

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115222>

Паллиативное консервативное лечение рака поджелудочной железы

А.Е. Цеймах, А.Ф. Лазарев, Я.Н. Шойхет

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Рак поджелудочной железы — одна из наиболее серьезных проблем современной онкологии. В Российской Федерации он занимает первое место по годичной летальности (68,2%), несмотря на достаточно малую долю в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (3%), а также является нозологией с самым неблагоприятным прогнозом среди опухолей гастроинтестинального тракта. В настоящее время стандартом терапии первой линии является Фолфиринокс (FOLFIRIONOX — комбинация 5-фторурацила (5-ФУ), лейковорина, иринотекана и оксалиплатина) или комбинация гемцитабина с альбумин-связанным наб-паклитакселом.

Одно из главных препятствий для действия химиотерапевтических препаратов — микроокружение фиброзно-солидных стромальных опухолей, к которым относится и рак поджелудочной железы. С целью потенцирования действия химиотерапии и борьбы с микроокружением опухоли на современном этапе рассматриваются препараты для воздействия на рецептор запрограммированной смерти 1 (PD-1) и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4). Считается, что примерно 10–15% злокачественных новообразований поджелудочной железы связаны с наследственными мутациями, при этом все новообразования имеют соматические мутации в разных комбинациях генов-драйверов. Одними из наиболее частых являются мутации генов *BRCA1/BRCA2*. Ингибиторы поли(АДФ-рибоза-)полимеразы, как и цисплатин, показали себя многообещающими для лечения опухолей с мутациями гена *BRCA*.

Ещё один подтип рака поджелудочной железы характеризуется микросателлитной нестабильностью. В отличие от вышеизложенных мутаций и фенотипов, которые влияют только на небольшую долю пациентов с раком поджелудочной железы, мутации в *KRAS* (вирусный онкоген саркомы крыс Кирстен гомологический) обнаруживаются в 90–95% случаях злокачественных новообразований поджелудочной железы и могут быть значимым фактором её онкогенеза. Другим часто мутирующим геном для ряда злокачественных новообразований является *ARID1A* — кодирующая белок-супрессор опухолевого роста субъединица комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF. Будущим консервативной терапии рака поджелудочной железы можно считать комплексное лечение, включающее в себя как химиотерапию, так и таргетную и иммунотерапию, внедрение которых невозможно без более глубокого изучения генетических мутаций, молекулярных механизмов инвазии и развития злокачественных новообразований поджелудочной железы, а также широкого тестирования на генетические мутации в клинической практике профильных учреждений.

Ключевые слова: злокачественные новообразования поджелудочной железы; паллиативное лечение; химиотерапия; иммунотерапия.

Как цитировать:

Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Паллиативное консервативное лечение рака поджелудочной железы // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 3. С. 117–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115222>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115222>

Palliative treatment of pancreatic cancer

Alexander E. Tseimakh, Alexander F. Lazarev, Yakov N. Shoykhet

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most serious problems of modern oncology. In the Russian Federation, pancreatic cancer, along with a fairly small share in the structure of the incidence of malignant neoplasms — 3%, ranks first in annual mortality (68.2%), and is also a nosology with the most unfavorable prognosis among tumors of the gastrointestinal tract. The current standard of first-line therapy is FOLFRINOX (FOLFIRINOX, a combination of 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin) or gemcitabine plus albumin-bound nab-paclitaxel.

One of the main obstacles to the action of chemotherapeutic drugs is the microenvironment of fibro-solid stromal tumors, which include pancreatic cancer. In order to potentiate the action of chemotherapy and combat the tumor microenvironment, at the present stage, drugs are being considered for influencing the programmed death 1 (PD-1) gene and cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4). Approximately 10–15% of malignant neoplasms of the pancreas are believed to be associated with hereditary mutations, while all neoplasms have somatic mutations in different combinations of driver genes. One of the most common mutations are *BRCA1/BRCA2* gene mutations. Poly-ADP-ribose polymerase inhibitors, like cisplatin, have shown promise as a treatment for tumors with *BRCA* mutations.

Another subtype of pancreatic cancer is characterized by microsatellite instability. Unlike the above mutations and phenotypes, which affect only a small proportion of patients with pancreatic cancer, mutations in *KRAS* (Kirsten homologous rat sarcoma viral oncogene) are found in 90–95% of cases of pancreatic malignancy and may be a significant factor in pancreatic tumorigenesis. Another frequently mutating gene for a number of malignancies is *ARID1A*, which encodes a tumor suppressor protein, a subunit of the SWI/SNF chromatin remodeling complex.

The future of conservative therapy for pancreatic cancer is a complex treatment that includes both chemotherapy and targeted therapy and immunotherapy, the implementation of which is impossible without a deeper study of genetic mutations, molecular mechanisms of invasion and development of pancreatic malignant neoplasms, as well as extensive testing for genetic mutations in the clinical practice of specialized institutions.

Keywords: pancreatic cancer; palliative care; chemotherapy; immunomodulation.

To cite this article:

Tseimakh AE, Lazarev AF, Shoykhet YN. Palliative treatment of pancreatic cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(3):117–126.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115222>

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы — одна из наиболее серьёзных проблем современной онкологии. Согласно данным прогнозов, к 2030 году он займёт второе место в США по летальности среди злокачественных новообразований. В Российской Федерации рак поджелудочной железы занимает первое место по годичной летальности (68,2%), несмотря на достаточно малую долю в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (3%), а также является нозологией с самым неблагоприятным прогнозом среди опухолей гастроинтестинального тракта. Средняя выживаемость пациентов после радикального хирургического лечения составляет 10–12 мес, без радикального лечения — 5–6 мес, а при запущенной IV стадии основного заболевания и противопоказаниях к химиотерапии может ограничиваться 3 мес [1–10].

