

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СТАНДАРТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

В.А. Чубенко

## OPPORTUNITIES FOR UP-TO-DATE PANCREATIC CANCER TREATMENT

**В.А. Чубенко**

*Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургского медико-социального института.  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.*

**V.A. Chubenko**

*Phd, head of chemotherapy department St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, associate professor of the Department of Oncology at the Saint Petersburg Medical and Social Institute.  
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.*

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований с низкой пятилетней выживаемостью, составляющей всего 13%. Основные сложности в лечении связаны с бессимптомным течением на ранних стадиях, наличием отдаленных метастазов и биологическими особенностями опухоли, например, высокой степенью лекарственной резистентности. В данной статье рассматриваются современные стандарты и перспективы терапии метастатического рака поджелудочной железы (мРПЖ), включая использование гемцитабина и интенсифицированных схем химиотерапии (например, FOLFIRINOX и NALIRIFOX), а также новые цитостатические препараты, такие как наб-паклитаксел и липосомальный иринотекан. Кроме того, обсуждаются молекулярно-генетические мишени, таргетная терапия, а также возможности иммунотерапии, учитывающей микросателлитную нестабильность. Несмотря на прогресс в разработке новых подходов, общая выживаемость пациентов остается невысокой, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки более эффективных терапевтических стратегий для улучшения исходов лечения мРПЖ.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, химиотерапия, таргетная терапия.

Pancreatic cancer (PC) remains one of the most aggressive malignant neoplasms, with a low five-year survival rate of only 13%. The main challenges in treatment are associated with asymptomatic progression in the early stages, the presence of distant metastases, and the biological characteristics of the tumor, such as a drug resistance. This article discusses current standards and prospects for the therapy of metastatic pancreatic cancer (mPC), including the use of gemcitabine, dose-dense chemotherapy (such as FOLFIRINOX and NALIRIFOX), as well as new cytostatic agents like nab-paclitaxel and liposomal irinotecan. Additionally, molecular-genetic targets, targeted therapy, and opportunities for immunotherapy considering microsatellite instability are discussed. Despite progress in developing new approaches, the overall survival of patients remains low, highlighting the need for further research and the development of more effective therapeutic strategies to improve treatment outcomes for mPC.

**Key words:** pancreatic cancer, chemotherapy, target therapy.

## Введение

**В**ыбор стратегии лекарственного лечения рака поджелудочной железы остается для онколога сложной задачей. Во-первых, это связано с низкой продолжительностью жизни больных. По данным отчета Американского общества по борьбе с раком, несмотря на современные стандарты терапии, пятилетняя выживаемость находится на уровне 13% и практически не зависит от стадии процесса. Рак поджелудочной железы, занимая десятое место по распространенности в мире среди всех злокачественных новообразований, располагается на третьем месте среди причин смерти, уступая лишь раку легкого и толстой кишки. Отмечается тенденция к тому, что он может стать второй ведущей причиной смерти к 2030 году [1]. Во-вторых, большинство больных к моменту определения стратегии терапии уже имеют отдаленные метастазы в связи бессимптомным течением на ранних стадиях болезни, сложностью диагностики и отсутствием патогномичных признаков заболевания [2]. В-третьих, осложнения метастатического процесса (желтуха, билиарный сепсис, выраженный болевой синдром и кахексия) могут являться противопоказаниями к проведению системной терапии [2]. И наконец, биологические особенности рака поджелудочной железы в виде преобладания стромального компонента и иммуносупрессивного микроокружения, а также молекулярные нарушения (*KRAS*-мутация и генетическая гетерогенность) приводят к возникновению лекарственной резистентности [2].

В этой связи мы попытаемся продемонстрировать эволюцию лекарственной терапии больных метастатическим раком поджелудочной железы, проанализировать современные стандарты лечения и текущие клинические исследования в данной области, а также перспективные стратегии, целью которых является увеличение продолжительности жизни.

