

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.А. Быкова, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Екатерина Александровна Быкова bykowayekaterina@yandex.ru

Распространенность рака поджелудочной железы (РПЖ) в популяции населения всех стран невысока, однако агрессивный характер течения заболевания приводит к тому, что РПЖ является одной из главных причин смерти больных онкологического профиля. Прогноз при РПЖ значительно ухудшается в случае метастатического распространения. Доказано, что аденокарцинома поджелудочной железы с самого начала является системным заболеванием с ранним микрометастатическим распространением, поэтому вопрос эффективного лекарственного лечения представляется крайне актуальным. Химиотерапия – основа лечения пациентов с метастатическим РПЖ. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования с использованием известных цитостатических и таргетных агентов, прогресс в лечении данного заболевания остается относительно скромным по сравнению с прогрессом, достигнутым в лечении других типов опухолей. Сложности терапии РПЖ объясняются наличием плотной соединительнотканной опухолевой стромы, которая является не просто барьером для опухолевых клеток – она оказывает значимое влияние на различные жизненно важные клеточные процессы, включая образование опухоли, инвазию, метастазирование, способствует формированию лекарственной устойчивости. РПЖ человека является гетерогенным по молекулярно-биологическим характеристикам. Многие генетические изменения, включая зародышевые линии и соматические мутации, способствуют развитию данного заболевания. Недавние исследования показали, что в каждом образце РПЖ обнаруживается в среднем 63 генетических изменения и 12 основных нарушенных сигнальных пути. Дальнейшие исследования маркеров микроокружения опухоли и расшифровка гетерогенности генома опухоли при РПЖ должны стать основой для персонализированного подхода к лечению. Вероятно, в будущем интеграция традиционных химиотерапевтических методов лечения и иммунологического подхода будет ключом к эффективному лечению этой смертельной болезни.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапевтические стратегии

Для цитирования: Е.А. Быкова, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова. Рак поджелудочной железы, современные терапевтические подходы и возможные перспективы. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(4):18–28.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-18-28



PANCREATIC CANCER, CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES AND POSSIBLE PROSPECTS

E.A. Bykova, N.A. Falaleeva, L. Yu. Gritsova

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Korolev street, Obninsk 249036, Russia

Prevalence of pancreatic cancer (PC) is not high in the population, but the aggressive nature of the disease leads to the fact that PC is one of the main causes of death in a group of patients with cancer. The prognosis for PC is significantly worse in the case of metastatic spread. It is proved that pancreatic adenocarcinoma from the very beginning is a systemic disease with early micrometastatic spread, so the question of effective drug treatment is extremely relevant. Chemotherapy is the basis for the treatment of patients with metastatic prostate cancer. However, despite numerous clinical studies using known cytostatic and targeted agents, progress in the treatment of this disease remains relatively modest compared to the progress made in the treatment of other types of tumors. The complexities of prostate cancer therapy are explained by the presence of a dense connective tissue tumor stroma, which is not just a barrier to tumor cells. It has a significant impact on various vital cellular processes, including tumor formation, invasion, metastasis, and contributes to the formation of drug resistance. Pancreatic cancer is heterogeneous in terms of molecular and biological characteristics. Many genetic changes, including germ lines and somatic mutations, contribute to the development of this disease. Recent studies have shown that each sample of prostate cancer includes an average of 63 genetic changes and 12 major signalling pathways. Further studies of tumor microenvironment markers and decoding the heterogeneity of the tumor genome in PC should become the basis for a “personalized” approach to treatment. It is likely

that in the future, the integration of traditional chemotherapeutic treatments and an immunological approach will be the key to effective treatment of this deadly disease.

Keywords: pancreatic cancer, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy strategies

For citation: E.A. Bykova, N.A. Falaleeva, L. Yu. Grivtsova. Pancreatic cancer, current therapeutic approaches and possible prospects. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(4):18–28. (In Russ.).

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — злокачественное новообразование, исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы. Морфологически более чем в 95 % случаев РПЖ представлен различными вариантами протоковой аденокарциномы [1].

Около 5–10 % случаев РПЖ обусловлены генетическими мутациями. Среди оставшихся 90 % к основным установленным факторам риска относятся табакокурение, инфицирование *Helicobacter pylori*, ожирение, сахарный диабет и факторы, связанные с пищевыми привычками [2, 3].

Распространенность РПЖ в популяции населения всех стран не столь высока, однако из-за агрессивного характера течения это заболевание является одной из главных причин смерти больных онкологического профиля [1, 4]. Прогноз данного заболевания значительно ухудшается в случае метастатического распространения. Доклинические и клинические исследования показали, что аденокарцинома поджелудочной железы с самого начала является системным заболеванием с ранним микрометастатическим распространением, поэтому вопрос эффективного лекарственного лечения представляется крайне актуальным [5].

Во всем мире заболеваемость и смертность от РПЖ ежегодно увеличиваются. В России абсолютный прирост численности больных на 100 тыс. населения за период с 2011 по 2017 г. составил 3,1 (с 10,0 до 13,1 соответственно) [6]. Средний возраст заболевших мужчин — 64,6 года, женщин — 70,3 года [7].

Несмотря на некоторые улучшения в диагностике за последние 3 десятилетия, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) значимо не увеличилась и составляет около 9 % (для всех стадий) [2, 4, 8, 9]. При этом среднероссийский показатель несвоевременной диагностики (IV стадия заболевания) при РПЖ максимален и составляет 58,3 %, к 5 годам остаются живы лишь 3 % пациентов. ОВ пациентов с нерезектабельным неметастатическим раком (30–40 % случаев) также невысока и составляет 11–18 мес, 5-летняя выживаемость у пациентов после радикального хирургического лечения РПЖ (15–20 % случаев на момент установки диагноза) составляет около 30 %.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России РПЖ составляет 5,9 %, что соот-

ветствует 5-му месту после рака легкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы; показатель одногодичной летальности равен 68,2 % [6]. Средний возраст умерших от РПЖ мужчин — 64,8 года, женщин — 71,3 года [7].

Вопросы скрининга

Как правило, РПЖ протекает бессимптомно на начальных стадиях, и без использования инвазивных диагностических процедур (эндоскопические ультразвуковые исследования) современные методы скрининга не позволяют достичь эффективной ранней диагностики [1, 2, 4, 9].

