

Метаанализ исследований, посвященных прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы

А.С. Попова^{✉1}, М.Ю. Федянин¹⁻³, И.А. Покатаев^{1,4}, С.А. Тюляндин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ annpopova93@gmail.com

Аннотация

Метод «жидкостной биопсии» позволяет определять циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК) в крови пациентов, однако клиническая значимость данного подхода при раке поджелудочной железы остается неясной. В связи с этим мы провели метаанализ работ, посвященных прогностической значимости цоДНК при раке поджелудочной железы.

Материалы и методы. Проведен поиск статей и абстрактов в базах данных PubMed, ASCO и ESMO, опубликованных до февраля 2020 г. и содержащих информацию о связи цоДНК и прогноза больных раком поджелудочной железы. К критериям исключения относили работы с 10 и менее участвующими в исследовании пациентами, отсутствием данных об относительном риске смерти и/или прогрессирования и 95% доверительном интервале к нему. Метаанализ проведен с помощью программы Review Manager (RevMan), version 5.3.

Результаты. Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями. Наличие цоДНК в крови пациентов негативно влияло на общую выживаемость пациентов (отношение риска – ОР 2,21, 95% доверительный интервал – ДИ 1,35–3,33, $p=0,001$) независимо от распространенности заболевания. В случае резектабельного процесса определение цоДНК в крови пациентов как до, так и после операции было фактором худшей выживаемости без признаков заболевания (ОР 2,32, 95% ДИ 1,54–3,5, $p<0,0001$ и ОР 3,06, 95% ДИ 1,63–5,76, $p=0,0005$ соответственно) и общей выживаемости (ОР 2,01, 95% ДИ 1,12–3,63, $p=0,02$ и ОР 3,39, 95% ДИ 2,12–5,44, $p<0,00001$ соответственно).

Выводы. Обнаружение цоДНК в крови больных раком поджелудочной железы является фактором негативного прогноза как при локализованном, так и при распространенном процессе. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для выработки наиболее оптимального протокола определения цоДНК в крови пациентов.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, общая выживаемость, выживаемость без признаков заболевания, прогностический фактор, циркулирующая опухолевая ДНК.

Для цитирования: Попова А.С., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований, посвященных прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы. Современная онкология. 2020; 22 (3): 127–132. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200190

Original Article

Meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of circulating tumor DNA in pancreatic cancer

Anna S. Popova^{✉1}, Mikhail Yu. Fedyanin¹⁻³, Ilya A. Pokataev^{1,4}, Sergey A. Tyulyandin¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia

✉ annpopova93@gmail.com

Abstract

The method of liquid biopsy allows detection of circulating tumor DNA (ctDNA) in patient blood, but the clinical significance of this approach in pancreatic cancer is still unclear. In this regard, we have carried out a meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of ctDNA in pancreatic cancer.

Materials and methods. We carried out the search for the articles and abstracts in PubMed, ASCO and ESMO databases published before February 2020, containing data about the connection between ctDNA and the prognosis of pancreatic cancer. The exclusion criteria were the studies including 10 or less participating patients, absence of the data about the relative risk of mortality and/or progression, and the 95% confidence interval. The meta-analysis was carried out by using the Review Manager software (RevMan), Version 5.3.

Results. There were no significant systematic errors associated with the publications. The presence of ctDNA in patient blood showed poor overall survival of patients (odds ratio – OR 2.21, 95% confidence interval – CI 1.35-3.33, $p=0.001$) regardless of the prevalence of the disease. In case of the resectable process, the detection of ctDNA in patient blood both before and after surgery was a factor of worse progression-free survival (OR 2.32, 95% CI 1.54–3.5, $p<0.001$ and OR 3.06, 95% CI 1.63–5.76, $p=0.0005$ and overall survival (OR 2.01, 95% CI 1.12–3.63, $p=0.02$ and OR 3.39, 95% CI 2.12–5.44, $p<0.00001$, respectively).

Conclusions. The detection of ctDNA in the bloodstream in pancreatic cancer patients is a factor of poor prognosis in both localized and advanced cancer. It is very important to make further prospective studies to develop the optimal protocol for detecting ctDNA in patient bloodstream.

