

# Биологические диагностические маркеры и факторы риска рака поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом (обзор литературы)

А. А. Литвин<sup>1,2</sup>, С. В. Коренев<sup>1</sup>, Е. Н. Колокольцева<sup>1</sup>, В. С. Денисюк<sup>1</sup>, С. Б. Румовская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Балтийский федеральный университет им. И. Канта

<sup>2</sup>Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, Россия

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, дифференциальная диагностика, опухолевые маркеры, диагностические биомаркеры, CA 19-9, K-RAS, miRNA

## Введение

Статистика последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы (РПЖ) практически во всех индустриально развитых странах [15]. Отмечен также рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) [23]. РПЖ характеризуется весьма низкой резектабельностью и 5-летней выживаемостью. По сводным данным многих отечественных и зарубежных авторов, резектабельность РПЖ не превышает 25–30%, а 5-летняя выживаемость варьирует от 0 до 30% [15] и не превышает в среднем 1–3% [5]. Большинство пациентов после установления диагноза погибают в течение года [5]. Неудовлетворительные результаты лечения в основном объясняются поздней диагностикой РПЖ [18].

Несвоевременная диагностика РПЖ связана с особенностями клинической картины — длительным скрытым течением и поздним проявлением заболевания, сходством с клиникой ХП, незначительными изменениями общеклинических лабораторных показателей, малой информативностью общепринятых методов исследования на ранних стадиях заболевания и трудностью интерпретации начальных изменений в поджелудочной железе (ПЖ) [4].

Клинические, лабораторные, инструментальные, интраоперационные, в том числе и морфологические, данные далеко не всегда позволяют достаточно точно определить природу очагового поражения ПЖ [5]. Наибольшие трудности возникают в ситуациях, когда РПЖ и ХП сосуществуют одновременно у одного пациента, когда опухоль ПЖ развилась как осложнение длительно существующего ХП [4] или когда РПЖ сопровождается выраженным хроническим воспалением [5]. Именно поэтому

проблема дифференциальной диагностики РПЖ и ХП остается до сих пор не решенной и до настоящего времени крайне актуальной [4, 20], а своевременная и максимально достоверная диагностика этих заболеваний должна сыграть существенную роль в улучшении результатов лечения.

В последние годы особое внимание уделяется биомаркерам возможного опухолевого роста в ПЖ на фоне ХП [17]. РПЖ очень многогранное заболевание, в статье будут рассматриваться вопросы диагностики с помощью биомаркеров наиболее часто встречающейся опухоли ПЖ — протоковой аденокарциномы ПЖ.

**Целью** статьи явился обзор литературы, посвященной разрабатываемым в настоящее время и уже используемым в клинической практике биомаркерам, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику между ХП и РПЖ.

Обзор литературы был проведен по базе данных PubMed с использованием строки поиска: («biomarkers»[MeSH Terms] OR «biomarkers»[All Fields] AND «pancreatitis, chronic»[MeSH Terms] OR «chronic pancreatitis»[All Fields] AND versus [All Fields] AND («adenocarcinoma»[MeSH Terms] OR «adenocarcinoma»[All Fields]) AND («pancreas»[MeSH Terms]). «2019/02/04»[PData].

Биологический маркер — это характеристика (биологический признак), которая может использоваться в качестве индикатора физиологических и патофизиологических процессов, а также эффективности лечения заболевания [22]. Выделяют три вида биомаркеров: диагностические, прогностические и предиктивные (рис. 1) [22]. Биомаркер редко принадлежит только одной категории, и многие из них могут иметь несколько функций. Кроме этого, биомаркеры следует рассматривать вместе с факторами риска того или иного заболевания [17].



**Рис. 1.** Взаимосвязь между диагностическими, прогностическими, предиктивными маркерами и факторами риска опухолевого заболевания [22].

Диагностическим биомаркером называют такой биологический маркер, который позволяет диагностировать то или иное онкозаболевание [22]. В идеале диагностический маркер должен быть неинвазивным, дешевым и эффективным. Прогностический маркер дает информацию о вероятном течении заболевания. Предиктивный маркер позволяет предсказать клинический эффект терапии, продолжительность безрецидивного периода и выживаемость при раке той или иной локализации [22]. Для дифференциальной диагностики ХП и РПЖ используются диагностические биомаркеры. Вместе с факторами риска развития РПЖ именно диагностические биомаркеры РПЖ получили отражение в нашей статье.

