

# Предиктивные молекулярные факторы в оценке эффективности химиотерапии при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы: обзор литературы

З.А.Коваленко<sup>✉1</sup>, Т.В.Кекеева<sup>1</sup>, В.К.Лядов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России. 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 3;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье приведен обзор литературы, посвященный оценке предиктивных молекулярных биомаркеров при химиотерапевтическом лечении протокового рака поджелудочной железы. Показана роль биомаркеров в планировании как адъювантной, так и паллиативной химиотерапии.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, биомаркеры, предиктивные биомаркеры.

<sup>✉</sup>zahar\_kovalenko\_@mail.ru

**Для цитирования:** Коваленко З.А., Кекеева Т.В., Лядов В.К. Предиктивные молекулярные факторы в оценке эффективности химиотерапии при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы: обзор литературы. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 61–66.

## Predictive biomarkers in chemotherapy of pancreatic duct adenocarcinoma: review of the literature

Z.A.Kovalenko<sup>✉1</sup>, T.V.Kekeeva<sup>1</sup>, V.K.Lyadov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Medical and Rehabilitation Center. 125367, Russian Federation, Moscow, Ivan'kovskoe shosse, d. 3;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

This is a literature review on predictive biomarkers in pancreatic duct adenocarcinoma. The main point of this review is to identify prognostic role of different biomarkers in adjuvant and palliative chemotherapy of pancreatic cancer.

**Key words:** pancreatic cancer, biomarkers, predictive biomarkers.

<sup>✉</sup>zahar\_kovalenko\_@mail.ru

**For citation:** Kovalenko Z.A., Kekeeva T.V., Lyadov V.K. Predictive biomarkers in chemotherapy of pancreatic duct adenocarcinoma: review of the literature. Journal of Modern Oncology. 2015; 18 (2): 61–66.

### Введение. Актуальность проблемы

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) – агрессивное заболевание с неблагоприятным прогнозом. По данным крупных мировых эпидемиологических исследований, ПАПЖ ежегодно является непосредственной причиной смерти более чем 266 тыс. человек. В настоящее время протоковый рак поджелудочной железы, по данным мировой статистики, занимает 4-е место в ранге причин смерти от злокачественных новообразований. В то же время, по статистическим оценкам, при отсутствии кардинальных изменений в поиске более эффективных методов комплексного лечения к 2030 г. ПАПЖ займет 2-е место среди причин смерти населения от злокачественных новообразований [1–3].

Неблагоприятный прогноз заболевания определяется как агрессивной и не до конца изученной биологией опухоли, так и малоэффективной системной химиотерапией. На момент первичной диагностики опухоли лишь около 15% пациентов не имеют отдаленных метастазов и являются резектабельными, что позволяет планировать их комбинированное лечение. Результаты комплексной терапии экзокринного рака поджелудочной железы также

неудовлетворительны – медиана продолжительности жизни после радикального хирургического лечения и адъювантной терапии составляет 20–22 мес. В случае наличия местно-распространенной опухоли без отдаленных метастазов медиана общей выживаемости равна 9–12 мес, а при наличии отдаленных метастазов – 6–7 мес [4, 5].

Стоит отметить, что в настоящее время методология хирургического лечения ПАПЖ отработана достаточно хорошо и фактически достигла своего предела как по техническим возможностям хирургов, так и по технологическому и периоперационному обеспечению. Таким образом, единственно возможным эффективным способом улучшения отдаленных результатов лечения представляется поиск новых, более эффективных способов химиотерапевтического воздействия либо выделение факторов, которые бы способствовали индивидуализации терапии.

Лабораторная и молекулярно-генетическая оценка предиктивных факторов, определяющих эффективность адъювантной и неадъювантной химиотерапии ПАПЖ – один из возможных подходов к персонализированной те-

Таблица 1. Ключевые сигнальные пути и репрезентирующие гены в патогенезе ПАПЖ (S.Jones и соавт., 2008)

Сигнальный путь	Частота нарушений при ПАПЖ, %	Репрезентирующие гены
Апоптоз	100	CASP10, VCP, CAD, HIP1
Восстановление ДНК	83	ERCC4, ERCC6, EP300, RANBP2, TP53
Регуляция фазы G1/S	100	CDKN2A, FBXW7, CHD1, APC2
Клеточная адгезия	79	CDH1, CDH10, CDH2, CDH7, FAT, PCDH15, PCDH17, PCDH18, PCDH9, PCDHB16, PCDHB2, PCDHGA1, PCDHGA11, PCDHGC4
Интегрин	67	ITGA4, ITGA9, ITGA11, LAMA1, LAMA4, LAMA5, FN1, ILK
KRAS	100	KRAS, MAP2K4, RASGRP3
Регуляция инвазии	92	ADAM11, ADAM12, ADAM19, ADAM5220, ADAMTS15, DPP6, MEP1A, PCSK6, APG4A, PRSS23
ТФР-β	100	ADAM11, ADAM12, ADAM19, ADAM5220, ADAMTS15, DPP6, MEP1A, PCSK6, APG4A, PRSS23
Wnt	100	MYC, PPP2R3A, WNT9A, MAP2, TSC2, GATA6, TCF4