Key words: pancreatic cancer, the overall survival, disease-free survival, predictive factor, circulating tumor DNA.

For citation: Popova A.S., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of circulating tumor DNA in pancreatic cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 127–132. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200190

Введение

Циркулирующая ДНК (цДНК) впервые выделена из крови больных раком поджелудочной железы (РПЖ) в 1983 г. Радиоиммунологический анализ продемонстрировал, что концентрация ДНК значительно увеличена в сыворотке пациентов РПЖ по сравнению с контрольной группой [1]. В дальнейшем с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) показано наличие мутаций *KRAS* в цДНК плазмы и сыворотки крови и первичной опухоли пациентов РПЖ [2, 3], что привело к активному изучению метода «жидкостной биопсии» при данном заболевании. Указанный метод особенно интересен при РПЖ в связи с плохим прогнозом и техническими сложностями забора материала для генетического исследования. Кроме того, в ряде работ показано, что определение циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) при повторных заборах крови может дать возможность мониторировать изменения, происходящие в опухоли в процессе лечения, а также оценивать распространенность процесса. Применение таких чувствительных методов определения мутаций в ДНК, как цифровая капельная ПЦР и секвенирование нового поколения, позволило повысить частоту определения цоДНК [4–7].

Результаты оценки прогностической роли цоДНК при РПЖ довольно противоречивы, что связано с гетерогенностью выборок и дизайна исследований. Помимо этого остается открытым вопрос, влияет ли наличие цоДНК в крови пациентов до и после операции на прогноз заболевания. В связи с этим нами выполнен метаанализ исследований, посвященных роли цоДНК в качестве прогностического фактора при РПЖ разных стадий.

Материалы и методы

Источниками информации были базы данных PubMed, ASCO и ESMO. Поиск статей в PubMed осуществлялся с помощью следующих ключевых фраз: «circulating tumor dna», «ctdna», «liquid biopsy», «serum dna», «plasma dna», «cell free nucleic acids», «pancreatic neoplasms», «pancreatic cancer» и «pancreatic tumor». Запрос в поисковиках ASCO и ESMO выполнен с включением ключевых слов «circulating dna» или «ctdna» в сочетании с «pancreatic cancer».

Названия и абстракты статей просмотрены двумя независимыми онкологами для выявления исследований, которые потенциально могли бы соответствовать критериям включения и исключения. Критериями включения в метаанализ были полнотекстовые статьи и тезисы на русском и английском языках, опубликованные до февраля 2020 г., содержащие информацию о частоте выявления цоДНК в крови и ее связи с выживаемостью без признаков заболевания (ВБПЗ) и общей выживаемостью (ОВ) пациентов. В исследование не включали обзоры литературы, редакционные статьи, дизайны исследования, описание молекулярно-генетического метода и другие публикации, не содержащие собственных результатов. Также к критериям исключения относили:

- число включенных в исследование пациентов – 10 и менее;
- определение цоДНК в крови пациентов с клинически диагностированным РПЖ или доброкачественными опухолями поджелудочной железы;
- количественное определение уровня цоДНК или фракции мутантных генов в крови пациентов;
- отсутствие данных по продолжительности жизни пациентов или указания отношения риска (ОР) смерти и/или прогрессирования заболевания и 95% доверительный интервал (ДИ) к данному показателю.

Рис. 1 демонстрирует стратегию поиска и отбора исследований для метаанализа.

Различия в ВБПЗ и ОВ представляли в виде ОР прогрессирования заболевания или смерти сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p>0,1$) метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки ОР прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. При гетерогенности результатов исследований применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, построен воронкообразный график [со значениями стандартной ошибки (log ОР) по оси ординат и ОР по оси абсцисс]. Метаанализ проведен с помощью программы Review Manager (RevMan), version 5.3.