До конца 1990-х гг. стандартом лечения мРПЖ фактически оставалась симптоматическая терапия. В то время наибольшей популярностью пользовался 5-фторурацил, изучение дозы и режимов введения которого проводилось во многих клинических исследованиях. Объективный ответ опухоли на фоне его применения составлял в среднем 20% без влияния на время до прогрессирования (ВДП) болезни и общую выживаемость (ОВ) больных [3]. В 1997 г. были опубликованы результаты клинического исследования, в котором сравнивалась эффективность гемцитабина и 5-фторурацила в качестве первой линии терапии мРПЖ. Оказалось, что гемцитабин имел незначительное преимущество с точки зрения влияния на медиану ОВ: 5,65 и 4,41 мес. соответственно ( $p=0,0025$ ). При этом одногодичная продолжительность жизни составляла соответственно 23,8% и 2%. Кроме того, на фоне его применения отмечалась положительная динамика функционального состояния больных и

снижение болевого синдрома [4]. Полученные данные послужили основанием для того, чтобы считать гемцитабин «золотым» стандартом лечения мРПЖ в течение многих лет.

В дальнейшем изучение лекарственного лечения мРПЖ происходило по нескольким направлениям: 1) оценка эффективности комбинированных схем с включением гемцитабина; 2) интенсификация режимов химиотерапии за счет числа применяемых препаратов (триплет); 3) производство новых цитостатических препаратов; 4) поиск мишеней и назначение таргетной терапии; 5) иммунотерапия [5].

## Эффективность гемцитабин-содержащих схем химиотерапии у больных мРПЖ

В 2007 г. R. Herrmann et al. продемонстрировали результаты сравнения комбинации гемцитабина и капецитабина с монотерапией гемцитабином. Медиана ОВ между двумя группами не различалась и составила 8,4 и 7,2 мес. соответственно ( $p=0,234$ ). Однако последующий подгрупповой анализ выявил достоверную разницу в показателях ОВ у больных в удовлетворительном общем состоянии (статус Карнофского 90–100): 10,1 и 7,4 мес. соответственно ( $p=0,014$ ). При этом частота клинически значимых побочных эффектов 3 и 4 степени между двумя группами не различалась [6]. Эти данные впоследствии были подтверждены метаанализом трех рандомизированных исследований III фазы, который включал в себя 533 больных. Оказалось, что комбинация гемцитабина и капецитабина незначительно увеличивала объективный ответ (19,1% и 12,4%,  $p=0,034$ ), ВДП (риск 0,78; ДИ 0,66–0,93,  $p=0,004$ ) и продолжительность жизни больных (риск 0,86; ДИ 0,72–1,02,  $p=0,08$ ) по сравнению с монотерапией гемцитабином [7]. Очевидно, что глобальных изменений в показателях ОВ достигнуто не было. При этом удовлетворительное общее состояние больных (ECOG 0, KS 90–100) являлось главным прогностическим фактором. Таким образом, подобная схема лекарственного лечения широкого распространения в клинической практике не получила, и сегодня в связи с низкой токсичностью она чаще всего применяется у ослабленных больных во второй и последующих линиях терапии.

Существуют предклинические доказательства синергизма алкилирующих агентов и антиметаболитов с точки зрения повреждения ДНК и положительные результаты применения платиносодержащих схем химиотерапии у больных опухолями желудочно-кишечного тракта. С учетом этого были предприняты попытки оценить эффективность комбинации цисплатина или оксалиплатина с гемцитабином при мРПЖ. Оказалось, что схема GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) приводит к увеличению объективного ответа лишь на 10% (26,8% и 17,3%,  $p=0,04$ ), а ВДП, хотя и достоверно значимо, на 2,1 мес. (5,8 и 3,7 мес,  $p=0,04$ ), – и практически не влияет на показатели ОВ

(9,0 и 7,1 мес.,  $p=0,13$ ) [8]. Это последнее обстоятельство исследователи объясняли широким применением препаратов платины во второй и последующих линиях терапии у больных в подгруппе монотерапии гемцитабином: тем самым возможное преимущество комбинации нивелировалось. Схожие результаты были продемонстрированы при назначении цисплатина и гемцитабина (медиана ОВ 7,5 и 6,0 мес.,  $p=0,15$ ) [9]. Таким образом, платиносодержащие комбинации с гемцитабином редко используются в реальной клинической практике в связи с их потенциально высокой токсичностью, а также потому, что убедительное влияние на продолжительность жизни больных мРПЖ не прослеживается.