### Ненаследственные факторы риска РПЖ

При рассмотрении развития любого заболевания важное значение имеют факторы риска. РПЖ связан с несколькими факторами риска, как наследственными, так и не наследственными, и их характеристика может способствовать ранней диагностике и обнаружению новых биомаркеров.

Возникновение РПЖ сильно зависит от возраста. Современная тенденция к старению населения приводит к повышению частоты развития РПЖ [35].

Курение является главной предотвратимой причиной РПЖ и составляет 20% среди пациентов с РПЖ [2]. Риск РПЖ у курящих на 25% выше по сравнению с некурящими [25].

ХП увеличивает риск РПЖ. У пациентов после установления диагноза ХП в течение первых двух лет риск возникновения РПЖ в 16 раз выше, а после 5 лет — в 8 раз, чем у здорового населения. Даже после 9 лет наблюдения риск возникновения рака у этих пациентов выше в 3 раза [26].

В нескольких исследованиях была изучена специфическая роль инфекционных агентов в развитии РПЖ. Повышенный риск РПЖ отмечается при инфицировании *H. pylori*, вирусном гепатите В и пародонтозе [26].

Консорциум PANSCAN продемонстрировал, что ожирение связано с 20% риском развития РПЖ. Ожирение может играть роль не только как фактор риска, но также оказывает влияние на прогноз пациентов с РПЖ [27].

Недавнее начало сахарного диабета также может быть ранним симптомом РПЖ и наблюдается примерно у 30% всех пациентов [3]. Проводились исследования [24], которые показали, что пациенты с сахарным диабетом, которые использовали метформин, имели пониженный риск РПЖ, а пациенты, использующие инсулиновую терапию или стимуляторы секреции инсулина, имели повышенный риск РПЖ.

Значительные различия в частоте РПЖ существуют между расами. В частности, темнокожие популяции показывают более высокий процент развития РПЖ по сравнению со всеми другими расами [7].

### Наследственные факторы риска РПЖ

Приблизительно 5–10% людей с РПЖ имеют семейный анамнез заболевания [32]. Было обнаружено много потенциальных генов, таких как *PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*, *APC*, *UGT1A7\*3*, *STK11/LKB1*, *CDKN2A* и которые могут участвовать в патогенезе РПЖ [6].

Наследственный панкреатит является редким генетическим заболеванием с мутациями в гене катионного трипсиногена (*PRSS1*) [36] при аутосомно-доминантной форме наследования и мутациями в гене ингибитора сериновой протеазы (*SPINK1*) [34] при аутосомно-рецессивной форме наследования [37]. Лица с наследственным панкреатитом имеют примерно в 53 раза выше риск для развития РПЖ. Вероятность развития аденокарциномы ПЖ у пациентов с наследственным панкреатитом к 70 годам в общей сложности достигает 30–40% [24].

Семейный аденоматозный полипоз является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием и характеризуется развитием от сотен до тысяч аденоматозных полипов толстой кишки в раннем возрасте. Пациенты с семейным аденоматозным полипозом могут иметь в 4 раза выше риск развития РПЖ [12]. Известно, что синдром Пейтца — Егерса связан с различными видами рака. Унаследованные мутации в гене *STK11/LKB1* отвечают за 80% случаев РПЖ. Пациенты с синдромом Пейтца — Егерса имеют в 132 раза больше риск развития РПЖ [11].

Хотя вышеупомянутые факторы могут служить потенциальными прогностическими маркерами для РПЖ, для установления информативности каждого из приведенных факторов риска необходимы дальнейшие исследования.