Результаты

В 12 исследованиях оценивали влияние цоДНК, выявленной до начала противоопухолевого лечения, на ОВ пациентов вне зависимости от стадии и резектабельности заболевания. Выживаемость пациентов с резектабельным РПЖ в зависимости от цоДНК, выявленной до хирургического лечения, оценивали в 5 исследованиях, после хирургического лечения – в 3. Характеристику и результаты включенных исследований демонстрирует таблица.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие статистически значимых различий – $p<0,00001$ ($I^2=84\%$). При этом отмечено влияние наличия цоДНК в плазме крови на ОВ – ОР 2,21, 95% ДИ 1,35–3,33, $p=0,001$ (рис. 2). Другими словами, выявление цоДНК в плазме крови в 2 раза увеличивало риск смерти пациентов. Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Рис. 1. Стратегия поиска и отбора исследований для оценки прогностической значимости цоДНК при РПЖ.
Fig. 1. The strategy for the search and selection of the studies to assess the predictive significance of circulating DNA (ctDNA) in pancreatic cancer (PC).



Результаты исследований, посвященных прогностической значимости цДНК при РПЖ The results of the studies dedicated to the predictive significance of ctDNA in PC			
Автор, год	Стадия заболевания	Время взятия образца	Прогноз (цДНК+ против цДНК-)
A. Castells и соавт., 1999 (n=44) [8]	I–II – 15, III–IV – 28, НД – 1	До начала лечения	Вероятность дожития 17% против 41% в 6 мес, 0% против 24% в 12 мес ($p<0,005$)
H. Chen и соавт., 2010 (n=91) [9]	III – 29, IV – 62	До начала лечения	ОВ: 3,9 мес против 10,2 мес ($p<0,001$)
J. Earl и соавт., 2015 (n=45) [10]	P – 10, MP – 8, M – 13	До начала лечения	ОВ: 60 дней против 772 дней (ОР 12,2, $p=0,0002$)
H. Kinugasa и соавт., 2015 (n=75) [11]	I–II – 2, III–IV – 73	До начала лечения	ОВ: 276 дней против 413 дней ($p=0,02$), при G12V KRAS: 210 дней против 410 дней ($p=0,006$)
N. Singh и соавт., 2015 (n=110) [12]	I–IV	До начала лечения	ОВ: 3 мес при цДНК>62 нг/мл против 11 мес при цДНК<62 нг/мл (ОР 3,4, 95% ДИ 3,0–8,5, $p=0,002$). mKRAS+ цДНК не ассоциирована с ОВ (ОР 0,8, 95% ДИ 0,48–1,3, $p=0,398$)
N. Hadano и соавт., 2016 (n=105) [13]	I–II – 84, III–IV – 21	До операции	ОВ: 13,6 мес против 27,6 мес ($p<0,0001$)
E. Takai и соавт., 2015 (n=259) [14]	I–IV (IV – 62,9%)	До начала лечения	ОВ: 9 мес против 24 мес ($p<0,0001$)
J. Van Laethem и соавт., 2017 (n=60) [15]	II – 2, III – 10, IV – 68	До начала лечения	Выживаемость без прогрессирования: 5,3 мес против 8,8 мес ($p=0,002$) ОВ: 6,6 мес против 18,2 мес ($p=0,001$)
D. Pietrasz и соавт., 2017 (n=135) [16]	P – 31, MP – 36, M – 68	До начала химиотерапии, до и после операции	ОВ при MP и M: 6,5 мес против 19,0 мес, ($p<0,001$), при P: 19,3 мес против 32,2 мес ($p=0,027$)
P. Adamo и соавт., 2017 (n=26) [17]	P – 6, MP – 5, M – 15	До начала лечения	Выживаемость без прогрессирования: 60 дней против 197 дней ($p=0,018$, ОР 2,889, 95% ДИ 1,2–7,3)
M. Lin и соавт., 2018 (n=65) [18]	I–II – 5, III–IV – 60	До выполнения необратимой электропорации	ОВ: 11,4 мес против 14,3 мес ($p<0,001$)
Y. Nakano и соавт., 2018 (n=45) [19]	I–II	До и после операции	Нет корреляции цДНК до операции с ВБПЗ и ОВ. mKRAS цДНК после операции – негативный фактор ВБПЗ и ОВ ($p<0,05$)
B. Lee и соавт., 2019 (n=42) [20]	I–II	До и после операции	До операции: ВБПЗ – 10,3 мес против не достигнута, ОВ 13,6 мес против не достигнута ($p<0,05$). После операции: ВБПЗ – 5,4 мес против 17,1 мес, ОВ – 10,6 мес против не достигнута ($p<0,05$)
H. Patel и соавт., 2019 (n=112) [21]	P – 18, MP и M – 94	До и после операции, в процессе лечения	Высокий уровень цДНК – негативный фактор ОВ (6,3 мес против 11,7 мес, $p=0,001$) при IV стадии. Наличие мутации mKRAS и TP53 в цДНК не связано с ОВ
A. Seet и соавт., 2019 (n=23) [22]	IV	До начала и в процессе лечения	mKRAS и mSMAD цДНК – негативный фактор ОВ (ОР 4,2, 95% ДИ 1,6–10,4, $p=0,01$ для mKRAS; ОР 2,8, 95% ДИ 0,9–8,65, $p=0,01$ для mSMAD)
F. Watanabe и соавт., 2019 (n=78) [7]	I–IV	До операции и в процессе лечения	mKRAS цДНК – прогностический фактор независимо от хирургического лечения ($p<0,001$)
S. Guo и соавт., 2020 (n=113) [23]	I–III	До операции	ВБПЗ: 9,2 мес против 18,9 мес ($p=0,001$); ОВ: 17,1 мес против 26,3 мес ($p=0,002$)

