

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-76-81

Цитирование: Покатаев И. А. Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:76–81

Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы

И. А. Покатаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: pokia@mail.ru

Предоперационная терапия

Несколько лет назад разработаны критерии резектабельности рака поджелудочной железы, которые основаны на степени вовлечения в опухоль крупных сосудов. Некоторое неудобство связано с тем, что критерии не унифицированы и существует несколько версий таких критериев. Однако они более удобны и постепенно вытеснили классификацию TNM при обсуждении тактики лечения пациентов, по крайней мере, при отсутствии отдаленных метастазов (табл. 1).

К сожалению, значительная часть пациентов с погранично резектабельными карциномами оперируются в объеме R1/R2-резекций. По данным крупного японского исследования, из 375 пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы 137 пациентов расценены как резектабельные на дооперационном этапе. В 77% случаев им удалось выполнить R0-резекцию. В отличие от этого, 142 пациентам с опухолями погранично резектабельности согласно классификации NCCN частота выполнения R0-резекций была существенно ниже: при вовлечении

воротной вены – 70%, при вовлечении общей печеночной артерии – 48%, а при вовлечении верхней брыжеечной артерии – 37% [3].

Результаты проведенных нерандомизированных исследований указывают, что произошедшее смещение концепции лечения неметастатического рака поджелудочной железы в сторону предоперационной терапии привело к заметному увеличению продолжительности жизни пациентов по сравнению с историческим контролем. В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, который включил 2 184 пациентов с резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной железы. Метаанализ продемонстрировал существенное уменьшение риска положительных краев резекции при проведении предоперационной химиолучевой терапии (отношение рисков (ОР) 0,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,65) [4]. Увеличение вероятности выполнения R0-резекций отразилось и на отдаленных результатах лечения. Продemonстрировано увеличение продолжительности жизни по сравнению с группой пациентов, не получавших химиолучевую терапию (ОР=0,56, 95% ДИ 0,39–80). При этом продолжитель-

Таблица 1. Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии клиники M.D. Anderson) [1, 2]

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периаартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более 180°
Чревной ствол/печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревной ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена/воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

Таблица 2. Результаты исследования PREOPANC [5]

Параметр	Операция + ХТ (n=127)	Предоперационная ХЛТ + операция (n=119)	Значение p
Частота резекций	91/127 (72%)	72/119 (60%)	0,065
Частота R0-резекций	28/91 (31%)	45/72 (63%)	<0,001
Частота серьезных нежелательных явлений	49 (39%)	55 (46%)	0,28
Медиана времени без рецидива	7,9 месяца	9,9 месяца	0,023
Медиана продолжительности жизни (предварительные данные)	13,7 месяца	17,1 месяца	0,074
Время до появления отдаленных метастазов	10,6 месяца	18,4 месяца	0,013
Время до локорегионарного рецидива	11,8 месяца	Не достигнута	0,002

Таблица 3. Результаты Южнокорейского рандомизированного исследования II фазы [6]

Параметр	Неoadъювантная ХЛТ (n=27)	Адъювантная ХЛТ (n=23)	Значение p
Двухлетняя выживаемость	40%	26%	0,0028
Медиана ПЖ	21 месяц	12 месяцев	
Частота резекций	17/27 (63%)	18/23 (78%)	0,39
Частота R0-резекций	14/17 (82%)	6/18 (33%)	0,010

ность жизни при погранично резектабельных и нерезектабельных опухолях сравнивалась с продолжительностью жизни при исходно резектабельных опухолях.

Рандомизированные исследования, посвященные оценке пользы предоперационной химиотерапии у таких пациентов, впервые опубликованы в 2018 г. Исследование PREOPANC, представленное на конгрессе ASCO, было посвящено оптимальной тактике лечения пациентов с резектабельными и погранично резектабельными карциномами поджелудочной железы. В исследование включено 248 пациентов, которые были рандомизированы в группу хирургического лечения с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином и группу индукционной химиотерапии гемцитабином с последующей химиолучевой терапией и операцией на последнем этапе. Почти половина пациентов имели погранично резектабельные опухоли на момент начала лечения [5].

Предоперационная терапия привела к увеличению частоты R0-резекций в 2 раза (с 31% в группе операции на первом этапе до 63% в группе предоперационной терапии, $p<0,01$). Безрецидивная выживаемость была статистически значимо больше в группе предоперационной терапии. Также имелась тенденция к увеличению продолжительности жизни (табл. 2).

