



## Современное состояние проблемы лечения диссеминированного рака поджелудочной железы и возможные перспективы

Е.В. Царева, И.С. Базин

Адрес для переписки: Игорь Сергеевич Базин, bazin\_onk@mail.ru

*Рак поджелудочной железы (РПЖ) – острая проблема современной медицины, поскольку ни один из методов фармакотерапии не позволяет контролировать болезнь длительное время. В обзоре проанализированы данные литературы по эффективности разных режимов химио- и таргетной терапии при диссеминированном РПЖ. Показано, что наибольшая эффективность лечения достигается на фоне химиотерапевтических дуплетов на основе гемцитабина в сочетании с препаратами платины или капецитабином. Монотерапия гемцитабином предпочтительна у пациентов с плохим общим состоянием. Из таргетных препаратов на данный момент обосновано только применение эрлотиниба. Опыт применения других таргетных агентов показал, что для реализации противоопухолевого эффекта недостаточно подавления только одного звена патогенетического пути, необходимо разрабатывать мультимодальный подход к лечению этого заболевания.*

**Ключевые слова:** диссеминированный рак поджелудочной железы, гемцитабин, производные платины, капецитабин, таргетная терапия, эрлотиниб

### Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – нерешенная проблема современной онкологии, так как ни один из методов лечения не позволяет длительное время контролировать болезнь. Из 230 000 больных, зарегистрированных в мире, умирают 98%. За последние 5 лет заболеваемость РПЖ возросла на 4,2% среди мужчин и на 12,1% среди женщин. В России в 2007 г. количество больных с впервые установленным диа-

гнозом составило 14 037 (в структуре заболеваемости РПЖ занял 4-е место среди опухолей пищеварительной системы), а смертность от РПЖ – 14 473 случая (превалирование смертности над заболеваемостью обусловлено посмертной диагностикой болезни) [1, 2]. Европейские статистические данные по РПЖ аналогичны российским: в 2008 г. показатель заболеваемости (68 500 случаев) был меньше показателя смертности (70 200 случаев) [3].

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), РПЖ занимает 13-е место по заболеваемости в мире, а по смертности – 8-е. Так, в 2009 г. в США РПЖ заболели 42 470 человек (10-е место для мужчин и женщин), а умерли 35 240, соотношение смертности и заболеваемости составило 0,83 [4].

В целом пятилетняя выживаемость больных РПЖ не достигает 5%. После установления диагноза один год переживают 15,2% мужчин и 16,4% женщин. В США за 25 лет (с 1975 по 2000 г.) показатель пятилетней выживаемости для пациентов с РПЖ увеличился с 3 до 4%. Для сравнения: за этот же период показатель пятилетней выживаемости при раке толстой кишки вырос на 12%, при раке пищевода – на 9%, раке желудка – на 8%.

Лишь 10% больных РПЖ потенциально операбельны на момент первичной диагностики. Лимфатическая диссеминация выявляется в 45–70% случаев при опухолях размером менее 2 см в диаметре. До 30% вновь выявленных больных имеют локально распространенный процесс, а 60% – отдаленные метастазы [5]. Медианы выживаемости больных в зависимости от распространения опухоли представлены в табл. 1.

В настоящей статье мы остановимся на химиотерапии и таргетной терапии диссеминированного РПЖ.



## Химиотерапия диссеминированного РПЖ

Важное значение для лекарственной терапии РПЖ имело открытие гемцитабина. Гемцитабин был включен в стандартные схемы лечения метастатического РПЖ в 1997 г., после публикации результатов североамериканского исследования с участием 126 пациентов. В этом исследовании II фазы на фоне лечения гемцитабином в сравнении с 5-фторурацилом клиническое улучшение отмечено у 23,8 и 4,8% больных, медиана выживаемости составила 5,65 и 4,41 месяца, годовая выживаемость – 18 и 2% соответственно; разница по всем показателям была статистически значимой; переносимость лечения удовлетворительной [6]. В том же году А.М. Storniolo и соавт. обобщили данные о монотерапии гемцитабином 3023 больных РПЖ, медиана продолжительности жизни пациентов составила 8 месяцев [7]. Применение гемцитабина допускается даже при оценке общего состояния пациента по шкале Карновского 60%.

После констатации эффективности гемцитабина начались широкие исследования его комбинаций с другими препаратами: 5-фторурацилом, капецитабином, UFT, S1, томудексом, цисплатином, оксалиплатином, иринотеканом и др. В современной практике среди химиотерапевтических дуэтов на основе гемцитабина чаще других используют его сочетание с производными платины и капецитабином.

В европейское исследование III фазы GERCOR / GISCAD было рандомизировано 326 пациентов, которые получали комбинацию гемцитабина и оксалиплатина или монотерапию гемцитабином. В группе, получавшей терапию в режиме GEMOX, отмечены более высокая эффективность лечения (26,8 против 17,3%,  $p=0,04$ ) и более длительная продолжительность жизни без прогрессирования (5,8 против 3,7 месяца,  $p=0,04$ ) по сравнению с пациентами на гемцитабине в монорежиме. Также выявлено статистически незначимое увели-

чение общей выживаемости: 9 и 7,1 месяца соответственно ( $p=0,13$ ) [8]. На основании нескольких метаанализов, проведенных для сравнения эффективности гемцитабина в монотерапии и в сочетании с производными платины, было показано преимущество комбинированной терапии в отношении статистически значимого повышения эффективности лечения и медианы времени до прогрессирования, а также скромное достоверное увеличение общей выживаемости [9–12].

