

УДК 616.37-006.6-085.277.3 :[577.15+[576.3:577.112  
DOI 10.11603/2415-8798.2016.4.7139

©О. І. Дронов<sup>1</sup>, С. В. Земсков<sup>1</sup>, О. М. Грабовий<sup>2</sup>, І. С. Климнюк<sup>3</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>1</sup>  
Національний інститут раку МОЗ України<sup>2</sup>  
Київський центр хірургії печінки, жовчних проток і підшлункової залози імені В. С. Земскова (КМЛК № 10)<sup>3</sup>

## АНАЛІЗ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ІНТРАТУМОРАЛЬНОЇ ЕКСПРЕСІЇ ТИМІДИЛАТСИНТАЗИ ТА hENT1 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ СХЕМИ ГЕМЦИТАБІН+ТЕГАФУР В АД'ЮВАНТОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

АНАЛІЗ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ІНТРАТУМОРАЛЬНОЇ ЕКСПРЕСІЇ ТИМІДИЛАТСИНТАЗИ ТА hENT1 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ СХЕМИ ГЕМЦИТАБІН+ТЕГАФУР В АД'ЮВАНТОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ – Рак підшлункової залози (РПЗ) є одним із найагресивніших серед гастроінтестинальних раків. Шанс на довгострокову виживаність, що залишається неприйнятно низькою, дає тільки радикальна резекція. Оптимізація ад'ювантного лікування хворих на РПЗ є актуальним питанням сучасної онкології. Метою роботи був аналіз комбінованого впливу інтра tumorальної експресії hENT1 і тимідилатсинтази (TS) на ефективність схеми гемцитабін+тегафур ГемТег в ад'ювантному лікуванні хворих на РПЗ. До дослідження залучено 62 хворих на РПЗ з R0-статусом резекції на I та II стадіях (UICC ver. 7). Усі хворі отримували комбінацію ГемТег в якості ад'ювантної терапії. Діагноз у кожному випадку був верифікований гістологічно, після чого імуногістохімічно визначали експресію hENT1 та TS. Статистичну обробку виконували за допомогою критерію Фішера, методів χ<sup>2</sup>-квадрат, Каплана–Майєра та аналізу ризиків за Коксом. Медіана спостереження становила 34 місяці. За допомогою однофакторного аналізу оцінювали переваги у виживаності, порівняно з когортою хворих із співпаданням низької експресії hENT1 та TS. При цьому виживаність у когортах із високою експресією hENT1, з високою експресією TS та з високою експресією обох маркерів була значно вищою (p=0,053; p=0,03 та p<0,001 відповідно). При багатофакторному аналізі ризиків за Коксом у стратифікованих когортах HR становив 4,65 (CI: 2,12–10,21), 4,82 (CI: 2,13–10,91) та 23,14 (CI: 2,73–195,88) відповідно. Висока інтра tumorальна експресія hENT1 та TS, незалежно одне від одного, може покращувати загальну виживаність хворих на РПЗ при ад'ювантному лікуванні за схемою ГемТег. Хворі, в яких одночасно відзначалася висока експресія hENT1 та TS, отримували найбільшу перевагу в виживаності.

АНАЛІЗ КОМБІНОВАНОГО ВЛИЯНИЯ ИНТРАТУМОРАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ТИМИДИЛАТСИНТАЗЫ И hENT1 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМЫ ГЕМЦИТАБИН + ТЕГАФУР В АД'ЮВАНТОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых агрессивных гастроинтестинальных раков. Шанс на долгосрочную выживаемость, которая остается неприемлемо низкой, дает только радикальная резекция. Оптимизация ад'ювантного лечения больных РПЖ является актуальным вопросом в современной онкологии. Целью работы был анализ комбинированного влияния интра tumorальной экспрессии hENT1 и тимидилатсинтазы (TS) на эффективность схемы гемцитабин + тегафур (ГемТег) в ад'ювантной терапии больных РПЖ. В исследование вовлечены 62 больных РПЖ с R0-статусом резекции на I и II стадиях (UICC ver. 7). Все больные получали комбинацию ГемТег в качестве ад'ювантной терапии. Диагноз в каждом случае был верифицирован гистологически, после чего иммуногистохимически определялась экспрессия hENT1 и TS. Статистическую обработку выполняли с помощью критерия Фишера, методов χ<sup>2</sup>-квадрат, Каплана–Майєра и анализа рисков по Коксу. Медиана наблюдения составила 34 месяца. С помощью однофакторного анализа оценивали выживаемость в сравнении с когортой больных с совпадением низкой экспрессии hENT1 и TS. При этом выживаемость в когортах с высокой экс-