Примечание. М – метастатический РПЖ, MP – местно-распространенный РПЖ, НД – нет данных, P – резектабельный РПЖ.

Рис. 2. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния на ОВ наличия цДНК в плазме крови при всех стадиях заболевания.
Fig. 2. The forest plot of meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on the overall survival (OS) in patient with all stages of the disease.

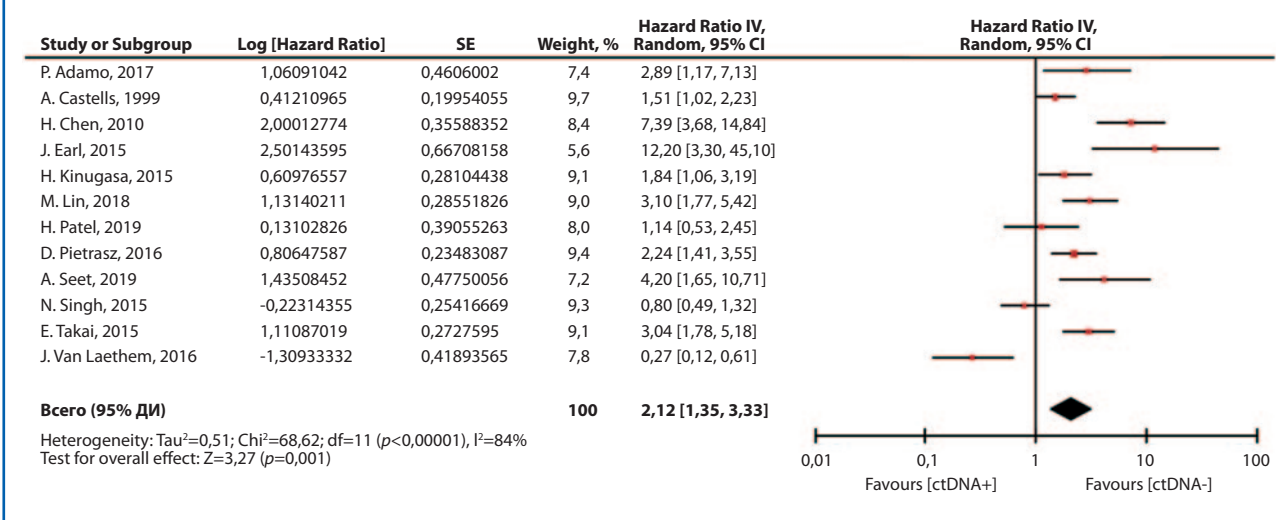


Рис. 3. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цоДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ВБПЗ.
Fig. 3. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of ctDNA in blood plasma on progression-free survival (PFS) before the surgical treatment.