Одна из причин неблагоприятного прогноза рака поджелудочной железы — в том, что 90% опухолей диагностируются на поздних стадиях после того, как они распространились за пределы поджелудочной железы, при этом больше половины пациентов имеют отдалённые метастазы. Вследствие наибольшей доли пациентов с запущенной IV стадией рака поджелудочной железы как основного заболевания (58,9% среди всех злокачественных новообразований), а также в связи с нерезектабельностью процесса на момент постановки диагноза у более чем 80% больных большинству показано паллиативное лечение [1–10].

ВИДЫ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

FOLFIRINOX

В настоящее время стандартом терапии первой линии является Фолфиринокс (FOLFIRINOX — комбинация 5-фторурацила (5-ФУ), лейковорина, иринотекана и оксалиплатина) или комбинация гемцитабина с альбумин-связанным наб-паклитакселом [1–16]. В качестве антиметаболитного аналога пиримидина 5-ФУ способствует включению фторуридиновых трифосфата — в РНК и фтордезоксифосфата — в ДНК, а также подавлению тимидилатсинтазы, что приводит к тяжёлым геномным повреждениям раковых клеток. Лечение только этим препаратом показывает различные диапазоны реакции у больных раком поджелудочной железы. 5-ФУ часто используется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, включая гемцитабин, цисплатин, доксорубин и другие. Однако комбинированная терапия не показывает значительных преимуществ для пациентов в качестве единственного лечения [11–16].

Фолфиринокс (FOLFIRINOX) — относительно эффективное, но агрессивное комбинированное лечение, используемое в качестве стандартной терапии больных

раком поджелудочной железы. Оно состоит из четырёх существующих противоопухолевых препаратов: 5-ФУ, иринотекана, оксалиплатина и лейковорина. Частота положительных ответов на данную терапию составляет 32% со средним значением выживаемости без прогрессирования 6 мес. Однако такое лечение имеет клинически значимые побочные эффекты, представленные астенией, подавлением ростков костного мозга с развитием нейтропенией, желудочно-кишечными расстройствами и сенсорной невропатией. Серьёзным ограничением для применения данной схемы химиотерапии также является развивающаяся на фоне наиболее частого осложнения рака поджелудочной железы — механической желтухи — печёночно-почечная недостаточность [11–16].

Гемцитабин с альбумин-связанным наб-паклитакселом

Гемцитабин — первый препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения больных раком поджелудочной железы. Известные противораковые механизмы гемцитабина реализуются в первую очередь путём образования метаболита гемцитабина дифосфата, который ингибирует рибонуклеозидредуктазы и блокирует синтез ДНК [15, 16].

Паклитаксел относится к таксанам, которые входят в группу антимикротрубочковых агентов, или «митотических ядов». Он обратимо связывается с тубулином, димеры которого образуют микротрубочки — основной элемент цитоскелета, участвующий во многих клеточных процессах, включая митоз, цитокинез и везикулярный транспорт. Тубулин состоит из α - и β -субъединиц, таксаны взаимодействуют с β -субъединицей, стабилизируя гуанозиндифосфат-связанную форму тубулина, что приводит к блоку деполимеризации и остановке митоза с последующим приостановлением клеточного цикла и апоптозом опухолевой клетки. Вследствие наличия у рака поджелудочной железы множественной лекарственной устойчивости к обычным таксанам в схемах химиотерапии применяется стабилизированный альбумином наб-паклитаксел, который характеризуется комплексным строением и представляет собой коллоидный раствор наночастиц, состоящих из молекул альбумина, каждая из которых связывает 6–7 молекул паклитаксела. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином. Приблизительный размер этих комплексов составляет 10 нм, что позволяет им проникать в опухолевые клетки посредством пассивной диффузии [16].

Комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела показала достаточную эффективность в качестве альтернативы Фолфириноксу со средней медианой выживания без прогрессирования 5,5 мес, однако данная схема химиотерапии имеет те же ограничения, что и схема Фолфиринокс [11–16].

Принципы химиотерапии на основе воздействия на иммунные контрольные точки

Низкая эффективность монотерапии и недостаточная эффективность, а также серьёзные ограничения, связанные с применением комбинированных схем химиотерапии, заставляют задуматься о потенцировании действия традиционной химиотерапии с помощью таргетных препаратов [1–16].

Одно из главных препятствий для действия химиотерапевтических препаратов — микроокружение фиброзно-солидных стромальных опухолей, к которым относятся и рак поджелудочной железы. Компонентами этого микроокружения являются ассоциированные с опухолью фибробласты, формирующие экстрацеллюлярный ремоделированный соединительнотканый матрикс, который вместе с изменённой стромой препятствует диффузии химиопрепаратов к образованию [17–26]. Другим компонентом являются ассоциированные с опухолью, подавляющие иммунный ответ лимфоциты и макрофаги 2-го типа, которые быстро формируются вокруг злокачественного новообразования. Последним фактором служат иммуносупрессивные цитокины (такие как ИЛ-6 или другие), которые продуцируются окружающей опухоль стромой. Их концентрация увеличивается при инвазии в окружающие ткани. Эти секреторные цитокины, включая аргиназу-1, активные формы кислорода и супрессорные цитокины (ИЛ-10, TGF- β и другие), стимулируют дальнейшую экспансию иммуносупрессивных лимфоцитов и других связанных с новообразованием популяций, чтобы противодействовать противораковым реакциям [17–26].