### Диагностические маркеры

В настоящее время СА 19-9 является единственным достоверным серологическим маркером для РПЖ. Но существуют известные ограничения. Во-первых, около 10–15% индивидуумов не выделяют СА 19-9 из-за их статуса отрицательного антигена Льюиса. Во-вторых, этот маркер не специфичен для РПЖ и также повышен при доброкачественных изменениях (например панкреатите, холангите, циррозе). В-третьих, обычно СА 19-9 находится в пределах нормы у пациентов с РПЖ на ранней стадии. Поэтому необходимо разработать систему скрининга с новым маркером РПЖ с большей чувствительностью и специфичностью [33].

В исследовании генов, измененных при РПЖ, зарегистрировано почти 1100 молекул, включая S100P, MMP7, MUC4, FSCN1 и MUC5AC, что указывает на существование многих потенциальных биомаркеров. Многие из них встречаются и при ХП, и при РПЖ, например EPH-рецептор A3 и фибриллин 1. Существуют молекулы, выделяемые при ХП, но не при РПЖ — CCL3 и CCL4. В то же время есть молекулы, выявляемые при раке, но не при ХП — аннексин A2 и IGFBP2. Недавние исследования показали, что CEACAM1 и MUC1 действительно обладают более высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики РПЖ, чем текущий золотой стандарт — СА 19-9 [14].

SPARC является белком, участвующим во взаимодействиях клеток, заживлении ран и миграции клеток, в том числе ингибирует рост рака. SPARC подвергается эпигенетическому молчанию («молчащий ген») при раке. SPARC, продуцируемый стромальными клетками, связан с худшим прогнозом для пациентов, при этом наличие SPARC в раковых клетках не влияло на прогноз [16]. РПЖ характеризуется обширной стромой, строма играет решающую роль в поддержке роста, ангиогенеза и лекарственной устойчивости опухоли. Галектин 1 и CRISP-3 относятся к числу молекул, которые сверхэкспрессируются только в строме [30].

Особое внимание сейчас уделяется исследованию звездчатых клеток ПЖ (HPSCs) [8]. В проведенных исследованиях доказано, что эти клетки ускоряют пролиферацию, прогрессию, метастазирование опухолевых клеток и ухудшают ответ на лучевую и химиотерапию. Другое исследование [30] продемонстрировало, что коллаген IV типа, который секретируется главным образом звездчатыми клетками, может стимулировать клетки РПЖ для пролиферации и миграции. Кроме того, он может ингибировать апоптоз через аутокринный цикл, поддерживая собственный рост опухоли и резистентность к лекарственным средствам. Совсем недавно была опубликована возможность комбинирования обычных и стромальных маркеров в диагностике РПЖ. Такая комбинация может повысить чувствительность СА 19-9 [10].

Чувствительность моноклонального антитела РАМ4 для обнаружения РПЖ составила 82%, при ложноположительном уровне 5% для здоровой контрольной группы. Пациенты с поздней стадией имели значительно более высокий уровень антигена, чем пациенты с ранней стадией ( $p < 0,01$ ), с диагностической чувствительностью 91%, 86% и 62% для стадий 3–4, стадии 2 и стадии 1, соответственно. Это говорит о том, что РАМ4 можно рассматривать как потенциальный биомаркер скрининга РПЖ. Однако необходимо подтверждение на большем клиническом материале [13].

Другим потенциальным маркером является МІС-1, который сравнивался с СА 19-9 для раннего обнаружения РПЖ. Исследование показало, что МІС-1 был значительно лучше СА 19-9 для дифференцировки пациентов с РПЖ от здоровой контрольной группы, но не для дифференциации РПЖ от ХП [21].

Недавние разработки в области протеомики предоставили новые методы для обнаружения биомаркеров РПЖ [29]. Было проведено исследование [38] возможности применения miRNA, полученного из стула пациента, как потенциального биомаркера для скрининга РПЖ. Экспрессия miR-21, miR-155 и miR-216 в тканях ПЖ, панкреатическом соке и стуле продемонстрировала возможность использования miRNAs стула в качестве неинвазивных методов исследования для скрининга РПЖ. Более того, комбинация двух или трех miRNAs стула (miR-21, miR-155 и miR-216) может повысить эффективность исследования [38].

С помощью транскриптома белка слюны, используя метод микрочипов ДНК, было установлено, что комбинация из четырех биомаркеров РНК (KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1) может существенно повысить точность дифференцировки онкологических больных от здоровых пациентов с относительно высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (95%) [39].