В течение многих лет в клиниках для диагностики РПЖ используется оценка опухолеассоциированных антигенов СА 19–9, СА 242, СА 125, СА 72–4, α -фетопротеина, опухолевой пируваткиназы типа М2 и СА 50. Рекомендованным стандартом является оценка онкомаркеров РЭА, СА 19–9. Однако следует учитывать тот факт, что чувствительность и специфичность применяемых методов составляет около 80 %. Примерно у 5–10 % населения уровень СА 19–9 остается нормальным на фоне активного роста злокачественной опухоли поджелудочной железы. Это обусловлено отсутствием у таких пациентов антигена Льюиса, вследствие чего СА 19–9 не вырабатывается в большом количестве. Таким образом, оценка опухолеассоциированных антигенов не может быть использована с целью скрининга РПЖ [1, 2, 4].

Раннее выявление и лечение аденоматозных полипов, рака *in situ* и других предраковых или потенциально злокачественных образований толстой кишки и молочной железы привело к снижению смертности от этих видов рака. В настоящее время считается, что аденокарцинома протоков поджелудочной железы возникает в результате серии сходных прогрессирующих генетических мутаций и специфических предраковых поражений, таких как интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы, внутрипротоковые папиллярные слизистые новообразования и муцинозные кистозные новообразования. Однако на сегодняшний день отсутствуют оптимальные методики скрининга для раннего выявления диспластических процессов в поджелудочной железе и рака *in situ* [2, 10, 11].

Молекулярно-биологические аспекты РПЖ

Химиотерапия является основой лечения пациентов с метастатическим РПЖ [1, 8]. Однако большинство существующих противоопухолевых лекарственных препаратов малоэффективны, их применение оказывает лишь незначительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость [1].

Обращаясь к механизму первичной резистентности РПЖ, следует отметить, что опухолевые клетки обладают высокой устойчивостью к воздействию химиотерапевтических препаратов вследствие гипоксии опухоли, аномальных уровней экспрессии генов, генетических мутаций, обуславливающих активацию или ингибирование клеточных сигнальных путей.

РПЖ человека является гетерогенным по молекулярно-биологическим характеристикам [8]. Многие генетические изменения, включая зародышевые линии и соматические мутации, способствуют развитию данного заболевания. Недавние исследования показали, что в каждом образце РПЖ обнаруживается в среднем 63 генетических изменения и 12 основных нарушений сигнального пути [1]. Наиболее часто мутации выявляются в семействе генов и сигнальных путей *KRAS* (более чем 90 % инвазивного РПЖ), но возможны и другие драйверные мутации, такие как *Ink4a*, *BRCA2*, *LKB1*, *P16/CDKN2A*, *p53*, *SMAD4*, *MLH1*, *PRSS1*; *BRAF*, *MAPK*, *PI3K*, *Akt*, *VEGF*, *IGF1R*. Необходимо более масштабные исследования, чтобы определить, являются ли эти мутации особенно распространенными среди конкретных демографических групп и влияют ли они на онкологические результаты [3, 4, 8, 10–13].

В последнее десятилетие большой исследовательский интерес вызывает микроокружение опухоли. Микросреда опухоли поджелудочной железы содержит обильную фиброзную строму, которая включает различные типы клеток и компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, фибронектин, гиалуроновая кислота и N-ацетилглюкозамин. Строма – не просто барьер для опухолевых клеток, она оказывает значимое влияние на различные жизненно важные клеточные процессы, включая образование опухоли, инвазию, метастазирование, способствует формированию лекарственной устойчивости. Строма опухоли создает барьер для доставки многих терапевтических агентов, включая небольшие молекулы, препараты на основе антител с более высокой молекулярной массой и составы наночастиц. Недавние исследования показали, что строма поджелудочной железы участвует в процессах метаболизма опухолевых клеток, рекрутирования иммунных клеток и регуляции ацинарно-протоковой метаплазии при прогрессировании рака. Дальнейшие исследования маркеров микроокружения опухоли представляются актуальными

в контексте разработки терапевтических мишеней для РПЖ [1, 4, 12].

Лечение РПЖ

Современное состояние. Стандартные подходы к лечению злокачественных образований включают хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию, химиолучевую и таргетную терапию. Существует несколько химиотерапевтических режимов лечения диссеминированного РПЖ [14].

Известно, что химиотерапия на основе 5-фторурацила (5-ФУ) повышает ОВ на 3 мес по сравнению с проведением только симптоматической терапии [15].

Монотерапия гемцитабином считалась стандартом лечения метастатического РПЖ с 1997 г., после того как было показано, что он обеспечивает больший клинический эффект и некоторое повышение ОВ по сравнению с 5-ФУ. Медиана общей выживаемости (мОВ) больных с метастатической формой рака в группе гемцитабина составила 6,8 мес, а в группе 5-ФУ – 5,8 мес [2, 8].

В 2005 г. опубликованы результаты исследования фазы I, по данным которого впервые высокую противоопухолевую активность при РПЖ продемонстрировала комбинация цитостатиков: 5-ФУ, иринотекана и оксалиплатина (режим FOLFIRINOX) [2, 16].

Результаты фаз II–III рандомизированных многоцентровых исследований PRODIGE 4/ACCORD 11 (2011 г.) продемонстрировали достоверное увеличение мОВ до 11,1 мес в группе больных метастатическим РПЖ, получавших лечение в режиме FOLFIRINOX, по сравнению с группой пациентов, у которых применялся гемцитабин в монорежиме – 6,8 мес ($p < 0,001$). Данный режим в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных вариантов 1-й линии терапии для пациентов с ECOG-статусом 0–1 [2, 3, 8, 10, 17].

Таргетирование опухолевой стромы считается одним из возможных механизмов действия Nab-паклитаксела (точка приложения SPARC, тем самым улучшается доставка химиопрепаратов к опухоли). В 2013 г. в США Nab-паклитаксел был зарегистрирован для лечения метастатического РПЖ. По данным международного исследования фазы III MPACT, в которую был включен 861 пациент, комбинация Nab-паклитаксела и гемцитабина показала более высокую частоту достижения общего ответа (23 % против 7 %, $p < 0,001$) и увеличение мОВ (8,5 мес против 6,7 мес, $p < 0,001$) по сравнению с монотерапией гемцитабином [1–4, 8, 10].