Таблица 2. Предиктивные биомаркеры при прогнозировании эффективности химиотерапии (A.Lamarca и соавт., 2014)

Биомаркер	Лекарственный препарат	Эффект	Исследования при ПАПЖ	Подтвержденная клиническая значимость при ПАПЖ
Тимидилатсинтетаза	5-ФУ	При отсутствии мутации лучший ответ на терапию	Да	Нет
DPD	5-ФУ	При наличии мутации большая токсичность	Да	Нет
Топоизомераза-1	Иринотекан	При наличии – лучший ответ на терапию	Нет	Нет
RRM 1	Гемцитабин	При наличии – лучший ответ на терапию	Да	Да
ERCC 1	Оксалиплатин	При отсутствии – лучший ответ на терапию	Да	Нет
XRCC 1	Оксалиплатин	При отсутствии – лучший ответ на терапию	Нет	Нет
EGFR/KRAS	Эрлотиниб	Эффективность при диком типе	Да	Нет
PALB 2	Митомидин С	Эффективность при наличии мутации	Нет	Да
BRCA 2	PARP-ингибиторы	Эффективность при наличии мутации	Да	Да

рапии этого грозного заболевания [6]. В настоящем обзоре представлен анализ литературы по данной проблеме за последние 10 лет.

### ПАПЖ. Молекулярно-патологические изменения

В настоящее время многими исследованиями доказана генетическая обусловленность патогенеза и патоморфологии ПАПЖ. В 2008 г. группой авторов во главе с S.Jones при транскрипционном анализе опухолей 24 больных ПАПЖ выявлено 12 сигнальных путей, нарушенных более чем у 70% больных (табл. 1) [7]. В 2012 г. A.Biankin и соавт. опубликовали результаты исследования, проведенного на опухолевых образцах резектабельного протокового рака поджелудочной железы 142 больных: были определены 16 наиболее часто мутированных при этом заболевании генов [8].

Согласно современным представлениям в основе молекулярно-генетических нарушений у большинства пациентов с ПАПЖ лежат:

1. Активация онкогенов – преимущественно KRAS.
2. Инактивация генов-супрессоров – TP53, p16/CDKN2a, SMAD4.
3. Инактивация генов, ответственных за стабильность генома: MLH1, MSH2.

При наследственном раке поджелудочной железы установлены изменения и нарушения в системах BRCA2, PALB2, STK11, ATM. Изменения в стромальном микроокружении опухоли также играют существенную роль в процессе развития ПАПЖ. В 2012 г. A.Hidalgo и соавт., а также C.Whatcott и соавт. показали ассоциацию нарушений в системах трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) и фактора роста гепатоцитов (HGF-мет) и развития ПАПЖ [9, 10]. Указанные исследования доказали возможную эффективность таргетных «антистромальных» препаратов – например, ингибиторов ТФР-β и SPARC-синтетаза.

### Понятие о биомаркерах при ПАПЖ

Согласно определению международной рабочей группы (Biomarkers Definitions Working Group) под биомаркером понимают объективно измеряемую и анализируемую

субстанцию, которая может являться индикатором как нормального, так и патологического процесса, а также маркером эффективности проводимой лекарственной или иной терапии [11].

Интерес клинических онкологов и генетиков к поиску универсальных биомаркеров определяется желанием оптимизировать и улучшить результаты комплексного лечения, персонифицировать терапию и объективизировать прогноз.

В настоящее время выделяют следующие виды биомаркеров [6]:

1. Диагностические.
2. Прогностические.
3. Предиктивные.

Целью применения диагностических биомаркеров является ранняя, «доклиническая» диагностика злокачественных новообразований. При ПАПЖ к диагностическим биомаркерам относится карбоангидразный антиген (CA 19-9). Прогностические маркеры служат в основном для индивидуального прогнозирования агрессивности течения опухолевого процесса у конкретного больного. Предиктивные биомаркеры направлены главным образом на индивидуализацию лекарственной терапии. Наличие того или иного биомаркера либо соответствующих мутаций определяет направленность и эффективность лекарственной терапии, что делает возможным ее персонализацию [6]. Стоит отметить, что в целом роль существующих биомаркеров в диагностике и динамическом наблюдении достаточно хорошо изучена (табл. 2). В то же время индивидуализация подходов к химиотерапии экзокринного рака поджелудочной железы – вопрос значительно менее изученный. В табл. 3 и 4 представлены некоторые «клинически значимые» биомаркеры прогноза эффективности химиотерапии [6, 12, 13].