Другим препаратом, который чаще всего комбинируют с гемцитабином, является капецитабин. Сравнение комбинации гемцитабина и капецитабина с режимом монотерапии гемцитабином, выполненное исследователями из Великобритании, свидетельствовало в пользу комбинированной терапии: эффект получен в 14,2% случаев комбинации «гемцитабин + капецитабин» и в 7,1% случаев на одном гемцитабине ( $p=0,008$ ), однолетняя выживаемость составила 23 и 17% ( $p=0,023$ ), медиана общей выживаемости – 7,4 и 6,0 месяца соответственно ( $p>0,05$ ) [13].

Швейцарская группа по клиническим исследованиям и группа ESOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов) сравнили монотерапию гемцитабином и комбинацию капецитабина (650 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки с 1-го по 14-й день) с гемцитабином (1000 мг/м<sup>2</sup> 30-минутная инфузия в 1 и 8-й дни каждые 3 недели) в рандомизированном исследовании с участием 319 больных с распространенным РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 8,4 и 7,2 месяца в пользу режима GEMCAP, но данные оказались статистически недостоверными ( $p=0,234$ ). Однако дополнительный анализ в подгруппе пациентов, общее состояние которых оценивалось как «хорошее» (статус по шкале Карновского от 90 до 100%), продемонстрировал значительное увеличение медианы общей выживаемости при использовании комбинации «гемцитабин + капецитабин» по сравнению с монотерапией гемцитабином (10,1 против 7,4 месяца

Таблица 1. Выживаемость больных РПЖ

| Категория заболевания          | Медиана выживаемости, мес. |
|--------------------------------|----------------------------|
| Операбельная опухоль           | 15–19                      |
| Местнораспространенная опухоль | 6–10                       |
| Метастатическая болезнь        | 3–6                        |

соответственно,  $p=0,014$ ), при этом частота побочных эффектов 3-й или 4-й степени была одинаковой в обеих группах [14].

Японскими исследователями опубликованы результаты метаанализа, обобщающего данные 18 рандомизированных исследований, объединивших 4237 пациентов с распространенным РПЖ, которые были разделены на 5 подгрупп в зависимости от схемы лечения: «гемцитабин + капецитабин», «гемцитабин + цисплатин», «гемцитабин + 5-фторурацил», «гемцитабин + иринотекан» и «гемцитабин + оксалиплатин». Анализ данных по параметру общего состояния больного выполнен в 4 исследованиях (1325 больных). Выявлено, что применение комбинированной химиотерапии у больных с плохим общим состоянием увеличивает риск смерти в течение 6 месяцев (1,17,  $p=0,04$ ) и одного года (1,09,  $p=0,04$ ) и, напротив, использование комбинированной терапии у больных с хорошим общим состоянием снижает риск смерти в течение года (0,93,  $p=0,08$ ). Метаанализ продемонстрировал значительное увеличение выживаемости при сочетании гемцитабина с капецитабином или оксалиплатином [15].

В отечественной клинической практике все реже используют оригинальные препараты, заменяя их на воспроизводимые в Российской Федерации. Так, мы применяли оксалиплатин и гемцитабин (препараты компании ОАО «ВЕРОФАРМ») в качестве комбинации GEMOX для второй линии терапии при прогрессировании заболевания, но не раньше чем через 3 месяца после прекращения терапии гемцитабином (препарат Гемзар). Всего в исследование было включено 11 пациентов (7 женщин и 4 мужчин), медиана возраста – 68 лет. Общее состояние 8 больных оценивалось

Онкология



как 1 балл по шкале ECOG, троих – 2 балла. В результате лечения отмечены в одном случае частичная регрессия и в четырех – стабилизация (у двух пациентов – более 5 месяцев). На основании полученных данных представляется возможным возобновление гемцитабинсодержащих комбинаций у больных в хорошем состоянии после монотерапии Гемзаром. Подчеркнем, что лечение Гемзаром должно быть прекращено не раньше чем за 3 месяца до начала терапии второй линии. Из особенностей применения отечественных препаратов следует обратить внимание на более частое (у половины больных) развитие лихорадки и астении по сравнению с применением оригинальных зарубежных препаратов.

Одним из направлений в лечении распространенного РПЖ, позволивших улучшить результаты терапии, стало введение в практику химиотерапевтических триплетов. В 2011 г. были опубликованы данные исследования комбинации FOLFIRINOX (фторурацил, лейковорин, иринотекан и оксалиплатин) в сравнении с монотерапией гемцитабином. Установлено достоверное увеличение медианы общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца,  $p=0,001$ ), медианы времени до прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца,  $p=0,001$ ), частоты объективных ответов (33,6 против 9,4%), снижение риска смерти на 47%. При этом следует отметить, что проведение полихимиотерапии целесообразно и возможно у пациентов моложе 65 лет в хорошем общем состоянии [16].

Из-за низкой чувствительности аденокарциномы поджелудочной железы к классической химиотерапии в мире широко изучается эффективность таргетных препаратов при данном заболевании. Ниже рассмотрены основные пути патогенеза РПЖ и молекулярные мишени для таргетной терапии.