Для потенцирования действия химиотерапии и борьбы с микроокружением опухоли на современном этапе рассматриваются препараты воздействия на так называемые иммунные контрольные точки, которые претерпевают нарушения в процессе канцерогенеза [27–32]. Рецептор запрограммированной смерти 1 (PD-1) и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) являются среди прочих хорошо известными контрольными точками иммунитета. Ипилимумаб представляет собой антитело против CTLA-4. Показано, что препарат улучшает общую выживаемость больных раком поджелудочной железы. Ниволумаб и пембролизумаб (ингибиторы PD-1) используются для терапии меланомы и все ещё проходят клинические испытания для лечения рака поджелудочной железы. В исследованиях на животных также было показано, что комбинированное ингибирование ИЛ-6 и PD-1 увеличивает количество инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов [27–32].

Химиотерапия при BRCA-мутациях рака поджелудочной железы

Считается, что примерно 10–15% злокачественных новообразований поджелудочной железы связаны с наследственными мутациями, при этом все новообразования имеют соматические мутации в разных комбинациях

генов-драйверов. Эти мутации влияют на целый ряд клеточных процессов, включая репарацию ДНК, пути клеточной пролиферации и активации транскрипции генов, участвующих в инвазии опухоли. Одни из наиболее частых — мутации генов *BRCA1/BRCA2* [33–41]. *BRCA1* и *BRCA2* участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК с помощью гомологичной репарации ДНК. Мутации в этих двух генах первоначально рассматривались как факторы риска рака молочной железы и яичников, более поздние исследования связали их и с раком поджелудочной железы. Мутации других генов, участвующих в гомологичной репарации ДНК, таких как *PALB2* и *ATM*, также были вовлечены в канцерогенез рака поджелудочной железы. Подобная комбинация нарушения получила название фенотипа нарушенной «*BRCA*-гомологичной репарации ДНК». Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* встречаются у 5–10% пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы как при семейных, так и при несемейных опухолях. В еврейской популяции ашкеназов до 20% больных могут иметь эти мутации. Рак молочной железы и яичников с *BRCA1*, *BRCA2* и/или родственные мутации гомологической репарации ДНК чувствительны к препаратам, вызывающим двухцепочечные разрывы ДНК, таким как соли платины и ингибиторы топоизомеразы [33–41]. Современные ретроспективные и проспективные исследования, изучающие использование цисплатина у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы с изменённым *BRCA1/2*, показали положительный эффект, хотя отдалённые результаты в сравнении с традиционной химиотерапией, оптимальная дозировка и комбинированная терапия всё ещё служат объектами исследований [33–41].

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза-)полимеразы

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза-)полимеразы, такие как нирапариб и олапариб, также хорошо показали себя в лечении опухолей с мутациями *BRCA*. Эти ингибиторы действуют, предотвращая восстановление одноцепочечного разрыва ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам, которые не могут быть восстановленными опухолями с дефицитом гомологической репарации ДНК, что вызывает прекращение митоза и апоптоз [42]. Показано, что олапариб увеличивает выживаемость без прогрессирования при использовании его в качестве поддерживающей терапии у пациентов с раком поджелудочной железы, которые ответили на первую линию терапии на основе платины, что привело к одобрению этой схемы в 2019 году. Хотя такие методы лечения кажутся многообещающими, они дорогостоящие и подвержены лекарственной резистентности. Разработка оптимального сочетания терапии рака поджелудочной железы с фенотипом нарушенной «*BRCA*-гомологичной репарации ДНК» является перспективным направлением для данной категории пациентов [33–42].

Терапия рака поджелудочной железы с микросателлитной нестабильностью

Ещё один подтип рака поджелудочной железы характеризуется микросателлитной нестабильностью (МСН). Эти опухоли имеют дефект, связанный с несоответствием репарации ДНК, и могут возникать при наследственных заболеваниях (к примеру, при синдроме Линча). Такие пациенты со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы (1% случаев) отличаются от пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями тем, что они менее чувствительны к 5-ФУ и гемцитабину и лучше реагируют на Фолфиринокс. При многих видах рака МСН-опухоли более чувствительны к иммунной терапии и имеют благоприятный прогноз [43–48]. С 2017 года пембролизумаб, ингибитор PD-1, был одобрен для лечения рака поджелудочной железы с МСН. Он действует как блокатор контрольных точек иммунитета, предотвращая связывание белка запрограммированной гибели клеток 1 с лигандом-1 запрограммированной гибели (PD-L1), который избирательно экспрессируется на поверхности раковых клеток. Связывание белка с лигандом подавляет пролиферацию антиген-специфических Т-клеток и вызывает апоптоз регуляторных Т-клеток [43–48]. Следовательно, блокирование этого взаимодействия увеличивает врождённый иммунный ответ пациента на опухоль. Однако оказалось, что рак поджелудочной железы труднее поддаётся иммунологической терапии из-за большого количества иммуносупрессорных клеток и особенностей стромального строения поджелудочной железы. Пембролизумаб показал положительный результат у пациентов с раком, отличающимся высокой МСН, но не с опухолями с её низким значением. Многочисленные клинические исследования фазы I/II были направлены на повышение эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы с низким уровнем МСН путём объединения их с химиотерапией, лучевой терапией, другими видами иммунотерапии и вакцинами для повышения их эффективности [49–51]. Исследование COMBAT (NCT02826486) показало, что иммуномодуляция антагонистом CXCR4 и пембролизумабом может улучшить клинический ответ на химиотерапию [46]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что агонист CD40 селикрелумаб может модулировать микроокружение опухоли при раке поджелудочной железы, делая его более иммунологически активным. M. Ghidini и соавт. [48] опубликовали обзор современных иммунологических подходов к лечению пациентов с раком поджелудочной железы в отношении МСН [48]. Хотя значительного увеличения общей выживаемости в случае применения этой терапии до сих пор не наблюдалось, полученные изменения иммуногенности опухоли указывают, что дальнейшие исследования в данной области могут привести к значительному улучшению результатов иммунной терапии рака поджелудочной железы [43–48].

