



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Н. Григорьева^{1,2}, О. В. Ефимова³, Суворова Т. С.⁴, Тов Н. Л.⁴

¹ ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН

² Новосибирский государственный университет,

³ МУЗ Городская клиническая больница № 7;

⁴ Новосибирский государственный медицинский университет; Новосибирск, Россия

GENETIC ASPECTS OF PANCREATIC CANCER

Grigorieva I. N.^{1,2}, Efimova O. V.³, Tov N. L.⁴, Suvorova T. S.⁴

¹ FSBE "Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine" SB RAMS,

² State University, Novosibirsk, Russia

³ City Clinical Hospital № 7,

⁴ Medical State University, Novosibirsk, Russia

**Григорьева
Ирина Николаевна**
630089, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1
Grigorieva Irina N
E-mail:
igrigorieva@ngs.ru

Григорьева Ирина Николаевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; профессор кафедры терапии медицинского факультета Новосибирского государственного университета.

Ефимова Ольга Васильевна — врач-гастроэнтеролог МУЗ ГКБ № 1, заочный аспирант ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН.

Суворова Татьяна Станиславовна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России.

Тов Никита Львович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, зам. главного врача Государственной Новосибирской Областной клинической больницы по научной части.

Grigorieva Irina Nikolaevna — Doctor of Medical Sciences, Professor, leading scientific researcher of gastroenterology laboratory of FSBI "Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine" SB RAMS, Head of group of biochemistry researcher in gastroenterology, gastroenterologist of high qualification, clinical pharmacologist.

Efimova Olga Vassilievna — Gastroenterologist of Municipal Clinical Hospital № 7, post-graduate student FSBI "Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine" SB RAMS.

Suvorova Tatiana Stanislavovna — Candidate of Medical Sciences, assistant Professor of Internal Medicine Cathedra of Novosibirsk State Medical University of Russian Ministry of Health.

Tov Nikita Lvovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Internal Medicine Cathedra of Novosibirsk State Medical University of Russian Ministry of Health, Deputy Chief of the Novosibirsk State Regional Hospital on the Scientific Department.

Резюме

Цель обзора — проанализировать основные данные о модифицируемых и генетических факторах риска рака поджелудочной железы (РПЖ). РПЖ является наиболее фатальным заболеванием, от которого погибают около 95% всех заболевших. Среди известных факторов риска РПЖ только для курения, ожирения и отягощенного семейного анамнеза результаты мета-анализов подтверждают положительную связь с риском РПЖ. Этиология РПЖ остается неясной, более 90% пациентов приобретают его спорадически. В настоящее время к наиболее значимым для РПЖ относятся гены KRAS2, p16/CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4. Мутации в KRAS отмечены в 90% случаев аденокарциномы протоков ПЖ. Мутация p16/CDKN2A сопровождается 38-кратным увеличением риска развития РПЖ по сравнению с общей популяцией. Мутации TP53 связаны не только с канцерогенезом, но и с метастазированием РПЖ, так же, как и мутации SMAD4/DPC4. Изучение роли генетического аспекта в развитии РПЖ необходимо как для выявления лиц с высоким риском РПЖ, так и для разработки ген-специфичных методов лечения, в частности, ингибиторы белка и гистон деацетилазы и гистон ацетилтрансферазы (вориностат, белиностат, энтиностат, панобиностат, куркумин) проходят клинические испытания.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, факторы риска, гены KRAS2, CDKN2A/p16, TP53, SMAD4/DPC4.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 110 (10):70–76

Summary

The purpose of the review — to analyze the basic data on modifiable and genetic risk factors of pancreatic cancer (PC). PC is the most fatal disease that kills about 95% of patients. Among the known risk factors for PC only for smoking, obesity, and family history a positive association with the PC risk in meta-analyses confirmed. The PC etiology remains unclear, more than 90% of patients acquire it sporadically. Currently, the most significant genes for PC include KRAS2, p16/CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4. Mutations in the KRAS noted in 90% of cases of pancreatic ducts adenocarcinoma. p16/CDKN2A mutation is accompanied by a 38-fold increased risk of PC compared with the general population. TP53 mutations are associated not only with carcinogenesis but also PC metastasis, as well as SMAD4/DPC4 mutations. Study of the role of genetic aspects in the PC development is necessary both to identify individuals with high PC risk, as well as for the development of gene-specific treatments, such as inhibitors of proteins, histone deacetylase, and histone acetyltransferase (vorinostat, belinostat, entinostat, panobinostat, curcumin) are in clinical trials.