### Таргетная терапия диссеминированного РПЖ

#### Мутация гена KRAS

При аденокарциноме поджелудочной железы мутации гена

KRAS встречаются, по разным данным, в 74–100% случаев, при этом чаще всего локализируются в 12, 13 и 67-м кодонах [17–20]. Этот протоонкоген кодирует высокомолекулярный мембраносвязанный белок (p21ras) с молекулярной массой 21 кДа, который функционально представляет собой G-белок. Связывая гуанозинтрифосфат (ГТФ), p21ras переходит в активную конформацию, осуществляющую передачу сигнала от рецепторов, расположенных на поверхности клетки, к ядру [21].

Точечные мутации в гене приводят к замещению аминокислотных остатков в белке, что ослабляет ГТФ-азную активность p21ras, в результате чего создается эффект постоянного проведения внутриклеточного сигнала [22].

Необходимым условием для функционирования белка Ras является его связь с внутренней поверхностью цитоплазматической мембраны. После синтеза про-Ras протеин в цитоплазме претерпевает ряд посттрансляционных изменений, одним из которых является фарнезилирование, в результате чего его С-домен становится гидрофобным и обеспечивает надежное сцепление с мембраной клетки. Таким образом, ингибирование фермента фарнезилтрансферазы приводит к инактивации p21ras. Кроме того, фарнезилирование необходимо для функционирования белка RhoV и белков сигнального пути PI3K/Akt2 [21].

Типифарниб (R115777, Зарнестра) является селективным конкурентным ингибитором фарнезилтрансферазы. Несмотря на многообещающие результаты многих доклинических испытаний, применение типифарниба как в монотерапии, так и в комбинации с гемцитабином не привело к улучшению результатов лечения РПЖ ни в одном из клинических исследований II и III фазы [23–25]. Схожие данные были получены и в отношении ингибитора фарнезилтрансферазы второго поколения лонафарниба (SCH66336) [26] (табл. 2).

#### МАРК-опосредованный внутриклеточный путь передачи сигнала

При связывании ряда факторов роста (EGF, PDGF), цитокинов (интерлейкинов-2,-3; G-CSF), инсулина с экстрацеллюлярными доменами рецепторов к ним происходит активация белка Ras, который в свою очередь приводит к запуску нескольких внутриклеточных ферментативных каскадов, передающих сигнал к генам, ответственным за клеточную пролиферацию. Одним из таких сигнальных путей является Raf-1/MEK/MAPK/ERK/c-fos. К настоящему времени уже синтезировано несколько молекул, блокирующих митогенактивированные протеинкиназы (AZD6244, CI-1040, PD0325901), ведутся клинические исследования по изучению их эффективности при РПЖ [27]. Опубликованы результаты только одного исследования II фазы, в котором изучалась эффективность препарата CI-1040 при различных типах солидных опухолей, в том числе и среди пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. Каких-либо значительных результатов не получено: ни у одного из пациентов не зарегистрировано объективного ответа на лечение, только у 2 (13%) из 15 больных РПЖ удалось достичь стабилизации опухолевого процесса, при этом выраженных побочных эффектов не отмечено [28]. Мультитаргетным препаратом, ингибирующим Raf-киназы, тирозинкиназные домены VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-бета, является сорафениб. В исследовании I фазы была продемонстрирована хорошая переносимость пациентами комбинации препаратов сорафениб и гемцитабин [29]. Однако в клиническом испытании II фазы не выявлено ее преимуществ по сравнению с химиотерапией [30].

#### Src-опосредованный внутриклеточный путь передачи сигнала

Src является одним из 9 представителей семейства не связанных с рецептором тирозинкиназ, повышенная экспрессия Src характерна для опухолевых клеток РПЖ [31]. Src в норме – важнейший медиа-



Таблица 2. Ингибиторы фарнезилтрансферазы в лечении РПЖ

| Исследование                 | Количество больных, абс. | Фаза исследования | Препараты               | Общая выживаемость, мес. | Время до прогрессирования, мес. | Частота объективных ответов, % | Стабилизация заболевания, % |
|------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| J.S. Macdonald и соавт. [24] | 53                       | II                | Типифарниб              | 2,6                      | 1,4                             | –                              | –                           |
| S.J. Cohen и соавт. [23]     | 20                       | II                | Типифарниб              | 4,8                      | 1,2                             | 0                              | 0                           |
| E. van Cutsem и соавт. [25]  | 688                      | III               | Типифарниб + гемцитабин | 6,3                      | 3,7                             | 59,0                           | 53,0                        |
|                              |                          |                   | Гемцитабин + плацебо    | 6,0                      | 3,6                             | 60,0                           | 52,0                        |
| C. Lersch и соавт. [26]      | 63                       | II                | Лонафарниб              | 3,3                      | 23                              | 2                              | 6                           |
|                              |                          |                   | Гемцитабин              | 4,4                      | 31                              | 1                              | 11                          |

Прочерк – отсутствие данных.

тор внутриклеточных сигнальных путей, активирующихся при связывании эпидермального и других факторов роста с рецепторами. Src активирует киназу фокальной адгезии (ФАК), фосфорилирует STAT-3 и связанные с рецепторами G-белки, взаимодействует с MAPK [32]. Повышение активности Src способствует метастазированию опухоли за счет утраты клетками межклеточных контактов, перестройки актинового цитоскелета, образования фокальных контактов [33]. Саракатиниб (AZD0530) является малой молекулой, ингибитором тирозинкиназ Src-семейства. В двух исследованиях II фазы, где саракатиниб применялся как в комбинации с гемцитабином в качестве первой линии терапии [34], так и в монотерапии после прогрессирования на фоне гемцитабина [35], не получено каких-либо данных об улучшении результатов по сравнению со стандартными схемами химиотерапии. В настоящее время идет набор пациентов в исследование II фазы по изучению влияния ингибитора Src-киназы второго поколения дазатиниба как фактора, препятствующего диссеминации при местнораспространенном РПЖ [36].