Химиотерапия при KRAS-мутациях рака поджелудочной железы

В отличие от предыдущих мутаций и фенотипов, которые влияют только на небольшую долю пациентов с раком поджелудочной железы, мутации в гене *KRAS* обнаруживаются в 90–95% случаев злокачественных новообразований поджелудочной железы и могут быть значимым фактором её онкогенеза [52–59]. *KRAS* — это мембраносвязанная гуанозинтрифосфатаза (ГТФаза), которая сигнализирует о клеточном росте. В 2013 году J.M. Ostrem с соавт. [60] опубликовали кристаллографические данные неизвестного аллостерического связывающего комплекса *KRAS*^{G12C}, одной из наиболее распространённых мутаций *KRAS* при многих видах рака. В 2021 году ингибиторы *KRAS*^{G12C} получили разрешение на клиническое применение. Первыми препаратами стали Соторасиб (AMG510) и Адаграсиб (MRTX849) [52–59]. Хотя ингибиторы *KRAS*^{G12C} показали эффективность в лечении некоторых видов рака, таких как рак лёгких, эта мутация относительно редко встречается при раке поджелудочной железы, который в основном имеет мутации G12D и G12V [52–59]. Другой инновационный подход к ингибированию *KRAS*, включающий ингибиторы рап-*KRAS*, нацеленные на фактор обмена гуанина SOS1 (BI 1701963), ряд ингибиторов *SHP2* и их комбинированную терапию с *KRAS*-специфическими вакцинами, может дать результаты для пациентов с раком поджелудочной железы в будущем. Перспективный G12D-специфический ингибитор, MRTX1133, также может подвергнуться клиническим испытаниям в 2022 году [52–59].

Химиотерапия при ARID1A-мутациях рака поджелудочной железы

Другим часто мутирующим геном для ряда злокачественных новообразований является ген *ARID1A*, кодирующий белок-супрессор опухолевого роста — субъединицу комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF. При раке поджелудочной железы дефицит *ARID1A* коррелирует с низкой дифференциацией опухолей и является плохим прогностическим признаком. *ARID1A* функционально сложен, имеет как опухолевые супрессорные, так и онкогенные свойства по ряду клеточных процессов, включая поддержание теломер, восстановление повреждённых ДНК и контроль транскрипции [49–51, 61]. Недавние исследования показали, что потеря функции *ARID1A* коррелирует с развитием МСН и связана с высокой мутационной нагрузкой, высокой экспрессией PD-L1 и увеличением в опухоли инфильтрирующих лимфоцитов, которые являются предикторами чувствительности к терапии, основанной на блокаде контрольных иммунных точек. Действительно, увеличение безрецидивной и общей выживаемости наблюдалось ретроспективно у пациентов с дефицитом *ARID1A*, подвергшихся иммунотерапии. Точная роль *ARID1A*, особенно у пациентов

со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, и использование его в качестве показателя для таргетной терапии по-прежнему активно исследуются [49–51, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день классические схемы химиотерапии, таргетной и иммунотерапии позволили повысить общую пятилетнюю выживаемость больных раком поджелудочной железы примерно от 2% десять лет назад до 11% в 2022 году. Однако увеличение количества исследований молекулярно-генетического канцерогенеза, улучшение понимания патогенеза развития подтипов рака поджелудочной железы привели к изменению парадигмы подходов к консервативному лечению этой патологии. Будущим консервативной терапии рака поджелудочной железы является комплексное лечение, включающее в себя как химиотерапию, так и таргетную и иммунотерапию, внедрение которых невозможно без более глубокого изучения генетических мутаций, молекулярных механизмов инвазии и развития злокачественных новообразований поджелудочной железы, а также широкого тестирования на генетические мутации в клинической практике профильных учреждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021 // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N 1. P. 7–33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.
3. Klein A.P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 18, N 7. P. 493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x
4. Chen W., Butler R.K., Lustigova E., et al. Validation of the enriching new-onset diabetes for pancreatic cancer model in a diverse and integrated healthcare setting // *Dig Dis Sci.* 2021. Vol. 66, N 1. P. 78–87. doi: 10.1007/s10620-020-06139-z
5. <https://seer.cancer.gov/> [Internet]. Cancer stat facts: pancreatic cancer. Доступ по ссылке: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
6. Goggins M., Overbeek K.A., Brand R., et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium // *Gut.* 2020. Vol. 69, N 1. P. 7–17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352
7. Overbeek K.A., Levink I.J.M., Koopmann B.D.M., et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals // *Gut.* 2022. Vol. 71, N 6. P. 1152–1160. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323611
8. Overbeek K.A., Goggins M.G., Dbouk M., et al. Timeline of development of pancreatic cancer and implications for successful early detection in high-risk individuals // *Gastroenterology.* 2022. Vol. 162, N 3. P. 772–785.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.014

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.Е. Цеймах — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; А.Ф. Лазарев — редактирование статьи; Я.Н. Шойхет — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.E. Tseimakh — analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; A.F. Lazarev — oversaw the project; Y.N. Shoykhet — oversaw the project. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

