

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ

K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹, M. Hashizume², M. Tanaka¹

¹Departments of Surgery and Oncology;

²Advanced Medical Initiatives, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka, Japan

Статья опубликована в журнале *Gastrointestinal Tumors*. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.

Ключевые слова

биомаркеры, рак поджелудочной железы, панкреатические
звездчатые клетки, патогенез, диагностика

Основная идея. Успехи в понимании канцерогенеза поджелудочной железы и микроокружения опухоли позволили идентифицировать биомаркеры, которые могут быть использованы для скрининга, диагностики и прогнозирования терапевтического ответа, в том числе ответа на новые препараты, действие которых направлено на определенные субпопуляции раковых клеток.

Практическое применение. Хотя генетические мутации (найденные в *K-ras*, *p53* и *p16INK4A*), а также высокая активность теломеразы часто ассоциированы с раком поджелудочной железы (ПЖ), их использование в качестве биомаркеров в практической медицине до сих пор не получило распространения. При исследовании микропанелей было выявлено несколько белков, ассоциированных с раком ПЖ. Возможно количественное определение некоторых из них, таких как *S100P*, *MUC1* и *MUC5AC*, в плазме и других биологических жидкостях, что позволило бы использовать их как потенциальные биомаркеры. При исследовании резистентности к гемцитабину было обнаружено наличие маркеров, в том числе генов, связанных с метаболизмом и транспортом этого препарата, которые можно использовать для идентификации пациентов с потенциальным отсутствием эффекта от терапии гемцитабином. При профилировании микроРНК был выделен ряд молекул с различным путем экспрессии. Так, *miR-142-5p* и *miR-204* могут выступать маркерами ответа на терапию гемцитабином у пациентов с резецированной ПЖ. Молекулы, секретируемые панкреатическими звездчатыми клетками, такие, как *CD10* и *CD271*, могут выступать мишенями для клеточно-специфической терапии рака ПЖ. Использование дуоденального сока является перспективным в скрининге рака ПЖ.

Введение

Рак ПЖ занимает четвертое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в развитых странах [3]. Только 10–20% больных с раком ПЖ являются операбельными на момент манифестации заболевания, и менее 20% больных выживают в течение 5 лет после резекции ПЖ [26]. Несмотря на последние технологические и медицинские достижения, в настоящее время не существует методов ранней диагностики рака ПЖ. В литературе нет сообщений об эффективных методах лечения рака ПЖ, в том числе при локальной и метастатической формах заболевания, кроме отдельных

статей, посвященных успешному использованию химиотерапии [30]. Для улучшения прогноза у пациентов с раком ПЖ необходимы новые эффективные стратегии скрининга и лечения.

Внутрипротоковая папиллярно-слизистая неоплазия ПЖ (IPMN) является отдельной нозологической единицей, характеризующейся массивной дилатацией протока ПЖ, гиперсекрецией муцина и внутрипротоковым папиллярным ростом [17]. Гистологический спектр IPMN широк, начиная от аденом до инвазивного рака. Достижения в области диагностических методов улучшили выявления IPMN в клинических условиях [39]. Тем не менее, прогнозирование злокачественного потенциала IPMN до хирургической резекции затруднено даже при использовании таких передовых методов. Таким образом, для оценки злокачественного потенциала IPMN необходимы новые диагностические методики.

Успехи в понимании канцерогенеза ПЖ и микроокружения опухолей ПЖ внесли свой вклад в разработку перспективных скрининговых или диагностических биомаркеров и новых методов лечения, ориентированных на конкретные субпопуляции раковых или стромальных клеток (рис. 1). В нашей работе мы представим клиническое значение биомаркеров рака ПЖ и IPMN. Также мы уделили внимание новым типам биомаркеров на основе стромальных клеток в микроокружении опухолей ПЖ, таких, как панкреатические звездчатые клетки.