прессией hENT1, с высокой экспрессией TS и с высокой экспрессией обоих маркеров была значительно выше (p=0,053; p=0,03 и p<0,001 соответственно). При многофакторном анализе рисков по Коксу в стратифицированных когортах HR составил 4,65 (CI: 2,12–10,21), 4,82 (CI: 2,13–10,91) и 23,14 (CI: 2,73–195,88) соответственно. Высокая интра tumorальная экспрессия hENT1 и TS, независимо друг от друга, может улучшать общую выживаемость больных РПЖ при ад'ювантной терапии по схеме ГемТег. Больные, у которых одновременно отмечалась высокая экспрессия hENT1 и TS получали наибольшее преимущество в выживаемости.

ANALYSIS OF COMBINED INFLUENCE OF INTRATUMORAL EXPRESSION OF TS AND HENT1 ON EFFICACY OF GEMCITABINE+TEGAFUR ADJUVANT TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER – Pancreatic cancer (PC) is one of the most aggressive gastrointestinal cancers. Only curative resection gives a chance for long-term survival which is still unacceptably low. Optimizing of adjuvant for PC treatment is timely in modern oncology. The aim of the study is combined analysis of TS and hENT1 intratumoral expression influence on overall survival (OS) in patients with PC treated with gemcitabine+tegafur (GemTeg) in adjuvant setting. 62 R0-resected patients with I-II UICC stage of PC were involved in the retrospective study. All patients were adjuvantly treated with GemTeg (6 x 28-day cycles). Diagnosis was verified histologically as ductal adenocarcinoma. Afterwards TS and hENT1 expression was investigated immunohistochemically. Statistical calculation was performed by means of Chi square, exact Fisher, Kaplan-Meier tests and Cox's analysis. Median follow-up was 34 months. OS benefit was evaluated in comparison to cohort of patients with both low hENT1 and TS expression by univariate analysis. OS in cohorts of patients with high hENT1, high TS and combination of high hENT1 and TS was markedly higher (p=0.053; p=0.03 and p<0.001 respectively). In multivariate Cox's analysis for stratified cohorts HR was 4.65 (CI: 2.12–10.21), 4.82 (CI: 2.13–10.91) and 23.14 (CI: 2.73–195.88) respectively. High intratumoral expression of hENT1 and TS may independently improve OS in PC patients treated with GemTeg in adjuvant setting. Patients with combination high hENT1 and TS expression benefitted mostly according to GemTeg adjuvant therapy.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози; ад'ювантна хімотерапія; гемцитабін; тегафур; hENT1; TS; загальна виживаність.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы; ад'ювантная химиотерапия; гемцитабин; тегафур; hENT1; TS; общая выживаемость.

**Key words:** pancreatic cancer; adjuvant chemotherapy; gemcitabine; tegafur; hENT1; TS; overall survival; chemosensitivity.