### Интенсификация режимов химиотерапии

Изучение комбинации оксалиплатина, иринотекана и 5-фторурацила было проведено с учетом основных принципов химиотерапии (сочетания препаратов с разным механизмом действия, дозы-эффекта), а также эффективности отдельных цитостатиков при мРПЖ (хотя и невысокой). В рандомизированном исследовании III фазы PRODIGE четырехкомпонентная схема FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup>, вводимый внутривенно болюсно, с последующей непрерывной внутривенной инфузией 2400 мг/м<sup>2</sup> в течение 46 часов, 2 раза в неделю) сравнивалась с контрольной группой монотерапии гемцитабином с точки зрения влияния на продолжительность жизни больных мРПЖ. Лечение проводилось в течение полугода в обеих группах при условии наличия признаков стабилизации или объективного ответа. В исследование было включено 342 больных ECOG 0-1, ранее не получавших лечение по поводу мРПЖ. В итоге у каждого третьего пациента в группе FOLFIRINOX было отмечено уменьшение размеров метастатических очагов по сравнению с монотерапией гемцитабином (31,6% и 9,4%,  $p=0,001$ ). Медиана ВДП увеличилась практически в 2 раза (6,4 и 3,3 мес.,  $p=0,001$ ), а ОВ приблизилась к одному году (11,1 и 6,8 мес.,  $p=0,001$ ). Необходимо отметить, что интенсификация лечения привела к существенному росту клинически значимых осложнений на фоне лечения. Число жизнеугрожающих фебрильных нейтропений наблюдалось в 5,4% случаев, а снижение качества жизни – у 2/3 больных (66%,  $p=0,001$ ) [10]. Эти данные явились триггером к модификации схемы (mFOLFIRINOX – исключение болюсного введения 5-фторурацила и уменьшение дозы иринотекана) с целью снижения риска возникновения побочных эффектов. Метаанализ эффективности и токсичности mFOLFIRINOX, включавший 11 исследований (563 больных), продемонстрировал эквивалентное влияние на продолжительность жизни больных мРПЖ при снижении клинически значимой токсич-

ности [11]. Таким образом, интенсификация схемы лечения мРПЖ повлияла на продолжительность жизни больных и заменила гемцитабин в качестве современного стандарта терапии. К сожалению, необходимо учитывать, что результаты клинического исследования являются достаточно искусственными, поскольку в реальной практике число больных мРПЖ в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0) не столь велико, а основное влияние на показатели ОВ было отмечено именно в этой подгруппе. Другими неразрешенными вопросами с точки зрения влияния на продолжительность жизни остаются: 1) оптимальное число циклов проводимой терапии (12 или меньше), 2) имеет ли смысл после достижения эффекта продолжать поддерживающий режим и если да, то какими препаратами, 3) целесообразна ли последующая терапия без прогрессирования на фоне mFOLFIRINOX (например, гемцитабин или иные схемы). В качестве примера попыток решения этих вопросов можно привести рандомизированное исследование II фазы (PANOPTIMOX-PRODIGE 35), которое оценивало сразу 2 стратегии: «стоп и продолжай» с оксалиплатином и поддерживающую терапию 5-фторурацилом. В этом исследовании больные были распределены на 3 группы: группа А – 6 мес. FOLFIRINOX (12 циклов), группа В – 4 мес. FOLFIRINOX (8 циклов) с последующей поддерживающей терапией лейковорином и 5-фторурацилом, группа С – чередование гемцитабина и FOLFIRI (комбинация 5-фторурацила, лейковорина и иринотекана) каждые 2 мес. в качестве поддерживающей терапии. Это было негативное исследование, то есть оно не достигло первичной конечной точки (отличий в шестимесячном ВДП не наблюдалось – 47,1%, 42,9%, 34,1%). Медиана выживаемости без ухудшения показателей качества жизни была наивысшей в группе В (с поддерживающей стратегией; 11,4 мес.) по сравнению с группами А и С (7,2 и 7,5 мес. соответственно) [12, 13]. Таким образом, поддерживающий режим лечения с невысокой токсичностью может быть одной из стратегий терапии в реальной клинической практике.