Данные, полученные в голландском исследовании PREOPANC, подтверждаются данными другого исследования II фазы, выполненного в Южной Корее. Авторы выполнили рандомизацию пациентов с погранично резектабельным процессом на группу предоперационной химиолучевой терапии, в которой пациенты получали лучевую терапию в дозе СОД 54 Гр в сочетании с гемцитабином в радиосенсибилизирующей дозе 400 мг/м² еженедельно с последующей операцией и 4 курсами адъювантной химиотерапии гемцитабином, или группу, где лечение начиналось с операции с последующей адъювантной хи-

миолучевой терапией и химиотерапией [6]. Исследование включило 50 пациентов. Проведение предоперационной терапии несколько уменьшило общее число резекций, однако существенно и статистически значимо увеличило частоту выполнения R0-резекций с 33 до 82% (табл. 3). Это привело к увеличению медианы продолжительности жизни с 12 до 21 месяца.

В отличие от предыдущих исследований, итальянское рандомизированное исследование II фазы РАСТ-15 включало только пациентов с I-II стадиями заболевания и обязательным условием отсутствия инвазии верхних брыжеечных артерии и вены, воротной вены, чревного ствола и общей печеночной артерии [7]. В исследование включено 88 пациентов, которые были рандомизированы в контрольную группу (операция с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином), группу операции с последующей адъювантной терапией режимом PEXG (цисплатин 30 мг/м², эпирубицин 30 мг/м², гемцитабин 800 мг/м² в дни 1, 15 каждые 4 недели и капецитабин 1 250 мг/м² в дни 1–28) или группу периоперационной терапии с проведением 3 курсов PEXG до операции и 3 курсов PEXG после операции. Наилучшие результаты получены в группе с периоперационной химиотерапией: авторы отметили отказ от необходимости резекции крупных вен, отсутствие послеоперационной летальности и меньшую частоту серьезных послеоперационных осложнений (табл. 4). Отдаленные результаты также были лучше в группе периоперационной химиотерапии. На основании этих данных запланировано исследование III фазы.

Таким образом, проведенные исследования подчеркнули, что стандартом лечения погранично резектабельного рака поджелудочной железы является проведение предоперационной терапии, в первую очередь химиотерапии. Вероятно, в скором времени предоперационная терапия станет стандартом лечения и исходно резектабельного

Таблица 4. Результаты исследования PACT-15 [7]

Параметр	Операция + гемцитабин (n=26)	Операция + PEXG (n=30)	PEXG-операция – PEXG (n=32)
Частота резекций	22 (85%)	27 (90%)	27 (84%)
Резекции вены	2/22 (9%)	2/27 (7%)	0
Послеоперационная летальность	1 (5%)	1 (4%)	0
Несущественные осложнения (Clavien-Dindo I–II)	9 (41%)	12 (44%)	13 (48%)
Существенные осложнения (Clavien-Dindo III–IV)	4 (23%)	5 (19%)	3 (11%)
Медиана времени без прогрессирования	4,7 месяца	12,4 месяца	16,9 месяца
Медиана продолжительности жизни	20,4 месяца	26,4 месяца	38,2 месяца
Лечебный патоморфоз [8]			
Выраженный	–	–	9 (36%)
Умеренный			8 (32%)
Слабый			8 (32%)

процесса, однако окончательный ответ на этот вопрос должно дать рандомизированное исследование III фазы.

Новые исследования также должны прояснить, какова роль предоперационной лучевой терапии в отношении отдаленных результатов лечения. Ранее опубликованные рандомизированные исследования не смогли доказать выигрыша в продолжительности жизни при добавлении лучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы [10–13]. Либо лучевая терапия наконец найдет свое место в лечении метастатического рака поджелудочной железы, либо, как при раке желудка, стандартом лечения больных с резектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы станет пред-/периоперационная комбинированная химиотерапия.