**ВСТУП** Рак підшлункової залози (РПЗ) є одним із найагресивніших серед гастроінтестинальних раків. Шанс на довгострокову виживаність дає тільки радикальна резекція. Ад'ювантна терапія поліпшує показники виживаності, але загальновідомо, що ці показники залишаються неприйнятно низькими: 5-річна виживаність не перевищує 15–18 %. Оптимізація ад'ювантного лікування

хворих на РПЗ є актуальним питанням сучасної онкології. Нещодавні масштабні контрольовані рандомізовані дослідження довели переваги застосування ад'ювантної хімотерапії щодо виживаності пацієнтів із РПЗ. Дослідження European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-3 продемонструвало, що загальна виживаність хворих, яких ад'ювантно лікувано гемцитабіном, статистично не відрізнялась від такої при лікуванні 5-фторурацилом із фолієвою кислотою (медіани виживаності становили 23,6 та 23,0 місяців відповідно) [1]. Cunningham et al. виконували велике дослідження III фази, в якому порівнювали ефект монотерапії гемцитабіном із комбінацією гемцитабіну та капецитабіну. Було з'ясовано, що у хворих, які отримували комбінацію гемцитабіну та капецитабіну, вірогідно поліпшувався рівень об'єктивної відповіді та безпрогресивної виживаності, а також відмічено тенденцію до зростання загальної виживаності [2]. Подібні результати відносно поліпшення виживаності було отримано японськими дослідниками при застосуванні комбінації гемцитабіну та препарату S1 в ад'ювантному лікуванні РПЗ [3, 4]. Ці результати свідчать, що комбінація гемцитабіну з фторпіримідинами відіграє важливу роль не тільки у паліативній, але й в ад'ювантній ХТ хворих на РПЗ. Таким чином, важливим стає питання ідентифікації біомаркерів, які б були предикторами ефективності для такої хіміотерапевтичної комбінації.

Результати нещодавніх досліджень виявили, що експресія hENT1 (human equilibrative nucleotide transporter 1) у клітинах пухлини може бути ефективним предиктором для гемцитабіновмісних схем ХТ в ад'ювантному лікуванні хворих на РПЗ [5, 6]. З іншого боку, вплив інтрамуральної експресії тимідилатсинтази (TS) у пухлинах різних локалізацій на відповідь до фторпіримідинів давно обговорюється в літературі [7, 8]. У ряді японських досліджень показано позитивний вплив високої експресії TS на результати фторпіримідиновмісної ад'ювантної хімотерапії у хворих на РПЗ [9, 10].

Отже, справедливо припустити, що hENT1 та TS будуть адекватними предикторами і для комбінації гемцитабіну з тегафуром (останній є пероральною формою фторпіримідинів), хоча невідомо, чи буде зберігатися клінічна ефективність цих маркерів при одночасному застосуванні вказаних препаратів.

Метою дослідження був комбінований аналіз впливу інтрамуральної експресії hENT1 і TS на ефективність схеми тегафур + гемцитабін в ад'ювантному лікуванні хворих на РПЗ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження було проведено на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, у Київському центрі хірургії печінки, підшлункової залози і жовчних проток імені В. С. Земскова (КМЛК № 10). Було виконано 118 резекцій із приводу РПЗ в Центрі з 2012 до 2016 р. З них до дослідження було залучено 62 пацієнти з R0-статусом резекції на I та II стадіях (UICC ver. 7). Серед останніх 3 тотальні панкреатектомії, 18 дистальних резекцій та 39 панкреатодуоденальних резекцій (ПДР). В ад'ювантному режимі усі 62 хворих отримували поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою гемцитабін – 1г/м<sup>2</sup>+тегафур – 800 мг/добу (ГемТег). Гемцитабін вводили внутрішньовенно на 1, 8 та 15 доби. Тегфур приймали перорально 21 день, починаючи з 1-го дня введення гемцитабіну. Перший цикл тривав 28 днів, курс ад'ювантного лікування включав 6 циклів. Ці хворі також були рандомізовані на 2 групи відносно застосування дендритноклітинної (ДК) аутовакцини (АВ), як доповнення до ад'ювантної ПХТ. Вакцинацію проводили 1 раз на місяць паралельно до хіміотерапії до 4 разів і потім 1 раз на півроку. Для кожного введення ДК генерували з фракції моноцитів

периферичної крові (50–100мл) хворих шляхом інкубації у середовищі RPMI 1640 протягом 8 днів при наявності ГМ-КСФ, ІЛ-4, ІФН- $\alpha$  та ЛПС при температурі 37 °С в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>. На 6-у добу інкубації до незрілих ДК додавали ліофілізовані клітини аутологічної пухлини. Перед додаванням середовище перевіряли на стерильність та відсутність життєздатних пухлинних клітин.