### Новые цитостатические препараты

Предклинические исследования на мышинных моделях продемонстрировали, что наб-паклитаксел (паклитаксел, связанный с альбумином) может увеличить внутриопухолевую концентрацию гемцитабина, что послужило рациональным обоснованием изучения нового препарата в клинике [14]. В рандомизированном исследовании III фазы (MPACT) сравнили эффективность комбинации наб-паклитаксела и гемцитабина (наб-паклитаксел 125 мг/м<sup>2</sup> и гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>) с монотерапией гемцитабином. В исследовании принял участие 861 больной со статусом Карнофского более 70, что в клинической практике является более реалистичным. При этом 10% из них были старшей возрастной группы (более 75 лет). Лечение про-

дилось до прогрессирования, а в качестве основной цели исследования была выбрана ОВ. В результате медиана ОВ составила 8,5 и 6,7 мес. соответственно ( $p < 0,001$ ). Объективный ответ на фоне назначения нового цитостатика наблюдался у каждого четвертого больного (23% и 7%,  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что комбинация препаратов обладала невысоким спектром клинически значимой токсичности. Например, нейтропения третьей степени наблюдалась у 38% больных по сравнению с 27% в группе монотерапии, а периферическая нейропатия – 17% и 1% соответственно [15]. Таким образом, полученные данные и широкие критерии включения в исследование послужили основанием включить схему с новым цитостатиком в современные стандарты лечения мРПЖ.

Еще один новый цитостатик, который продемонстрировал эффект в отношении мРПЖ, – липосомальный иринотекан. Подобная форма препарата позволяет избежать нежелательного метаболизма активного вещества SN-38 в циркуляции, тем самым обеспечивая более длительное и высокое его содержание в ткани опухоли. По данным предклинических исследований, его концентрация в 5,2 раза выше по сравнению со стандартным иринотеканом [16]. В 2023 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором производилось сравнение схемы NALIRIFOX (липосомальный иринотекан 50 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатин 60 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в виде непрерывной внутривенной инфузии 46 часов) с комбинацией наб-паклитаксел и гемцитабин. В исследование было включено 770 больных. Основной целью была оценка продолжительности жизни. Лечение продолжалось до прогрессирования или непереносимой токсичности. В итоге на фоне применения новой формы цитостатика было отмечено увеличение мОВ больных мРПЖ с 9,2 до 11,1 месяцев,  $p = 0,036$ . При этом наибольшее преимущество наблюдалось опять же у больных в удовлетворительном состоянии, с наличием метастатического поражения печени и возрасте старше 65 лет. Необходимо отметить, что в исследовании наблюдался достаточно высокий объективный ответ опухоли на лечение: соответственно 41,8% и 36,2%. Интересно, что несмотря на тройную комбинацию, частота побочных эффектов в обеих группах была сопоставима – 87% и 86% соответствен-

но [17]. Полученные данные способствовали тому, что схема NALIRIFOX была включена в рекомендации NCCN в качестве опции первой линии мРПЖ. Сравнительная характеристика эффективности различных схем первой линии лекарственной терапии мРПЖ представлена в таблице 1.

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале онколога представлено несколько опций терапии первой линии мРПЖ. Выбор между ними может быть затруднителен в связи с различным дизайном и критериями включения в исследования. Основными факторами выбора, на наш взгляд, являются функциональное общее состояние больного и степень выраженности его сопутствующей патологии. Безусловно, данные реальной клинической практики в будущем помогут оптимизировать стратегию терапии. К сожалению, несмотря на создание новых препаратов и интенсификацию схемы лечения, показатели продолжительности жизни больных остаются невысокими (фактически медиана ОВ до года). Это стимулирует изучение новых стратегий терапии – в частности, поиск молекулярных мишеней для целенаправленного лечения, воздействие на микроокружение опухоли и метаболизм клеток, а также иммунотерапию.