Keywords: pancreatic cancer (PC), PC risk factors, KRAS2, CDKN2A/p16, TP53, SMAD4/DPC4 genes.

Exsperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 110 (10):70–76

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — злокачественное заболевание, развивающееся из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы (ПЖ). 90% новообразований ПЖ (из которых 80% — инвазивные аденокарциномы) имеют протоковое происхождение, а остальные 10% — из островковых клеток и кистозные опухоли [1]. Развитие инвазивного рака в ПЖ происходит поэтапно и составляет не менее 10 лет от самых ранних генетических изменений в клетках к предраковым изменениям в ПЖ и к протоковой аденокарциноме ПЖ (ПАПЖ) с метастатическим процессом [2]. К предраковым состояниям ПЖ относятся: — панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (микроскопические предраковые повреждения в панкреатических протоках малого калибра (меньше 5 мм), которые приводят к развитию ПАПЖ), — внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (макроскопически видимые кистозные новообразования, которые возникают в главном протоке ПЖ или одной из его ветвей), — муцинозная цистаденома (наименее распространенное предраковое состояние, микроскопически видимые кистозные новообразования, которые не сообщаются с протоковой системой ПЖ) [3]. РПЖ считается наиболее фатальным заболеванием, от которого погибают около 95% всех заболевших, на момент постановки диагноза РПЖ примерно 80% пациентов имеют метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет менее 5% [4].

Этиология РПЖ остается неясной, более 90% пациентов приобретают его спорадически. Около 10% пациентов имеют отягощенный семейный

анамнез по РПЖ [5]. Лица первой линии родства по РПЖ имеют риск развития РПЖ в 2 раза выше, лица с двумя родственниками первой степени — 6-кратное увеличение, а с тремя и более родственниками первой степени родства — 14–32-кратное увеличение риска РПЖ по сравнению с общей популяцией [6]. С развитием наследственного РПЖ связаны и некоторые генетические синдромы: наследственный рак молочной железы и яичников, семейная атипичная множественная меланома, синдром Пейтца-Егерса, наследственный панкреатит (таблица 1) [7].

К известным факторам риска РПЖ относятся курение, ожирение, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез и генетические факторы [8, 9]. В большинстве проведенных эпидемиологических исследований показано, что курение повышает риск развития РПЖ, в связи с чем РПЖ можно отнести к табак-индуцированному раку [10]. ВОЗ относит табачный дым к канцерогенам 1 класса [11]. Курение сигарет является ведущей предотвратимой причиной РПЖ. Связь между табакокурением и РПЖ впервые была описана еще в исследованиях 1970–80-х годов: курильщики имели более высокий риск развития РПЖ — на 70% — с по сравнению с некурящими [12, 13]. В мета-анализе 82 исследований получены данные о 1,8-кратном увеличении риска РПЖ у курильщиков по сравнению с лицами, не употребляющими табак [14]. Курение повышает риск рака у пациентов с семейной предрасположенностью к РПЖ [15], а также у пациентов с наследственным панкреатитом: начало РПЖ происходит на 10–20 лет раньше у курильщиков, чем у некурящих [16].

Синдром	Гены	Относительный риск ПАПЖ
Семейная атипичная множественная меланома	CDKN2A	20-34
Синдром Пейтца-Егерса	LKB1	100
Наследственный панкреатит	PRSS1/SPINK1	90
Наследственный рак молочной железы яичников	BRCA1 / 2, PALB2	3-10

Таблица 1. Наследственные синдромы, связанные с повышенным риском развития ПАПЖ [7].

Таблица 2.
Активация и инактивирование основных генов при РПЖ [30].

Ген	Тип	Расположение	Известные или прогнозируемые функции	Генетическое изменение и его механизм	Частота, %
KRAS2	Онкоген	12p12.1	Передача сигнала, пролиферация, выживание клеток и подвижность	Активация путем точечной мутации	90 %
CDKN2A/p16	Ген-супрессор опухолей	9p21	Ингибитор циклин-зависимой киназы, регулирует цикл клетки путем активации белка RB (ретинобластомы)	Инактивируется путем гомозиготной делеции (41%), внутригенной мутации в сочетании с потерей второго аллеля (40%) и гиперметилованием промотора гена (15%)	80-85%
TP53	Ген-супрессор опухолей	17p13.1	Регулирование клеточного цикла и индукция апоптоза	Инактивируется путем внутригенной мутации в одном аллеле в сочетании с потерей второго аллеля	55-75%
SMAD4/DPC4	ген-супрессор опухолей	18q21.1	Трансмиссия сигнала	Инактивируется путем внутригенных мутаций (50%) в 1 аллеле и гомозиготной делецией (50%)	55%

Известно, что этанол является важным фактором риска острого и хронического панкреатита [17], однако о влиянии употребления алкоголя на риск РПЖ существуют противоречивые данные: хотя в большинстве исследований статистически значимых данных об ассоциации потребления этанола с риском РПЖ не получено [18–22], все же в некоторых исследованиях была найдена положительная связь между употреблением алкоголя и риском РПЖ [23–25].