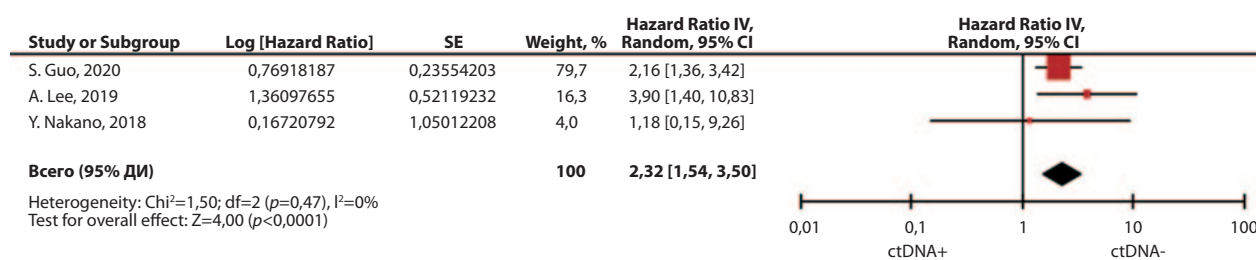


Рис. 4. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цоДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ОБ.
Fig. 4. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on the OS before the surgical treatment.

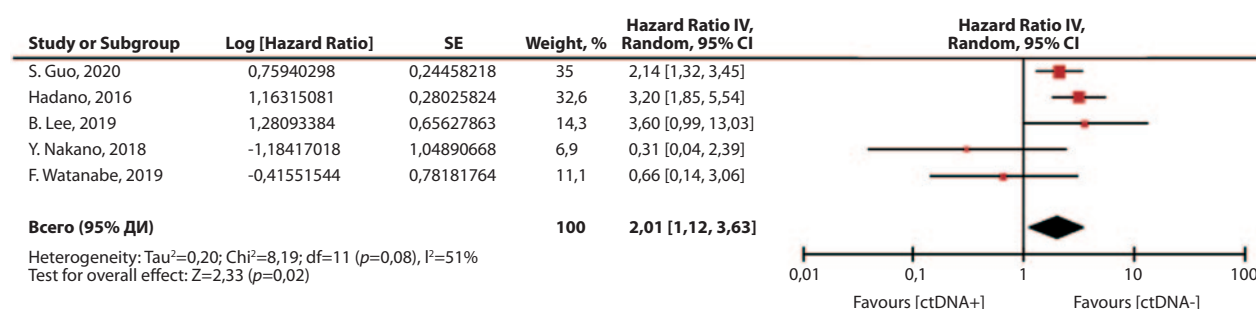


Рис. 5. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цоДНК в плазме крови после хирургического лечения на ВБПЗ.
Fig. 5. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on PFS after the surgical treatment.

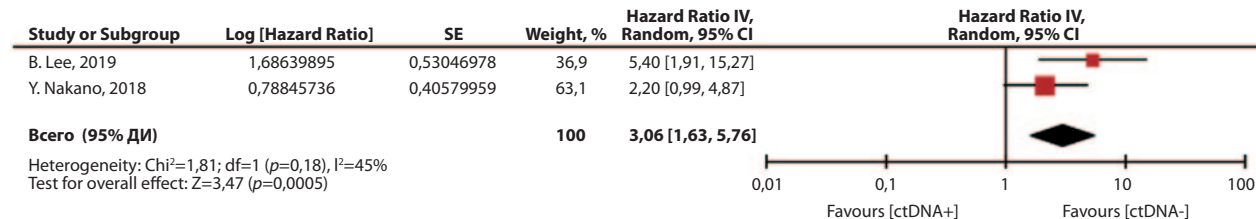
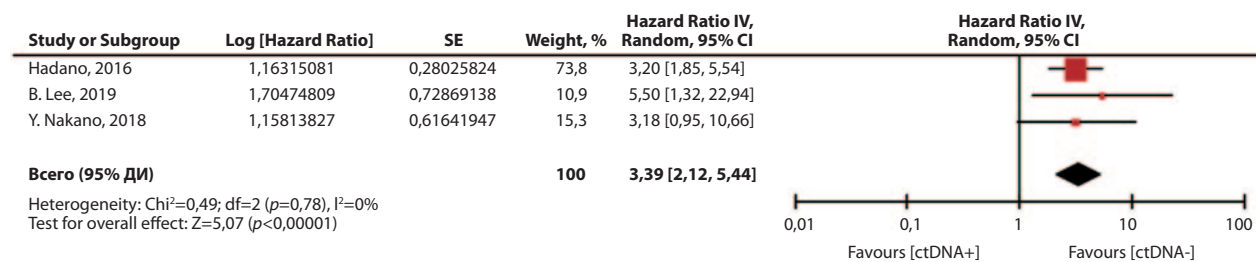


Рис. 6. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цоДНК в плазме крови после хирургического лечения на ОБ.
Fig. 6. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on OS after the surgical treatment.