9. Canto M.I., Kerdisirichairat T., Yeo C.J., et al. Surgical outcomes after pancreatic resection of screening-detected lesions in individuals at high risk for developing pancreatic cancer // *J Gastrointest Surg.* 2020. Vol. 24, N 5. P. 1101–1110. doi: 10.1007/s11605-019-04230-z
10. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* 2021. Vol. 19, N 4. P. 439–457. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017
11. Yu Y., Zheng P., Chen Y., et al. Advances and challenges of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer // *Asia Pac J Clin Oncol.* 2021. Vol. 17, N 6. P. 425–434. doi: 10.1111/ajco.13504
12. Müller P.C., Frey M.C., Ruzza C.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: an appraisal of the current high-level evidence // *Pharmacology.* 2021. Vol. 106, N 3–4. P. 143–153. doi: 10.1159/000510343
13. Turpin A., El Amrani M., Bachet J.B., et al. Adjuvant pancreatic cancer management: towards new perspectives in 2021 // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, N 12. P. 3866. doi: 10.3390/cancers12123866
14. Dahan L., Williet N., Le Malicot K., et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX–PRODIGE 35 trial // *J Clin Oncol.* 2021. Vol. 39, N 29. P. 3242–3250. doi: 10.1200/JCO.20.03329
15. Petrioli R., Torre P., Pesola G., et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel followed by maintenance treatment with gemcitabine alone as first-line treatment for older adults with locally advanced or metastatic pancreatic cancer // *J Geriatr Oncol.* 2020. Vol. 11, N 4. P. 647–651. doi: 10.1016/j.jgo.2019.08.008

16. Артамонова Е.В. Альбуминсвязанный паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы // Современная онкология. 2017. Т. 19, № 1. С. 17–23.
17. Grimont A., Leach S.D., Chandwani R. Uncertain beginnings: acinar and ductal cell plasticity in the development of pancreatic cancer // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 13, N 2. P. 369–382. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.07.014
18. Oyama H., Tada M., Takagi K., et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, N 1. P. 226–237.e225. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.032
19. Noë M., Niknafs N., Fischer C.G., et al. Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts // *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 4085. doi: 10.1038/s41467-020-17917-8
20. Raghavan S., Winter P.S., Navia A.W., et al. Microenvironment drives cell state, plasticity, and drug response in pancreatic cancer // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 25. P. 6119–6137.e6126. doi: 10.1016/j.cell.2021.11.017
21. Hayashi A., Fan J., Chen R., et al. A unifying paradigm for transcriptional heterogeneity and squamous features in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Nature Cancer*. 2020. Vol. 1, N 1. P. 59–74. doi: 10.1038/s43018-019-0010-1
22. Topham J.T., Karasinka J.M., Lee M.K.C., et al. Subtype discordant pancreatic ductal adenocarcinoma tumors show intermediate clinical and molecular characteristics // *Clin Cancer Res*. 2021. Vol. 27, N 1. P. 150–157. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2831
23. Herting C.J., Karpovsky I., Lesinski G.B. The tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: current perspectives and future directions // *Cancer Metastasis Rev*. 2021. Vol. 40, N 3. P. 675–689. doi: 10.1007/s10555-021-09988-w
24. Ho W.J., Jaffee E.M., Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities // *Nat Rev Clin Oncol*. 2020. Vol. 17, N 9. P. 527–540. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5
25. Helms E., Onate M.K., Sherman M.H. Fibroblast heterogeneity in the pancreatic tumor microenvironment // *Cancer Discov*. 2020. Vol. 10, N 5. P. 648–656. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1353
26. Francescone R., Vendramini-Costa D.B., Franco-Barraza J., et al. Netrin G1 promotes pancreatic tumor genesis through cancer-associated fibroblast-driven nutritional support and immunosuppression // *Cancer Discov*. 2021. Vol. 11, N 2. P. 446–479. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0775
27. Heumann T., Azad N. Next-generation immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma — navigating pathways of immune resistance // *Cancer Metastasis Rev*. 2021. Vol. 40, N 3. P. 837–862. doi: 10.1007/s10555-021-09999-7
28. De Jesus-Acosta A., Sugar E.A., O'Dwyer P.J., et al. Phase 2 study of vismodegib, a hedgehog inhibitor, combined with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma // *Br J Cancer*. 2020. Vol. 122, N 4. P. 498–505. doi: 10.1038/s41416-019-0683-3
29. Steele N.G., Biffi G., Kemp S.B., et al. Inhibition of Hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer // *Clin Cancer Res*. 2021. Vol. 27, N 7. P. 2023–2037. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3715
30. Banh R.S., Biancur D.E., Yamamoto K., et al. Neurons release serine to support mRNA translation in pancreatic cancer // *Cell*. 2020. Vol. 183, N 5. P. 1202–1218.e1225. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.016
31. Renz B.W., Takahashi R., Tanaka T., et al. $\beta 2$ adrenergic neurotransmitter feedforward loop promotes pancreatic cancer // *Cancer Cell*. 2018. Vol. 33, N 1. P. 75–90.e77. doi: 10.1016/j.ccell.2017.11.007
32. Farren M.R., Sayegh L., Ware M.B., et al. Immunologic alterations in the pancreatic cancer microenvironment of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy // *JCI Insight*. 2020. Vol. 5, N 1. P. e130362. doi: 10.1172/jci.insight.130362
33. ICGC/TCGA pan-cancer analysis of whole genomes consortium // *Nature*. 2020. Vol. 578, N 7793. P. 82–93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6
34. Makohon-Moore A.P., Matsukuma K., Zhang M., et al. Precancerous neoplastic cells can move through the pancreatic ductal system // *Nature*. 2018. Vol. 561, N 7722. P. 201–205. doi: 10.1038/s41586-018-0481-8
35. Yachida S., Jones S., Bozic I., et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer // *Nature*. 2010. Vol. 467, N 7319. P. 1114–1117. doi: 10.1038/nature09515
36. Kuboki Y., Fischer C.G., Beleva Guthrie V., et al. Single-cell sequencing defines genetic heterogeneity in pancreatic cancer precursor lesions // *J Pathol*. 2019. Vol. 247, N 3. P. 347–356. doi: 10.1002/path.5194
37. Wattenberg M.M., Asch D., Yu S., et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation // *Br J Cancer*. 2020. Vol. 122, N 3. P. 333–339. doi: 10.1038/s41416-019-0582-7
38. Golan T., Kanji Z.S., Epelbaum R., et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers // *Br J Cancer*. 2014. Vol. 111, N 6. P. 1132–1138. doi: 10.1038/bjc.2014.418
39. O'Reilly E.M., Lee J.W., Zalupski M., et al. Randomized, multicenter, Phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation // *J Clin Oncol*. 2020. Vol. 38, N 13. P. 1378–1388. doi: 10.1200/JCO.19.02931
40. Golan T., Hammel P., Reni M., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381, N 4. P. 317–327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387
41. Wong W., Raufi A.G., Safyan R.A., et al. BRCA mutations in pancreas cancer — spectrum, current management, challenges and future prospects // *Cancer Manag Res*. 2020. Vol. 12. P. 2731–2742. doi: 10.2147/CMAR.S211151
42. Kasi A., Al-Jumayli M., Park R., et al. Update on the role of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in the DNA repair-deficient pancreatic cancers: a narrative review // *J Pancreat Cancer*. 2020. Vol. 6, N 1. P. 107–115. doi: 10.1089/pancan.2020.0010
43. Fujikura K., Hosoda W., Felsenstein M., et al. Multiregion whole-exome sequencing of intraductal papillary mucinous neoplasms reveals frequent somatic KLF4 mutations predominantly in low-grade regions // *Gut*. 2020. Vol. 70, N 5. P. 928–939. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321217
44. Chan-Seng-Yue M., Kim J.C., Wilson G.W., et al. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic events during tumor evolution // *Nat Genet*. 2020. Vol. 52, N 2. P. 231–240. doi: 10.1038/s41588-019-0566-9
45. Connor A.A., Denroche R.E., Jang G.H., et al. Integration of genomic and transcriptional features in pancreatic cancer reveals increased cell cycle progression in metastases // *Cancer Cell*. 2019. Vol. 35, N 2. P. 267–282.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.12.010