Генетические мутации как биомаркеры

При раке ПЖ и IPMN выявлено много генетических мутаций. Мутации *K-ras* и *p53* часто упоминаются в литературе как перспективные биомаркеры. В 50–75% случаев рака ПЖ обнаружена инактивация *p53* [25]; ее роль в канцерогенезе ПЖ хорошо известна, но клиническое значение как биомаркера остается неясным. Мутации генов-супрессоров опухолей, таких, как *p53*, возникают во многих «горячих узлах», что усложняет обнаружение самих мутаций и делает методику трудоемкой для практического использования. С другой стороны, в крупном клиническом исследовании выявляли мутации *K-ras*, поскольку они происходят в определенном кодоне (кодон 12 или 13) [18]. Некоторые ученые исследовали панкреатический сок, однако при данной методике мутации *K-ras* определялись у 38,1–90,0% пациентов [8, 18]. Эти противоречивые данные указывают на сложность обнаружения мутаций ДНК в клинической

практике.

Мутации, отсутствие или чрезмерное метилирование промотора p16INK4A были обнаружены в 80–95% случаев рака ПЖ. Эффект отсутствия p16INK4A при раке ПЖ заключается в утрате p53 и мутации K-ras. Такие мутации p16 наблюдаются на ранней стадии канцерогенеза ПЖ, например, панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) и IPMN [12]. K-ras мутации наблюдаются в начале канцерогенеза ПЖ, в том числе PanIN и IPMN [12]. Таким образом, выявление данных мутаций, связанных с ранним канцерогенезом ПЖ, является перспективным для скрининга. Однако практический анализ выявления мутаций или скорости метилирования с использованием крови или плазмы затруднен, поскольку некоторые из них определяются или в крови, или в плазме. По данным литературы, мутации генов SMAD4 (DPC4), LKB1 (STK11) и BRCA2 выявляются соответственно менее, чем у половины больных, в 4–6% и 17% случаях рака ПЖ [10]; их клиническое значение остается неизвестным.

Активность теломеразы и экспрессия обратной транскриптазы теломеразы человека как биомаркеры

Теломераза является РНК-зависимой ДНК-полимеразой и, как правило, инактивируется в нормальных зрелых клетках. В канцерогенезе ПЖ теломераза активируется для предупреждения укорочения теломера в опухолевых клетках. Раковые клетки ПЖ показывают высокий уровень активности теломеразы, в то время как предраковые изменения, такие как PanIN и доброкачественные IPMN имеют низкий уровень активности теломеразы. Таким образом, активность теломеразы является перспективным диагностическим или дифференциальным маркером рака ПЖ [37]. В нашем и в других исследованиях при диагностике рака ПЖ обнаружена повышенная активность теломеразы в панкреатическом соке [36]. Однако клиническое использование этого маркера для диагностики рака в настоящее время нецелесообразно из-за трудностей оценки качества образца и количественного измерения. Обратная транскриптаза теломеразы человека (hTERT) является субъединицей теломеразы, и в качестве диагностического маркера было предложено исследование ее РНК. Для дифференциальной диагностики рака ПЖ/IPMN и хронического панкреатита мы провели масштабный анализ 88 образцов

панкреатического сока, который включал количественный анализ мРНК обратной транскриптазы теломеразы человека [28]. Уровни hTERT мРНК были значительно выше в образцах сока ПЖ при раке по сравнению с образцами при IPMN, что указывает на то, что экспрессия hTERT при анализе панкреатического сока может помочь в дифференцировании рака ПЖ и доброкачественных опухолей. Однако эти данные также показали, что анализ экспрессии hTERT не позволяет дифференцировать рак ПЖ и хронический панкреатит, поскольку в лимфоцитах, выделенных из резецированных тканей с гистологической картиной панкреатита, определялись относительно высокие уровни экспрессии этого маркера.

Молекулы, ассоциированные с раком, как биомаркеры

Анализ микрочипов позволяет идентифицировать молекулы, связанных с раком ПЖ. Результаты этого анализа показали, что при раке ПЖ увеличивается экспрессия генов семейств S100 и MUC [14, 22]. Кроме того, некоторые молекулы, связанные с раком, такие, как факторы роста, цитокины и раково-стромальные клетки взаимодействия, могут выступать прогностическими маркерами для лечения рака ПЖ.