Ожирение и высокий индекс массы тела (ИМТ) в настоящее время рассматривается как дополнительный фактор риска развития как панкреатита [26], так и РПЖ. В большинстве эпидемиологических исследований обнаружено, что высокий ИМТ связан с повышенным риском РПЖ. Результаты нескольких мета-анализов также подтверждают положительную связь между ИМТ и риском РПЖ у мужчин и женщин [27–29].

В настоящее время идентифицировано множество генов, влияющих на риск развития РПЖ, к наиболее значимым относятся гены KRAS2, p16/CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 (таблица 2) [30].

Панкреатические интраэпителиальные неоплазии (pancreatic intraepithelial neoplasias — PanINs) классифицируются по четырем степеням: PanIN-1A,—1B,—2,—3, что отражает прогрессивное увеличение гистологического класса в инвазивной неоплазии [31]. Наименьшие степени PanIN могут быть плоскими (1A) или папиллярными (1B), но характеризуются отсутствием ядерной атипии и сохранением ядерной полярности. Поражения PanIN-2 имеют микропапиллярные признаки с ядерной атипией и нечастыми митозами, в то время как PanIN-3 (карциномы in situ) демонстрируют распространенную потерю полярности, ядерную атипию и частые митозы [31].

KRAS — протоонкоген, относится к семейству белков Ras, расположен в хромосоме 12p, кодирует гуанозинтрифосфат-связывающий белок, который является посредником различных клеточных функций, таких как пролиферация, выживание клеток, подвижность и ремоделирование цитоскелета. KRAS наиболее часто подвержен мутациям в онкоген РПЖ (более чем в 90% случаев ПАПЖ) и его мутации считаются одними из самых ранних

генетических событий в канцерогенезе ПЖ, определяются в PanIN: в 36% случаев — PanIN-1A, в 44% — PanIN-1B и в 87% — PanIN-2,—3 [31]. В исследовании Rachakonda P. S. (2013) частота мутаций гена KRAS среди пациентов с РПЖ составила 78,36% (134/171), мутации гена в 12 кодоне были зарегистрированы у 131 и в 61 кодоне — у 3 пациентов, причем самой частой мутацией была G12D — приблизительно у 60% пациентов (80/134). Также в исследовании было показано, что KRAS мутации были связаны со снижением выживаемости пациентов со злокачественными экзокринными опухолями и ПАПЖ [32]. В исследовании Biankin A. V. (2012) мутации KRAS были выявлены в 93% случаев из 142 пациентов с ПАПЖ [33]. Мутации в KRAS присутствуют приблизительно в 90% случаев ПАПЖ, они могут быть легко обнаружены с помощью молекулярного анализа, т.к. мутации в основном ограничены одним кодоном, в связи с этим онкоген KRAS можно использовать в качестве маркера РПЖ, однако KRAS мутации не являются специфичными для инвазивного РПЖ, т.к. встречаются у больных с хроническим панкреатитом [34] и при новообразованиях другой локализации [31]. В эксперименте с предраковыми поражениями и РПЖ инактивация KRAS G12D привела к регрессу поражений, указывая на то, что KRAS G12D необходим для выживания клеток опухоли [35].

P16/CDKN2A — ген-супрессор опухолевого роста, расположен на коротком плече хромосомы 9, инактивирован в 80–85% случаев ПАПЖ. Белок, кодируемый p16, является ингибитором циклин-зависимой киназы и регулирует цикл клетки путем активации белка ретинобластомы [36]. При РПЖ наблюдается потеря функции p16INK4A/CDKN2A путем гомозиготной делеции в 41% случаев, внутригенной мутации в сочетании с потерей второго аллеля — в 40% и гиперметилованием промотора гена p16INK4A/CDKN2A — в 15% случаев. Известно, что мутации зародышевой линии p16/CDKN2A гена чаще всего связаны с развитием семейной меланомы, однако проведено несколько исследований, в которых показана связь мутации этого гена и с повышенным риском РПЖ. Так например, в исследовании Lynch H. T. и соавт. (2008)

получены данные о 13–22 кратном увеличении риска развития РПЖ у лиц с семейной меланомой [37], а лица, имеющие мутации p16/CDKN2A имеют 38-кратное увеличение риска развития РПЖ по сравнению с общей популяцией [38]. Мутации гена CDKN2A также определяются и при предраковых изменениях ПЖ: в 30% случаев PanIN-1, в 50% — PanIN-2 и в 70% — PanIN-3 [39].