Адьювантная химиотерапия

Опубликованное в 2017 г. исследование ESPAC-4 доказало преимущество комбинации гемцитабина и капецитабина над монотерапией гемцитабином в адьювантной терапии рака поджелудочной железы [14]. Монохимиотерапия гемцитабином или фторпиримидинами может рассматриваться как альтернатива комбинации для ослабленных пациентов [1, 15–17]. На ASCO в 2018 г. представлены результаты исследования PRODIGE 24 – рандомизированного исследования III фазы, посвященного оценке эффективности адьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX [18]. Пациенты после R0- или R1-резекции поджелудочной железы были рандомизированы в контрольную группу, получавшую монохимиотерапию гемцитабином, и группу, получавшую химиотерапию по схеме mFOLFIRINOX. В исследование включались только пациенты в возрасте 18–79 лет, в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), без признаков заболевания по данным КТ после операции

и уровнем СА19-9 ниже 180 Ед/мл. Терапия FOLFIRINOX, несмотря на изначально предложенную редукцию доз, приводила к высокой частоте диареи, что потребовало внесения изменений в протокол в отношении доз препаратов. В итоге пациенты получали двухнедельные курсы, включающие иринотекан в дозе 150 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолиат кальция в дозе 400 мг/м², 5-фторурацил 2 400 мг/м² в режиме внутривенной инфузии в течение 46 часов без болюсного введения 5-фторурацила.

Результаты оказались существенно лучше ожидаемых. Медиана времени без рецидива заболевания

составила 21,6 и 12,8 месяца для терапии mFOLFIRINOX и гемцитабином соответственно ($p < 0,001$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость на терапии mFOLFIRINOX достигла 40%. Поданализы по подгруппам показали, что выигрывают от терапии все пациенты вне зависимости от стадии, статуса лимфоузлов, краев резекции или степени дифференцировки опухоли. Пациенты с ECOG 1 статусом выигрывают от терапии mFOLFIRINOX несколько меньше, чем пациенты с ECOG 0. Медиана продолжительности жизни по предварительным данным составила 54,4 и 35,0 месяца для пациентов, получавших mFOLFIRINOX и гемцитабин соответственно ($p = 0,003$).

Еще ни одно крупное исследование не демонстрировало такой большой продолжительности жизни, какую получили авторы этого исследования на терапии mFOLFIRINOX. Учитывая высокую токсичность лечения (диарея 3–4 степени выявлена в 19% случаев, периферическая сенсорная полинейропатия 3 степени – в 9%, слабость 3 степени – в 11%, нейтропения 3–4 степени – в 28% случаев), данная комбинация в качестве адьювантной терапии может подойти только непожилым пациентам в удовлетворительном состоянии, без серьезных послеоперационных осложнений и сопутствующих заболеваний. Для остальных пациентов следует использовать менее интенсивные комбинации [1].

Оптимизация терапии метастатического рака поджелудочной железы

Проводимые ранее исследования, посвященные оценке эффективности химиотерапии метастатического рака поджелудочной железы, подразумевали назначение терапии до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [19]. Такая тактика выглядит логичной, поскольку меньше половины пациентов получают

химиотерапию второй линии вследствие быстрого прогрессирования опухолевого процесса и еще меньше получают от нее пользу [20]. Средняя продолжительность жизни пациентов с прогрессированием опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии составляет 2–3 месяца [20].

С другой стороны, комбинированная химиотерапия рака поджелудочной железы высокотоксична, в том числе за счет кумулятивных видов токсичности, например периферической сенсорной полинейропатии. По этой причине французские исследователи провели рандомизированное исследование II фазы PRODIGE 35-PANOPTIMOХ, в котором пациенты с метастатическим раком поджелудочной железы были рандомизированы в одну из трех групп: группу А, получавшую FOLFIRINOХ в количестве 12 циклов, группу В, получавшую 8 циклов FOLFIRINOХ с последующей поддерживающей терапией 5-фторурацилом и фолином кальция до прогрессирования и реиндукцией FOLFIRINOХ после прогрессирования, и группу С, получавшую альтернирующие режимы FOLFIRI 3 и гемцитабин в монорежиме по 2 месяца каждый (режим FIRGEM).

Исследование не было спланировано для сравнительного анализа. Оно лишь должно было определить наилучший режим для последующего исследования III фазы. Тем не менее альтернирующий режим FIRGEM продемонстрировал наихудшие результаты. При этом эффективность лечения в группах А и В оказалась приблизительно одинаковой: 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 41 и 40% соответственно. Существенной разницы в продолжительности жизни также не получено: медианы составили 10,1 и 11,0 месяца для группы А и В соответственно. Неожиданно частота нейротоксичности 3 степени была выше в группе В, где FOLFIRINOХ сменялся поддерживающей терапией фторпиримидинами (10,2 и 18,7% для групп А и В соответственно). Нарастание нейротоксичности в 30% случаев происходило уже после отмены оксалиплатина [21]. Авторы исследования делают вывод, что режимы FOLFIRINOХ до прогрессирования и FOLFIRINOХ с переходом на поддерживающую терапию фторпиримидинами после 8 курсов должны быть сравнены между собой в исследовании III фазы.