### Биомаркеры эффективности химиотерапии при ПАПЖ

#### Факторы прогноза ответа на терапию гемцитабином

Гемцитабин – стандарт адьювантной и индукционной химиотерапии при протоковом раке поджелудочной железы. Гемцитабин входит в американские и европейские

рекомендации в качестве препарата 1-й линии при послеоперационной терапии ПАПЖ. В то же время его клиническая эффективность достаточно ограничена. Так, всего 30% от общего числа больных и лишь 15% больных с отдаленными метастазами имеют клинико-инструментальные признаки ответа на терапию.

Гемцитабин по своей структуре является гидрофильным веществом. В связи с этим его пассивный переход через гидрофобную клеточную мембрану осуществляется достаточно медленно. Таким образом, для адекватного трансмембранного внутриклеточного перемещения молекулы гемцитабина необходимо наличие специальных белков-переносчиков. Наиболее важным среди транспортеров гемцитабина является человеческий уравновешенный нуклеозидный транспортер (human equilibrative nucleoside transporter-1, hENT-1). Гемцитабин – это пролекарство. Для реализации его цитотоксического эффекта необходимо внутриклеточное фосфорилирование молекулы препарата. Этот процесс, в свою очередь, происходит под контролем фермента деоксицитидинкиназы (dCK). Таким образом, знание об изменении экспрессии генов hENT-1 и dCK может иметь клиническое значение в отношении прогнозирования эффективности гемцитабина у конкретного пациента [6, 11–13].

hENT-1 к настоящему времени является одним из наиболее изученных биомаркеров при протоковом раке поджелудочной железы. Так, согласно метаанализу S.North и соавт., к 2014 г. опубликовано 10 исследований, посвященных оценке значимости данного биомаркера при терапии гемцитабином [14]. Необходимо отметить, что опубликованы исследования по оценке прогностической значимости hENT-1 для разных режимов химиотерапии – неoadъювантного, адъювантного и индукционного. Исследование J.Spartlin и соавт. включало 21 пациента, получавшего химиотерапию гемцитабином по поводу диссеминированного рака поджелудочной железы. Медиана продолжительности жизни пациентов с определяемым уровнем hENT-1 статистически значимо превышала таковую у пациентов с низким или нулевым уровнем hENT-1 (11 мес против 5 мес) [15]. К аналогичным выводам пришли E.Giovanetti и соавт., которые проанализировали результаты паллиативной химиотерапии у 102 пациентов. Уровень экспрессии hENT-1 определяли посредством полимеразной цепной реакции. При одно- и многофакторном статистическом анализе авторами показано, что высокий уровень экспрессии hENT-1 коррелирует с более высокой общей выживаемостью. Так, при высокой экспрессии медиана продолжительности жизни составила 26 мес против 8 мес при низком уровне экспрессии ( $p < 0,001$ ). Медиана выживаемости всей группы анализируемых больных составила 13 мес [16].

Крупное исследование R.Magechal и соавт., опубликованное в 2012 г., посвящено прогностической роли hENT-1 в структуре адъювантной терапии ПАПЖ. В ретроспективный анализ включены 234 пациента, радикально оперированных по поводу ПАПЖ. Уровень экспрессии hENT-1 определялся при помощи иммуногистохимического анализа. При многофакторном анализе показано, что высокий уровень экспрессии hENT-1 является независимым прогностическим фактором повышения общей выживаемости у пациентов, получающих адъювантную химиотерапию гемцитабином после радикального хирургического лечения ( $p < 0,0001$ ) [17]. H.Fujita и соавт. при обследовании 70 пациентов, получавших адъювантную химиотерапию гемцитабином, показали, что низкий уровень экспрессии hENT-1 ассоциирован со снижением общей выживаемости ( $p = 0,011$ ) [18]. В исследовании N.Nakagawa и соавт. в качестве режима адъювантной химиотерапии использовалась комбинация гемцитабин + S1. Медиана общей выживаемости составила 35 мес, безрецидивной – 18 мес. При этом экспрессия hENT-1 являлась прогностически значимой для указанной схемы химиотерапии: 5-летняя актуаральная общая выживаемость 38% в группе высокой экспрессии и 13% – в группе низкой экспрессии ( $p = 0,001$ ) [19].