### Молекулярно-генетические мишени и таргетная терапия

Поиск мишеней для целенаправленного воздействия при мРПЖ происходил параллельно с внедрением цитостатиков в клиническую практику. Было обнаружено, что клетки рака поджелудочной железы экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [18]. В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного сравнению комбинации эрлотиниба и гемцитабина с монотерапией гемцитабином. В исследование было включено 569 больных. В результате комбинация, несмотря на статистическую значимость, продемонстрировала увеличение медианы ОВ лишь на 0,33 мес. (6,24 и 5,91 мес.  $p = 0,038$ ). Различий в показателях объективного ответа опухоли на лечение выявлено не было (8,6% и 8%) [19]. При этом мутационный статус EGFR или степень его экспрессии не являлись предиктивным маркером. Подобные результаты были получены при назначении анти-EGFR моноклональных антител [2]. Это послу-

Таблица 1.

#### Эффективность первой линии терапии мРПЖ

Схема	Объективный ответ, %	Медиана ВДП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Гемцитабин	7	2,33	5,65
mFOLFIRINOX	31,6	6,4	11,1
Наб-паклитаксел+гемцитабин	23	5,5	8,5
NALIRIFOX	41,8	7,4	11,1

жило триггером изучения EGFR-сигнального пути в клетках рака поджелудочной железы и было установлено, что одним из основных патогенетических условий развития опухоли явилась мутация в гене *RAS*. Он кодирует белки, которые передают сигнал от рецептора (то есть, фактически с мембраны клетки) к ядру. Ключевым онкогенным драйвером при раке поджелудочной железы является изоформа *KRAS*, которая регистрируется у 93% больных. В итоге мутации в 12 или 13 кодонах этого гена приводят к постоянной работе фермента и передачи сигнала независимо от внешних факторов [20]. Поэтому нельзя исключать, что лекарственное воздействие на данный фермент является перспективным в клинической практике. В исследование II фазы CodeBreakK100 было включено 38 предлеченных больных мРПЖ с мутацией *KRAS-G12c* (встречается лишь у 1-2% больных), которым был назначен препарат Соторосиб. При этом у 8 больных был отмечен частичный регресс опухоли, а у 24 – стабилизация процесса. Медиана продолжительности ответа составила 5,7 мес. [21]. Основываясь на этих результатах, NCCN внесла в свои рекомендации применение данной таргетной терапии при наличии *KRASG12c*-мутации.

Особое внимание на сегодняшний день уделяется разработке препаратов, направленных на наиболее частую при РПЖ мутацию – *KRASG12d*. Результаты исследования I фазы демонстрируют контроль над болезнью у 40% больных. Необходимо отметить, что эта популяция сильно предлечена и резистентна к стандартной терапии [22]. Безусловно, полученные результаты требуют анализа и проведение дополнительных исследований в этой области. Интересно отметить, что на фоне таргетной терапии *KRAS*-ингибиторами в опухоли создается провоспалительная среда, которая является предпосылкой к изучению в будущем комбинаций с ингибиторами контрольных точек [23].

В 2024 г. был представлен анализ эффективности конъюгированного препарата трастузумаб дерукстекал при мРПЖ с гиперэкспрессией *HER2* в рамках исследования PanTumor02. Из 25 больных, включенных в исследование объективный ответ составил 4%, а медиана ВДП – 3,2 мес. [24].