#### Ингибиторы матриксных металлопротеиназ

Еще одним направлением в лечении РПЖ было включение в противоопухолевые комбинации ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMPs). MMPs представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, которые за счет

деградации экстрацеллюлярного матрикса и стромы способствуют миграции злокачественных клеток. Семейство матриксных металлопротеиназ состоит из 20 ферментов, способных расщеплять практически все компоненты внеклеточного матрикса.

Уровень экспрессии MMPs в опухоли значительно выше, чем в нормальной ткани поджелудочной железы. Основными протеиназами, вовлеченными в патогенез РПЖ, являются MMP-2 и MMP-9 [37]. Высокий уровень экспрессии MMP-2 коррелирует с плохим прогнозом и быстрым прогрессированием заболевания [38].

Маримастат – первый и наиболее изученный при солидных опухолях ингибитор MMPs 1, 2, 3, 7 и 9-го типа. Однако в двух рандомизированных исследованиях III фазы применение маримастата в монотерапии или в комбинации с гемцитабином не показало никаких преимуществ перед стандартной химиотерапией РПЖ [39, 40]. Кроме того, таргетный препарат дает специфические побочные эффекты (артралгии, мышечно-костные боли, появление скованности движений).

Набор пациентов в исследование III фазы по изучению ингибитора MMPs второго поколения таномастата (BAY 12-9566) был досрочно завершен в связи с тем, что применение данного препарата приводило к статистически значимому сокращению продолжительности жизни пациентов [41].

Селективный ингибитор металлопротеиназ 2 и 9-го типа Ro 28-

2653 проходит в настоящее время доклинические испытания [42]. Результаты исследований ингибиторов MMPs при РПЖ обобщены в табл. 3.

#### Рецепторы эпидермального фактора роста

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой группу трансмембранных белков, ответственных за клеточную пролиферацию. Известно 4 вида таких рецепторов: EGFR (HER1, или ErbB1), HER2/neu (ErbB2), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Повышенная экспрессия EGFR и его лигандов EGF и TGF-альфа характерна для РПЖ [43]. Высокий уровень EGFR в опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором, связан с более агрессивным течением заболевания, резистентностью к лучевой терапии [44]. Сейчас в клинической практике применяются две группы таргетных препаратов, блокирующих EGFR-путь: моноклональные антитела непосредственно к внеклеточному домену рецептора (цетуксимаб, панитумумаб) и малые молекулы, блокирующие активность тирозинкиназного домена рецептора (гефитиниб, эрлотиниб).

Эрлотиниб на сегодняшний день – единственный таргетный препарат, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных РПЖ. В 2007 г. были опубликованы ре-



Таблица 3. Ингибиторы MMPs в лечении РПЖ

| Исследование                | Количество пациентов, абс. | Фаза исследования | Препараты               | Общая выживаемость, мес. | Время до прогрессирования, мес. | Частота объективных ответов, % | Стабилизация заболевания, % |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| S.R. Bramhall и соавт. [39] | 414                        | III               | Маримастат              | 3,4                      | 1,8                             | 2,8                            | –                           |
|                             |                            |                   | Гемцитабин              | 5,5                      | 3,8                             | 25,8                           | –                           |
| S.R. Bramhall и соавт. [40] | 239                        | III               | Маримастат + гемцитабин | 5,4                      | 3,0                             | 61,0                           | 50,0                        |
|                             |                            |                   | Гемцитабин + плацебо    | 5,4                      | 3,1                             | 72,0                           | 56,0                        |
| M.J. Moore и соавт. [41]    | 277                        | III               | Таномастат              | 3,74                     | 1,68                            | 30,9                           | 28,7                        |
|                             |                            |                   | Гемцитабин              | 6,59<br>p < 0,001        | 3,5<br>p < 0,001                | 58,2                           | 53,9                        |

Прочерк – отсутствие данных.

зультаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы NCIC CTG с участием 569 пациентов, доказавшего эффективность эрлотиниба при РПЖ. Пациенты получали комбинацию эрлотиниба (по 100–150 мг/сут) с гемцитабином (7 еженедельных доз по 1 г/м<sup>2</sup>) или монотерапию гемцитабином. Медиана общей продолжительности жизни больных, получавших оба препарата, оказалась выше: 6,24 и 5,9 месяца соответственно. Разница составила всего лишь 0,33 месяца, однако оказалась статистически достоверной (p=0,038), что позволило FDA разрешить применение эрлотиниба при метастатическом РПЖ.

Отметим, что в ходе данного исследования не было выявлено корреляции между уровнем экспрессии EGFR и ответом на терапию эрлотинибом. Развитие у пациентов сыпи 2-й степени выраженности и выше являлось благоприятным прогностическим фактором. Медиана выживаемости пациентов с сыпью 0, 1 и ≥ 2-й степени составила 5,3, 5,8 и 10,5 месяца соответственно, а однолетняя выживаемость – 16,9 и 43% [45].