Результаты исследования фекального K-RAS дали широкий диапазон положительных результатов: от 20% до 90%; кроме того, изменения также обнаруживаются в 55% случаев доброкачественных образований ПЖ (воспаление, гиперплазия), при отсутствии заболеваний (10–13%) и других заболеваниях, не связанных с ПЖ (колоректальный рак — 60–80% случаев). Это устанавливает фекальный K-RAS неспецифическим тестом [31]. Различные комбинации маркеров повышают чувствительность и специфичность, например K-RAS с СА 19-9 или СА-242. Проводится поиск новых маркеров РПЖ, выявляемых в стуле. Например, метилированный BMP3 был обнаружен в более высоких концентрациях при РПЖ, чем в контрольных образцах [19].

Другие маркеры включают CEACAM-1, OPN, REG-4, растворимый iC3b (siC3b) и TPS-антиген. CEACAM-1, также называемый билиарным гликопротеином 1, принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. CEACAM1 был экспрессирован в сыворотке крови у 91% пациентов с РПЖ, 24% здоровых пациентов и 66% пациентов с ХП, по чувствительности и специфичности превосходя СА 19-9 [1].

OPN представляет собой гликофосфопротеин, который обычно продуцируется и секретируется в большинстве жидкостей организма остеобластами, макрофагами, артериальными гладкомышечными клетками, различными эпителиями и активированными Т-клетками. Усиление активности OPN было связано с уменьшением выживаемости у онкологических больных [1].

Семейство REG включает секретируемые белки, действующие как трофические или противоапоптотические факторы в регуляции роста рака. Его повышенная чувствительность к выявлению РПЖ по сравнению с СА 19-9, способность отличать РПЖ от неизменной ПЖ позволяет рекомендовать его в качестве достаточно точного диагностического биомаркера. Однако для подтверждения возможности использования в клинической практике нужны дополнительные исследования [33].



SiC3b представляє собою комплементний білок, який утворюється при взаємодії опухолевих кліток з протипухолевими антитілами. SiC3b ідеально підходить для післяопераційного спостереження і виявлення раннього рецидива пухли [28].

В 2018 році було проведено дослідження значення антиплазміноген-зв'язуючого пептида, антикарбоангідрази II, IgG4 і других серологічних маркерів для диференціальної діагностики аутоімунного панкреатиту, РПЖ. В результаті дослідження виявлено, що IgG4 є найкращим із вивчених серологічних маркерів для диференціальної діагностики аутоімунного ХП і РПЖ [9].