Индивидуализация терапии

Кроме эрлотиниба, ни один таргетный препарат на сегодняшний день не зарегистрирован для лечения рака поджелудочной железы [22]. Причины неудачи таргетной терапии следует искать в особенностях молекулярной биологии клеток протокового рака поджелудочной железы. У большинства пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы имеются дефекты генов KRAS, CDKN2A, TP53, DPC4 [23–25]. Анализ образцов рака поджелудочной железы, полученных от 24 пациентов,

продемонстрировал в среднем наличие 63 генетических альтераций на один случай; эти альтерации затрагивали 12 основных сигнальных путей. Сложный и гетерогенный характер генетических альтераций при раке поджелудочной железы может ограничивать эффективность таргетной терапии, которая действует, как правило, на один сигнальный путь.

Между тем попытки индивидуализации терапии пациентов с карциномами поджелудочной железы сохраняются. В этом году вышла работа, в которой авторы проанализировали результаты программы KYT (Know Your Tumor – узнай свою опухоль). Данная программа запущена в 2014 г. в нескольких клиниках США [26]. Архивные или свежие образцы опухолевой ткани пациентов анализировали методами секвенирования следующего поколения (NGS), иммуногистохимии, а также в отдельных случаях оценивалось фосфорилирование некоторых рецепторных тирозинкиназ на наличие молекулярных нарушений, указывающих на потенциальную эффективность известных таргетных препаратов. К моменту анализа удалось выполнить такой анализ для 640 пациентов, которые далее были проконсультированы в одной из американских клиник. Авторы отметили, что в 27% случаев метод NGS выявил молекулярные нарушения, на которые возможно воздействовать существующими таргетными препаратами. Иммуногистохимия выявляла подобные нарушения в 5% случаях. Наиболее частыми из таких нарушений были мутации в генах репарации ДНК, выявляемые в 15% случаев (например, BRCA2 в 2,9% и ATM в 4,5%). Также в 2,8% случаев выявлялись активирующие мутации в гене ERBB2, IDH1, а также слияние онкогенов CCDC6-RET, NCOA4-RET, STRN-ALK, LMNA-NTRK1 и ETV6-NTRK3. Иммуногистохимический анализ выявил MSI-фенотип в 0,8% случаев, гиперэкспрессию HER2/neu в 0,8% случаев и PD-L1 в 6% случаев.

По разным причинам только 154 пациента начали новую терапию после получения результатов данного анализа. Из них только 17 человек получили таргетную терапию, подобранную исходя из выявленных биомаркеров. Из них 5 пациентов получали PARP-ингибиторы, 4 пациента – ингибиторы HER2/neu, 3 пациента – ингибиторы тирозинкиназ. После коррекции по количеству ранее проведенных линий химиотерапии, возрасту, полу многофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал статистически значимый выигрыш во времени без прогрессирования от подбора терапии на основании молекулярного профиля опухоли (отношение рисков = 0,47, 95% доверительный интервал: 0,24–0,94, $p=0,03$). Авторы отмечают важность использования не только данных NGS, но и других методов оценки молекулярных нарушений. Например, измерение фосфорилирования HER2/neu может повысить ценность NGS и иммуногистохимии, как это было показано при раке молочной железы [27–28].

Достаточно сложно сделать вывод из данной работы, поскольку в итоге из 640 пациентов менее 3% получили ту

терапию, для которой выполнялась биопсия и дорогостоящие методы молекулярной диагностики. При этом только 7 пациентов (менее половины) имели время без прогрессирования более 4 месяцев. Тем не менее мы ожидаем появления новых классов таргетных препаратов и удешевления методов молекулярной диагностики. Поэтому данный подход к индивидуализации терапии пациентов будет развиваться.