**Імуногістохімія.** В якості предиктивних маркерів визначали інтрамуральну експресію TS та hENT1. У всіх хворих гістологічно було верифіковано протокову аденокарциному підшлункової залози.

Дослідження для маркера TS проводили у відділенні патологічної анатомії НДСЛ ОХМАТДИТ за допомогою моноклонального анти-TS антитіла TS106 (NeoMarkers Inc., Fremont, CA) відповідно до протоколу виробника з використанням системи детекції EnVision™ FLEX (Dako, Denmark). Зрізи дофарбовували гематоксиліном Gill. В якості позитивного контролю використано клітини раку прямої кишки з підтвердженою раніше високою експресією TS. Для негативного контролю проводили процедуру без застосування первинних антитіл. Оцінку результатів ІГХ-реакції визначали як негативну (0), слабку (1+) – забарвлення менш інтенсивне, ніж при позитивному контролі, помірну (2+) – забарвлення ідентично позитивного контролю і високу (3+) – більш інтенсивне, ніж при позитивному контролі. Низькою експресією TS вважали забарвлення менше, ніж в 50 % пухлинних клітин з інтенсивністю <2+, а високою – забарвлення 2+ і 3+ більше ніж в 50 % пухлинних клітин.

Маркер hENT1 досліджували у відділі патологічної анатомії Національного інституту раку за допомогою поліклонального кролячого антитіла анти-hENT1 Abnova (Taipei, Taiwan) відповідно до рекомендацій виробника. Для детекції застосовували систему EnVision™ FLEX (Dako, Denmark). Дофарбування гематоксиліном виконували за Gill.

**Статистика.** Вплив клініко-морфологічних параметрів на загальну виживаність за допомогою однофакторного та багатофакторного аналізу. Методи  $\chi^2$ -квадрат та Фішера використовували для перевірки рівноцінного поділу пацієнтів на групи за досліджуваними параметрами. Криві виживаності сконструйовано за Капланом–Майєром, різниці у виживаності оцінювали за допомогою тесту Log rank. Ті фактори, що були значущими в однофакторному аналізі, перенесли в багатофакторний аналіз Кокса після перевірки на пропорційність ризиків. Статистично вірогідною вважали  $p < 0,05$ . Статистичні розрахунки проводили за допомогою програми Statsoft Statistica 10.0.1011.0.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медіана спостереження для усіх хворих становила 34 місяці. Для оцінки комбінованого впливу маркерів hENT1 та TS на загальну виживаність хворих було проведено 3-кроковий статистичний аналіз.

**Крок 1.** Онкологічна стадія є найбільш впливовим фактором щодо загальної виживаності онкохворих. Спочатку було перевірено нульову гіпотезу про розподіл частот онкологічних стадій за групами хворих, що розрізняються чутливістю до маркерів та вакцинації (табл. 1).

У результаті проведення аналізу  $\chi^2$ -квадрат та точного критерію Фішера можна зробити висновок про статистичну однорідність щодо розподілу онкологічних стадій у групах із різною чутливістю до маркерів, ДК АВ статусом та ступенем диференціювання.

**Крок 2.** Оскільки TNM-класифікація побудована за принципом відмінності виживаності для різних стадій, тому слід з обережністю ставитися до завдань аналізу виживаності для когорти пацієнтів на різних стадіях. У зв'язку з цим, було перевірено Log-Rank-критерієм нульову гіпотезу про

Таблиця 1. Таблиця крос-табуляції для проведення аналізу розподілу частот онкологічних стадій за групами пацієнтів з факторами, що потенційно впливатимуть на загальну виживаність