Комбинацию эрлотиниба и капецитабина изучали в исследовании II фазы (30 пациентов) в качестве режима второй линии терапии РПЖ, резистентном к гемцитабину. Объективный ответ был зарегистрирован у 10% пациентов, медиана выживаемости составила 6,5 месяца [46].

В рандомизированном исследовании III фазы S0205, проведенном

Юго-западной группой онкологов (Southwest Oncology Group, SWOG), 745 пациентов с местнораспространенной нерезектабельной опухолью или метастатическим РПЖ получали гемцитабин в монотерапии или в сочетании с цетуксимабом. Статистически значимой разницы в медиане общей выживаемости (6,9 и 5,9 месяца соответственно, p=0,14), медиане времени до прогрессирования (3,0 и 3,5 месяца, p=0,058) и частоте объективных ответов между двумя группами не выявлено. При этом в 90% случаев была обнаружена экспрессия EGFR в опухоли, что никак не повлияло на эффективность лечения [47].

Существует несколько гипотез, объясняющих резистентность аденокарциномы поджелудочной железы к анти-EGFR-терапии. На примере немелкоклеточного рака легкого было показано, что наличие мутации в тирозинкиназном домене EGFR – прогностический фактор в отношении ответа на лечение эрлотинибом. Судя по последним данным, мутация в гене EGFR крайне редко встречается при РПЖ [48, 49]. При блокировании тирозинкиназы EGFR остается возможным активизировать 2 главных внутриклеточных сигнальных пути (PI3K/Akt и MAPK) через тирозинкиназы рецепторов к другим ростовым факторам.

Как упоминалось выше, активирующая мутация гена KRAS определяется уже на ранних стадиях заболевания в 85% случаев [50]. При наличии мутации в гене KRAS анти-EGFR-терапия становится неэффективной [51, 52].

Цетуксимаб оказывает цитотоксическое действие на злокачественную клетку также за счет иммуноопосредованного противоопухолевого эффекта, реализующегося за счет связывания Fc-фрагмента химерного моноклонального антитела с Fc-рецепторами (Fc-гамма-Rs) на поверхности иммунных эффекторных клеток. При полиморфизме рецепторов (Fc-гамма-RIIa и Fc-гамма-RIIIa) лимфоцитов уменьшается их аффинность к Ig G1 (цетуксимаб), что приводит к снижению эффективности лечения [53].

Существует гипотеза, согласно которой опухолевые клетки могут переключать различные молекулярные пути передачи митогенного сигнала. В соответствии с этой концепцией эрлотиниб полностью блокирует EGFR-опосредованный путь, но при этом не оказывает влияния на пролиферацию клетки, активированную инсулиноподобным фактором роста [54].

### Сосудистый эндотелиальный фактор роста

Важным условием формирования первичной опухоли и метастазов является неоангиогенез – формирование дополнительной капиллярной сети, обеспечивающей рост опухолевого узла. Белки семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецепторы к ним обеспечивают образование новых сосудов, что необходимо для роста опухоли. Гиперэкспрессия VEGF наблюдается в 64% клеток РПЖ [55]. Продолжительность жизни пациентов, в опухоли которых определяется высокий уро-



Таблица 4. Ингибиторы ЦОГ-2 в лечении РПЖ

| Исследование               | Количество пациентов, абс. | Фаза исследования | Препараты                            | Общая выживаемость, мес. | Время до прогрессирования, мес. | Частота объективных ответов, % | Стабилизация заболевания, % |
|----------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| H.Q. Xiong и соавт. [62]   | 20                         | II                | Гемцитабин + целекоксиб              | 6,2                      | 3,0                             | 2,8                            | 25,8                        |
| V. Ferrari и соавт. [63]   | 42                         | II                | Гемцитабин + целекоксиб              | 9,1                      | –                               | 71                             | 62                          |
| T. Dragovich и соавт. [64] | 25                         | II                | Гемцитабин + целекоксиб              | –                        | –                               | 52                             | 35                          |
| A.C. Lipton и соавт. [65]  | 21                         | II                | Гемцитабин + целекоксиб + иринотекан | 18                       | –                               | –                              | 80                          |

Прочерк – отсутствие данных.

вень экспрессии VEGF, достоверно меньше, чем у пациентов без высокого уровня экспрессии VEGF [56]. Несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний бевацизумаба, в рандомизированном исследовании III фазы CALGB 80303 медианы общей продолжительности жизни в группах пациентов, получавших гемцитабин в сочетании с плацебо или с бевацизумабом, практически не различались: 5,8 и 5,9 месяца ( $p=0,95$ ) [57]. Медиана времени до прогрессирования составила 3,8 и 2,9 месяца соответственно ( $p=0,07$ ), частота объективных ответов – 13 и 10%. В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы AVITA, где оценивался режим терапии комбинацией гемцитабина и эрлотиниба в сочетании с бевацизумабом и без него, было выявлено увеличение времени до прогрессирования (4,6 и 3,6 месяца,  $p=0,0002$ ), но не общей выживаемости (7,1 и 6 месяцев,  $p=0,2087$ ) [58].