TP53 — ген-супрессор опухоли, расположен на хромосоме 17 р, кодирует белок p53, который имеет ряд важных функций в клетке, в том числе регулирование клеточного цикла и индукцию апоптоза. Белок p53 играет центральную роль в модуляции клеточных ответов на цитостатический стресс путем остановки клеточного цикла и запрограммированной гибели клетки. TP53 ген инактивируется в 55–75% случаев РПЖ путем внутригенной мутации в одном аллеле в сочетании с потерей второго аллеля [40]. Потеря функции белка p53 во время канцерогенеза может привести к неадекватному росту клеток, увеличению выживаемости клеток и генетической нестабильности [41]. Протеин p53 играет важную роль в индукции апоптоза: инактивация p53 во время канцерогенеза может привести к неконтролируемому росту клеток и увеличению выживаемости клеток. Мутации гена TP53 приводят к изменению 3D структуры белка p53 и связаны со снижением выживаемости пациентов с РПЖ [42]. Мутации гена p53 являются довольно ранним событием в канцерогенезе ПЖ [43]. В исследовании на моделях РПЖ *in vitro* Morton J. P. и соавт. доказано, что мутация TP53 (R172P) связана с увеличением метастатического потенциала [44].

DPC4/SMAD4 — ген-супрессор опухоли, расположенный в хромосоме 18q21.1, кодирует белок, связанный с трансформирующим фактором роста β (TGF- β) сигнальным путем, инактивируется в 55% при РПЖ путем внутригенных мутаций и гомозиготной делецией. Потеря функции белка SMAD4 приводит к нерегулируемой пролиферации клеток. Потеря ядерной маркировки SMAD4 методом иммуногистохимии, как правило, наблюдается в конце канцерогенеза, например, при PanIN-3 и аденокарциноме ПЖ [30], а мутации SMAD4/DPC4 считаются маркерами плохого прогноза РПЖ и связаны с развитием распространенных метастазов при РПЖ [45].

В настоящее время активно изучается связь генетических факторов риска с отдельными модифицируемыми факторами риска хронического панкреатита и РПЖ: курение, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя [46–47]. Большинство этих исследований посвящено влиянию курения на мутации в 12 кодоне гена KRAS и экспрессию TP53 гена. Еще в 1993 г. Hruban R. H. обнаружил значительное увеличение частоты мутаций гена K-Ras при РПЖ у курильщиков по сравнению с некурящими лицами [48], что было также подтверждено в 1999 году в исследовании Berger D. [49] и Fryzek J. P. в 2006 году [50]. Jiao и соавт. (2007) также обнаружили, что курение связано с мутациями в гене KRAS с заменой G: C на A: T у больных с РПЖ [51]. В эксперименте взаимодействие двух факторов риска — канцерогена табачного дыма 4- (метилнитрозамин) -1- (3-пиридил) -1-бутанона

и экспрессия онкогена KRAS — привело к развитию панкреатической интраэпителиальной неоплазии, чего не наблюдали в группе контроля [52]. В мета-анализе, проведенном Porta M. (2009), у пациентов с РПЖ получена незначительная ассоциация табакокурения с мутациями в гене KRAS [53]. Однако не во всех исследованиях обнаружена связь между курением и мутациями в гене KRAS [54–56]. Так, в исследовании Blackford A. (2009) не получена связь между мутациями TP53, p16/CDKN2A, SMAD4 и курением [56]. В исследовании Crous-Vou M. (2009) показана слабая связь злоупотребления алкоголем с повышением мутаций KRAS гена у больных РПЖ [57].