### Литература:

1. Balleshannina U. K., Chamberlain R. S. Biomarkers for PDAC: promising new markers and options beyond CA 19-9. *Tumour Biology*. 2013. Vol. 34. P. 3279–3292.
2. Blackford A., Parmigiani G., Kensler T. W., Wolfgang C., Jones S., Zhang X. Genetic mutations associated with cigarette smoking in PDAC. *Cancer Research*. 2009. Vol. 69. P. 3681–3688.
3. Chari S. T., Leibson C. L., Rabe K. G., Timmons L. J., Ransom J., de Andrade M. PDAC-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. P. 95–101.
4. Chiaro M. D., Segersvärd R., Löhr M., Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it possible today? *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 34. P. 12118–12131.
5. Chu L. C., Goggins M. G., Fishman E. K. Diagnosis and detection of pancreatic cancer. *Cancer J.* 2017. Vol. 23, No 6. P. 333–342.
6. Couch F. J., Johnson M. R., Rabe K. G., Brune K., de Andrade M., Goggins M. The prevalence of BRCA2 mutations in familial PDAC. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2007. Vol. 16. P. 342–346.
7. Curado M. P., Edwards B., Shin H. R., Storm H., Ferlay J., Heanue M. Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Lyon: IARC, 2007.
8. Cyriac J., Mahadevan P., Augustine P., Ramesh H., Koshy A. Stellate cell activation in tropical calcific pancreatitis compared to alcoholic pancreatitis, adenocarcinoma of pancreas and normal pancreas. *JOP*. 2012. Vol. 13, No 4. P. 376–386.
9. Detlefsen S., de Vos J. D., Tanassi J. T., Heegaard N. H., Fristrup C., Schaffalitzky de Muckadell O. B. Value of anti-plasminogen binding peptide, anti-carbonic anhydrase II, immunoglobulin G4, and other serological markers for the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Medicine*. 2018. Vol. 97, No 31. P. e11641.
10. Franklin O., Ohlund D., Lundin C., Öman M., Naredi P., Wang W. Combining conventional and stroma-derived tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2015. Vol. 15. P. 1–10.
11. Giardiello F. M., Brensinger J. D., Tersmette A. C., Goodman S. N., Petersen G. M., Booker S. V. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1447–1153.
12. Giardiello F. M., Offerhaus G. J., Lee D. H., Krush A. J., Tersmette A. C., Booker S. V. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993. Vol. 34. P. 1394–1396.
13. Gold D. V., Goggins M., Modrak D. E., Newsome G., Liu M., Shi C. Detection of early-stage pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2010. Vol. 19. P. 2786–2794.
14. Harsha H. C., Kandasamy K., Ranganathan P., Rani S., Ramabadran S., Gollapudi S. A compendium of potential biomarkers of PDAC. *PLoS Medicine*. 2009. Vol. 6, No 4. P. e1000046.
15. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 44. P. 9694–9705.
16. Infante J. R., Matsubayashi H., Sato N., Tonascia J., Klein A. P., Riall T. A. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. P. 319–325.
17. Jenkinson C., Earl J., Ghaneh P., Halloran C., Carrao A., Greenhalf W. Biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2014. Vol. 9, No 3. P. 1–11.
18. Kanno A., Masamune A., Hanada K., Kikuyama M., Kitano M. Advances in early detection of pancreatic cancer. *Diagnostics*. 2019. Vol. 9, No 1. P. E18.
19. Kisiel J. B., Yab T. C., Taylor W. R., Chari S. T., Petersen G. M., Mahoney D. W. Stool DNA testing for the detection of PDAC: assessment of methylation marker candidates. *Cancer*. 2012. Vol. 118. P. 2623–2631.
20. Klöppel G., Adsay V. N. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2009. Vol. 133, No 3. P. 382–387.
21. Koopmann J., Rosenzweig C. N., Zhang Z., Canto M. I., Brown D. A., Hunter M. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA 19-9. *Clinical Cancer Research*. 2006. Vol. 12. P. 442–446.
22. Le N., Sund M., Vinci A. GEMS collaborating group of Pancreas 2000. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48, No 3. P. 223–230.

23. Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.
24. Li D., Yeung S. C., Hassan M. M., Konopleva M., Abbruzzese J. L. Antidiabetic therapies affect risk of PDAC. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137. P. 482–488.
25. Lin Y., Tamakoshi A., Kawamura T., Inaba Y., Kikuchi S., Motohashi Y. A prospective cohort study of cigarette smoking and PDAC in Japan. *Cancer Causes and Control*. 2002. Vol. 13. P. 259–354.
26. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G., Andersen J. R. Pancreatitis and the risk of PDAC. International pancreatitis study group. *New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
27. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Epidemiology of PDAC: an update. *Digestive Diseases*. 2010. Vol. 28. P. 645–656.
28. Marten A., Buchler M. W., Werft W., Wente M. N., Kirschfink M., Schmidt J. Soluble iC3b as an early marker for pancreatic adenocarcinoma is superior to CA 19-9 and radiology. *Journal of Immunotherapy*. 2010. Vol. 32. P. 219–224.
29. Narayanan R. Phenome-genome association studies of PDAC: new targets for therapy and diagnosis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2015. Vol. 12. P. 9–19.
30. Öhlund D., Franklin O., Lundberg E., Lundin C., Sund M. Type IV collagen stimulates PDAC cell proliferation, migration, and inhibits apoptosis through an autocrine loop. *BMC Cancer*. 2013. Vol. 13. P. 154.
31. Queneau P. E., Adessi G. L., Thibault P., Cléau D., Heyd B., Manton G. Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: diagnostic utility of a K-ras point mutation in the pancreatic juice. *J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96, No 3. P. 700–704.
32. Shi C., Hruban R. H., Klein A. P. Familial PDAC. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2009. Vol. 133. P. 365–374.
33. Takehara A., Eguchi H., Ohigashi H., Ishikawa O., Kasugai T., Hosokawa M. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable PDAC and feasibility for antibody therapy targeting REG4. *Cancer Science*. 2006. Vol. 97. P. 1191–1197.
34. Teich N., Schulz H. U., Witt H., Böhmig M., Keim V. N34S, a pancreatitis associated SPINK1 mutation, is not associated with sporadic pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3, No 1. P. 67–68.
35. Wahi M. M., Shah N., Schrock C. E., Rosemurgy A. S. 2nd, Goldin S. B. Reproductive factors and risk of PDAC in women: a review of the literature. *Annals of Epidemiology*. 2009. Vol. 19. P. 103–111.
36. Whitcomb D. C. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, No 2. P. G315–319.
37. Witt H., Luck W., Hennies H. C., Classen M., Kage A., Lass U. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genetics*. 2000. Vol. 25. P. 213–216.
38. Yang J. Y., Sun Y. W., Liu D. J., Zhang J. F., Li J., Hua R. MicroRNAs in stool samples as potential screening biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma cancer. *American Journal of Cancer Research*. 2014. Vol. 4. P. 663–673.
39. Zhang L., Farrell J. J., Zhou H., Elashoff D., Akin D., Park N. H. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable PDAC. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. P. 949–957.