Учитывая потенциальную синергию, наблюдаемую в доклинических моделях, Nab-паклитаксел и гемцитабин комбинировали с капецитабином,

но, вероятно, из-за более низких введенных доз результаты были скромными: частота ответов 14 % и мОВ 7,5 мес [3].

Таким образом, стандартом лечения метастатического РПЖ в настоящее время являются 2 режима: FOLFIRINOX и комбинация препаратов Nab-паклитаксел с гемцитабином [14, 18].

При сравнении эффективности данных режимов в ретроспективном общенациональном анализе медицинских карт в США было установлено, что мОВ составила 12,1 и 13,8 мес при терапии в режимах гемцитабин + Nab-паклитаксел и FOLFIRINOX соответственно (отношение рисков (ОР) 0,99; $p = 0,96$). У пациентов со статусом ECOG ≤ 1 мОВ оказалась равна 14,1 и 13,7 мес соответственно (ОР 1,00; $p = 0,99$). Также было установлено, что среди больных, получавших 1-ю линию терапии в режимах гемцитабин + Nab-паклитаксел и FOLFIRINOX, соответственно 36,1 и 41,3 % смогли получить 2-ю линию лечения. При этом показатели ОВ достигли 16,3 и 16,6 мес соответственно (ОР 1,04; $p = 0,76$). Частота развития нежелательных явлений, зарегистрированных в медицинских картах пациентов, получавших терапию 1-й линии режимами гемцитабин + Nab-паклитаксел и FOLFIRINOX, статистически значимо не различалась (соответственно 35,0 и 33,6 %; $p = 0,79$). Диарея, стоматит, утомляемость, мукозит, тошнота и рвота статистически значимо чаще встречались при применении режима FOLFIRINOX по сравнению с режимом гемцитабин + Nab-паклитаксел; в группе гемцитабин + Nab-паклитаксел достоверно чаще наблюдали токсическую нейропатию. По результатам данного анализа в 2018 г. сделаны выводы, что в реальной клинической практике ОВ пациентов, получавших в качестве терапии 1-й линии гемцитабин + Nab-паклитаксел или FOLFIRINOX, а также больных, получивших активную терапию 2-й линии, не различается [18]. Более благоприятный профиль безопасности препаратов и более широкая популяция включенных в исследование МРАСТ пациентов позволяют сделать вывод, что комбинация гемцитабина и Nab-паклитаксела имеет более широкие показания [19].

В клинических исследованиях и медицинской практике оценено множество комбинаций гемцитабина с другими препаратами, включая такие цитотоксические агенты, как иринотекан, 5-ФУ, цисплатин, оксалиплатин и капецитабин. Ни одна из этих схем не показала более высокой эффективности в отношении увеличения ожидаемой продолжительности жизни [2].

Перспективы. За последние несколько лет опубликованы обнадеживающие результаты многочисленных клинических испытаний фазы III, которые расширили терапевтические возможности для пациентов с распространенным РПЖ [20–23].

Самые последние разработки привели к утверждению FDA (Food and Drug Administration, США) нанولیпосомального иринотекана, nal-IRI, в октябре 2015 г. (по результатам исследования NAPOLI-1). Данный факт очень важен, поскольку nal-IRI – это первый агент, специально одобренный для использования при лечении 2-й линии метастатического РПЖ. мОВ в группе пациентов, получавших иринотекан с 5-ФУ/лейковорином в качестве терапии 2-й линии, составила 6,1 мес, тогда как в группе больных, получавших лечение только 5-ФУ/лейковорином – 4,2 мес [2, 24].

Таргетная терапия является достаточно новой концепцией в онкологии, которая обеспечивает эффективность лекарственного средства с учетом индивидуальных особенностей опухоли [25]. В последние несколько лет тестировались различные целевые агенты для лечения РПЖ: ингибиторы EGFR (эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб), ингибиторы VEGFR (сорафениб), HER2 (трастузумаб, киксцутумаб, лапатиниб), MEK (селуметиниб, траметиниб, рефаметиниб, пимасертиб), PI3K/mTOR (ригосертиб, бупарлисиб, еверолимус), Hedgehog (висмодегиб), Notch/Dll4 (тарекстумаб, демцизумаб), Src (дасатиниб), JAK/STAT (руксолитиниб). К сожалению, большинство этих препаратов оказались неэффективны или показали эффективность у очень небольшого числа пациентов, причиной этого, вероятно, является высокая молекулярная гетерогенность опухоли [12, 25].

Ангиогенез имеет решающее значение для роста злокачественных новообразований. **Антиангиогенная терапия** оказалась высокоэффективной при почечно-клеточном раке, колоректальном раке, раке легких, глиобластоме и раке яичников. В ряде исследований была оценена эффективность антиангиогенной терапии при РПЖ. Гиперэкспрессия VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) выявляется более чем у 90 % пациентов с РПЖ, что, казалось бы, полностью оправдывает назначение VEGF-направленной терапии. Однако по результатам рандомизированного исследования фазы III CALGB 80303 не выявлено различий в показателях ОВ пациентов, которым проводили лечение комбинацией бевацизумаб + гемцитабин, по сравнению с результатами тех, кто принимал гемцитабин и плацебо [26].

Все попытки использовать ингибиторы TK VEGFR, такие как сорафениб и акситиниб, были неудачными. В настоящее время продолжается исследование фазы II с использованием нового антиангиогенного препарата TL-118 в сочетании с гемцитабином для лечения метастатического РПЖ [27, 28].

Мультикиназный ингибитор форетиниб действует в отношении рецепторов VEGFR, RON (семейство протоонкогенов *MET*), c-Met (рецептор фактора

роста гепатоцитов), с-KIT (ингибиторы рецепторов тирозинкиназы), FLT-3 (fms-подобная тирозинкиназа 3) и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста). Как показывают данные, форетиниб нацелен на множественные дополнительные киназы, что приводит к ингибированию роста опухолей. Поскольку HGF (фактор роста гепатоцитов) и с-MET часто сверхэкспрессируются при РПЖ, ориентация на эти сигнальные пути привлекла большое внимание. Согласно выводам из недавнего исследования форетиниб ингибирует рост опухоли, ангиогенез и лимфангиогенез у ксенотрансплантатов животных, ингибируя не только передачу сигналов с-MET, но и VEGFR-2, VEGFR-3 и TIE-2 (мембранный белок, рецептор ангиопоэтина 1) [29].