В 3 исследованиях оценивали влияние цоДНК, определяемой в плазме крови, взятой до выполнения хирургического этапа лечения, на ВБПЗ. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий – $p=0,47$ ($I^2=0\%$). При этом выявили негативное влияние наличия цоДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ВБПЗ – ОР 2,32, 95% ДИ 1,54–3,5, $p<0,0001$ (рис. 3). Существенных систематических ошибок, связанных с публикациями, не отмечено.

В 5 исследованиях оценивали влияние цоДНК, определяемой до начала операции, на ОБ пациентов. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие значимых различий – $p=0,08$ ($I^2=51\%$). Отмечено негативное влияние наличия цоДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ОБ – ОР 2,01, 95%

ДИ 1,12–3,63, $p=0,02$ (рис. 4). При этом не выявили существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

В 2 исследованиях представлены данные ВБПЗ при определении цоДНК в крови пациентов после операции. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий – $p=0,18$ ($I^2=45\%$). При этом отмечено негативное влияние наличия цоДНК в плазме крови после хирургического лечения на ВБПЗ – ОР 3,06, 95% ДИ 1,63–5,76, $p=0,0005$ (рис. 5). Существенных систематических ошибок, связанных с публикациями, не выявили.

В 3 исследованиях представлены данные об ОБ пациентов, у которых цоДНК сохранялась после операции. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий – $p=0,78$ ($I^2=0\%$). Выявили негативное влияние нали-

чия цоДНК в плазме крови после хирургического лечения на ОВ – ОР 3,39, 95% ДИ 2,12–5,44, $p < 0,00001$ (рис. 6). Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Обсуждение

Частота выявления цоДНК в крови пациентов по данным включенных исследований различается от 17 до 63%, при этом чаще цоДНК определяется при распространенных стадиях заболевания [7, 14, 16, 17]. Такие различия во многом связаны с методологией исследований. Так, плазма крови является предпочтительным источником для выделения цоДНК в связи с тем, что в процессе свертывания крови лизис лейкоцитов чаще происходит в сыворотке [24]. Помимо преаналитических проблем на результат выявления цоДНК влияет чувствительность применяемых методов: в ранних исследованиях мутации *KRAS* в цоДНК определяли с помощью ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) [8], в то время как появление более чувствительных методов диагностики, таких как цифровая капельная ПЦР и секвенирование нового поколения, повысило частоту выявления цоДНК. Пилотное исследование J. Earl и соавт. показало, что обнаружение мутации *KRAS* в плазме 45 пациентов РПЖ разных стадий значимо коррелирует с худшей ОВ (60 дней при *mKRAS* и 772 дня при *wtKRAS* цоДНК). Однако частота обнаружения *mKRAS* цоДНК в данном исследовании с помощью метода цифровой капельной ПЦР составила всего 26% (8/31), при этом в большинстве случаев цоДНК выявлялась при метастатическом процессе [10]. В нескольких исследованиях для выявления цоДНК применяли мультигенные панели [14, 16, 21, 23], в то время как в остальных исследованиях цоДНК определялась по наличию мутаций в гене *KRAS*. В когорте 118 пациентов с метастатическим РПЖ независимыми факторами, связанными с ОВ, оказались мутация *KRAS* G12V ($p=0,019$, ОР 1,45), а также мутация в 17 экзоне гена *ERBB2* ($p=0,035$, ОВ 1,61), уровень СА19-9 ($p=0,022$, ОР 0,71), СА-125 ($p=0,007$, ОР 0,62), проведение химиотерапии ($p=0,011$, ОР 0,52) и количество метастазов ($p=0,023$, ОР 0,67) [4]. Напротив, в исследовании D. Pietrasz и соавт. в подгруппе пациентов с мутацией *KRAS* в цоДНК значимого различия в ОВ в зависимости от подтипа мутации *KRAS* не найдено [16]. Таким образом, требуется дальнейшее проведение проспективных исследований на больших когортах пациентов с целью отработки протокола определения цоДНК в плазме крови пациентов.