Таблица 3. Биомаркеры при ПАПЖ

Биомаркеры	Прогностическая значимость	Предиктивная значимость
MUC 1	+	–
VEGF	+	–
p16	+	–
p53	+	–
SMAD 4	+	–
EGFR	+	–
KRAS	+	–
RRM 1	+	+
ERCC 1	+	–
CTCs	+	–
hENT-1	+	+
HuR	+	+
SPARC	+	–

Таблица 4. Клиническая значимость предиктивных биомаркеров при ПАПЖ

Биомаркер	Клиническая значимость
RRM 1	Плохой ответ на адъювантную терапию
hENT-1	В случае высокой экспрессии хороший ответ на адъювантную химиотерапию гемцитабином, неопределенный эффект при метастатическом процессе
HuR	Хороший ответ на адъювантную терапию гемцитабином
CTGF	В преclinical исследованиях – возможен хороший ответ на терапию моноклональными антителами FB-3019

Большой интерес представляют результаты крупного многоцентрового исследования, посвященного предиктивной значимости hENT-1 у пациентов, получавших адъювантную терапию гемцитабином. Интересно исследование по двум причинам: во-первых, это одно из немногих многоцентровых исследований, во-вторых – анализ экспрессии hENT-1 проводился среди пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии в исследовании ESPAC-3. Последнее является одной из крупнейших и наиболее авторитетных работ, посвященных проблеме комплексной терапии пациентов с ПАПЖ. В исследование включены суммарно 380 пациентов с анализом 1808 проб. Показано, что медиана продолжительности жизни у пациентов с низкой экспрессией hENT-1 составляет 17 мес (95% доверительный интервал – ДИ 14,3–23,8) против 26 мес при высокой экспрессии (95% ДИ 21,2–31,4). Важно заметить, что прогностическая значимость hENT-1 при терапии 5-фторурацилом (5-ФУ) в данном исследовании не доказана. Результаты проведенного статистического анализа позволили авторам сделать достаточно жесткий вывод – гемцитабин не должен использоваться у пациентов с низким уровнем экспрессии hENT-1 [7].

Агрессивная неoadъювантная химиотерапия – одно из относительно новых направлений комплексного лечения пациентов с местно-распространенным раком поджелудочной железы. Стоит отметить, однако, что указанная терапия в данном случае выступает не только в качестве лечебного фактора, но и как фактор селекции первично диссеминированных пациентов с неблагоприятным прогнозом. Действительно, частота объективного опухолевого ответа на неoadъювантную терапию при местно-распространенных и погранично-резектабельных опухолях поджелудочной железы не превышает 15%. Однако стабилизация локального статуса опухоли и отсутствие прогрессии являются факторами, свидетельствующими об относительно благоприятном или не до конца определенном прогнозе у конкретного пациента и позволяют планировать расширенно-комбинированное оперативное вмешательство [3, 6]. В исследовании Y.Murata и соавт. оценивалась прогностическая значимость экспрессии hENT-1 при неoadъювантной химиолучевой терапии гем-

цитабинном у пациентов с местно-распространенным раком поджелудочной железы. В исследование включены 55 пациентов, дооперационно стадированных как cT3-T4. Опухолевый ответ оценивался согласно критериям RECIST. Одно- и трехгодичная общая выживаемость в группе пациентов с позитивной экспрессией hENT-1 составила 83 и 40% соответственно, против 43 и 14% в группе негативной экспрессии ( $p=0,0037$ ). При многофакторном анализе показано, что значимыми прогностическими факторами, влияющими на общую выживаемость, оказались позитивная экспрессия hENT-1 и резекция R0 [21]. В то же время N.Kawada и соавт. при проведении аналогичного исследования не выявили прогностической роли экспрессии hENT-1, выявленной у 35% пациентов, при неoadьювантной терапии местно-распространенного рака поджелудочной железы. При однофакторном анализе показано, что на общую выживаемость влияли поражение регионарных лимфоузлов, наличие периваскулярной и периневральной инвазии, в то время как уровень экспрессии hENT-1 значения не имел [22].

Систематический обзор, проведенный в 2014 г. S.Nordth и соавт., продемонстрировал клиническую значимость экспрессии hENT-1 при планировании комбинированной терапии с включением гемцитабина у пациентов с ПАПЖ [14].