Другой целевой мишенью при РПЖ может быть сигнальный путь EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), входящий в семейство ErbB (гомолог В вирусного онкогена эритробластной лейкемии птиц) трансмембранных рецепторов тирозинкиназы [12]. Аберрантная активность EGFR приводит к димеризации рецептора и впоследствии активирует нисходящие сигналы, включая участников путей *RAS* и PI3K/Akt/mTOR. Гиперэкспрессия этого рецептора наблюдается более чем в 90 % случаев РПЖ. Устойчивая активация EGFR отмечена в клеточных линиях РПЖ, обнаружено, что ингибиторы EGFR приводят к снижению пролиферации опухолевых клеток. В настоящее время в качестве ингибиторов EGFR используются препараты цетуксимаб, панитумумаб, эрлотиниб, gefitinib, afatinib и др. Результаты применения блокаторов активности EGFR противоречивы. Так, клинические испытания с использованием антител против EGFR и антител против *ErbB2* при РПЖ дали отрицательные результаты [12, 30].

Однако в рандомизированном исследовании фазы III NCIC, в котором пациентам с РПЖ назначали комбинацию гемцитабина с эрлотинибом или без него, сообщалось, что у пациентов, получивших указанную комбинацию, наблюдалось умеренное, но статистически значимое увеличение мОВ ($p = 0,038$) и выживаемости без прогрессирования ($p = 0,004$). Данные подбора анализа этого исследования не дали ответа на вопрос, был ли статус мутации *KRAS* или EGFR прогностическим маркером терапевтического ответа на эрлотиниб. Несмотря на то что мОВ составила 6,2 мес и 5,9 мес соответственно, это исследование заслуживает внимания, поскольку показало улучшение отдаленных результатов лечения при использовании комбинации гемцитабин/эрлотиниб у больных метастатическим РПЖ. С другой стороны, при использовании указанного сочетания препаратов должны быть учтены потенциальные осложнения, некоторые из которых, как сообщалось, приводили к летальному исходу [2, 3, 10].

Применение другого моноклонального антитела к EGFR, нимотузумаба, в комбинации с гемцитабином по сравнению с гемцитабином в монорежиме позволило улучшить показатели ОВ у пациентов с местнораспространенным РПЖ (8,7 мес против 6,1 мес) с приемлемой токсичностью [31].

Клинические исследования по оценке эффектов нимотузумаба в сочетании с гемцитабином продолжаются у пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЖ, не имеющими мутации генов *RAS* [32].

Путь IGF1R. IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста) обычно гиперэкспрессирован при РПЖ. Его активация приводит к сигнальному каскаду, который запускает несколько путей (ERK и PI3K/Akt/mTOR). Он также стимулирует рост опухоли через *RAS*-зависимые и независимые пути. Ингибирование передачи сигналов IGF1R усиливает цитотоксичность гемцитабина в ксенотрансплантатах РПЖ [33].

Однако ингибитор IGF1R AMG-479 и моноклональное антитело киксутумумаб не смогли обеспечить каких-либо преимуществ в показателях ОВ в предыдущем исследовании [34, 35].

По мнению некоторых исследователей, использование сочетания блокаторов IGF1R и ErbB может оказаться перспективной стратегией для преодоления химиорезистентности, распространенной при РПЖ [36–38].

Более раннее исследование продемонстрировало, что одновременная блокада IGF1R и EGFR/Her-2 синергически ингибирует рост опухоли поджелудочной железы и полностью устраняет активацию фосфорилирования IRS-1, Akt и MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа). Одновременная блокада IGF-IR и EGFR/Her-2 с использованием NVP-AEW541 и лапатиниба может преодолеть лекарственную устойчивость при РПЖ [35].

Путь RAS. Семейство генов *RAS* (Retrovirus Associated DNA Sequences) включает 3 гена: *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*. Сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) *RAS/RAF/MEK/ERK* активируется многочисленными сигналами роста через их рецепторы, включая EGFR, и имеет решающее значение для опосредования неконтролируемого роста опухоли. MAPK играет решающую роль в развитии РПЖ. К сожалению, траметиниб, ингибитор MEK (одобрен для лечения меланомы), в сочетании с гемцитабином при распространенном РПЖ не продемонстрировал положительного влияния на показатели ОВ больных. В настоящее время проводится фаза II испытания другого ингибитора MEK, AZD6244, в сочетании с эрлотинибом в качестве лечения 2-й линии при распространенном РПЖ [3, 12, 39].

Путь MAPK является важным сигнальным каскадом для различных рефрактерных к стандартной

химиотерапии видов рака, например с мутантным *KRAS* (*mKRAS*) и *BRAF* (*mBRAF*) [40].

Данные виды мутаций способствуют развитию многих злокачественных новообразований у человека, включая РПЖ, рак толстой кишки, легких и меланому [41].

Рак *mBRAF* имеет общий каскад *RAF/MEK/ERK* с раком *mKRAS*. Однако, несмотря на разработку определенных ингибиторов специфических киназ, терапия не увенчалась значительным успехом. Более того, использование некоторых ингибиторов *RAF* вызывает *ERK*-зависимые эффекты обратной связи, которые, наоборот, вызывают усиление роста опухоли [42, 43].

Путь PI3K/Akt/mTOR. После активации внутриклеточных сигналов с помощью *RAS* или *EGFR* PI3K (ферменты фосфоинозитид-3-киназы) активируют Akt (семейство протеинкиназ В человека), которые впоследствии запускают несколько нижестоящих мишеней, таких как mTOR (мишень рапамицина млекопитающих). Это приводит к регуляции многих важных клеточных процессов, включая рост клеток, метаболизм, метастазирование и устойчивость к химиотерапии [44]. Путь PI3K-Akt активируется у 59 % пациентов с РПЖ [45]. Дерегуляция этого пути через отсутствие или снижение экспрессии PTEN (гомолог фосфатазы и тензина, природного антагониста PI3K) часто обнаруживается при РПЖ [46].