В анализ вошли 5 исследований, посвященных влиянию цоДНК на прогноз пациентов резектабельным РПЖ. В исследовании Y. Nakano и соавт. не доказана прогностическая

значимость цоДНК, выявленной до операции, что, возможно, связано с ретроспективным дизайном исследования и тем фактом, что цоДНК выделялась из сыворотки пациентов [19], в то время как в остальных исследованиях – из плазмы. Наличие цоДНК в крови пациентов после операции может быть связано с несколькими причинами. К примеру, показано, что панкреатикодуоденэктомия приводила к появлению циркулирующих опухолевых клеток в воротной вене [25]. Также уровень цоДНК после операции был повышен в случае нерадикально выполненной операции [19, 26]. Другой возможной причиной наличия цоДНК после операции может быть наличие микрометастазов, не выявляемых традиционными методами лучевой диагностики [23].

Согласно результатам проведенного нами метаанализа наличие цоДНК до начала лечения вне зависимости от распространенности заболевания увеличивало риск смерти пациентов в 2 раза (ОР 2,21, 95% ДИ 1,35–3,33, $p=0,001$). В случае резектабельного процесса выявление цоДНК как до, так и после хирургического лечения негативно влияло на ВВПЗ (ОР 2,32, 95% ДИ 1,54–3,5, $p < 0,0001$ и ОР 3,06, 95% ДИ 1,63–5,76, $p=0,0005$ соответственно) и ОВ (ОР 2,01, 95% ДИ 1,12–3,63, $p=0,02$ и ОР 3,39, 95% ДИ 2,12–5,44, $p < 0,00001$ соответственно) пациентов. Ранее проведенные метаанализы подтвердили, что цоДНК является важным прогностическим фактором [27, 28]. Но к их недостаткам можно отнести малое количество и гетерогенность включенных исследований, отсутствие анализа значимости цоДНК, обнаруженной в крови пациентов до и после хирургического лечения. Последнему вопросу посвящен 1 метаанализ, включивший работы, опубликованные до марта 2019 г. [20], однако наш анализ включил результаты 3 новых исследований.