Одной из особенностей рака поджелудочной железы является нарушение в генах системы репарации ДНК. По данным литературы, частота мутаций *BRCA* составляет от 4% до 8% [25]. На сегодняшний день опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы POLO, целью которого было изучение роли олапариба в качестве поддерживающей терапии у больных мРПЖ после химиотерапии на основе препаратов платины с герминальной мутацией *BRCA*. В исследование было включено 154 пациента; в качестве основной цели изучалось ВДП опухоли на фоне лечения. К сожалению, различий в показателях медианы ОВ достигнуто не было (19,0 и 19,2 мес.,  $p=0,3487$ ). Поддерживающая терапия олапарибом

приводит только к отсрочке последующей линии лекарственного лечения ( $p<0,0001$ ) и увеличению медианы ВДП (6,7 мес. и 3,7 мес. соответственно) [26]. Безусловно, требуется проведение дополнительных исследований в поиске предиктивных биомаркеров эффективности PARP-ингибиторов в этой подгруппе больных для достижения наибольшего влияния на продолжительность жизни.

Попытки применить таргетную антиангиогенную терапию в качестве поддерживающей терапии у больных мРПЖ, к сожалению, также не увенчались успехом. Исследования сунитиба с этой точки зрения продемонстрировало увеличение шестимесячного ВДП, но без влияния на отдаленные результаты [27].

На сегодняшний день опубликованы результаты многих клинических исследований таргетной терапии, направленной на патогенетические мишени развития РПЖ: NTRK-ингибиторы, CDK-ингибиторы, NOTCH-ингибиторы, ингибиторы белков теплового шока [2]. К сожалению, сведений об их влиянии на продолжительность жизни больных мРПЖ пока не было получено. Проблема таких исследований, по-видимому, связана с небольшим числом больных, у которых регистрируются подобные генетические нарушения (не более 1-2%), наличием альтернативных путей, определяющих опухолевый рост, и активностью защитных механизмов в клетках РПЖ, приводящих к устойчивой лекарственной резистентности. С другой стороны, представляет интерес ретроспективное исследование KYT (the know your tumor), в котором у 26% больных мРПЖ, резистентных к стандартной терапии, были обнаружены специфические активирующие мутации после полного геномного секвенирования и назначена соответствующая таргетная терапия. Медиана ОВ была увеличена в 2 раза на фоне специфической терапии по сравнению с цитостатиками (21,7 и 10,2 мес.) [28].

## Иммунотерапия мРПЖ

Характерными особенностями РПЖ являются преобладание стромального компонента в ткани опухоли и локальная иммуносупрессия. Исследования ингибиторов контрольных точек не показали значимого влияния на продолжительность жизни больных мРПЖ. Из 14 больных, включенных в исследования эффективности анти-CTLA4 и анти-PD-1-ингибиторов, ни у одного не было зарегистрировано объективного ответа [29]. Важно отметить, что в 1% встречаются признаки микросателлитной нестабильности (MSI-H), что может привести к значительной чувствительности опухолевых клеток к иммунотерапии. В исследовании KEYNOTE-158 было включено 22 больных мРПЖ с признаками MSI-H, резистентных к стандартной терапии. У одного из них был зарегистрирован полный регресс, а медиана продолжительности ответа составила 13,4 месяцев! Это превышает медиану ОВ больных мРПЖ на фоне первой линии цитостатиче-

ской терапии [30]. Комбинированные стратегии ингибиторов контрольных точек с цитостатиками или таргетной терапией, равно как и CAR-T, адоптивная или вакцинотерапия к текущему моменту находятся на стадии изучения.

## Заключение

На сегодняшний день современные подходы лекарственной терапии рака поджелудочной железы продолжают эволюционировать, отражая значительные достижения в области онкологии и фармакологии. Несмотря на сложные биологические характеристики заболевания, включая низкую выживаемость и наличие лекарственной резистентности, новые схемы химиотерапии, такие как mFOLFIRINOX и комбинации с наб-паклитакселом, продемонстрировали улучшение медианы общей выживаемости и объективного ответа на лечение. Исследования новых цитостатических препаратов, например, липосомального иринотекана, открывают перспективы для более эффективной терапии.

Таргетная терапия, направленная на молекулярные мишени, наиболее часто встречающейся из которых является *KRAS*, а также иммунотерапия сталкиваются с определенными ограничениями, но все же представляют собой многообещающие направления для будущих исследований. Важно учитывать, что выбор оптимальной терапии должен основываться на индивидуальных характеристиках пациента, включая его общее состояние и сопутствующие патологии.