Генетические факторы, которые могут predisполагать к развитию РПЖ при ожирении, еще не идентифицированы [58]. Одним из наиболее изученных генов, ассоциированных с накоплением избыточного веса, является ген FTO (fat mass and obesity associated), который картирован в 16 хромосоме (16q12.2) и кодирует один из регуляторов липолиза, участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, лептин-независимом контроле аппетита. Полиморфный аллель A гена FTO ассоциирован со сниженным липолизом, с нарушением контроля аппетита, отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическое проявление A-аллеля гена FTO — избыточный вес/ожирение. В исследовании Tang H. (2011) обнаружены статистически значимые ассоциации генотипов FTO IVS1–27777 C>A и IVS1–23525 A>T с ожирением и риском РПЖ: при генотипе AA у лиц с ИМТ<25 кг/м² наблюдалось снижение риска РПЖ на 22%–28%, а ИМТ≥25 кг/м² был связан с 54%–60% увеличением риска РПЖ [59].

Многие из эпигенетических изменений при РПЖ были изучены в качестве мишеней для новых видов лечения (например, обеспечение анти-ангиогенеза с помощью анти-VEGF антител бевацизумаба или антител к рецептору эпидермального фактора роста с использованием эрлотиниба или цетуксимаба), однако было достигнуто лишь незначительное увеличение показателей выживаемости у больных РПЖ по сравнению со стандартной терапией [60]. Ингибиторы DNMT (DNA methyltransferases — DNMTs) являются нуклеозидными аналогами цитидина и в настоящее время препараты азацитидин и децитабин доступны для клинического применения [61]. Zebularine находится в стадии доклинической разработки [62]. Ингибиторы белка и гистон деацетилазы (histone deacetylases (HDACs)) были созданы в качестве нового подхода к лечению опухолей. В настоящее время проходит I фазу испытаний первый в своем классе молекул Vorinostat (a pan-HDAC inhibitor; suberanilohydroxamic acid, SAHA) в виде монотерапии, а также в сочетании с цитотоксическими агентами или с лучевой терапией [62]. Другие вещества, такие как belinostat (PXD-101), entinostat (MS-275) или panobinostat (LBH-589) находятся на различных начальных стадиях клинического испытания, используя выживаемость без прогрессирования опухоли или максимальную переносимую дозу в качестве конечных точек исследования. В дополнение к деацетилазам, гистон ацетилтрансферазы (histone

acetyltransferases (НАТs)) также могут регулировать транскрипцию гена. Так, куркумин (производное от южно-азиатского растения куркумы) способен эффективно ингибировать активность НАТ в раковых клетках. Хотя его фармакокинетические свойства до сих пор являются неудовлетворительными, при применении куркумина на II фазе испытаний получены первые признаки клинической эффективности у больных РПЖ [63]. Следовательно, эти регуляторные генетические механизмы могут представлять собой новые интересные цели для таргетной терапии при РПЖ [61].

Последние инновации в генотипировании и секвенировании генома позволили детальнее изучить известные (KRAS2, p16/CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4) и обнаружить новые гены, ассоциированные с РПЖ. Исследования в области молекулярных

механизмов РПЖ, в том числе, эпигенетических, значительно обогатили наши представления о регуляции инициации, прогрессии и метастазирования РПЖ. Идентификация генетической основы РПЖ может привести не только к лучшему пониманию этиологии этого заболевания, но и помочь в раннем выявлении РПЖ путем выявления групп высокого риска с количественной оценкой риска новообразования, а также к верификации типов опухоли, наиболее восприимчивых к ген-специфичным методам лечения. Эти новые технологии с использованием ингибиторов ДНК-метилтрансфераз, гистон деацетилаз и гистон ацетилтрансфераз, которые в настоящее время находятся на I–III этапах клинических испытаний, будут способствовать более оптимистическому прогнозу у больных РПЖ уже в ближайшие годы.