Другим относительно хорошо изученным молекулярным предиктивным фактором при терапии гемцитабином является микроРНК-связывающий протеин – HuR (синоним – ELAV1). HuR обладает стабилизирующим эффектом на мРНК, контролируя тем самым процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. В ряде исследований показана ассоциация уровня экспрессии HuR и прогноза при ПАПЖ. S.Costantino и соавт. в 2009 г. показали, что HuR регулирует экспрессию dCK – ключевого фермента, вовлеченного в процесс внутриклеточного метаболизма гемцитабина. Предполагается, что уровень экспрессии HuR коррелирует с эффективностью терапии гемцитабином [23]. В исследовании N.Richards и соавт. были проанализированы результаты комплексного лечения 53 пациентов с протоковым раком поджелудочной железы. Высокую цитоплазматическую экспрессию HuR имели 27 (60%) из 53 пациентов. При анализе результатов адьювантной терапии гемцитабином показано, что медиана продолжительности жизни у пациентов с высоким уровнем экспрессии HuR составила 45 мес, в то время как при низком уровне экспрессии – 23 мес ( $p=0,033$ ) [24]. В 2015 г. опубликовано исследование A.Jakstaite и соавт., которое является экспериментальным, преclinical и оценивает прогностическую значимость экспрессии HuR на клеточных линиях, полученных от пациентов с ПАПЖ. Авторами показано, что снижение или отсутствие экспрессии HuR повышает чувствительность к терапии гемцитабином *in vitro* [25].

RRM1 – регулятор связывания субъединицы M1 рибонуклеотидредуктазы – играет важную роль в патогенезе ПАПЖ, являясь опухолевым супрессором. Преclinical исследования продемонстрировали его вовлеченность в процессы клеточной пролиферации, миграции и метастазирования [6], в том числе при ПАПЖ. Кроме того, RRM1 является внутриклеточной «целью» при реализации цитотоксического действия гемцитабина. В ряде экспериментальных исследований показано, что низкая экспрессия RRM1 ассоциирована с чувствительностью клеток к гемцитабину. В исследовании, проведенном H.Xie и соавт., показано, что низкая экспрессия RRM1 является предиктором хорошего клинического ответа на адьювантную химиотерапию гемцитабином, а высокий уровень экспрессии – предиктором эффективности не содержащих гемцитабин схем. Так, в подгруппе из 44 пациентов, получавших адьювантную химиотерапию гемцитабином, отмечена значимо лучшая общая выживаемость при низкой экспрессии RRM1 (медиана 48 мес против 14 мес;  $p=0,005$ ). Среди 35 пациентов, получавших иные режимы адьювантной химиотерапии, высокий уровень экспрессии RRM1 был предиктором

улучшения выживаемости (медиана 42 мес против 20 мес;  $p=0,01$ ) [26].

Относительно новым предиктивным биомаркером в прогнозировании эффективности терапии гемцитабином является микроРНК (miRNA). МикроРНК – короткие молекулы, содержащие 18–25 нуклеотидов, которые посредством воздействия на мРНК регулируют процессы дифференцировки, миграции и апоптоза. В ряде экспериментальных и клинических работ оценивалась прогностическая роль экспрессии разных типов микроРНК при лечении гемцитабином. В исследовании M.Preis и соавт. показано, что экспрессия miR-10b ассоциирована с улучшением чувствительности к адьювантной химиотерапии гемцитабином и увеличением общей безрецидивной выживаемости [27]. В исследовании J.Hwang и соавт. показано, что пациенты с низким уровнем экспрессии miR-21 имели общую и безрецидивную выживаемость 28 и 16 мес соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость у оставшихся пациентов составила 14 и 7 мес соответственно ( $p=0,002$ ,  $p=0,0095$  соответственно) [28]. Интересное клинико-экспериментальное исследование K.Ohuchida и соавт. [29]. На первом, экспериментальном этапе, авторы на основании первичных панкреатических клеточных линий типа SUI-2 и CAPAN-1 при помощи внешнего химиотерапевтического воздействия получили гемцитабин-резистентную клеточную линию. В последующем при анализе этой линии выявили нарушенную экспрессию 24 типов микроРНК. Последующий клинический и молекулярно-биологический анализ, проведенный на пациентах, получавших химиотерапию гемцитабином, показал, что пациенты с высоким уровнем miR-142-5p и miR-204 имеют значительно большую общую выживаемость ( $p=0,0077$  и  $p=0,0054$  соответственно). Многофакторный анализ показал, что единственным статистически значимым молекулярно-генетическим фактором продленной выживаемости у пациентов, получающих терапию гемцитабином, является miR-142-5p.

Группа исследователей под руководством J.Bachet и соавт. оценивала прогностическую роль экспрессии протеина S100A2 при адьювантной химиотерапии гемцитабином. Низкий уровень экспрессии выявлен у 59% пациентов, промежуточный – 12%, высокий – 2%. У пациентов, не получавших адьювантную терапию, не выявлено влияния уровня экспрессии S100A2 на общую и безрецидивную выживаемость. Однако у пациентов, получавших гемцитабин, промежуточный и высокий уровень экспрессии S100A2 был связан с увеличением общей и безрецидивной выживаемости ( $p=0,001$ ,  $p=0,023$ ) [30].