Таким образом, продолжающиеся клинические исследования и интеграция инновационных подходов открывают новые горизонты для улучшения результатов лечения больных с метастатическим раком поджелудочной железы с точки зрения увеличения продолжительности жизни. В будущем совместные усилия в области молекулярной биологии, метаболизма опухолевых клеток и микроокружения, иммунотерапии и таргетной терапии могут значительно изменить прогноз для этой категории больных, обеспечивая более эффективные и персонализированные стратегии лечения.

## Список литературы

1. Cancer Facts & Figures. – 2025.
2. Netto D., et al. Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer – Current Landscape and Future Directions // Current Oncology. – 2024. – Vol. 31, № 9. – P. 5206–5223.
3. Hansen R., et al. Continuous 5-Fluorouracil (5FU) Infusion in Carcinoma of the Pancreas: A Phase II Study // The American Journal of the Medical Sciences. – 1988. – Vol. 295, № 2. – P. 91–93.
4. Iii H.A.B., et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. – 2025.
5. Do C.T.P., et al. The Road Ahead in Pancreatic Cancer: Emerging Trends and Therapeutic Prospects // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 9. – P. 1979.
6. Herrmann R., et al. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group // JCO. – 2007. – Vol. 25, № 16. – P. 2212–2217.
7. Cunningham D., et al. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer // JCO. – 2009. – Vol. 27, № 33. – P. 5513–5518.
8. Lowet C., et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial // JCO. – 2005. – Vol. 23, № 15. – P. 3509–3516.
9. Heinemann V., et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer // JCO. – 2006. – Vol. 24, № 24. – P. 3946–3952.
10. Conroy T., et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer // The New England Journal of Medicine. – 2011.
11. Tong H., et al. The benefits of modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer and its induced adverse events: a systematic review and meta-analysis // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8666.
12. Daban L., et al. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in First Line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial // JCO. – 2021. – Vol. 39, № 29. – P. 3242–3250.
13. Wang J., et al. Consensus, debate, and prospective on pancreatic cancer treatments // J Hematol Oncol. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. 92.
14. Frese K.K., et al. nab -Paclitaxel Potentiates Gemcitabine Activity by Reducing Cytidine Deaminase Levels in a Mouse Model of Pancreatic Cancer // Cancer Discovery. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 260–269.
15. 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.
16. Milano G., Innocenti F., Minami H. Liposomal irinotecan (Onivyde): Exemplifying the benefits of nanotherapeutic drugs // Cancer Science. – 2022. – Vol. 113, № 7. – P. 2224–2231.
17. Wainberg Z.A., et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial // The Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10409. – P. 1272–1281.

18. *Bruns C.J., et al.* Blockade of the Epidermal Growth Factor Receptor Signaling by a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Leads to Apoptosis of Endothelial Cells and Therapy of Human Pancreatic Carcinoma.
19. *Moore M.J., et al.* Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *JCO.* – 2007. – Vol. 25, № 15. – P. 1960–1966.
20. *Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F.* RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease // *Cell.* – 2017. – Vol. 170, № 1. – P. 17–33.
21. *Strickler J.H., et al.* Sotorasib in KRAS p.G12C–Mutated Advanced Pancreatic Cancer // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 388, № 1. – P. 33–43.
22. *Arbour K.C., et al.* 652O Preliminary clinical activity of RMC-6236, a first-in-class, RAS-selective, tri-complex RAS-MULTI(ON) inhibitor in patients with KRAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34. – P. S458.
23. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity | *Nature* [Electronic resource]. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1694-1> (accessed: 01.03.2025).
24. *Oh D.-Y., et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing biliary tract cancer (BTC) and pancreatic cancer (PC): Outcomes from DESTINY-PanTumor02 (DP-02) // *JCO.* – 2024. – Vol. 42, № 16 suppl. – P. 4090–4090.
25. *Gbiorzo P.* Genetic predisposition to pancreatic cancer // *WJG.* – 2014. – Vol. 20, № 31. – P. 10778.
26. *Kindler H.L., et al.* Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer // *JCO.* – 2022. – Vol. 40, № 34. – P. 3929–3939.
27. *Reini M., et al.* Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial // *European Journal of Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 17. – P. 3609–3615.
28. *Pishvaian M.J., et al.* 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.* Elsevier. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 508–518.
29. *Brabner J.R., et al.* Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2455–2465.
30. *Marabelle A., et al.* Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *JCO.* – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1–10.