Семейство S100

Белки семейства S100 относятся к малым Ca²⁺-связанным белкам типа EF-hand, влияющим на регуляцию внутри- и внеклеточных процессов, в том числе клеточную пролиферацию, дифференцировку и внутриклеточную сигнализацию. T. Agumugam et al. [35] сообщили, что экспрессия S100P влияет на рост и инвазию клеток при раке ПЖ. Мы также обнаружили, что клетки инвазивной протоковой карциномы, PanIN, IPMN экспрессируют значительно больше S100P, чем нормальные протоковые клетки [33, 34], что свидетельствует о том, что экспрессия S100P повышается при раннем канцерогенезе ПЖ. Мы, как и другие исследователи, также обнаружили другие белки S100 — S100A6, S100A2 и S100A11 — и подтвердили, что в течение ранней фазы панкреатического канцерогенеза повышается экспрессия S100A6 и S100A11 [11, 24, 31, 32]; количественное определение этих белков может помочь в скрининге или обнаружении рака ПЖ, в то время как S100A2 является прогностическим маркером этого заболевания.

Хотя анализ белков S100 панкреатического сока для дифференциальной диагностики рака ПЖ и доброкачественных новообразований не показал достоверных результатов, он может эффективно использоваться для скрининга больных с изменениями ПЖ высокого риска. Некоторые из молекул семейства S100,



Рис. 1. Образцы для исследования биомаркеров для ранней диагностики рака и прогноза персонализированной терапии (EUS-FNA — тонкоигльная аспирационная биопсия под контролем эндоскопического ультразвукового исследования).

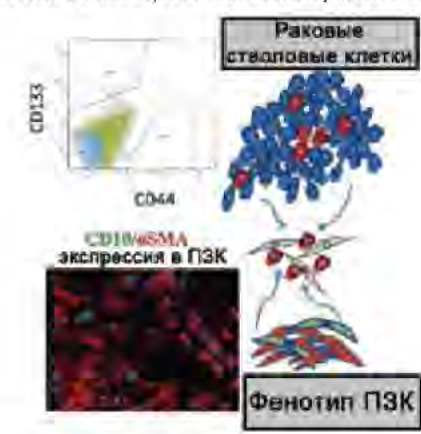


Рис. 2. Клеточно-специфические биомаркеры и персонализированная терапия рака ПЖ (ПЖ — панкреатические звездчатые клетки).

такие как S100P, могут быть качественно и количественно определены в плазме и других биологических жидкостях, что указывает на их определенный потенциал в качестве скрининговых биомаркеров.

Семейство MUC

MUC являются гликопротеинами с высоким молекулярным весом. При раке ПЖ избыточная экспрессия MUC1 и MUC6 и экспрессия *de novo* MUC4 и MUC5AC были обнаружены как на уровне микросомальной РНК, так и на уровне белка [1]. Анализ микрочипов ДНК показал, что при раке ПЖ повышенную экспрессию имеют MUC4 и MUC5AC [14]. Мы также сообщали, что показатели MUC1 и MUC5AC мРНК были значительно повышены в тканях злокачественных опухолей ПЖ и в панкреатическом соке у пациентов с раком ПЖ [29]. Кривая анализов экспрессии MUC1 и MUC5AC (ROC) показала необходимость количественного определения этих маркеров для диагностики рака ПЖ. Эти данные позволяют предположить, что количественный анализ MUC1 и MUC5AC в панкреатическом соке позволит предоперационно установить окончательный диагноз рака ПЖ и, возможно, улучшить его диагностику на ранних этапах.

Функционально родственные молекулы и персонализированная терапия

Многие функционально связанные факторы, такие, как эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста -1, VEGF, MMP2, MMP7, MMP9, hENT1, Sonic hedgehog и их рецепторы являются потенциальными прогностическими маркерами выживания пациента или предикторами терапевтической эффективности при лечении рака ПЖ. Персонализированная терапия таких типов рака, как рак молочной железы, легких, толстой кишки и желудка, используется все шире. Персонализированное лечение рака ПЖ также имеет перспективы, и разработка такой терапии необходима. Гемцитабин широко применяется в качестве терапии первой линии у больных с распространенным или рецидивированным раком ПЖ. Однако при распространенном раке ПЖ частота полного и частичного ответа и контроля заболевания составляли 8,0–13,5% и 49,2–62,1% соответственно даже при комбинации методов лечения [30]; это говорит о том, что многие пациенты с раком ПЖ не имеют преимуществ при комбинированной терапии на основе гемцитабина. Таким образом, необходимы прогностические маркеры для выбора пациентов, которые наиболее вероятно будут иметь максимальный лечебный эффект при схемах на основе гемцитабина или других препаратов. При исследовании резистентности гемцитабина было выявлено несколько маркеров, в том числе гены, кодирующие метаболизм и транспорт гемцитабина, таких, как деоксицитидин-киназа, рибонуклеотид-редуктаза и равновесный переносчик нуклеозида-1 [15].