**Ингибиторы циклооксигеназы 2 типа**  
Циклооксигеназа (ЦОГ) является ферментом, превращающим арахидоновую кислоту в простагландины, простаглицлины и тромбоксаны. ЦОГ представлена двумя изоформами: ЦОГ-1, которая постоянно экспрессируется в нормальных тканях, и ЦОГ-2, синтез которой главным образом индуцируется провоспалительными цитокинами, факторами роста и онкогенами. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 часто наблюдается и способствует канцерогенезу при многих солидных опухолях, в том числе и РПЖ, поэтому

является плохим прогностическим фактором [59, 60, 61].

Ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб в доклинических испытаниях проявил синергетический эффект при комбинации с цитотоксическими агентами (5-фторурацил, гемцитабин), лучевой терапией и с другими таргетными препаратами (эрлотиниб, куркумин). Однако результаты нескольких небольших исследований II фазы противоречивы [62–65], соответственно, требуются дополнительные исследования (табл. 4).

#### Инсулиноподобный фактор роста 1 типа

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGFR1) представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, гиперэкспрессия которого наблюдается в 64% случаев РПЖ [66]. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования II фазы, в которых изучается эффективность ингибиторов IGFR1, молекул AMG 479 и МК-0646 [67, 68].

#### Мутация гена BRCA 2

По разным данным, герминальные мутации гена BRCA 2, главным образом 6174delT и 6158insT, встречаются с частотой от 6 до 17% случаев семейного РПЖ [69–72] и в 10% sporadических случаев [73, 74]. Опухолевые клетки с мутациями в генах BRCA 1 / BRCA 2 высокочувствительны к воздействию агентов-кросслинкеров (Митомицин С, препараты платины). Описаны случаи, когда у пациентов – носителей мутаций BRCA на фоне лечения препаратами платины наступала

полная регрессия опухоли поджелудочной железы [75]. В связи с этим одним из перспективных путей развития таргетной терапии РПЖ является изучение PARP-ингибиторов (олапариб, велипариб, BSI-201).

#### Заключение

На сегодняшний день ни один из химиотерапевтических режимов не является эталоном в лечении диссеминированного РПЖ.

За последние годы было оценено более 33 рандомизированных исследований с участием 6026 больных. Сравнение симптоматического лечения и химиотерапии выявило преимущество последней с точки зрения продолжительности жизни: риск смерти снизился на 36%. Доказано, что продолжительность жизни увеличивается при полихимиотерапии, включающей гемцитабин, по сравнению с монотерапией гемцитабином: риск смерти снизился на 9% (14 исследований с участием 4060 больных). Наиболее активными дуплетами, влияющими на эффективность терапии и на время до прогрессирования, являются комбинации гемцитабина и препаратов платины (3 исследования, 1077 больных) или капецитабина (3 исследования, 935 больных). Наилучшие результаты по продолжительности жизни получены у пациентов, общее состояние которых оценивалось как «хорошее». При лечении ослабленных пациентов предпочтение следует отдавать монотерапии. Химиотерапевтический триплет продемонстрировал преимущества по всем показателям в сравнении с монотерапией гемци-



табином, однако требуются проверочные исследования. Из препаратов целевой терапии для лечения РПЖ в настоящее время используется только эрлотиниб. Комбинация гемцитабина с эрлотинибом приводит к незначительному увеличению сроков жизни, но при этом существенно возрастает стоимость лечения и усиливается токсичность.

Отрицательные результаты проведенных выше исследований по комбинированию гемцитабина с таргетными агентами подтверждают теорию о сложности канцерогенеза РПЖ. По-видимому, для реализации противоопухолевого эффекта недостаточно подавления только одного звена патогенетического пути. Необходимо

разрабатывать мультимодальный подход к лечению этого заболевания. Наиболее перспективным направлением целевой терапии РПЖ следует считать изучение эффективности PARP-ингибиторов, ингибиторов сигнального пути PI3K-Акт, выявление мишеней и антагонистов к ним в микроокружении опухоли. ☺

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2. Прил. 1. С. 52–86.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2. Прил. 1. С. 87–117.
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // *C.A. Cancer J. Clin.* 2009. Vol. 59. № 4. P. 225–249.
5. *Surgical Oncology* / Ed. by M.A. Chaudry, M.C. Winslet. Oxford – New York: Oxford University Press. 667 p.
6. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2403–2413.
7. Storniolo A.M., Enas N.H., Brown C.A., Schilsky R. Treatment investigation new drug program for gemzar in patients with pancreatic cancer // *Proc. ASCO*. 1997. Abstr. 1088.
8. Louvet C., Labianca R., Hammel P. 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 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 15. P. 3509–3516.
9. Heinemann V., Boeck S., Hinke A. et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer // *BMC Cancer*. 2008. Vol. 8. P. 82.
10. Sultana A., Smith C.T., Cunningham D. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 18. P. 2607–2615.
11. Banu E., Banu A., Fodor A. et al. Meta-analyses of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer // *Drugs Aging*. 2007. Vol. 24. № 10. P. 865–879.
12. Bria E., Milella M., Gelibter A. et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials // *Cancer*. 2007. Vol. 110. № 3. P. 525–533.
13. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* Vol. 27. № 33. P. 5513–5518.
14. Herrmann R., Bodoky G., Ruhstaller T. 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 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 16. P. 2212–2217.
15. Xie D.R., Yang Q., Chen D.L. et al. Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 40. № 5. P. 432–441.
16. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 19. P. 1817–1825.
17. Almoguera C., Shibata D., Forrester K. et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes // *Cell*. 1988. Vol. 53. № 4. P. 549–554.
18. Smit V.T., Boot A.J., Smits A.M. et al. KRAS codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas // *Nucleic. Acids Res.* 1988. Vol. 16. P. 7773–7782.
19. Hruban R.H., van Mansfeld A.D., Offerhaus G.J. et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization // *Am. J. Pathol.* 1993. Vol. 143. № 2. P. 545–554.
20. Van Heek T., Rader A.E., Offerhaus G.J. et al. K-ras, p53, and DPC4 (MAD4) alterations in fine-needle aspirates of the pancreas: a molecular panel correlates with and supplements cytologic diagnosis // *Am. J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 117. № 5. P. 755–765.
21. Rowinsky E.K., Windle J.J., Von Hoff D.D. Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 11. P. 3631–3652.
22. Lowy D.R., Willumsen B.M. Function and regulation of Ras // *Annu. Rev. Biochem.* 1993. Vol. 62. P. 851–891.
23. Cohen S.J., Ho L., Ranganathan S. et al. Phase II and pharmacodynamic study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 as initial therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 7. P. 1301–1306.
24. Macdonald J.S., McCoy S., Whitehead R.P. et al. A phase II study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in pancreatic cancer: a Southwest oncology group (SWOG 9924) study // *Invest. New Drugs*. 2005. Vol. 23. № 5. P. 485–487.
25. Van Cutsem E., van de Velde H., Karasek P. et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 8. P. 1430–1438.