На этапе II в настоящее время проводится тестирование комбинации антисмыслового олигонуклеотида Akt, RX-0201, с гемцитабином при метастатическом РПЖ [47].

Начата фаза I клинических исследований ВКМ120, ингибитора PI3K 1A, в сочетании с mFOLFOX6 у пациентов с метастатическим РПЖ [48].

Эверолимус, ингибитор mTOR, проявляет противоопухолевую активность, включая ингибирование пролиферации клеток, апоптоз и ангиогенез, и проявляет синергетический эффект в сочетании с другими противораковыми агентами [49]. Фаза II клинических исследований проведена для изучения лечебной активности комбинации капецитабина с эверолимусом у пациентов с распространенным РПЖ. Частота ответа составила 6,5 %, а ОВ достигла 8,9 мес. Таким образом, эта комбинированная терапия может повысить эффективность капецитабина [50]. Было подтверждено, что сорафениб, мультикиназный ингибитор, нацеленный на *Raf-1*, *BRaf*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3* и *PDGFRβ*, эффективен при прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциноме [51]. Он действует путем ингибирования *RAF-1* и *BRAF*, а также активности рецепторов факторов роста эндотелия сосудов (*VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3* и *PDGFRβ*). Фаза I/II клинического исследования сорафениба и эверолимуса при распространенном

РПЖ была завершена, но результаты еще не опубликованы [52].

Метформин, гипогликемический препарат, который оказывает непосредственное метаболическое действие за счет активации аденозинмонофосфат-активируемых протеинкиназ, может ингибировать путь mTOR, активируя ген-супрессор опухолей *TSC2* (комплекс туберозного склероза 2). В рандомизированном исследовании фазы II изучалась активность и безопасность эрлотиниба и метформина в сочетании с гемцитабином у пациентов с метастатическим РПЖ [12, 53].

Путь Src. Src (семейство протоонкогенных рецепторных протеин-тирозинкиназ) играет ключевую роль в регуляции путей множественной сигнальной трансдукции посредством своих взаимодействий с рядом белков, включая рецепторные тирозинкиназы и рецепторы, связанные с G-белком (семейство белков, относящихся к ГТФамам и функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах). C-Src – протоонкоген тирозинкиназы Src, часто сверхэкспрессируется и/или aberrантно активируется при ряде злокачественных новообразований, включая 70 % случаев РПЖ [30]. Дазатиниб обладает двойным действием: подавляет активность химерной тирозинкиназы BCR-ABL (гибридный белок, продукт гибридного гена *BCR-ABL1*, формирующегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22) и тирозинкиназ Src-семейства. Дазатиниб был изучен в исследовании фазы II у пациентов с метастатическим РПЖ, однако обнадеживающие результаты не были получены. Было инициировано исследование фазы II FOLFOX-D для изучения эффективности дазатиниба в сочетании с 5-ФУ, лейковорином и оксалиплатином в отношении метастатического РПЖ [12, 54, 55].

ЯК/STAT-пути. Активация пути Janus-киназы, сигнального преобразователя и активатора транскрипции (ЯК/STAT), была обнаружена во многих опухолях человека [56].

ЯК представляют собой семейство цитоплазматических тирозинкиназ, состоящее из 4 членов – ЯК1, ЯК2, ЯК3 и Тук2 (нерецепторная тирозин-протеинкиназа). Активация ЯК происходит при связывании лиганда с рецепторами клеточной поверхности, что приводит к созданию сайтов для взаимодействия с белками, содержащими SH2 (фосфотирозин-связывающие домены гомологии Src 2). STATs (семейство нижестоящих транскрипционных факторов для ЯКs) содержат остаток тирозина, фосфорилированный с помощью ЯК, что приводит к ядерной транслокации [57]. В ядре STATs служат факторами, которые инициируют транскрипцию нижестоящих генов-мишеней. Аномалии пути ЯК/STAT вносят непосредственный вклад в клеточную трансформацию,

повышенную пролиферацию клеток, апоптоз и ангиогенез.

Сообщалось о мутациях JAK и активации STAT при РПЖ [13, 55]. В рандомизированном исследовании фазы II RECAP ингибитор JAK 1/2, руксолитиниб, оценивался в комбинации с капецитабином у пациентов с метастатическим РПЖ. В предварительном анализе подгруппы пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (показатель высокого уровня системного воспаления, связанного с кахексией, опосредованной раком) мОВ была значительно выше у пациентов, получивших руксолитиниб в комбинации с капецитабином, по сравнению с принимавшими капецитабин в монорежиме (83 дня против 55 дней). Полученные результаты позволили начать два исследования фазы III (JANUS 1 и JANUS 2), которые проводятся в настоящее время для оценки руксолитиниба у пациентов с резистентным к гемцитабину РПЖ и высоким уровнем С-реактивного белка [12].

В настоящее время также проводится ранняя фаза клинических испытаний руксолитиниба и гемцитабина с Nab-паклитакселом или без него [23].

Мутации BRCA. При наличии герминальной или соматической мутации *BRCA* (ген-супрессор опухолей), или при наличии 2 и более родственников 1–3-й степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или РПЖ, показана комбинация гемцитабина и препаратов платины: цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина [2, 7].

Больные РПЖ с дефицитом *BRCA* выигрывают от лечения ингибиторами PARP – фермента, катализирующего поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков [3]. В 2012 г. было инициировано рандомизированное исследование фазы II по изучению эффективности комбинации цисплатина и гемцитабина с велипарибом (селективный ингибитор PARP) или без него у пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЖ [58].

Применение другого ингибитора PARP, олапариба, было одобрено в США и в ряде других стран в 2019 г. в качестве 1-й линии поддерживающей терапии у пациентов с метастатическим РПЖ с герминальными мутациями в генах *BRCA 1/2* на основании результатов исследования фазы III POLO. В исследовании было показано, что терапия олапарибом почти в 2 раза увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования у пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA 1/2* – до 7,4 мес по сравнению с 3,8 мес на фоне плацебо [59, 60].

Олапариб также исследуется у пациентов с распространенным РПЖ в комбинации с гемцитабином. В рандомизированном многоцентровом исследовании фазы I/II в настоящее время изучаются эффекты

иринотекана, цисплатина и митомицина С в сочетании с олапарибом в когорте больных с распространенным РПЖ [3].