46. Bockorny B., Semenisty V., Macarulla T., et al. BL-8040, a CXCR4 antagonist, in combination with pembrolizumab and chemotherapy for pancreatic cancer: the COMBAT trial // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, N 6. P. 878–885. doi: 10.1038/s41591-020-0880-x
47. Byrne K.T., Betts C.B., Mick R., et al. Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer // *Clin Cancer Res*. 2021. Vol. 27, N 16. P. 4574–4586. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1047
48. Ghidini M., Lampis A., Mirchev M.B., et al. Immune-based therapies and the role of microsatellite instability in pancreatic cancer // *Genes*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 33. doi: 10.3390/genes12010033
49. Wang L., Qu J., Zhou N., et al. Effect and biomarker of immune checkpoint blockade therapy for ARID1A deficiency cancers // *Biomed Pharmacother*. 2020. Vol. 130. P. 110626. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110626
50. Jiang T., Chen X., Su C., et al. Pan-cancer analysis of ARID1A alterations as biomarkers for immunotherapy outcomes // *J Cancer*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 776–780. doi: 10.7150/jca.41296
51. Okamura R., Kato S., Lee S., et al. ARID1A alterations function as a biomarker for longer progression-free survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy // *J Immunother Cancer*. 2020. Vol. 8, N 1. P. e000438. doi: 10.1136/jitc-2019-000438
52. Janes M.R., Zhang J., Li L.S., et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor // *Cell*. 2018. Vol. 172, N 3. P. 578–589.e517. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.006
53. Canon J., Rex K., Saiki A.Y., et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity // *Nature*. 2019. Vol. 575, N 7781. P. 217–223. doi: 10.1038/s41586-019-1694-1
54. Fell J.B., Fischer J.P., Baer B.R., et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRAS(G12C) inhibitor for the treatment of cancer // *J Med Chem*. 2020. Vol. 63, N 13. P. 6679–6693. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02052
55. Kwan A.K., Piazza G.A., Keeton A.B., Leite CA. The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRAS(G12C) inhibitors // *J Exp Clin Cancer Res*. 2022. Vol. 41, N 1. P. 27. doi: 10.1186/s13046-021-02225-w
56. Hofmann M.H., Gmachl M., Ramharter J., et al. BI-3406, a potent and selective SOS1-KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition // *Cancer Discov*. 2021. Vol. 11. P. 142–157.
57. Krishnan T., Roberts-Thomson R., Broadbridge V., Price T. Targeting mutated KRAS genes to treat solid tumours // *Mol Diagn Ther*. 2022. Vol. 26, N 1. P. 39–49. doi: 10.1007/s40291-021-00564-0
58. Wang X., Allen S., Blake J.F., et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRAS(G12D) inhibitor // *J Med Chem*. 2022. Vol. 65, N 4. P. 3123–3133. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688
59. Ferri-Borgogno S., Barui S., McGee A.M., et al. Paradoxical role of AT-rich interactive domain 1A in restraining pancreatic carcinogenesis // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 9. P. 2695. doi: 10.3390/cancers12092695
60. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions // *Nature*. 2013. Vol. 503, N 7477. P. 548–551. doi: 10.1038/nature12796
61. Park Y., Chui M.H., Rahmato Y., et al. Loss of ARID1A in tumor cells renders selective vulnerability to combined ionizing radiation and PARP inhibitor therapy // *Clin Cancer Res*. 2019. Vol. 25, N 18. P. 5584–5594. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4222