Параметр	Онкологічна стадія (кількість пацієнтів)		
	I	II	загальна кількість
TS			
Низька експресія	18	8	26
Висока експресія	25	11	36
Загальна кількість	43	19	62
Точний критерій Фішера / $\chi^2$ -квадрат	1,00/0,99		
hENT			
Низька експресія	17	10	27
Висока експресія	26	9	35
Загальна кількість	43	19	62
Точний критерій Фішера / $\chi^2$ -квадрат	0,41/0,34		
ДК АВ			
Не отримували	29	11	40
Отримували	14	8	22
Загальна кількість	43	19	62
Точний критерій Фішера / $\chi^2$ -квадрат	0,57/0,47		
Ступінь диференціювання			
G3-4	17	7	24
G1-2	26	12	38
Загальна кількість	43	19	62
Точний критерій Фішера / $\chi^2$ -квадрат	0,93/0,84		

відсутність впливу розбіжності в онкостадії на виживаність хворих у когортах, яких порівнюють.

Окрім того, оскільки досліджується вплив на виживаність саме маркерів, дію інших чинників слід якомога більше невілювати, добиваючись "однорідності" їх впливу на пацієнтів. Це завдання вирішується шляхом проведення стратифікації. Когорту було стратифіковано за онкологічними стадіями, ДК АВ та ступенем диференціювання, після чого проведено відповідні розрахунки за допомогою статистичного Log-Rank-тесту (табл. 2).

Таким чином, можна прийняти нульову гіпотезу про відсутність відмінностей у розглянутих когортах із рівнем статистичної значущості 5 % щодо: онкологічних стадій ( $p=0,63$ ), отримання хворими ДК АВ ( $p=0,052$ ; проте цей формальний результат лежить на межі граничних значень статистик тесту, тому вплив ДК АВ буде досліджуватися як предмет розгляду в подальших публікаціях) та ступенем диференціювання.

У зв'язку з тим, що вплив розглянутих факторів на виживаність за методом Каплана–Майєра не було підтверджено, подальші дослідження за цим методом проводили без стратифікації. Але при дослідженні методом пропорційних ризиків Кокса, стратифікацію проводили за критерієм онкологічної стадії та ДК АВ. Такий підхід пов'язаний з тим, що статистична значущість за ДК АВ є на межі граничних значень статистик тесту, а щодо онкологічних стадій класифікація TNM наголошує на відмінності ризиків виживаності в різних стадіях захворювання.

При оцінюванні впливу маркерів на виживаність з урахуванням стратифікації за онкологічними стадіями отримано такі результати. Вплив маркерів на виживаність

є наявним із рівнем статистичної значущості  $p<0,05$  для обох маркерів: TS –  $p=0,005$  та hENT1 –  $p=0,005$ . Однак на наш погляд, слід враховувати, що кожна з когорт включала в себе як пацієнтів, які чутливі до одного маркера, так й тих, хто чутливий одразу до обох.

Тож для виділення чистого впливу кожного з маркерів та їх комбінації, когорти було переформовано наступним чином. Окремо дослідили хворих з першої когорти із високою експресією hENT1 та TS (надалі комбінація сприятливих маркерів), що включала 17 пацієнтів, окремо – пацієнтів з другої когорти виключно з високим TS (17 пацієнтів), хворих з третьої когорти виключно з високим hENT1 (18 пацієнтів) та пацієнтів з четвертої когорти з низькою експресією обох маркерів (8 пацієнтів). На рисунках 1, 2 наведено порівняння виживаності другої та третьої когорт з четвертою відповідно. Порівняння виживаності першої та четвертої когорт наведено на рисунку 3.

Результати показують наявність впливу маркерів на виживаність із рівнем статистичної значущості  $p<0,05$ , коли у пацієнта наявний тільки один маркер TS ( $p=0,03$ ) та одночасно два ( $p<0,001$ ). Проте статистична значущість для маркера hENT1 лежить на межі величини статистичного рівня значущості  $p=0,053$  (табл. 3).