REG-4 – протеин семейства REG, ответственный за регенерацию островковых клеток. В 2009 г. H.Eguchi и соавт. показали, что у пациентов с высоким уровнем REG4 отмечается плохой объективный ответ на неoadьювантную химиолучевую терапию [31].

SMAD4 – протеин семейства SMAD, участвующий в передаче внутриклеточных сигнальных реакций. Рядом исследователей показана роль протеина SMAD4 в прогрессии протокового рака поджелудочной железы. Однако результаты исследований его значимости при определении эффективности терапии ПАПЖ носят противоречивый характер. Так, в исследовании M.Tascilar и соавт. показано, что инактивация SMAD4 у пациентов, получающих неoadьювантную химиолучевую терапию, является негативным прогностическим фактором ( $n=249$ , отношение рисков – hazard ratio, HR=1,36, 95% ДИ 1,03–1,81,  $p=0,042$ ) [32]. В исследовании A.Blackford и соавт. изучены результаты неoadьювантной химиолучевой терапии ПАПЖ (в качестве химиотерапевтического воздействия использовался 5-ФУ). Авторы показали, что инактивация SMAD4 у анализируемой когорты больных является фактором плохого ответа на лечение ( $n=89$ , HR=1,92, 95% ДИ 1,2–3,05,  $p=0,006$ ) [33]. В противоположность этому в исследовании J.Infante и соавт. не продемонстрировано негативной предиктивной значимости инактивации SMAD4 ( $n=135$ , HR=1,04, 95% ДИ 0,78–1,48) [34]. J.Bachet и соавт. при анализе результатов лечения 444 пациентов с ПАПЖ продемонстрировали, что негативная экспрессия SMAD4 является

ся предиктором успеха терапии гемцитабином (HR=0,59,  $p=0,002$ ) [35].

Таким образом, в настоящее время существует достаточно большое количество биомаркеров – предикторов эффективности терапии гемцитабином. Наиболее изученными и оцененными в клинических исследованиях являются hENT-1, HuR, RRM1. Результаты применения иных биомаркеров с целью прогнозирования эффекта гемцитабина противоречивы. Последнее может объясняться как методикой определения биомаркера, так и различиями между группами исследования (неoadъювантная, комбинированная с лучевой, адъювантная, паллиативная).

**Факторы прогноза ответа на химиотерапию многокомпонентными схемами**

Стромальное микроокружение при ПАПЖ – активно изучаемый фактор, в том числе с точки зрения разработки новых и повышения эффективности имеющихся режимов химиотерапии. В настоящее время именно с окружающей опухоль стромой связывают неадекватную «биологическую доставку» цитотоксических препаратов к атипичным клеткам. Это, в свою очередь, является одним из факторов, обуславливающих неэффективность химиотерапевтического воздействия при ПАПЖ. Актуальной проблемой клинической онкологии является поиск агентов, обладающих «антистромальным» действием либо улучшающих доставку цитотоксических препаратов через стромальное окружение к клеткам опухоли.

Одним из способов повышения биодоступности противоопухолевых препаратов является их связывание с наночастицами, например, альбумина. Исследование III фазы MPACT, посвященное терапии метастатического протокового рака поджелудочной железы, продемонстрировало статистически значимое увеличение медианы выживаемости при совместном назначении nab-паклитаксела (от nab – nano albumin binding) и гемцитабина до 8,5 мес (против 6,7 мес при монотерапии гемцитабином) [37]. Для адекватного проникновения nab-паклитаксела в клетки стромы необходимы специальные альбуминсвязывающие протеины, одним из которых является SPARC. Именно этот протеин в настоящее время активно изучается в качестве биомаркера прогнозирования эффективности режима nab-паклитаксел + гемцитабин. J.Infante и соавт. в ретроспективном исследовании 299 пациентов с ПАПЖ показали, что экспрессия SPARC перипухолевыми фибробластами ассоциирована со снижением общей выживаемости до 15 мес (у пациентов с негативной перипухолевой экспрессией SPARC 30 мес,  $p<0,001$ ) [38].

M.Sinn и соавт. исследовали прогностическую значимость стромальной экспрессии SPARC в рамках рандомизированного клинического исследования CONKO-001 (адъювантная химиотерапия гемцитабином в сравнении с динамическим наблюдением). В ходе генетического анализа проанализировано 160 опухолевых биоптатов. При статистическом анализе показано, что как стромальная, так и цитоплазматическая экспрессия SPARC являются предикторами снижения общей и безрецидивной выживаемости при терапии гемцитабином ( $p=0,005$  и  $p=0,033$  соответственно) [39]. В 2011 г. опубликовано исследование D.von Hoff и соавт., в ходе которого выявлено, что у получавших комбинацию nab-паклитаксела и гемцитабина пациентов с высоким уровнем экспрессии SPARC медиана общей выживаемости была значимо больше в сравнении с пациентами с низким уровнем экспрессии (18 мес против 8 мес,  $p=0,0431$ ) [40].