В последнее время в литературе сообщалось о значительном терапевтическом эффекте в лечении рака ПЖ таких препаратов, как S1 и капецитабин, по эффективности сопоставимых с гемцитабином. Персонализированная терапия, основанная на прогностических маркерах, может указать на перспективность соответствующего лечения для конкретных подгрупп пациентов с раком ПЖ.

МикроРНК как биомаркер

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК генные продукты, состоящие

приблизительно из 22 нуклеотидов, обнаруженные в различных организмах. Хотя биологические функции большинства микроРНК еще не до конца изучены, они, по-видимому, принимают участие в различных биологических процессах, в том числе в пролиферации клеток, гибели клеток, стрессоустойчивости и жировом обмене путем регуляции экспрессии генов [2].

Появляется все больше данных, указывающих на то, что микроРНК мутируют или по-разному экспрессируются при разных типах рака. В особенности, miR-21, miR-196a-2, miR-210 при раке ПЖ значительно коррелируют с плохим прогнозом [9, 20, 21]. Кроме этого, анализ профилей микроРНК на основе микрочипов позволил определить микроРНК, которые по-разному экспрессируются при раке ПЖ [20]. Мы также провели анализ микрочипов на основе микроРНК-профилирования и выявили 24 микроРНК-кандидата с повышенной или пониженной экспрессией в гемцитабин-устойчивых клетках [19]. Наши результаты показали, что пациенты с «высокой» экспрессией miR-142-5p и miR-204 имели достоверно более длительную выживаемость, чем пациенты с «низкой» экспрессией miR-142-5p и miR-204 в группе получавших гемцитабин, но не в группе сравнения; эти данные свидетельствуют о том, что miR-142-5p и miR-204 предсказывают химиотерапевтический ответ у больных с раком ПЖ после резекции.

Стромальные биомаркеры из микроокружения опухоли ПЖ

Рак ПЖ характеризуется чрезмерной десмоплазией, повышением внеклеточного матрикса и ряда клеток, экспрессирующих актин α-гладкой мускулатуры [38]. Десмоплазия способствует агрессивности при раке ПЖ и устойчивости к традиционным методам лечения путем опухолевого-стромального взаимодействия [27]. Недавно было установлено, что стромальные панкреатические клетки являются основным источником избыточного матрикса при хроническом панкреатите и аденокарциноме ПЖ [7]. Растворимые факторы, секретируемые активированными стромальными панкреатическими клетками, также способствуют развитию злокачественных фенотипов и резистентности к гемцитабину или лучевой терапии клеток рака ПЖ [4]. Предыдущее исследование было сосредоточено на роли стволовых раковых клеток при различных раковых заболеваниях. Раковые стволовые клетки — это небольшая популяция, которая может инициировать и поддерживать формирование опухоли [16], в то время как миофибробласты и мезенхимальные клетки, выделенные из различных тканей человека, в том числе из стромальных панкреатических клеток, демонстрируют сходные фенотипы на основе их клеточных поверхностных маркеров. Тем не менее, конкретные фенотипы стромальных панкреатических клеток с различными функциями остаются неизвестными. В последнее время мы изучали разнообразие стромальных панкреатических клеток и обнаружили, что в экспериментах *in vivo* и *in vitro* оно сходно с разнообразием раковых стволовых клеток. Стромальные панкреатические клетки, экспрессирующие CD10 (цинк-зависимые клеточные поверхностные металлопротеиназы размерами 90–110 кДа), являются наиболее значимой клеточной популяцией в прогрессировании рака ПЖ [5]. Используя иммуногистохимический анализ, мы обнаружили, что экспрессия CD10 в стромальных панкреатических клетках

достоверно связана с плохим прогнозом при раке ПЖ. Эти данные позволяют предположить, что экспрессия CD10 является прогностическим предиктором для больных с раком ПЖ, и что CD10 и стромальные панкреатические клетки являются перспективной мишенью для новых методов лечения и контроля десмоплазии.