Литература

1. Bhat, K. Advances in Biomarker Research for Pancreatic Cancer /K. Bhat, F. Wang, E. Wu. //Curr. Pharm. Des.— 2012.— Vol. 18, No. 17.— P. 2439–2451.
2. Yachida, S. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer /S. Yachida, S. Jones, I. Bozic et al. //Nature.— 2010.— Vol. 467, No. 7319.— P. 1114–1117.
3. Hruban, R. H. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms /R.H. Hruban, K. Takaori, D. S. Klimstra et al. //Amer. J. Surg. Pathol.— 2004.— Vol. 28, No. 8.— P. 977–987.
4. Jemal, A. Cancer statistics /A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward //CA Cancer J. Clin.— 2010.— Vol. 60.— P. 277–300.
5. Shi, C. Familial pancreatic cancer /C. Shi, R. H. Hruban, A. P. Klein //Arch. Pathol. Lab. Med.— 2009.— Vol. 133, No. 3.— P. 365–374.
6. Klein, A. P. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds /A. P. Klein, K. A. Brune, G. M. Petersen et al. //Cancer Res.— 2004.— Vol. 64, No. 7.— P. 2634–2638.
7. Ottenhof, N. A. Molecular Characteristics of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma /N.A. Ottenhof, R. F. de Wilde, G. J. A. Offerhaus //Patholog. Res. Int.— 2011.— Vol. 2011.— P. 620601.
8. Григорьева, И. Н. Генетические аспекты заболеваний органов пищеварения. Часть I. /И. Н. Григорьева, Т. М. Никитенко, А. В. Тихонов, Т. И. Романова, В. Н. Максимов, Е. В. Шахтшнейдер, С. К. Малютин, М. И. Воевода //Терапевтический архив.— 2010.— № 2.— С. 62–66.
9. Григорьева, И. Н. Наследственные панкреатиты /И. Н. Григорьева //Клин. персп. гастр., гепат.— 2007.— № 6.— С. 27–30.
10. Григорьева, И. Н. Табакокурение как фактор риска развития панкреатита /И. Н. Григорьева, Т. И. Романова //Клин. персп. гастр., гепат.— 2009.— № 1.— С. 30–34.
11. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking.— Lyon, France.— 2004.— Vol. 83.— P. 1187.
12. Mack, T. M. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history /T. M. Mack, M. C. Yu, R. Hanisch, B. E. Henderson //J. Natl. Cancer Inst.— 1986.— Vol. 76, No. 1.— P. 49–60.
13. Silverman, D. T. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews /D. T. Silverman, J. A. Dunn, R. N. Hoover et al. //J. Natl. Cancer Inst.— 1994.— Vol. 86, No. 20.— P. 1510–1516.
14. Hecht S. S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-related cancer /S. S. Hecht //Nat. Rev. Cancer.— 2003.— Vol. 3.— P. 733–744.
15. Rulyak, S. J. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds /S. J. Rulyak, A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. A. Brentnall //Gastroenterology.— 2003.— Vol. 124.— P. 1292–1299.
16. Lowenfels, A. B. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group /A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, D. C. Whitcomb //Med. Clin. North Am.— 2000.— Vol. 84.— P. 565–573.
17. Григорьева, И. Н. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные и генетические аспекты /И. Н. Григорьева, Т. М. Никитенко, А. Ю. Ямлиханова, Т. И. Романова, В. Н. Максимов, М. И. Воевода //Бюллетень СО РАМН.— 2009.— № 3.— С. 42–47.
18. Ye, W. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. /W. Ye, J. Lagergren, E. Weiderpass et al. //Gut.— 2002.— Vol. 51.— P. 236–239.
19. Rohrmann, S. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) /S. Rohrmann, J. Linseisen, A. Vrieling et al. //Cancer Causes Control.— 2009.— Vol. 20.— P. 785–794.
20. Stevens, R. J. Factors associated with incident and fatal pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women /R. J. Stevens, A. W. Roddam, E. A. Spencer et al. //Int. J. Cancer.— 2009.— Vol. 124.— P. 2400–2405.
21. Hiatt, R. A. Pancreatic cancer, blood glucose and beverage consumption /R. A. Hiatt, A. L. Klatsky, M. A. Armstrong //Int. J. Cancer.— 1988.— Vol. 41.— P. 794–797.
22. Shibata, A. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly /A. Shibata, T. M. Mack, A. Paganini-Hill et al. //Int. J. Cancer.— 1994.— Vol. 58.— P. 46–49.
23. Silverman, D. Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States /D. Silverman, L. Brown, R. Hoover et al. //Cancer Res.— 1995.— Vol. 55, No. 21.— P. 4899–4905.
24. Villeneuve, P. Alcohol, tobacco and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer: results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project /P. Villeneuve, K. Johnson, A. Hanley, Y. Mao //Eur. J. Cancer. Prev.— 2000.— Vol. 9, No. 1.— P. 49–58.
25. Jiao, L. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study /L. Jiao, D. Silverman, C. Schairer et al. //Am. J. Epidemiol.— 2009.— Vol. 169, No. 9.— P. 1043–1051.