Заключение

Результаты исследований, представленных в 2018 г., несомненно, должны модифицировать существующую клиническую практику. Если несколько лет назад, до 2011 г.,

дискуссии о консервативном лечении складывались из обсуждения вопроса о целесообразности консервативной терапии этого заболевания как таковой, то теперь консервативное лечение выходит на первый план не только для местнораспространенного или метастатического процесса, но даже при исходно резектабельных опухолях. Внедрение режима FOLFIRINOX в стандарт адъювантной химиотерапии характеризует постепенный уход от монокимиотерапии к комбинированным режимам при всех стадиях болезни. Новые исследования, ожидаемые в ближайшем будущем, могут внести дополнительные уточнения по применению лучевой терапии при неметастатическом раке поджелудочной железы и других комбинированных режимов химиотерапии в рамках индукционной, адъювантной и паллиативной химиотерапии.

Литература • References

1. Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 367–379.
2. Varadhachary G. R., Tamm E. P., Abbruzzese J. L. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions, Management, and Role of Preoperative Therapy // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – V 13, N 8. – P. 1035–1046.
3. Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: Evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. // *Pancreas*. – 2013. – V. 42. – P. 1004–1010.
4. Laurence J. M., Tran P. D., Morarji K. et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. // *J Gastrointest Surg*. – 2011. – V. 15, N 11. – P. 2059–69.
5. Van Tienhoven G., Versteijne E., Suker M. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – V. 36, N 18_suppl. – LBA4002.
6. Jang J. Y., Han Y., Lee H. et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. // *Ann Surg*. – 2018. – V. 268, N 2. – P. 215–222.
7. Reni M., Balzano G., Zanon S. et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial. // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – Published Online April 3, 2018.
8. Hartman D. J., Krasinskas A. M. Assessing treatment effect in pancreatic cancer. // *Arch Pathol Lab Med*. – 2012. – V. 136. – P. 100–09.
9. Hammel P., Huguet F., Van Laethem J. et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2016. – V. 315, N 17. – P. 1844–1853.
10. Klaassen D. J., MacIntyre J. M., Catton G. E. et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. // *J Clin Oncol*. – 1985. – V. 3. – P. 373–378.
11. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. // *J Natl Cancer Inst*. – 1988. – V. 80. – P. 751–755.
12. Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., et al.: Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: a FFCD-SFRO study. // *J Clin Oncol* – 2006. – V. 24 (Suppl 18). – A-4008, P. 180s.
13. Loehrer P. J. Sr, Feng Y., Cardenes H. et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. // *J Clin Oncol*. – 2011. – V. 29, N 31. – P. 4105–12.

14. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P. et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. // J Clin Oncol. – 2016. – V. 34 (suppl). – LBA4006.
15. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. // N Engl J Med – 2004. – V. 350. – P. 1200–10.
16. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F. et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. // JAMA. – 2012. – V. 308, N 2. – P. 147–56.
17. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. // JAMA. – 2013. – V. 310, N 14. – P. 1473–81.
18. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. // Journal of Clinical Oncology – 2018. – V. 36, N 18_suppl. – LBA 4001.
19. Hall B.R., Cannon A., Atri P. et al. Advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of clinical trials over thirty years. // Oncotarget. – 2018. – V. 9, N 27. – P. 19396–19405.
20. Nagriala A.M., China V.T., Sjoquist K.M. et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2015. – V. 96. – P. 483–497.
21. Dahan L., Phelip J.M., Le Malicot K. et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – V. 36, N 15_suppl. – P. 4000.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma, v 2.2018. Published online 10.07.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
23. Maitra A., Hruban R.H. Pancreatic cancer. // Annu Rev Pathol. – 2008. – V. 3. – P. 157–188.
24. Jones S., Zhang X., Parsons D.W. et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. // Science. – 2008. – V. 321. – P. 1801–1806.
25. Hidalgo M. Pancreatic cancer. // N Engl J Med. – 2010. – V. 362. – P. 1605–1617.
26. Pishvaian M.J., Bender R.J., Halverson D. et al. Molecular Profiling of Pancreatic Cancer Patients: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative. // Clin Cancer Res. – 2018. – In print
27. Frogne T., Laenkholm A.V., Lyng M.B. et al. Determination of HER2 phosphorylation at tyrosine 1221/1222 improves prediction of poor survival for breast cancer patients with hormone receptor-positive tumors. // Breast Cancer Res. – 2009. – V. 11. – P. R11.
28. Wulfkühle J.D., Berg D., Wolff C. et al. Molecular analysis of HER2 signaling in human breast cancer by functional protein pathway activation mapping. // Clin Cancer Res. – 2012. – V. 18. – P. 6426–35.