Опубликованное в 2013 г. исследование S.Voesc и соавт. являлось многоцентровым, рандомизированным и было посвящено оценке разных режимов полихимиотерапии и прогностической значимости мутаций KRAS в терапии пациентов с метастатической ПАПЖ. В качестве сравниваемых режимов химиотерапии выступали:

- 1) гемцитабин + эрлотиниб с последующим подключением капецитабина;
- 2) капецитабин + эрлотиниб с последующим введением гемцитабина.

Мутации KRAS выявлены у 70% пациентов, все в 12-м кодоне. При многофакторном анализе установлено, что диккий тип KRAS ассоциирован с улучшением общей выживаемости при проведении паллиативной химиотерапии с включением эрлотиниба (HR=1,68;  $p=0,005$ ).

Еще одним биомаркером, который может использоваться в качестве предиктивного при химиотерапии ПАПЖ с включением эрлотиниба, является pERK. pERK – одна из ключевых молекул общего сигнального пути EGFR (путь RAS/RAF/MEK). S.Ormans и соавт. анализировали прогностическую значимость pERK у пациентов, получавших паллиативную химиотерапию с эрлотинибом. У 56 пациентов с помощью иммуногистохимического исследования выявлена низкая экспрессия pERK, у 98 – высокая. Общая выживаемость в группах составила 6,2 и 5,7 мес соответственно ( $p=0,16$ ). Установлено, что количественный уровень экспрессии pERK был ассоциирован с увеличением общей выживаемости у пациентов, получавших терапию эрлотинибом (HR=1,06; 95% ДИ 1,0–1,12;  $p=0,05$ ) [41].

D.Lambrechts и соавт. изучали прогностическую значимость экспрессии VEGFR1 у пациентов с метастатической ПАПЖ. Анализ был проведен среди 154 пациентов рандомизированного клинического исследования AViTa, 77 из которых получали бевацизумаб. При статистическом анализе показано, что среди пациентов, получавших бевацизумаб, уровень экспрессии VEGFR1 являлся независимым фактором, влияющим на общую выживаемость (HR=2,1; 95% ДИ 1,45–3,06;  $p=0,00014$ ) [42].

**Заключение**

ПАПЖ – агрессивное злокачественное новообразование. В настоящее время нельзя оценить удовлетворительно клиническую эффективность комплексного лечения данного заболевания. Возможность улучшения хирургической составляющей комплексной терапии в настоящее время исчерпаны.

Одним из перспективных направлений клинической онкологии, онкогенетики и фармакогенетики является поиск высокоинформативных предиктивных биомаркеров, при анализе которых можно не только прогнозировать эффективность стандартных схем химиотерапии, но и внедрять современные высокоэффективные схемы таргетной терапии. В настоящее время наиболее оценены с клинических позиций при ПАПЖ являются следующие биомаркеры – hENT, HuR, RRM1 и SPARC. Обращает на себя внимание тот факт, что результаты некоторых исследований несут противоречивый характер. Корректное проведение проведенных исследований путем метаанализа или систематического обзора представляется затруднительным ввиду гетерогенности групп пациентов и режимов химиотерапии. Для поиска оптимальных и наиболее информативных прогностических факторов требуется совместная работа специализированных панкреатологических центров. Оптимальным представляется проведение рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности отдельных режимов лекарственной терапии ПАПЖ на основе описанных биомаркеров.

**Литература/References**

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–3.
3. López Serrano A. Risk factors and early diagnosis of pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 382–90.
4. Oettle H, Post S, Neubaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resec-