26. Григорьева, И. Н. Проблема ожирения при остром и хроническом панкреатите в сочетании с желчнокаменной болезнью /И. Н. Григорьева, Е. В. Логвиненко, А. Ю. Ямлиханова //Эксп. Клин. Гастроэнтерология.— 2012.— № 7.— С. 64–67.
27. Larsson, S. C. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies /S. C. Larsson, N. Orsini, A. Wolk //Int. J. Cancer.— 2007.— Vol. 120, No. 9.— P. 1993–1998.
28. Jiao, L. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts /L. Jiao, A. Berrington de Gonzalez, R. Z. Stolzenberg-Solomon //Cancer Causes Control.— 2010.— Vol. 21, No. 8.— P. 1305–1314.
29. Genkinger, J. M. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk /J. M. Genkinger, D. Spiegelman, S. A. Smith-Warner //Int. J. Cancer.— 2011.— Vol. 129, No. 7.— P. 1708–1717.
30. Hong, S.-M. Molecular Signatures of Pancreatic Cancer /S.-M. Hong, J. Y. Park, M. Goggins //Arch. Pathol. Lab. Med.— 2011.— Vol. 135, No. 6.— P. 716–727.
31. Koorstra, J.-B. M. Pancreatic Carcinogenesis /J.-B. M. Koorstra, S. R. Hustinx, A. Maitra //Pancreatology.— 2008.— Vol. 8, No. 2.— P. 110–125.
32. Rachakonda, P. S. Somatic Mutations in Exocrine Pancreatic Tumors: Association with Patient Survival /P. S. Rachakonda, A. S. Bauer, R. Kumar //PLoS One.— 2013.— Vol. 8, No. 4.— P. e60870.
33. Biankin, A. V. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes /A. V. Biankin, N. Waddell, S. M. Grimmond //Nature.— 2012.— Vol. 491, No. 7424.— P. 399–405.
34. Григорьева, И. Н. Острый и хронический панкреатит.— Новосибирск, «Наука», 2010.— 101 с.
35. Collins, M. A. Oncogenic Kras is required for both the initiation and maintenance of pancreatic cancer in mice /M. A. Collins, F. Bednar, M. P. di Magliano //J. Clin. Invest.— 2012.— Vol. 122, No. 2.— P. 639–653.
36. Takahashi, M. Experimental Animal Models of Pancreatic Carcinogenesis for Prevention Studies and Their Relevance to Human Disease /M. Takahashi, M. Hori, H. Nakagama //Cancers (Basel) .— 2011.— Vol. 3, No. 1.— P. 582–602.
37. Lynch, H. T. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome /H. T. Lynch, R. M. Fusaro, J. F. Lynch, R. Brand //Fam. Cancer.— 2008.— Vol. 7.— P. 103–112.
38. Rutter, J. L. Heterogeneity of risk for melanoma and pancreatic and digestive malignancies: A melanoma case-control study /J. L. Rutter, C. M. Bromley, A. M. Goldstein et al. //Cancer.— 2004.— Vol. 101.— P. 2809–2816.
39. Wilenz, R. E. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression /R. E. Wilenz, J. Geradts, R. Maynard et al. //Cancer Research.— 1998.— Vol. 58, No. 20.— P. 4740–4744.
40. Gnoni, A. Carcinogenesis of Pancreatic Adenocarcinoma: Precursor Lesions /A. Gnoni, A. Licchetta, N. Silvestris //Int. J. Mol. Sci.— 2013.— Vol. 14, No. 10.— P. 19731–19762.
41. Muller, P. A. p53 mutations in cancer /P. A. Muller, K. H. Vousden //Nat. Cell. Biol.— 2013.— Vol. 15.— P. 2–8.
42. Li, Y. Molecular analysis of the p53 gene in pancreatic adenocarcinoma /Y. Li, M. Bhuiyan, V. K. Vaitkevicius, F. H. Sarkar //Diagn. Mol. Pathol.— 1998.— Vol. 7, No. 1.— P. 4–9.
43. Dong, M. Clinicopathological significance of p53 and mdm2 protein expression in human pancreatic cancer /M. Dong, G. Ma, W. Tu et al. //World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11.— P. 2162–2165.
44. Morton, J. P. Mutant p53 drives metastasis and overcomes growth arrest/senescence in pancreatic cancer /J. P. Morton, P. Timpson, S. A. Karim et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2010.— Vol. 107.— P. 246–251.
45. Blackford, A. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer /A. Blackford, O. K. Serrano, C. L. Wolfgang et al. //Clin. Cancer Res.— 2009.— Vol. 15, No. 14.— P. 4674–4679.
46. Grigorieva, I. N. Polymorphism of IL-1beta and TNF-alpha Genes and Serum Levels in Patients with Chronic (CP) and Acute Pancreatitis (AP) /I. N. Grigorieva, T. M. Nikitenko, T. I. Romanova, Y. I. Ragino, V. N. Maximov, M. Voevoda //Pancreatology.— 2010.— Vol. 10.— P. 315–316.