**Крок 3.** Подальший аналіз впливу маркерів на ризики виживаності за моделлю пропорційних ризиків Кокса зводили до перевірки гіпотези про вплив маркерів у припущенні, що базові функції ризику виживаності для різних онкологічних стадій захворювання різні, але вплив маркерів можна пояснити одночасно та незалежно щодо таких груп. Необхідність стратифікованого дослідження

Таблиця 2. Стратифікація та перевірка її впливу за Log-Rank-тестом

Показник стратифікації когорти	WW	Sum	Var	Test statistic	p
Онкологічна стадія	1,22	30,4	6,6	0,48	0,63
ДК АВ	5,16	30,4	7,07	1,94	0,052
Ступінь диференціювання	-0,59	31,3	7,54	-0,21	0,83

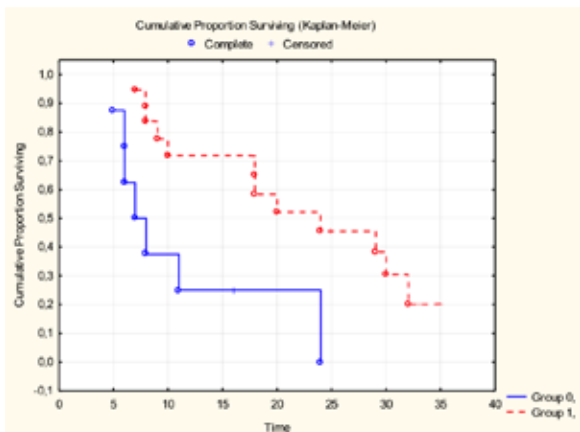


Рис. 1. Вживаність, що залежить тільки від TS (верхня крива).

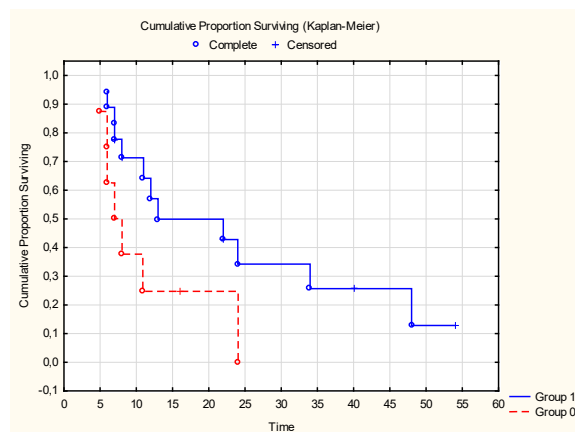


Рис. 2. Вживаність, що залежить тільки від hENT (верхня крива).

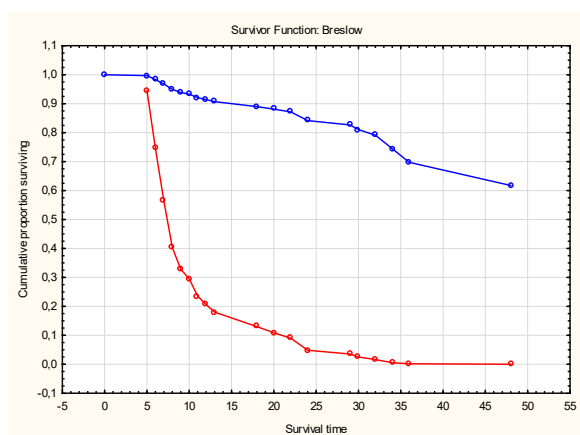


Рис. 3. Залежність вживаності від співпадання високої експресії обох маркерів (нижня крива) та відсутності обох маркерів (верхня крива).

навіть у випадку одночасного прийняття нульової гіпотези у двох вищеописаних дослідженнях пояснюється тим, що об'єм вибірки може не забезпечувати статистичному критерію достатньої потужності для виявлення значущої відмінності груп із заданим рівнем 5 %.

Результат однофакторного аналізу за моделлю Кокса окремим стовбчиком наведено у таблиці 3. Значення  $p < 0,01$  для оцінки вірогідності ризиків впливу на вживаність співпадання сприятливих маркерів порівняно з базовим ризиком. За базовий ризик було прийнято вживаність хворих, у котрій співпадала низька експресія hENT1 та TS.

Результати багатофакторного аналізу ризиків наведено в таблиці 4 та графічно представлено на рисунку 3.