Также мы сообщали о другом фенотипе стромальных панкреатических клеток, в основе которого лежит экспрессия CD271 [6]. CD271 (рецептор фактора роста нерва или p75NTR), который является нейротрофиновым рецептором, участвующим в паракринной регуляции роста некоторых нейронных и не нейронных типов опухолей [23]. В стромальных панкреатических клетках была выявлена экспрессия CD271 [13]; эти изменения часто наблюдались на периферии, а не в центре опухолей ПЖ. Высокая стромальная экспрессия CD271 была связана с хорошим прогнозом ($p = 0,0040$) [6]. Мы также обнаружили, что клетки стромы вокруг PanIN и IPMN интенсивно окрашивались на CD271. Из этих данных следует, что экспрессия CD271 в стромальных панкреатических клетках появляется на ранней стадии канцерогенеза ПЖ; подобные изменения имеют различное значение, в том числе в защите от рака. Исследование характерных изменений стромальных фенотипов микроокружения опухоли ПЖ поможет определить новые биомаркеры для специфического лечения рака ПЖ (рис. 2).

Выводы

Определение биомаркеров для диагностики рака ПЖ является более сложной задачей, чем определение его прогностических факторов из-за использования небольших образцов, полученных до операции, таких

как панкреатического сока или образцов, взятых при тонкоигольной аспирационной биопсии. Определение скрининговых биомаркеров также затруднено из-за использования крови, сыворотки или кала. В последнее время для оценки нового скринингового метода мы исследовали дуоденальное содержимое. Дуоденальный сок собирается легче, чем панкреатический, так как нет необходимости канюлировать проток ПЖ, и он непосредственно содержит материал, связанный с патологией ПЖ в отличие от крови, сыворотки или кала. Таким образом, исследование дуоденального сока для скрининга рака ПЖ является перспективным.

Для более детального изучения микроокружения рака ПЖ при помощи генной инженерии экспериментально на моделях мышей был индуцирован рак ПЖ. Опухоли в этих моделях вызывали десмоплазию, сходную с таковой при раке ПЖ у человека. Благодаря сходству между PanIN у мышей и человека эти модели также позволили выполнить анализы канцерогенов ПЖ.

Мы надеемся, что в результате данного научного проекта будут сделаны новые выводы относительно биомаркеров, связанных с канцерогенезом ПЖ и микроокружением рака ПЖ.

Благодарность

Исследование частично проведено при поддержке гранта от Министерства образования, культуры, спорта, науки и техники Японии.

Конфликт интересов

У авторов отсутствует конфликт интересов.

Перевод Л. А. Ярошенко,

редактирование к. мед. н. доц. О. А. Голубова,

д. мед. н. проф. Н. Б. Губергриц

Литература

1. Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucins and sialyl Tn antigen in intraepithelial neoplasms of the pancreas / G. E. Kim, H. I. Bae, H. U. Park [et al.] // *Gastroenterology*.— 2002. — Vol. 123. — P. 1052–1060.
2. Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing / V. Ambros // *Cell*. — 2003. — Vol. 113. — P. 673–676.
3. Cancer statistics, 2007 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2007. — Vol. 57, No 1. — P. 43–66.
4. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression / R. F. Hwang, T. Moore, T. Arumugam [et al.] // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 918–926.
5. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer / N. Ikenaga, K. Ohuchida, K. Mizumoto [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 1041–1051. e1–e8.
6. CD271 (+) subpopulation of pancreatic stellate cells correlates with prognosis of pancreatic cancer and is regulated by interaction with cancer cells / K. Fujiwara, K. Ohuchida, K. Mizumoto [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — P. e52682.
7. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells / M. V. Apte, S. Park, P. A. Phillips [et al.] // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29. — P. 179–187.
8. Defection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma / M. Tada, M. Omata, S. Kawai [et al.] // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53. — P. 2472–2474.
9. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival / T. Greither, L. F. Grochola, A. Udelnow [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 126. — P. 73–80.
10. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17% / K. M. Murphy, K. A. Brune, C. Griffin [et al.] // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 3789–3793.
11. Expression of S100A2 calcium-binding protein predicts response to pancreatectomy for pancreatic cancer / A. V. Biankin, J. G. Kench, E. K. Colvin [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 558–568. e1–e11.
12. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis / Y. Delpu, N. Hanoun, H. Lulka [et al.] // *Curr. Genomics*. — 2011. — Vol. 12. — P. 15–24.
13. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation / N. Trim, S. Morgan, M. Evans [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156. — P. 1235–1243.
14. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies / C. A. Iacobuzio-Donahue, R. Ashfaq, A. Maitra [et al.] // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 8614–8622.
15. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer / J. J. Farrell, H. Elsaleh, M. Garcia [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136. — P. 187–195.
16. Identification of pancreatic cancer stem cells / C. Li, D. G. Heidt, P. Dalerba [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 1030–1037.

17. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas / M. Tanaka, S. Chari, V. Adsay [et al.] // *Pancreatology*. — 2006. — Vol. 6. — P. 17–32.
18. Low sensitivity of the *Ki-ras* polymerase chain reaction for diagnosing pancreatic cancer from pancreatic juice and bile: a multicenter prospective trial / L. Trumper, M. Menges, H. Daus [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 4331–4337.
19. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer / K. Ohuchida, K. Mizumoto, T. Kayashima [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 2381–2387.
20. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis / M. Bloomston, W. L. Frankel, F. Petrosca [et al.] // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297. — P. 1901–1908.
21. MicroRNA-21 is overexpressed in pancreatic cancer and a potential predictor of survival / M. Dillhoff, J. Liu, W. Frankel [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12. — P. 2171–2176.
22. Molecular alterations in pancreatic carcinoma: expression profiling shows that dysregulated expression of *S100* genes is highly prevalent / T. Cnogorac-Jurcevic, E. Missiaglia, E. Blaveri [et al.] // *J. Pathol.* — 2003. — Vol. 201. — P. 63–74.
23. Nerve growth factor and tissue repair remodelling: *trkA*(NGFR) and *p75*(NTR), two receptors one fate / A. Micera, A. Lambiasi, B. Stampacchiacchiere [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2007. — Vol. 18. — P. 245–256.
24. Over-expression of *S100A2* in pancreatic cancer correlates with progression and poor prognosis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, Y. Miyasaka [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 213. — P. 275–282.
25. *p53* mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions / M. S. Redston, C. Caldas, A. B. Seymour [et al.] // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 3025–3033.
26. Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience / S. Matsuno, S. Egawa, S. Fukuyama [et al.] // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 28. — P. 219–230.
27. Pancreatic stellate cells — role in pancreas cancer / M. C. Bachem, S. Zhou, K. Buck [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 393. — P. 891–900.
28. Quantitative analysis of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic cancer / K. Ohuchida, K. Mizumoto, D. Yamada [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2066–2069.
29. Quantitative analysis of *MUC1* and *MUC5AC* mRNA in pancreatic juice for preoperative diagnosis of pancreatic cancer / K. Ohuchida, K. Mizumoto, D. Yamada [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 118. — P. 405–411.
30. Randomized phase III study of gemcitabine plus *S-1*, *S-1* alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study / H. Ueno, T. Ioka, M. Ikeda [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1640–1648.
31. *S100A11*, a putative tumor suppressor gene, is overexpressed in pancreatic carcinogenesis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, S. Ohhashi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5417–5422.
32. *S100A6* is increased in a stepwise manner during pancreatic carcinogenesis: clinical value of expression analysis in 98 pancreatic juice samples / K. Ohuchida, K. Mizumoto, J. Yu [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2007. — Vol. 16. — P. 649–654.
33. *S100P* is a novel marker to identify intraductal papillary mucinous neoplasms / K. Nakata, E. Nagai, K. Ohuchida [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 824–831.
34. *S100P* is an early developmental marker of pancreatic carcinogenesis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, T. Egami [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5411–5416.
35. *S100P* promotes pancreatic cancer growth, survival, and invasion / T. Arumugam, D. M. Simeone, K. Van Golen, C. D. Logsdon // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 5356–5364.
36. Telomerase activity in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer may be complementary to *K-ras* mutation / S. J. Myung, M. H. Kim, Y. S. Kim [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — P. 708–713.
37. Telomerase elevation in pancreatic ductal carcinoma compared to nonmalignant pathological states / N. Suehara, K. Mizumoto, T. Muta [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1997. — Vol. 3. — P. 993–998.
38. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary, A. Lugea, A. W. Lowe, S. J. Pandolfi // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 50–59.
39. The role of the DNA damage checkpoint pathway in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / V. Miyasaka, E. Nagai, H. Yamaguchi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 4371–4377.