NTRK. Менее 5 % случаев РПЖ демонстрируют слияние генов *NTRK* (нейротрофная рецепторная тирозинкиназа), что приводит к конститутивной активации нескольких нижестоящих сигнальных путей, включая RAS-MAPK (пролиферация), PI3K-AKT (выживание/антиапоптоз) или PLCγ-PKC (дифференциация). Ингибиторы *NTRK* получили одобрение для лечения любых опухолей с признаками слияния *NTRK*, независимо от локализации первичной опухоли. Так, NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) рекомендует ларотректиниб и энтректиниб для лечения метастатической формы РПЖ, несущей слияние генов *NTRK* [61].

Активно изучаются вещества, направленные на разрушение плотной десмопластической опухолевой стромы (ориентация на муцины, мезотелин, гиалуроновую кислоту и переносчики тяжелых металлов (транспортер цинка ZIP4)) [1, 3, 8].

Для усиления противоопухолевого эффекта с учетом иммунного распознавания РПЖ активно внедряются в практику методы иммунотерапии (адоптивная Т-клеточная терапия, вакцины, интерфероны, ингибиторы PD-L1) [3, 62]. Так, NCCN во 2-й линии терапии рекомендует применение пембролизумаба при наличии MSI-H (микросателлитная нестабильность)/dMMR (наличие дефицита репарации ошибочного спаривания) [62]. Последнее обнаруживается с частотой около 1 % при РПЖ. В исследовании фазы II KEYNOTE-158 медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ в когорте из 22 ранее леченных пациентов с РПЖ составили всего 2,1 и 4,0 мес соответственно. Однако было получено 4 объективных ответа (18 %), 1 из которых был полным [61].

В апреле 2020 г. в США были опубликованы результаты ретроспективного анализа «Знай свою опухоль» (The Know Your Tumor, KYT). Из 1856 пациентов с РПЖ, которые были включены в программу KYT в период с 2014 по 2019 г., 1082 (58 %) пациента получили персонализированные отчеты, в которых сообщались результаты молекулярных тестов и подробные варианты лечения. Из 1028 пациентов с РПЖ (аденокарцинома, аденосквамозная карцинома и ацинарно-клеточная карцинома) у 282 (26 %) опухолевые профили имели значимые молекулярные изменения. Из-за агрессивного характера течения болезни либо логистических и экономических проблем менее 5 % пациентов смогли получить персонализированную терапию (ингибиторы иммунных контрольных точек, *TRK*, *RAF-MEK* и *PARP*). Однако результаты показывают, что пациенты, у которых есть действенные молекулярные изменения, могут получить значительную пользу от приема индивидуально

подобранной терапии. Показано, что средняя ОВ пациентов с распространенным РПЖ и значимыми изменениями, получавших индивидуально подобранную терапию, на 1 год больше, чем у пациентов со значимыми изменениями, получавших стандартную терапию, или пациентов без значимых изменений. Никакой другой терапевтический метод в мире на данный момент не дал этой популяции пациентов преимущества такого масштаба. Таким образом, эти результаты создают основу для проспективных клинических испытаний, основанных на молекулярном профилировании [62, 63].

Пока иммунотерапевтические стратегии на практике не дали впечатляющих результатов при РПЖ, предпринимаются попытки использования клеточной терапии. Разработана генетическая конструкция CRS-207 (AduroBiosciences, Беркли, Калифорния, США), принадлежащая к семейству продуктов на так называемой платформе LADD Aduro, в которой используются бактерии *Listeria* для активации иммунного ответа против специфических опухолевых антигенов [3]. Создана GVAX – еще одна аллогенная цельноклеточная вакцина, в которой модифицированные клетки РПЖ экспрессируют GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), действующий как фактор созревания для антигенпрезентирующих клеток/дендритных клеток [64].

В фазе IIb исследования ECLIPSE пациенты с ранее пролеченной метастатической аденокарциномой поджелудочной железы были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для получения: циклофосфамид/GVAX + CRS-207 (группа А), CRS-207 (группа В) или химиотерапии 1 агентом по выбору врача – гемцитабин/капецитабин/5-ФУ с лейковорином или без него/иринотекан/эрлотиниб (группа С). Первичная группа включала пациентов, у которых была неэффективной терапия двумя и более линиями, включая препарат гемцитабин. Основной задачей было сравнение ОВ между группами А и С в основной когорте. В когорте 2-й линии были включены пациенты, которые ранее получали 1 линию терапии. Дополнительные цели включали сравнение ОВ между всеми группами лечения, оценку безопасности и реакцию опухоли. В заключительном анализе исследования медиана ОВ (95 % доверительный интервал) в первичной когорте ($n = 213$) составила 3,7 (2,9–5,3), 5,4 (4,2–6,4) и 4,6 (4,2–5,7) мес в группах А, В и С

соответственно, без существенной разницы между группами А и С ($p =$ незначительно, 95 % доверительный интервал 0,84–1,64). Наиболее частыми побочными эффектами во всех группах лечения были озноб, гипертермия, усталость и тошнота. Случаев смерти не было. В выводах, опубликованных в 2018 г., показано, что комбинация циклофосфамид/GVAX + CRS-207 не улучшала ОВ по сравнению с химиотерапией [65, 66].

Это послужило причиной для проведения новых исследований, цель которых – сравнение комбинаций вакцин с химиотерапией, а также оценка эффективности вакцин в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в качестве лекарственной терапии РПЖ во 2-й и 3-й линии.

В настоящий момент проводится набор на 2 новых исследования фазы II, которые позволят оценить безопасность и эффективность CRS-207 в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами у пациентов с РПЖ (соответственно циклофосфамид, ниволумаб, ипилиумаб, GVAX PancreasVaccine, CRS-207 и циклофосфамид, эпикадостат, пембролизумаб, CRS-207, GVAX PancreasVaccine) [67, 68].

Заключение

Таким образом, несмотря на многочисленные клинические исследования с использованием известных цитостатических и таргетных агентов, прогресс в лечении РПЖ остается относительно скромным по сравнению с прогрессом, достигнутым в лечении других типов опухолей.

Представленные данные диктуют острую необходимость поиска и разработки новых методов лечения данного заболевания [1].