УДК 616.37-006

doi: 10.33149/vkp.2020.01.01

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ (обзор литературы)**

**А. А. Литвин<sup>1,2</sup>, С. В. Коренев<sup>1</sup>, Е. Н. Колокольцева<sup>1</sup>,  
В. С. Денисюк<sup>1</sup>, С. Б. Румовская<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Балтийский федеральный университет им. И. Канта

<sup>2</sup>Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, Россия

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, дифференциальная диагностика, опухолевые маркеры, диагностические биомаркеры, СА 19-9, K-RAS, miRNA

На протяжении нескольких лет отмечается неуклонный рост распространенности рака поджелудочной железы (РПЖ), его несвоевременная диагностика обусловлена длительным бессимптомным течением, незначительными изменениями рутинных лабораторных показателей, недостаточной информативностью

стандартных визуализирующих исследований. В связи этим большое значение уделяется определению факторов риска возникновения опухоли в поджелудочной железе (ПЖ) и установлению биомаркеров (диагностических, прогностических, предиктивных) неопластической трансформации ПЖ на фоне хронического панкреатита.

К ненаследственным факторам риска РПЖ относят пожилой возраст, курение, сопутствующий хронический панкреатит, инфицирование *Helicobacter pylori*/вирусом гепатита В, ожирение, сахарный диабет. Среди наследственных факторов риска доминируют отягощенный семейный анамнез по РПЖ, семейному аденomatозному полипозу, носительство мутантных генов (*PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*). Биомаркеры могут использоваться не только для ранней неинвазивной диагностики опухоли ПЖ, но и для проведения дифференциального диагноза между хроническим панкреатитом и РПЖ. В статье проанализированы чувствительность и специфичность различных сывороточных маркеров РПЖ: СА 19-9, PAM4, MIC-1. Отличить РПЖ от аутоиммунного панкреатита можно посредством определения сывороточной концентрации IgG4. Помимо

сыворотки крови для определения потенциальных маркеров РПЖ могут использоваться каловые массы (K-RAS, BMP3) и слюна (KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1). Представлены новые данные о возможности определения фекальных miRNA в качестве биомаркеров РПЖ: miR-21, miR-155 и miR-216. Большинство биомаркеров РПЖ еще не внедрены в широкую клиническую практику, продолжают исследования по изучению их информативности.

