD, PhD, oncologist, Anti-cancer Chemotherapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Belonogov, MEDSI Clinic, Moscow, Russia

Dmitriy M. Ponomarenko, MD, PhD, oncologist of higher education qualifications, Head of Department № 1 of Antitumor Pharmacological Therapy, Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

Denis Yu. Yukalchuk, oncologist of higher education qualifications, Department № 1 of Antitumor Pharmacological Therapy, Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

Valentina E. Shikina, MD, PhD, oncologist, Head of the Oncology Department of Antitumor Pharmacological Therapy, Federal Research and Clinical Centre of Specialized Care and Medical Technology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Natalya V. Ivanova, Head of the Medical and Surgical Service, Multispecialty Clinical Medical Centre «Medical City», Tyumen, Russia

Alfiya I. Khasanova, MD, PhD, oncologist, Head of Day Hospital No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Hoff D.D. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, № 18. P. 1691–1703.
2. Tabernero J. et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer // The Oncologist. 2015. Vol. 20, № 2. P. 143–150.