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, editors. *Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2020 godu*. Moscow: MNIOL im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. 239 p. (In Russ).
3. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x
4. Chen W, Butler RK, Lustigova E, et al. Validation of the enriching new-onset diabetes for pancreatic cancer model in a diverse and integrated healthcare setting. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):78–87. doi: 10.1007/s10620-020-06139-z
5. <https://seer.cancer.gov/> [Internet]. Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
6. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7–17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352
7. Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut*. 2022;71(6):1152–1160. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323611
8. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, et al. Timeline of development of pancreatic cancer and implications for successful early detection in high-risk individuals. *Gastroenterology*. 2022;162(3):772–785.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.014
9. Canto MI, Kerdisirichairat T, Yeo CJ, et al. Surgical outcomes after pancreatic resection of screening-detected lesions in individuals at high risk for developing pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(5):1101–1110. doi: 10.1007/s11605-019-04230-z
10. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439–457. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017
11. Yu Y, Zheng P, Chen Y, et al. Advances and challenges of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(6):425–434. doi: 10.1111/ajco.13504
12. Muller PC, Frey MC, Ruzza CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: an appraisal of the current high-level evidence. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):143–153. doi: 10.1159/000510343
13. Turpin A, El Amrani M, Bachet JB, et al. Adjuvant pancreatic cancer management: towards new perspectives in 2021. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3866. doi: 10.3390/cancers12123866
14. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3242–3250. doi: 10.1200/JCO.20.03329
15. Petrioli R, Torre P, Pesola G, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel followed by maintenance treatment with gemcitabine alone as first-line treatment for older adults with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(4):647–651. doi: 10.1016/j.jgo.2019.08.008
16. Artamonova EV. Albumin-bound paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(1):17–23. (In Russ).

17. Grimont A, Leach SD, Chandwani R. Uncertain beginnings: acinar and ductal cell plasticity in the development of pancreatic cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(2):369–382. doi: 10.1016/J.JCMGH.2021.07.014
18. Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology*. 2020;158(1):226–237.e225. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.032
19. Noë M, Niknafs N, Fischer CG, et al. Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts. *Nat Commun*. 2020;11(1):4085. doi: 10.1038/s41467-020-17917-8
20. Raghavan S, Winter PS, Navia AW, et al. Microenvironment drives cell state, plasticity, and drug response in pancreatic cancer. *Cell*. 2021;184(25):6119–6137.e6126. doi: 10.1016/j.cell.2021.11.017
21. Hayashi A, Fan J, Chen R, et al. A unifying paradigm for transcriptional heterogeneity and squamous features in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature Cancer*. 2020;1(1):59–74. doi: 10.1038/s43018-019-0010-1
22. Topham JT, Karasinka JM, Lee MKC, et al. Subtype discordant pancreatic ductal adenocarcinoma tumors show intermediate clinical and molecular characteristics. *Clin Cancer Res*. 2021;27(1):150–157. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2831
23. Herting CJ, Karpovsky I, Lesinski GB. The tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: current perspectives and future directions. *Cancer Metastasis Rev*. 2021;40(3):675–689. doi: 10.1007/s10555-021-09988-w
24. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(9):527–540. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5
25. Helms E, Onate MK, Sherman MH. Fibroblast heterogeneity in the pancreatic tumor microenvironment. *Cancer Discov*. 2020;10(5):648–656. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1353
26. Francescone R, Vendramini-Costa D, Franco-Barraza J, et al. Netrin G1 promotes pancreatic tumor genesis through cancer-associated fibroblast-driven nutritional support and immunosuppression. *Cancer Discov*. 2021;11(2):446–479. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0775
27. Heumann T, Azad N. Next-generation immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma: navigating pathways of immune resistance. *Cancer Metastasis Rev*. 2021;40(3):837–862. doi: 10.1007/s10555-021-09999-7
28. De Jesus-Acosta A, Sugar EA, O'Dwyer PJ, et al. Phase 2 study of vismodegib, a hedgehog inhibitor, combined with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2020;122(4):498–505. doi: 10.1038/s41416-019-0683-3
29. Steele NG, Biffi G, Kemp SB, et al. Inhibition of Hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(7):2023–2037. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3715
30. Banh RS, Biancur DE, Yamamoto K, et al. Neurons release serine to support mRNA translation in pancreatic cancer. *Cell*. 2020;183(5):1202–1218.e1225. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.016
31. Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, et al. β_2 adrenergic neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(1):75–90.e77. doi: 10.1016/j.ccell.2017.11.007
32. Farren MR, Sayegh L, Ware MB, et al. Immunologic alterations in the pancreatic cancer microenvironment of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. *JCI Insight*. 2020;5(1):e130362. doi: 10.1172/jci.insight.130362
33. ICGC/TCGA pan-cancer analysis of whole genomes consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578(7793):82–93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6
34. Makohon-Moore AP, Matsukuma K, Zhang M, et al. Precancerous neoplastic cells can move through the pancreatic ductal system. *Nature*. 2018;561(7722):201–205. doi: 10.1038/s41586-018-0481-8
35. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114–1117. doi: 10.1038/nature09515
36. Kuboki Y, Fischer CG, Beleva Guthrie V, et al. Single-cell sequencing defines genetic heterogeneity in pancreatic cancer precursor lesions. *J Pathol*. 2019;247(3):347–356. doi: 10.1002/path.5194
37. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*. 2020;122(3):333–339. doi: 10.1038/s41416-019-0582-7
38. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132–1138. doi: 10.1038/bjc.2014.418
39. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1378–1388. doi: 10.1200/JCO.19.02931
40. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317–327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387
41. Wong W, Rau fi AG, Safyan RA, et al. BRCA mutations in pancreas cancer: spectrum, current management, challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2731–2742. doi: 10.2147/CMAR.S211151
42. Kasi A, Al-Jumayli M, Park R, et al. Update on the role of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in the DNA repair-deficient pancreatic cancers: a narrative review. *J Pancreat Cancer*. 2020;6(1):107–115. doi: 10.1089/pancan.2020.0010
43. Fujikura K, Hosoda W, Felsenstein M, et al. Multiregion whole-exome sequencing of intraductal papillary mucinous neoplasms reveals frequent somatic KLF4 mutations predominantly in low-grade regions. *Gut*. 2020;70(5):928–939. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321217
44. Chan-Seng-Yue M, Kim JC, Wilson GW, et al. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic events during tumor evolution. *Nat Genet*. 2020;52(2):231–240. doi: 10.1038/s41588-019-0566-9
45. Connor AA, Denroche RE, Jang GH, et al. Integration of genomic and transcriptional features in pancreatic cancer reveals increased cell cycle progression in metastases. *Cancer Cell*. 2019;35(2):267–282.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.12.010
46. Bockorny B, Semenisty V, Macarulla T, et al. BL-8040, a CXCR4 antagonist, in combination with pembrolizumab and chemotherapy for pancreatic cancer: the COMBAT trial. *Nat Med*. 2020;26(6):878–885. doi: 10.1038/s41591-020-0880-x
47. Byrne KT, Betts CB, Mick R, et al. Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(16):4574–4586. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1047
48. Ghidini M, Lampis A, Mirchev MB, et al. Immune-based therapies and the role of microsatellite instability in pancreatic cancer. *Genes*. 2020;12(1):33. doi: 10.3390/genes12010033