26. *Lersch C., van Cutsem E., Amado R., Ehninger G.* Randomized phase II study of SCH 66336 and gemcitabine in the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas // *Proc. ASCO*. 2001. Vol. 20. Abstr. 608.
27. AZD6244 and erlotinib hydrochloride in treating patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer // *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222689>.
28. *Rinehart J., Adjei A.A., Lorusso P.M. et al.* Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced nonsmall-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 22. P. 4456–4462.
29. *Siu L.L., Awada A., Takimoto C.H. et al.* Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 1. P. 144–151.
30. *Wallace J.A., Locker G., Nattam S. et al.* Sorafenib (s) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. Abstr. 4608.
31. *Lutz M.P., Esser I.B., Flossmann-Kast B.B. et al.* Overexpression and activation of the tyrosine kinase Src in human pancreatic carcinoma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 243. № 2. P. 503–508.
32. *Scaltriti M., Baselga J.* The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 18. P. 5268–5272.
33. *Hiscox S., Jordan N.J., Morgan L. et al.* Src kinase promotes adhesion-independent activation of FAK and enhances cellular migration in tamoxifen-resistant breast cancer cells // *Clin. Exp. Metastasis*. 2007. Vol. 24. № 3. P. 157–167.
34. *Renouf D.J., Moore M.J., Hedley D. et al.* A phase I/II study of the Src inhibitor saracatinib (AZD0530) in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer // *Invest. New Drugs*. 2012. Vol. 30. № 2. P. 779–786.
35. *Nallapareddy S., Arcaroli J., Touban B.* A phase II trial of saracatinib (AZD0530), an oral Src inhibitor, in previously treated metastatic pancreatic cancer // *The Gastrointestinal Cancers Symposium*, January 22–24, 2010. Abstr. 165.
36. Dasatinib added to gemcitabine for subjects with locally-advanced pancreatic cancer (LAPC) // *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395017>.
37. *Gong Y.L., Xu G.M., Huang W.D., Chen L.B.* Expression of matrix metalloproteinases and the tissue inhibitors of metalloproteinases and their local invasiveness and metastasis in Chinese human pancreatic cancer // *J. Surg. Oncol.* 2000. Vol. 73. № 2. P. 95–99.
38. *Juuti A., Lundin J., Nordling S. et al.* Epithelial MMP-2 expression correlates with worse prognosis in pancreatic cancer // *Oncology*. 2006. Vol. 71. № 1–2. P. 61–68.
39. *Bramhall S.R., Rosemurgy A., Brown P.D. et al.* Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 15. P. 3447–3455.
40. *Bramhall S.R., Schulz J., Nemunaitis J. et al.* A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer // *Br. J. Cancer*. 2002. Vol. 87. № 2. P. 161–167.
41. *Moore M.J., Hamm J., Dancey J. et al.* Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 17. P. 3296–3302.
42. *Kilian M., Gregor J.I., Heukamp I. et al.* Matrix metalloproteinase inhibitor RO 28-2653 decreases liver metastasis by reduction of MMP-2 and MMP-9 concentration in BOP-induced ductal pancreatic cancer in Syrian Hamsters: inhibition of matrix metalloproteinases in pancreatic cancer // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2006. Vol. 75. № 6. P. 429–434.
43. *Bloomston M., Bhardwaj A., Ellison E.C., Frankel W.L.* Epidermal growth factor receptor expression in pancreatic carcinoma using tissue microarray technique // *Dig. Surg.* 2006. Vol. 23. № 1–2. P. 74–79.
44. *Bowers G., Reardon D., Hewitt T. et al.* The relative role of ErbB1-4 receptor tyrosine kinases in radiation signal transduction responses of human carcinoma cells // *Oncogene*. 2001. Vol. 20. № 11. P. 1388–1397.
45. *Moore M.J., Goldstein D., Hamm 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 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 15. P. 1960–1966.
46. *Kulke M.H., Blazzkowsky L.S., Ryan D.P. et al.* Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 30. P. 4787–4792.
47. *Philip P.A., Benedetti J., Corless J.L. et al.* Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 22. P. 3605–3610.
48. *Kwak E.L., Jankowski J., Thayer S.P. et al.* Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations in esophageal and pancreatic adenocarcinomas // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 14. Pt. 1. P. 4283–4287.
49. *Immervoll H., Hoem D., Kugarajh K. et al.* Molecular analysis of the EGFR-RASRAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutations in the BRAF and EGFR genes // *Virchows Arch.* 2006. Vol. 448. № 6. P. 788–796.
50. *Dergham S.T., Dugan M.C., Kucway R. et al.* Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma // *Int. J. Pancreatol.* 1997. Vol. 21. № 2. P. 127–143.
51. *Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. et al.* KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2. № 1. P. e17.
52. *Lievre A., Bachet J.B., Le Corre D. et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 8. P. 3992–3995.
53. *Bibeau F., Crapez E., Di Fiore F. et al.* Association of FcγRIIIa and FcγRIIIa polymorphisms with clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients (mCRC) treated with cetuximab and irinotecan // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. Suppl. Abstr. 11004.
54. *Chakravarti A., Loeffler J.S., Dyson N.J.* Insulin-like growth factor receptor I mediates resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation of phosphoinositide 3-kinase