Заключение

Таким образом, цоДНК является перспективным прогностическим фактором при РПЖ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования на больших выборках пациентов с выделением когорты пациентов с резектабельным РПЖ для подтверждения полученных нами результатов. Определение цоДНК после операции может говорить о необходимости активного наблюдения за данной группой пациентов и применения наиболее эффективных схем химиотерапии в адьювантном режиме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Shapiro B, Chakrabarty M, Cohn EM et al. Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. *Cancer* 1983; 51 (11): 2116–20.
- Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH et al. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3 (1): 67–71.
- Yamada T, Nakamori S, Ohzato H et al. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4 (6): 1527–32.
- Cheng H, Liu C, Jiang J et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients: Clinical value of ctDNA in metastatic pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2017; 140 (10): 2344–50.
- Del Re M, Vivaldi C, Rofi E et al. Early changes in plasma DNA levels of mutant *KRAS* as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 7931.
- Kim MK, Woo SM, Park B et al. Prognostic Implications of Multiplex Detection of *KRAS* Mutations in Cell-Free DNA from Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Chemistry* 2018; 64 (4): 726–34.
- Watanabe F, Suzuki K, Tamaki S et al. Longitudinal monitoring of *KRAS*-mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic responses in patients with pancreatic cancer. *PLoS ONE* 2019; 14 (12): e0227366.
- Castells A, Puig P, Móra J et al. K-ras Mutations in DNA Extracted From the Plasma of Patients With Pancreatic Carcinoma: Diagnostic Utility and Prognostic Significance. *JCO* 1999; 17 (2): 578–84.
- Chen H, Tu H, Meng ZQ, Chen Z et al. K-ras mutational status predicts poor prognosis in unresectable pancreatic cancer. *EJSO* 2010; 36 (7): 657–62.
- Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC et al. Circulating tumor cells (CTC) and *KRAS* mutant circulating free DNA (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15 (1): 797.
- Kinugasa H, Nouse K, Miyahara K et al. Detection of K-ras gene mutation by liquid biopsy in patients with pancreatic cancer: K-ras in Blood With Pancreatic Cancer. *Cancer* 2015; 121 (13): 2271–80.
- Singh N, Gupta S, Pandey RM et al. High Levels of Cell-Free Circulating Nucleic Acids in Pancreatic Cancer are Associated With Vascular Encasement, Metastasis and Poor Survival. *Cancer Investigation* 2015; 33 (3): 78–85.
- Hadano N, Murakami Y, Uemura K et al. Prognostic value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016; 115 (1): 59–65.
- Takai E, Totoki Y, Nakamura H et al. Clinical utility of circulating tumor DNA for molecular assessment in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 18425.
- Van Laethem JL, Riess H, Jassem J et al. Phase I/II Study of Refametinib (BAY 86-9766) in Combination with Gemcitabine in Advanced Pancreatic cancer. *Targ Oncol* 2017; 12 (1): 97–109.
- Pietrasz D, Pécuchet N, Garlan F et al. Plasma Circulating Tumor DNA in Pancreatic Cancer Patients Is a Prognostic Marker. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (1): 116–23.
- Adamo P, Cowley CM, Neal CP et al. Profiling tumour heterogeneity through circulating tumour DNA in patients with pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; 8 (50): 87221–33.
- Lin M, Alnaggar M, Liang S et al. Circulating Tumor DNA as a Sensitive Marker in Patients Undergoing Irreversible Electroporation for Pancreatic Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47 (4): 1556–64.

19. Nakano Y, Kitago M, Matsuda S et al. KRAS mutations in cell-free DNA from preoperative and postoperative sera as a pancreatic cancer marker: a retrospective study. *Br J Cancer* 2018; 118 (5): 662–9.
20. Lee B, Lipton L, Cohen J et al. Circulating tumor DNA as a potential marker of adjuvant chemotherapy benefit following surgery for localized pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (9): 1472–8.
21. Patel H, Okamura R, Fanta P et al. Clinical correlates of blood-derived circulating tumor DNA in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12 (1): 130.
22. Seet AOL, Choo SP, Tai DW-M et al. Prognostic and predictive value of circulating tumour DNA (ctDNA) by amplicon-based next generation sequencing (NGS) of advanced pancreatic cancer (APC) in a phase I trial of oxaliplatin capecitabine and irinotecan (OXIRI) triplet chemotherapy. *JCO* 2020; 38 (4): 730.
23. Guo S, Shi X, Shen J et al. Preoperative detection of KRAS G12D mutation in ctDNA is a powerful predictor for early recurrence of resectable PDAC patients. *Br J Cancer* 2020; 122: 857–67.
24. Meddeb R, Pisareva E, Thierry AR. Guidelines for the Preanalytical Conditions for Analyzing Circulating Cell-Free DNA. *Clin Chemistry* 2019; 65 (5): 623–33.
25. Gall TM, Frampton AE, Krell J et al. Circulating molecular markers in pancreatic cancer: ready for clinical use? *Future Oncol* 2013; 9 (2): 141–4.
26. Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14 (9): 985–90.
27. Chen L, Zhang Y, Cheng Y et al. Prognostic value of circulating cell-free DNA in patients with pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *Gene* 2018; 679: 328–34.
28. Creemers A, Krausz S, Strijker M et al. Clinical value of ctDNA in upper-GI cancers: A systematic review and meta-analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Rev Cancer* 2017; 1868 (2): 394–403.

Информация об авторах / Information about the authors

Попова Анна Сергеевна – аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: annpopova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5267-9682

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАОУ ВО РУДН, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ГКБ №40. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», рук. центра химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-9807-2229

Anna S. Popova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: annpopova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5267-9682

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia, City Clinical Hospital №40. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, City Clinical Oncological Hospital №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Sergey A. Tyulyandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9807-2229

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020