УДК 616.37-006

doi: 10.33149/vkr.2020.01.01

## UA Біологічні діагностичні маркери і фактори ризику раку підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом (огляд літератури)

**А. А. Литвин<sup>1,2</sup>, С. В. Коренев<sup>1</sup>, К. М. Колокольцева<sup>1</sup>, В. С. Денисюк<sup>1</sup>, С. Б. Румовська<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Балтійський федеральний університет ім. І. Канта

<sup>2</sup>Обласна клінічна лікарня Калінінградської області, Калінінград, Росія

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, хронічний панкреатит, диференціальна діагностика, пухлинні маркери, діагностичні біомаркери, CA 19-9, K-RAS, miRNA

Упродовж останніх років відзначається неухильне зростання поширеності раку підшлункової залози (РПЖ), його несвоєчасна діагностика обумовлена тривалим латентним перебігом, незначними змінами рутинних лабораторних показників, недостатньою інформативністю стандартних візуалізуючих досліджень. У зв'язку з цим велика увага приділяється визначенню чинників ризику виникнення пухлини у підшлунковій залозі (ПЗ) та встановленню біомаркерів (діагностичних, прогностичних, предиктивних) неопластичної трансформації ПЗ на тлі хронічного панкреатиту.

До неспадкових факторів ризику РПЖ відносять похилий вік, куріння, супутній хронічний панкреатит, інфікування *Helicobacter pylori*/вірусом гепатиту В, ожиріння, цукровий діабет. Серед спадкових факторів ризику домінують обтяжений сімейний анамнез по РПЖ, родинному аденоматозному поліпозу, носійство мутантних генів (*PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*). Біомаркери можуть використовуватись не тільки для ранньої неінвазивної діагностики пухлини ПЗ, а також для проведення диференціального діагнозу між хронічним панкреатитом та РПЖ. У статті проаналізовано чутливість та специфічність різних сироваткових маркерів РПЖ: CA 19-9, PAM4, MIC-1. Відрізнити РПЖ від аутоімунного панкреатиту можна за допомогою визначення сироваткової концентрації IgG4. Крім сироватки

крові для визначення потенційних маркерів РПЖ використовують калові маси (KRAS, BMP3) і слину (KRAS, MBD3L2, ACRV1 і DPM1). Наведені нові дані про можливість визначення фекальних miRNA у якості біомаркерів РПЖ: miR-21, miR-155 і miR-216. Більшість біомаркерів РПЖ ще не впроваджені у загальну клінічну практику, тривають дослідження з визначення їх інформативності.

## EN Biological diagnostic markers and pancreatic cancer risk factors in patients with chronic pancreatitis (literature review)

**A. A. Litvin<sup>1,2</sup>, S. V. Korenev<sup>1</sup>, E. N. Kolokol'tseva<sup>1</sup>, V. S. Denisuk<sup>1</sup>, S. B. Rumovskaya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University

<sup>2</sup>Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

**Key words:** pancreatic cancer, chronic pancreatitis, differential diagnosis, tumor markers, diagnostic biomarkers, CA 19-9, K-RAS, miRNA

Pancreatic cancer (PC) prevalence has steadily increased in recent years. It is untimely diagnosed due to prolonged asymptomatic course, minor changes in routine laboratory indices, lack of informative value of standard visualizing techniques. In this regard, attention is paid to determination of PC risk factors and establishment of biomarkers (diagnostic, prognostic, predictive) for pancreatic neoplastic transformation on the background of chronic pancreatitis.

Non-inherited PC risk factors include old age, smoking, chronic pancreatitis, *Helicobacter pylori*/hepatitis B virus infection, obesity, diabetes mellitus. PC family history, family adenomatous polyposis, carriage of mutant genes (*PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*) dominate among hereditary risk factors. Biomarkers can be used not only for early non-invasive diagnosis of PC, but also for differential diagnosis between chronic pancreatitis and PC. Sensitivity and specificity of various PC serum markers, such as CA 19-9, PAM4, MIC-1, are analyzed in the article. It is possible to distinguish PC from autoimmune pancreatitis by determining the serum concentration of IgG4. In addition to blood serum, fecal masses (K-RAS, BMP3) and saliva (KRAS, MBD3L2, ACRV1 and DPM1) can be used to determine the potential markers of PC. New data of determination the fecal miRNAs as PC cancer biomarkers are presented, namely miR-21, miR-155 and miR-216. Majority of PC biomarkers have not been introduced into a routine clinical practice yet, and research on their informative value is ongoing.