Таким чином, ризики смерті у хворих, які отримували ПХТ за схемою ГемТег в ад'юванті з низькою експресією обох маркерів, були щонайменше в 4 рази вищі, ніж у хворих із поодиноким або комбінованою високою експресією досліджуваних маркерів.

Таблиця 3. Однофакторний аналіз загальної вживаності залежно від маркерів КМ

Маркер	Кількість пацієнтів	Медіани вживаності, міс.	Log-Rank, КМ*-метод, p	Модель Кокса, p
Висока експресія TS**	19	24	0,03	
Низька експресія TS**	8	7,5		
Висока експресія hENT1**	18	13	0,053	
Низька експресія hENT1**	8	7,5		
Співпадання високого hENT1 та TS	17	>34	0,000	0,00
Співпадання низького hENT1 та TS	8	7,5		

Примітки: 1) \* – КМ–Каплан–Майєр;

2)\*\* – до аналізу залучені хворі виключно з одним позитивним маркером.

Таблиця 4. Багатофакторний аналіз загальної вживаності ризиків за Коксом для стратифікованої за онкологічними стадіями та нестратифікованої когорти

Маркер	Нестратифікована когорта			Стратифікована за онкостадіями та ДК АВ		
	HR	CI	p	HR	CI	p
Рівень інтрамуральної експресії TS	4,10	1,97–8,54	0,00	4,82	2,13–10,91	0,00
Рівень інтрамуральної експресії hENT1	4,27	1,97–9,25	0,00	4,65	2,12–10,21	0,00
Комбінація двох сприятливих маркерів vs відсутніх *	31,66	3,71–270,01	0,00	23,14	2,73–195,88	0,00

Примітка. \* – значний розмах величини довірчого інтервалу можна пояснити малою кількістю спостережень (17 проти 8). Ймовірно вважати нижню границю довірчого інтервалу за оцінку HR 3,71 та 2,73 відповідно.

**ВИСНОВКИ** За допомогою однофакторного та багатофакторного аналізу за Коксом на стратифікованих та нестратифікованих когортах хворих на РПЗ, які отримували ПХТ за схемою ГемТег в ад'ювантному лікуванні, було визначено такі закономірності:

– висока інтратуморальна експресія hENT1 та TS незалежно одна від одної може поліпшувати загальну виживаність хворих на РПЗ при ад'ювантному лікуванні за схемою ГемТег;

– ті хворі, в яких одночасно відмічалися висока експресія hENT1 та TS, переважала у виживаності при лікуванні за схемою ГемТег.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, C. Bassi [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – P. 1073–1081.
2. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer / D. Cunningham, I. Chau, D. D. Stocken [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5513–5518.
3. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma / Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 195. – P. 757–762.
4. Impact of adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for adenocarcinoma of the body or tail of the

pancreas / Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 85–92.

5. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine / E. Giovannetti, M. Del Tacca, V. Mey [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 3928–3935.

6. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer / J. J. Farrell, H. Elsalem, M. Garcia [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – P. 187–195.

7. Thymidylate synthase inhibition in malignant tumors and normal liver of patients given intravenous 5-fluorouracil / S. P. Spears, B. G. Gustavsson, M. S. Mitchell [et al.] // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44. – P. 4144–4150.

8. Thymidylate synthase inhibition after administration of fluorouracil with or without leucovorin in colon cancer patients: implications for treatment with fluorouracil / G. J. Peters, C. L. van der Wilt, C. J. van Groeningen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 2035–2042.

9. Implication of thymidylate synthase in the outcome of patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas and efficacy of adjuvant chemotherapy using 5-fluorouracil or its derivatives / M. Takamura, Y. Nio, K. Yamasawa [et al.] // *Anti-Cancer Drugs* – 2002. – Vol. 13. – P. 75–85.

10. Thymidylate Synthase Expression Predicts the Response to 5-Fluorouracil-based Adjuvant Therapy in Pancreatic Cancer / Y. C. Hu, R. A. Komorowski, S. Graewin [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2003. – Vol. 9. – P. 4165–4171.

Отримано 28.10.16