- 49.** Wang L, Qu J, Zhou N, et al. Effect and biomarker of immune checkpoint blockade therapy for ARID1A deficiency cancers. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110626. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110626
- 50.** Jiang T, Chen X, Su C, et al. Pan-cancer analysis of ARID1A alterations as biomarkers for immunotherapy outcomes. *J Cancer.* 2020;11(4):776–780. doi: 10.7150/jca.41296
- 51.** Okamura R, Kato S, Lee S, et al. ARID1A alterations function as a biomarker for longer progression-free survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000438. doi: 10.1136/jitc-2019-000438
- 52.** Janes MR, Zhang J, Li LS, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell.* 2018;172(3):578–589. e517. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.006
- 53.** Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature.* 2019;575(7781):217–223. doi: 10.1038/s41586-019-1694-1
- 54.** Fell JB, Fischer JP, Baer BR, et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a Covalent KRAS(G12C) inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem.* 2020;63(13):6679–6693.
- 55.** Kwan AK, Piazza GA, Keeton AB, Leite CA. The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRAS(G12C) inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):27. doi: 10.1186/s13046-021-02225-w
- 56.** Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, et al. BI-3406, a potent and selective SOS1-KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition. *Cancer Discov.* 2021;11(1):142–157. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0142
- 57.** Krishnan T, Roberts-Thomson R, Broadbridge V, Price T. Targeting mutated KRAS genes to treat solid tumours. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(1):39–49. doi: 10.1007/s40291-021-00564-0
- 58.** Wang X, Allen S, Blake JF, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRAS(G12D) inhibitor. *J Med Chem.* 2022;65(4):3123–3133. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688
- 59.** Ferri-Borgogno S, Barui S, McGee AM, et al. Paradoxical role of AT-rich interactive domain 1A in restraining pancreatic carcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2695. doi: 10.3390/cancers12092695
- 60.** Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions // *Nature.* 2013; 503(7477):548–551. doi: 10.1038/nature12796
- 61.** Park Y, Chui MH, Rahmato Y, et al. Loss of ARID1A in tumor cells renders selective vulnerability to combined ionizing radiation and PARP inhibitor therapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5584–5594. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4222

ОБ АВТОРАХ

* **Цеймах Александр Евгеньевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 656038, Барнаул, пр-т Ленина,
д. 40;
ORCID: 0000-0002-1199-3699;
eLibrary SPIN: 5795-0530;
e-mail: alevtsei@rambler.ru

Лазарев Александр Федорович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@akzs.ru

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0002-5253-4325;
eLibrary SPIN: 6379-3517;
e-mail: starok100@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexander E. Tseimakh**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant
Professor;
address: 40 Lenina avenue, 656038 Barnaul, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-1199-3699;
eLibrary SPIN: 5795-0530;
e-mail: alevtsei@rambler.ru

Alexander F. Lazarev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@akzs.ru

Yakov N. Shoykhet, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Associate Member of Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-5253-4325;
eLibrary SPIN: 6379-3517;
e-mail: starok100@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author