УДК 616.37-006.6-076

**РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ**

K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹,
M. Hashizume², M. Tanaka²

¹Departments of Surgery and Oncology;

²Advanced Medical Initiatives, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Статья опубликована в журнале Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.

Ключевые слова: биомаркеры, рак поджелудочной железы, панкреатические звездчатые клетки, патогенез, диагностика

Аннотация. Необходимо улучшить прогноз у больных с раком ПЖ, а также разработать новые эффективные скрининговые и диагностические стратегии и методы лечения. Последние достижения в понимании канцерогенеза ПЖ и микроокружения опухоли позволили идентифицировать биомаркеры для скрининга, диагностики и прогнозирования лечения рака, в т. ч. новыми методами, направленными на конкретные субпопуляции раковых или стромальных клеток. Поскольку есть данные о нескольких препаратах, таких, как S1, капецитабин и гемцитабин, оказывающих значительные терапевтические эффекты, разработка персонализированной терапии при раке ПЖ является перспективной. Для выбора пациентов, у которых наиболее вероятно терапия гемцитабином или другими препаратами будет эффективна, необходимы прогностические маркеры.

Резюме. На основе генетических и эпигенетических изменений и аномалий микроРНК при раке ПЖ мы изучили клиническое значение перспективных скрининговых, диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров. Мы также исследовали новые типы маркеров на основе стромальных клеток микроокружения опухоли ПЖ, таких, как звездчатые клетки ПЖ.

УДК 616.37-006.6-076

**РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ : КЛІНІЧНА
ЗНАЧИМІСТЬ БІОМАРКЕРІВ**

K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹,
M. Hashizume², M. Tanaka²

¹Departments of Surgery and Oncology;

²Advanced Medical Initiatives, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Статья опубликована в журнале Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.

Ключові слова: біомаркери, рак підшлункової залози, панкреатичні зірчасті клітини, патогенез, діагностика

Анотація. Необхідно поліпшити прогноз у хворих на рак ПЗ, а також розробити нові ефективні скринінгові та діагностичні стратегії і методи лікування. Останні досягнення в розумінні канцерогенезу ПЗ і мікрооточення пухлини дозволили ідентифікувати біомаркери для скринінгу, діагностики та прогнозування лікування раку, в т. ч. новими методами, спрямованими на конкретні субпопуляції ракових або стромальних клітин. Оскільки є дані про декілька препаратів, таких, як S1, капецитабін і гемцитабін, що мають значні терапевтичні ефекти, розробка персоналізованої терапії при раку ПЗ є перспективною. Для вибору пацієнтів, у яких найбільш імовірно терапія гемцитабіном або іншими препаратами буде ефективною, необхідні прогностичні маркери.

Резюме. На основі генетичних та епігенетичних змін та аномалій мікроРНК при раку ПЗ ми вивчили клінічне значення перспективних скринінгових, діагностичних, прогностичних і предиктивних біомаркерів. Ми також досліджували нові типи маркерів на основі стромальних клітин мікрооточення пухлин ПЗ, таких, як зірчасті клітини ПЗ.

**PANCREATIC CANCER: CLINICAL SIGNIFI-
CANCE OF BIOMARKERS**

K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹,
M. Hashizume², M. Tanaka²

¹Departments of Surgery and Oncology;

²Advanced Medical Initiatives, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Article was published in journal Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.

Key words: biomarker, pancreatic cancer, pancreatic stellate cell, pathogenesis, diagnostics

Abstract. Improvement in the prognosis of patients with pancreatic cancer, novel effective screening and diagnostic strategies and treatments are needed. Recent advances in the understanding of pancreatic carcinogenesis and tumor microenvironment have allowed identification of biomarkers for screening, diagnosis and prediction of cancer treatments, including novel therapies targeting specific cancer or stromal cell subpopulations. Personalized therapy in pancreatic cancer is also promising as several drugs such as S1, capecitabine and gemcitabine reportedly have significant therapeutic effects. Predictive markers are thus needed to select patients most likely to benefit from therapies based on gemcitabine or other drugs.

Summary. We review the clinical significance of promising screening, diagnostic, predictive and prognostic biomarkers based on genetic and epigenetic alterations and microRNA abnormalities in pancreatic cancer. We also review new types of biomarkers based on stromal cells, such as pancreatic stellate cells, in the microenvironment of pancreatic cancer.