Расшифровка гетерогенности генома опухоли при РПЖ должна стать основой для персонализированного подхода к лечению. Несомненно, в будущем интеграция традиционных химиотерапевтических методов лечения и иммунологического подхода будет ключом к эффективному лечению этой смертельной болезни.

Современные онкологи должны сосредоточиться на дальнейшем понимании генетических и молекулярных факторов РПЖ, способствующих онкогенезу, и на разработке более целенаправленной и менее токсичной системной терапии с привлечением в том числе и иммунотерапевтических подходов [3, 10].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Zhu L., Staley C., Kooby D. et al. Current Status of Biomarker and Targeted Nanoparticle Development: The Precision Oncology Approach for Pancreatic Cancer Therapy. *Cancer Lett* 2017;388:139–48. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.030.
2. Ducreux M., Cuhna A., Caramella C. et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 5):v56–v68.
3. Chiorean E.G., Coveler A.L. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3529–45. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S60328>.
4. Rossi M., Rehman A., Gondi C. Therapeutic options for the management of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(32):11142–59. DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11142.
5. Bonucci M., Pastore C., Ferrera V. et al. Integrated Cancer Treatment in the Course of Metastatic Pancreatic Cancer: Complete Resolution in 2 Cases. *Integr Cancer Ther* 2018;17(3):994–9. DOI: 10.1177/1534735418755479.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. С. 18–31. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: FGBU “MNIIOI im. P.A. Gertsena” Ministry of Health of Russia, 2018. Pp. 18–31 (In Russ.)].
7. Давыдов М.И., Петровский А.В. Онкология. Клинические рекомендации, 2018. С. 240–59. [Davydov M.I., Petrovsky A.V. Oncology. Clinical recommendations, 2018. Pp. 240–59. (In Russ.)].
8. Frank T., Sun X., Zhang Y. et al. Genomic Profiling Guides the Choice of Molecular Targeted Therapy of Pancreatic Cancer. *Cancer Lett* 2015;363(1):1–6. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.009.
9. Zhu H., Li T., Du Y. et al. Pancreatic cancer: challenges and opportunities. *BMC Med* 2018;16:214. DOI: 10.1186/s12916-018-1215-3.
10. Mohammed S., Van Buren G. 2nd, Fisher W.E. et al. Pancreatic cancer: Advances in treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9354–60. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9354.
11. Neureiter D., Jäger T., Ocker M., Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: Pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7830–48. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830.
12. Matsuoka T., Yashiro M. Molecular targets for the treatment of pancreatic cancer: Clinical and experimental studies. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):776–89. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.776.
13. Müller S., Raulefs S., Bruns P. et al. Next-generation sequencing reveals novel differentially regulated mRNAs, lncRNAs, miRNAs, sdRNAs and a piRNA in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2015;14:94. DOI: 10.1186/s12943-015-0358-5.
14. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2018. С. 14–23. [Pancreatic cancer. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. Pp. 14–23. (In Russ.)].
15. Lee H., Park S. Systemic Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Gut Liver* 2016;10(3):340–7. DOI: 10.5009/gnl15465.
16. Conroy T., Paillot B., François E. et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – a GroupeTumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23:1228–36. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.050.
17. Попова А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Комбинированные режимы химиотерапии при раке поджелудочной железы. *Медицинский совет* 2017;6:62–70. [Порова А. С., Покатаев И. А., Тулюляндин С. А. Combined chemotherapy regimens for pancreatic cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017;6:62-70. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-62-70.
18. Sohail D.P., Mangu P.B., Khorana A.A. et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2784–96. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1412.
19. Kim S., Signorovitch J., Yang H. et al. Comparative Effectiveness of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs FOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Nationwide Chart Review in the United States. *Adv Ther* 2018;35:1564–77. DOI: 10.1007/s12325-018-0784-z.
20. Результаты исследования по применению Нимотузумаба у взрослых с раком поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00561990>.
21. Результаты исследования по применению Селуметиниба и эрлотиниба в лечении пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222689>.
22. Результаты исследования по применению М402 в комбинации с Наб-паклитакселом и гемцитабином при раке поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621243>.
23. Результаты исследования по применению Гемцитабина и Цисплатина с Велипарибом или без него или только Велипариба при лечении пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585805>.
24. Andrew H.Ko. Nanomedicine developments in the treatment of metastatic pancreatic cancer: focus on nanoliposomal irinotecan. *Int J Nanomedicine* 2016;11:1225–35. DOI: 10.2147/IJN.S88084.
25. Safran H., Iannitti D., Ramanathan R. et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Cancer Invest* 2004;22:706–12. DOI: 10.1081/cnv-200032974.
26. Pang H., Starr M. Prognostic and predictive blood-based biomarkers in patients with advanced pancreatic cancer: results from CALGB80303 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6957–66. DOI: 10.1158/1078-0432.
27. Kindler H., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617–22. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1386.
28. Результаты исследования по применению комбинации антиангиогенных препаратов TI-118 для больных раком поджелудочной железы, которые начинают лечение гемцитабином. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01509911>.
29. Chen H., Tsai C., Hung W. Foretinib inhibits angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor growth of pancreatic cancer in vivo by decreasing VEGFR-2/3 and TIE-2 signaling. *Oncotarget*