ОНКОЛОГИЯ



- signaling // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. № 1. P. 200–207.
55. Xie K., Wei D., Huang S. Transcriptional anti-angiogenesis therapy of human pancreatic cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 147–156.
  56. Kuwahara K., Sasaki T., Kuwada Y. et al. Expressions of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with clinicopathologic parameters and patient survival // *Pancreas.* 2003. Vol. 26. № 4. P. 344–349.
  57. Kindler H.L., 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. Vol. 28. № 22. P. 3617–3622.
  58. Van Cutsem E., Vervenne W.L., Bennouna J. et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 13. P. 2231–2237.
  59. Juuti A., Louhimo J., Nordling S. et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer // *J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 59. № 4. P. 382–386.
  60. Okami J., Yamamoto H., Fujiwara Y. et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. № 24. P. 2018–2024.
  61. Maitra A., Ashfaq R., Gunn C.R. et al. Cyclooxygenase 2 expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia: an immunohistochemical analysis with automated cellular imaging // *Am. J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 118. № 2. P. 194–201.
  62. Xiong H.Q., Hess K.R., Kayaleh O.R. et al. A phase II trial of gemcitabine and celecoxib for metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 16S. Abstr. 4174.
  63. Ferrari V., Valcamonica F., Amoroso V. et al. Gemcitabine plus celecoxib (GECO) in advanced pancreatic cancer: a phase II trial // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 57. № 2. P. 185–190.
  64. Dragovich T., Burris H., Loehrer P. et al. Gemcitabine plus celecoxib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: results of a phase II trial // *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31. № 2. P. 157–162.
  65. Lipton A., Campbell-Baird C., Witters L. et al. Phase II trial of gemcitabine, irinotecan, and celecoxib in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44. № 4. P. 286–288.
  66. Hakam A., Fang Q., Karl R., Coppola D. Coexpression of IGF-1R and c-Src proteins in human pancreatic ductal adenocarcinoma // *Dig. Dis. Sci.* 2003. Vol. 48. № 10. P. 1972–1978.
  67. Kindler H.L., Richards D.A., Stephenson J. et al. A placebo-controlled, randomized phase II study of conatumumab (C) or AMG 479 (A) or placebo (P) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15S. Abstr. 4035.
  68. Javle M.M., Varadhachary G.R., Shroff R.T. et al. Phase I/II study of MK-0646, the humanized monoclonal IGF-1R antibody in combination with gemcitabine or gemcitabine plus erlotinib (E) for advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15S. Abstr. 4039.
  69. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. № 3. P. 214–221.
  70. Lal G., Liu G., Schmocker B. et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germline p16, BRCA1, and BRCA2 mutations // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 409–416.
  71. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C. et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17% // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 3789–3793.
  72. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K.G. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2007. Vol. 16. № 2. P. 342–346.
  73. Goggins M., Schutte M., Lu J. et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. № 23. P. 5360–5364.
  74. Real F.X., Malats N., Lesca G. et al. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer // *Gut.* 2002. Vol. 50. № 5. P. 653–657.
  75. Sonnenblick A., Kadouri L., Appelbaum L. et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy // *Cancer Biol. Ther.* Vol. 12. № 3. P. 165–168.

## Disseminated pancreatic cancer: current treatments and new horizons

Ye.V. Tsaryova, I.S. Bazin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Igor Sergeevich Bazin, bazin\_onk@mail.ru

*Pancreatic cancer is an acute problem of modern medicine, as current medical treatments do not produce sustained medical control of the disease. We have reviewed literature data on the efficacy of varied chemotherapy and targeted therapy regimens in disseminated pancreatic cancer. The highest efficacy has been demonstrated for gemcitabine plus platinum or capecitabine doublet combinations. Gemcitabine alone is preferable for patients with poor performance status. Among targeted agents, only erlotinib has been proven to be effective. It has been reported that inhibition of single pathogenetical pathway may be insufficient for antitumor activity. Multimodal approach may be an optimal treatment strategy for patients with advanced pancreatic cancer.*

**Key words:** disseminated pancreatic cancer, gemcitabine, platinum drugs, capecitabine, targeted therapy, erlotinib