

Фармакогенетика рака поджелудочной железы: от стандартной химиотерапии к персонализированным стратегиям

Уважаемые коллеги! Приветствую вас в рамках обращения главного редактора и представляя очередной номер нашего журнала, я не могу не остановиться на одной из самых динамично развивающихся и клинически значимых областей нашей науки — фармакогенетике в онкологии, которой мы часто уделяем особое внимание. В качестве наглядного примера того, куда движется эта область, предлагаю обратиться к недавнему масштабному обзору *Langer A. et al.*, посвящённому терапевтическим биомаркерам и фармакогенетике рака поджелудочной железы (РПЖ)¹. Эта работа как нельзя лучше иллюстрирует и современные достижения, и те вызовы, которые стоят перед нами.

Рак поджелудочной железы, печально известный своим агрессивным течением и ограниченными возможностями терапии, сегодня становится полигоном для испытания стратегий персонализированной медицины. Долгое время стандартом лечения были схемы вроде FOLFIRINOX или гемцитабин/паклитаксел, но их эффективность ограничена, а медиана общей выживаемости не превышает года. Ключ к прорыву лежит в персонализированном подходе, и здесь фармакогенетика выходит на первый план.

Обзор наглядно демонстрирует эволюцию нашего подхода: от попыток предсказать ответ на стандартную химиотерапию к активному поиску мишеней для таргетных препаратов. Исследования показывают, что вариабельность в генах, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP2C8, CYP3A4) и транспорта (ABCB1, SLCO1B3) таких препаратов, как паклитаксел, может влиять на их эффективность и токсичность. Хотя эти ассоциации пока не внедрены в рутинную практику из-за гетерогенности исследований, они указывают на верный путь. Аналогичным образом, для платиносодержащей химиотерапии ключевым предиктором ответа оказался статус генов репарации ДНК (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM). Дефицит системы гомологичной рекомбинации (HRD) делает опухоль уязвимой для повреждений, наносимых препаратами



платины, что напрямую влияет на выживаемость пациентов.

Кроме того, сегодня мы становимся свидетелями настоящей революции. С появлением ингибиторов PARP (олапариб) для пациентов с герминальными мутациями *BRCA1/2* мы получили первый таргетный препарат для РПЖ, подтвердивший свою эффективность в рамках клинического исследования фазы III (POLO). Более того, секвенирование нового поколения (NGS) позволяет выявлять и другие, редкие, но клинически значимые «повреждения»: мутации *KRAS G12C* (таргетные препараты соторасиб, адаграсиб), фьюжны *NTRK* (ларотректиниб и др.), *NRG1* (зенокутузумаб) и другие. Это превращает РПЖ из «неизлечимой» болезни в заболевание, где для определённых групп пациентов возможен подбор высокоэффективной и безопасной терапии.

Несмотря на очевидный прогресс, работа *Langer A. et al.* подчёркивает и серьёзные проблемы, над решением которых нам предстоит вместе работать. Подавляющее большинство фармакогенетических ассоциаций, особенно выявленных в исследованиях полногеномного поиска (GWAS) и исследований «генов-кандидатов», требуют независимого подтверждения на больших когортах. Следует учитывать, что РПЖ — это не одна болезнь, а спектр молекулярных подтипов, по-разному отвечающих на лечение. И конечно, будущее — за интеграцией данных о соматических мутациях, герминальных вариантах, экспрессии генов и характеристиках микроокружения опухоли для построения комплексного прогностического профиля.

¹ Langer A, Soucek P, Vymetalkova V, et al. Therapeutic pancreatic cancer biomarkers and pharmacogenetics. *Semin Cancer Biol.* 2025 Sep 6;116:31-44. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.08.002.

Одним из самых перспективных направлений является анализ циркулирующей опухолевой ДНК. Он позволяет неинвазивно оценивать молекулярный профиль опухоли в реальном времени, отслеживать развитие резистентности (например, появление реверсивных мутаций в гене *BRCA2*) и выявлять минимальное остаточное заболевание после операции. Это краеугольный камень для персонализированного подхода, адаптирующего терапию под меняющуюся биологию опухоли.

Уже сейчас становится ясно, что монотерапия, будь то химиотерапия или таргетный препарат, часто проигрывает в борьбе с резистентностью. Будущее — за рациональными комбинациями: ингибиторы PARP + иммунотерапия, ингибиторы KRAS + химиотерапия, таргетные препараты + антиангиогенная терапия. Таким образом, мы движемся от унифицированного

подхода к сложной, многокомпонентной системе стратификации пациентов.

Задача научного сообщества, клиницистов и нас, как издателей, — способствовать трансляции этих знаний в клиническую практику. Необходимо продолжать крупные проекты, развивать технологии NGS и жидкостной биопсии, а главное — воспитывать новое поколение врачей-онкологов, мыслящих категориями персонализированной медицины.

Уверен, что материалы этого номера журнала станут ещё одним шагом на этом пути.

Дмитрий Алексеевич Сычев

д. м. н., профессор, академик РАН,
главный редактор журнала
«Фармакогенетика и Фармакогеномика»