- 2015;6:14940–52. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3613>.
30. Philip P, Benedetti J., Corless C. et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605–10. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7550.
 31. Mendelsohn J. Personalizing oncology: perspectives and prospects. *J Clin Oncol* 2013;31(15):1904–11. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3605.
 32. Результаты исследования по применению Нимотузумаба в сочетании с гемцитабином при местнораспространенном и метастатическом раке поджелудочной железы дикого типа K-RAS. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395016>.
 33. Pollak M., Schemhammer E., Hankinson S. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(7):505–18. DOI: 10.1038/nrc1387.
 34. Результаты исследования по применению гемцитабина и AMG 479 при метастатической аденокарциноме поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01231347>.
 35. Urtasun N., Vidal-Pla A., Pérez-Torras S., Mazo A. Human pancreatic cancer stem cells are sensitive to dual inhibition of IGF-IR and ErbB receptors. *BMC Cancer* 2015;15:223. DOI: 10.1186/s12885-015-1249-2.
 36. Ioannou N., Dalgleish A., Seddon A. et al. Anti-tumour activity of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in human pancreatic tumour cells. *Br J Cancer* 2011;105(10):1554–62. DOI: 10.1038/bjc.2011.396.
 37. Haluska P., Carboni J.M., TenEyck C. et al. HER receptor signaling confers resistance to the insulin-like growth factor-I receptor inhibitor, BMS-536924. *Mol Cancer Ther* 2008;7(9):2589–98. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0493.
 38. Lu Y., Zi X., Zhao Y., Pollak M. Overexpression of ErbB2 receptor inhibits IGF-I-induced Shc-MAPK signaling pathway in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313(3):709–15. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.12.007.
 39. Cox A. D., Feskis S.W., Kimmelman A.C. et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:828–51. DOI: 10.1038/nrd4389.
 40. Dang C.V., Reddy E.P., Shokat K. M., Soucek L. Drugging the “undruggable” cancer targets. *Nat Rev Cancer* 2017;17:502–8. DOI: 10.1038/nrc.2017.36.
 41. McCormick F. c-Raf in KRas mutant cancers: A moving target. *Canc Cell* 2018;33:158–9. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.017.
 42. Yoshiro Niitsu, Yasushi Sato, Kunihiro Takanashi et al. A CRAF/glutathione-S-transferase PI complex sustains autocrine growth of cancers with KRAS and BRAF mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(32):19435–45. DOI: 10.1073/pnas.2000361117.
 43. Willems L., Tamburini J., Chapuis N. et al. PI3K and mTOR signaling pathways in cancer: new data on targeted therapies. *Curr Oncol Rep* 2012;14:129–38. DOI: 10.1007/s11912-012-0227-y.
 44. Schlieman M.G., Fahy B.N., Ramsamooj R. et al. Incidence, mechanism and prognostic value of activated AKT in pancreas cancer. *Br J Cancer* 2003;89:2110–5. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601396.
 45. Asano T., Yao Y., Zhu J. et al. The PI 3-kinase/Akt signaling pathway is activated due to aberrant Pten expression and targets transcription factors NF-kappaB and c-Myc in pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2004;23:8571–80. DOI: 10.1038/sj.onc.1207902.
 46. Результаты исследования по оценке безопасности и эффективности RX-0201 плюс гемцитабин при метастатическом раке поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01028495>
 47. Результаты исследования по применению ВКМ120 + mFOLFOX6 при терапии рака поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571024>
 48. Matsuzaki T., Yashiro M., Kaizaki R. et al. Synergistic antiproliferative effect of mTOR inhibitors in combination with 5-fluorouracil in scirrhous gastric cancer. *Cancer Sci* 2009;100:2402–10. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01315.x.
 49. Kordes S., Klumpen H.J., Weterman M.J. et al. Phase II study of capecitabine and the oral mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:1135–41. DOI: 10.1007/s00280-015-2730-y
 50. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
 51. Результаты исследования по применению Сорафениба и Эверолимуса при лечении пациентов с прогрессирующими солидными опухолями и метастатическим раком поджелудочной железы, которые не реагируют на гемцитабин. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00981162>.
 52. Результаты исследования по применению Метформина в сочетании с химиотерапией рака поджелудочной железы (GEM). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01210911>.
 53. Результаты II фазы исследования 5-ФУ, оксалиплатина плюс дазатиниба при метастатической аденокарциноме поджелудочной железы (ФОЛФОКС-Д). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01652976>.
 54. Thomas S., Brugge J. Cellular functions regulated by Src family kinases. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997;13:513–609. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.13.1.513>.
 55. Jatiani S.S., Baker S.J., Silverman L.R., Reddy EP. Jak/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: approaches for targeted therapies. *Genes Cancer* 2010;1:979–93. DOI: 10.1177/1947601910397187.
 56. Seidel H.M., Lamb P., Rosen J. Pharmaceutical intervention in the JAK/STAT signaling pathway. *Oncogene* 2000;19:2645–56. DOI: 10.1038/sj.onc.1203550.
 57. Результаты исследования по применению Руксолитиниба, получаемого с химиотерапией у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822756>.
 58. Результаты исследования по применению Олапариба при мутировавшем раке поджелудочной железы gBRCA, заболевание которого не прогрессировало на первой линии платиновой химиотерапии (POLO). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02184195>.
 59. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Guidelines Version 1, 2020. Pp. 34–46.
 60. Franck C., Müller C., Rosania R. et al. Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Moving Forward. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1955. DOI: 10.3390/cancers12071955.
 61. Maloney E., Khokhlova T., Pillarisetty V. et al. Focused ultrasound for immunoadjuvant treatment of pancreatic cancer: an emerging clinical paradigm in the era of personalized oncotherapy. *Int Rev Immunol* 2017;36(6): 338–51. DOI: 10.1080/08830185.2017.1363199.
 62. Lutz E., Yeo C.J., Lillemo K.D. et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 2011;253(2):328–35. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c.
 63. Pishvaian M., Blais E., Jonathan R. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched

- therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *The Lancet Oncology* 2020;21(4):508–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7.
64. Результаты исследования по оценке безопасности и эффективности комбинированной вакцины против поджелудочной железы Listeria/GVAX при раке поджелудочной железы (ECLIPSE). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004262>.
65. Le D., Picozzi V., Ko A. et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *Clin Cancer Res* 2019;25(18):5493–502. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2992.
66. Результаты исследования по применению CRS-207, ниволумаба и ипилимумаба с вакциной против рака поджелудочной железы GVAX или без нее (с Су) у пациентов с раком поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03190265>.
67. Результаты исследования по применению эпикадостата, пембролизумаба и CRS-207, с или без Су/GVAX у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы. Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006302>.
68. Lili L., Matyunina L., Walker L. et al. Evidence for the importance of personalized molecular profiling in pancreatic cancer. *Pancreas* 2014;43:198–211. DOI: 10.1097/MPA.000000000000020.

Вклад авторов

Е.А. Быкова: разработка дизайна исследования, анализ литературы, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

E.A. Bykova: developing the research design, analysis of the obtained data, writing the manuscript, reviewing publications on the topic; N.A. Falaleeva, L.Yu. Grivtsova: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Быкова / E.A. Bykova: <https://orcid.org/0000-0001-8218-6774>
 Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>
 Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.11.2019. Принята к публикации: 22.10.2020

Article submitted: 14.11.2019. Accepted for publication: 22.10.2020