## References

1. *Cancer Facts & Figures.* 2025.
2. *Netto D., et al.* Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer – Current Landscape and Future Directions. *Current Oncology.* 2024; 31(9): 5206–5223.
3. *Hansen R., et al.* Continuous 5-Fluorouracil (5FU) Infusion in Carcinoma of the Pancreas: A Phase II Study. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1988; 295(2): 91–93.
4. *Iii H.A.B., et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. 2025.
5. *Do C.T.P., et al.* The Road Ahead in Pancreatic Cancer: Emerging Trends and Therapeutic Prospects. *Biomedicines.* 2024; 12(9): 1979.
6. *Herrmann R., et al.* Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *JCO.* 2007; 25(16): 2212–2217.
7. *Cunningham D., et al.* Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *JCO.* 2009; 27(33): 5513–5518.
8. *Louvet C., et al.* Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *JCO.* 2005; 23(15): 3509–3516.
9. *Heinemann V., et al.* Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer. *JCO.* 2006; 24(24): 3946–3952.
10. *Conroy T., et al.* FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *The new england journal of medicine.* 2011.
11. *Tong H., et al.* The benefits of modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer and its induced adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 8666.
12. *Daban L., et al.* Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in First Line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *JCO.* 2021; 39(29): 3242–3250.
13. *Wang J., et al.* Consensus, debate, and prospective on pancreatic cancer treatments. *J Hematol Oncol.* 2024; 17(1): 92.
14. *Frese K.K., et al.* nab -Paclitaxel Potentiates Gemcitabine Activity by Reducing Cytidine Deaminase Levels in a Mouse Model of Pancreatic Cancer. *Cancer Discovery.* 2012; 2(3): 260–269.

15. Von Hoff D.D., et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1691-1703.
16. Milano G., Innocenti F., Minami H. Liposomal irinotecan (Onivyde): Exemplifying the benefits of nanotherapeutic drugs. *Cancer Science.* 2022; 113(7): 2224-2231.
17. Wainberg Z.A., et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023; 402(10409): 1272-1281.
18. Bruns C.J., et al. Blockade of the Epidermal Growth Factor Receptor Signaling by a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Leads to Apoptosis of Endothelial Cells and Therapy of Human Pancreatic Carcinoma.
19. Moore M.J., et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *JCO.* 2007; 25(15): 1960-1966.
20. Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell.* 2017; 170(1): 17-33.
21. Strickler J.H., et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(1): 33-43.
22. Arbour K.C., et al. 652O Preliminary clinical activity of RMC-6236, a first-in-class, RAS-selective, tri-complex RAS-MULTI(ON) inhibitor in patients with KRAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology.* 2023; 34: S458.
23. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity | Nature [Electronic resource]. URL: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1694-1> (accessed: 01.03.2025).
24. Oh D.-Y., et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing biliary tract cancer (BTC) and pancreatic cancer (PC): Outcomes from DESTINY-PanTumor02 (DP-02). *JCO.-2024; 42(16\_suppl): 4090-4090.*
25. Gbiorzo P. Genetic predisposition to pancreatic cancer. *WJG.* 2014; 20(31): 10778.
26. Kindler H.L., et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *JCO.* 2022; 40(34): 3929-3939.
27. Reni M., et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial. *European Journal of Cancer.* 2013; 49(17): 3609-3615.
28. Pishvaian M.J., et al. 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.* Elsevier. 2020; 21(4): 508-518.
29. Brahmer J.R., et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26): 2455-2465.
30. Marabelle A., et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *JCO.* 2020; 38(1): 1-10.