47. Grigorieva, I. N. TNF-alpha Gene Polymorphism and Mutations of PRSS1, PSTI/SPINK1, ADH2 Genes, Smoking, Alcohol Abuse and the Clinical Course of Pancreatitis /I. N. Grigorieva, T. M. Nikitenko, T. I. Romanova, V. N. Maximov, M. I. Voevoda //Pancreatology.— 2010.— Vol. 10.— P. 316.
48. Hruban, R. H. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization /R. H. Hruban, A. D. van Mansfeld, G. J. Offerhaus et al. //Am. J. Pathol.— 1993.— Vol. 143, No. 2.— P. 545–554.
49. Berger, D. H. Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status /D. H. Berger, H. Chang, M. Wood et al. //Cancer.— 1999.— Vol. 85, No. 2.— P. 326–332.
50. Fryzek, J. P. The association between selected risk factors for pancreatic cancer and the expression of p53 and K-ras codon 12 mutations /J. P. Fryzek, D. H. Garabrant, M. Schenk et al. //Int. J. Gastrointest. Cancer.— 2006.— Vol. 37, No. 4.— P. 139–145.
51. Jiao, L. K-ras mutation and p16 and preproenkephalin promoter hypermethylation in plasma DNA of pancreatic cancer patients: in relation to cigarette smoking /L. Jiao, J. Zhu, M. M. Hassan et al. //Pancreas.— 2007.— Vol. 34.— P. 55–62.
52. Pandol, S. J. The Burning Question: Why is Smoking a Risk Factor for Pancreatic Cancer? /S. J. Pandol, M. V. Apte, J. S. Wilson et al. //Pancreatology.— 2012.— Vol. 12, No. 4.— P. 344–349.
53. Porta, M. Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: etiopathogenic similarities, differences and paradoxes /M. Porta, M. Crous-Bou, P. A. Wark et al. //Mutat. Res.— 2009.— Vol. 682, No. 2–3.— P. 83–93.
54. Schuller, H. M. The cyclooxygenase inhibitor ibuprofen and the FLAP inhibitor MK886 inhibit pancreatic carcinogenesis induced in hamsters by transplacental exposure to ethanol and the tobacco carcinogen NNK /H. M. Schuller, L. Zhang, D. L. Weddle et al. //J. Cancer Res. Clin. Oncol.— 2002.— Vol. 128.— P. 525–532.
55. Crous-Bou, M. Lifetime history of tobacco consumption and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer /M. Crous-Bou, M. Porta, T. Lopez et al. //Pancreas.— 2007.— Vol. 35.— P. 135–141.
56. Blackford, A. Genetic Mutations Associated With Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer /A. Blackford, G. Parmigiani, R. H. Hruban //Cancer Res.— 2009.— Vol. 69, No. 8.— P. 3681–3688.
57. Crous-Bou, M. PANKRAS II Study Group. Lifetime history of alcohol consumption and K-ras mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma /M. Crous-Bou,

- M. Porta, T. López, F.X. Real // *Environ. Mol. Mutagen.* — 2009. — Vol. 50, No. 5. — P. 421–430.
58. Григорьева, И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. — М., Медпрактика, 2012. — 158 с.
59. Tang, H. Body Mass Index and Obesity- and Diabetes-Associated Genotypes and Risk for Pancreatic Cancer /H. Tang, X. Dong, M. Hassan et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2011. — Vol. 20, No. 5. — P. 779–792.
60. Kindler, H.L. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) /H. L. Kindler, D. Niedzwiecki, D. Hollis et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 3617–3622.
61. Neureiter, D. Epigenetics and pancreatic cancer: Pathophysiology and novel treatment aspects /D. Neureiter, T. Jäger, M. Ocker, T. Kiesslich // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No. 24. — P. 7830–7848.
62. Gnyszka, A. DNA methyltransferase inhibitors and their emerging role in epigenetic therapy of cancer /A. Gnyszka, Z. Jastrzebski, S. Flis // *Anticancer Res.* — 2013. — Vol. 33. — P. 2989–2996.
63. Dhillon, N. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer /N. Dhillon, B. B. Aggarwal, R. A. Newman et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14. — P. 4491–4499.