- tion of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–77.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–10.
  6. Lamarca A, Feliu J. Pancreatic biomarkers: Could they be the answer? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (24): 7819–29.
  7. Jones S, Zhang X, Parsons DW et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321: 1801–6.
  8. Biankin AV, Waddell N, Kassabn KS et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491: 399–405.
  9. Hidalgo M. New insights into pancreatic cancer biology. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 10): x135–x138.
  10. Whatcott CJ, Posner RG, Von Hoff DD, Han H. Desmoplasia and chemoresistance in pancreatic cancer. In: Grippo PJ, Munsbi HG, editors. *Pancreatic Cancer and Tumor Microenvironment*. Trivandrum (India): Transworld Research Network, 2012: Chapter 8.
  11. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
  12. Kruger S, Haas M, Ormanns S et al. Translational research in pancreatic ductal adenocarcinoma: current evidence and future concepts. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (31): 10769–77.
  13. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (31): 10802–12.
  14. Nordb S, Ansari D, Andersson R. bENT1 expression is predictive of gemcitabine outcome in pancreatic cancer: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (26): 8482–90.
  15. Sprattlin J, Sangha R, Glubrecht D et al. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6956–61.
  16. Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 2006; 66: 3928–35.
  17. Maréchal R, Mackey JR, Lai R et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2913–19.
  18. Fujita H, Obuchida K, Mizumoto K et al. Gene expression levels as predictive markers of outcome in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 2010; 12: 807–17.
  19. Nakagawa N, Murakami Y, Uemura K et al. Combined analysis of intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 (bENT1) and ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) expression is a powerful predictor of survival in patients with pancreatic carcinoma treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy after operative resection. *Surgery* 2013; 153: 565–75.
  20. Greenhalf W, Gbaneh P, Neoptolemos JP et al. Pancreatic Cancer bENT1 Expression and Survival From Gemcitabine in Patients From the ESPAC-3 Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (1).
  21. Murata Y, Hamada T, Kisbiwada M et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression is a strong independent prognostic factor in UICC T3-T4 pancreatic cancer patients treated with preoperative gemcitabine-based chemoradiotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 413–25.
  22. Kawada N, Uehara H, Katayama K. Human equilibrative nucleoside transporter 1 level does not predict prognosis in pancreatic cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation including gemcitabine. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 717–22.
  23. Costantino CL, Witkiewicz AK, Kuvano Y. The role of HuR in gemcitabine efficacy in pancreatic cancer: HuR Up-regulates the expression of the gemcitabine metabolizing enzyme deoxycytidine kinase. *Cancer Res* 2009; 69: 4567–72.
  24. Richards NG, Rittenhouse DW, Freydy B et al. HuR status is a powerful marker for prognosis and response to gemcitabine-based chemotherapy for resected pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Ann Surg* 2010; 252: 499–505; discussion 505–6.
  25. Jakstaite A, Maziukiene A, Silkumiene G et al. HuR mediated post-transcriptional regulation as a new potential adjuvant therapeutic target in chemotherapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (46): 13004–19.
  26. Xie H, Jiang W, Jiang J et al. Predictive and prognostic roles of ribonucleotide reductase M1 in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2013; 119: 173–81.
  27. Preis M. MicroRNA-10b Expression Correlates with Response to Neoadjuvant Therapy and Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (17): 5812–21.
  28. Huang J, Voortman J, Giovannetti E et al. Identification of MicroRNA-21 as a Biomarker for Chemoresistance and Clinical Outcome Following Adjuvant Therapy in Resectable Pancreatic Cancer. *PLoS One* 2010; 5 (5): e10630.
  29. Obuchida K, Mizumoto K, Kayashima T. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (8): 2381–7.
  30. Bachet JB, Maréchal R, Demetter P et al. S100A2 is a predictive biomarker of adjuvant therapy benefit in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49 (12): 2643–53.
  31. Eguchi H, Ishikawa O, Obigashi H et al. Serum REG4 level is a predictive biomarker for the response to preoperative chemoradiotherapy in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2009; 38 (7): 791–8.
  32. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (12): 4115–21.
  33. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4674–79.
  34. Infante JR, Matsubayashi H, Sato N et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 319–25.
  35. Bachet JB, Maréchal R, Demetter P et al. Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23 (9): 2327–35.
  36. Nesses A, Michl P, Tuveson DA et al. nab-Paclitaxel: novel clinical and experimental evidence in pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 2014; 52 (4): 360–6.
  37. Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 2015; 20 (2): 143–50.
  38. Infante JR, Matsubayashi H, Sato N et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 319–25.
  39. Sinn M, Sinn BV, Striefler JK et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol* 2014; 25 (5): 1025–32.
  40. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4877–83.
  41. Boeck S, Jung A, Laubender RP et al. EGFR pathway biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: translational results from the randomised, crossover phase 3 trial AIO-PK0104. *Br J Cancer* 2013; 108 (2): 469–76.
  42. Lambrechts D, Claes B, Delmar P et al. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13 (7): 724–33.

## Сведения об авторах

Коваленко Захар Андреевич – врач-хирург отделения онкохирургии ФГАУ ЛРЦ

Кекеева Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. медицинской генетики ФГАУ ЛРЦ

Лядов Владимир Константинович – канд. мед. наук, зав. отделением онкохирургии ФГАУ ЛРЦ, ассистент каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО