

ТЕЛОМЕРАЗА – НОВЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Черноусов, академик РАМН, профессор,
Т. Хоробрых, доктор медицинских наук,
Г. Мусаев, доктор медицинских наук, **А. Бекшоков**,
Д. Вычужанин, кандидат медицинских наук, **А. Тагаева**,
Г. Томаев, **Р. Нурутдинов**, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: aslanby1985@mail.ru

Исследованы активность теломеразы и экспрессия ее гена в опухолевой ткани различных образований поджелудочной железы (ПЖ). В исследование вошли 16 пациентов: 11 больных раком ПЖ, по 1 – с псевдотуморозным панкреатитом, калькулезным панкреатитом, карциноидной опухолью двенадцатиперстной кишки, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью головки ПЖ (IPMN), серозной цистаденомой ПЖ. Получены данные о значительной корреляции между наличием злокачественного процесса и присутствием в ткани опухоли теломеразы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, теломераза, предоперационная диагностика.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы (ПЖ) достаточно распространены, характеризуются прогностически неблагоприятным течением и обуславливают высокую смертность.

Для рака ПЖ (РПЖ) типичны низкая резектабельность и 5-летняя выживаемость. По сводным данным многих отечественных и зарубежных авторов, резектабельность РПЖ не превышает 25–30%, а 5-летняя выживаемость варьирует от 0 до 30% [25, 26], не превышая в среднем 1–3%. Большинство пациентов после установления диагноза погибают в течение года [26].

Неудовлетворительные результаты лечения в основном объясняются поздней диагностикой РПЖ. Рецидив опухоли после радикальной операции наблюдается почти во всех случаях [26]. Поэтому вопросы ранней диагностики опухолевых поражений ПЖ и расширения возможностей их радикального лечения по-прежнему актуальны.

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

Клинические, лабораторные, инструментальные дооперационные, а зачастую и интраоперационные, в том числе

и морфологические, данные далеко не всегда позволяют достаточно точно определить природу очагового поражения ПЖ. Наибольшие трудности возникают, когда РПЖ и ХП сосуществуют, когда опухоль ПЖ развилась как осложнение длительно существующего ХП или когда РПЖ сопровождается выраженным хроническим воспалением (большинство аденокарцином стимулируют патологическое образование фиброзной соединительной ткани в строме железы, которая имитирует ХП при макроскопическом исследовании).

Несмотря на внедрение широкого спектра современных диагностических методов, диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний ПЖ достаточно сложна. В 80–85% случаев рак диагностируют уже на стадии внеорганных распространения процесса [26].

Сложность дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных поражений ПЖ обусловлена еще и сложностью получения материала для морфологического исследования, а также неизученностью всего многообразия гистограмм и цитограмм.

Именно поэтому проблема дифференциальной диагностики РПЖ и ХП до сих пор не решена и до настоящего времени крайне актуальна, а своевременная и максимально достоверная диагностика этих заболеваний должна сыграть существенную роль в улучшении результатов лечения.

Первым этапом диагностических мероприятий, направленных на выявление опухоли ПЖ и определение ее распространения, является ультразвуковая томография (УЗТ), чувствительность и специфичность которой в выявлении злокачественного поражения ПЖ составляет 44–94%, специфичность – 90–99% [2, 26].

Эндоультрасонография – разновидность стандартного чрескожного ультразвукового исследования с применением высокочастотного ультразвукового эндоскопического датчика, который можно подвести непосредственно к объемному образованию (лапароскопически, через желудок и двенадцатиперстную кишку, интрадуктально через большой дуоденальный сосочек, интрапортально во время операции). Диагностическая чувствительность и специфичность метода – 79,9–100 и 98,8% соответственно [5, 21].

Компьютерная томография (КТ) – «золотой стандарт» диагностики РПЖ. Этот метод не является таким операторозависимым, как УЗТ. Диагностическая специфичность, чувствительность и точность КТ в выявлении рака ПЖ, по данным разных авторов, – 41–89; 82–57 и 62–91% соответственно [18, 25].

Ряд недостатков традиционной методики (привязка получаемых изображений к поперечной плоскости и наличие помех при дыхании) устраняются при использовании спиральной компьютерной томографии (СКТ) с внутривенным и пероральным контрастированием. Чувствительность и специфичность метода в дифференциальной диагностике очагового поражения ПЖ – 83–96 и 81–89% соответственно [25].

Метод эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭРХПГ) в дифференциальной диагностике РПЖ и ХП основан на результатах изучения протоковой системы железы и желчных путей. По данным литературы, диагностическая чувствительность и специфичность метода – 59,4–82,3 и 66,7–96,2% соответственно [10]. При ЭРХПГ можно также получить панкреатический сок, материал соскобов для цитологического исследования, что обеспечивает достаточно высокую диагностиче-

скую эффективность [10]. Диагностическая точность таких исследований достигает 90%, а специфичность – 100% [12].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) используется свойство ядра водорода становиться магнитным диполем со слабовыраженными полюсами. Чувствительность и специфичность МРТ в определении опухолевой природы объемного образования ПЖ – 80–95 и 71–82% [26].

В диагностике РПЖ используют также магнитно-резонансную панкреатохолангиографию (МРПХГ), которая позволяет визуализировать желчные и панкреатические протоки без инвазивных вмешательств. Диагностическая точность данного метода в выявлении РПЖ – 88–97% [26].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) дает возможность количественно оценивать концентрацию радионуклидов в опухоли и пораженных ею лимфатических узлах (ЛУ) на разных стадиях заболевания.

D. Lytras и соавт. (2005) изучили результаты ПЭТ и КТ у пациентов с подозрением на РПЖ и определили, что диагностическая чувствительность и специфичность ПЭТ составила 73 и 60% соответственно, в то время как аналогичные показатели КТ – 89 и 65%.

Для морфологической верификации диагноза производят пункционную биопсию под УЗ-контролем [26].

Комплекс нарушений при РПЖ затрагивает как геном в целом, так и отдельные гены, хромосомы и экспрессию различных белков. К нарушениям, затрагивающим геном в целом, относят анеуплоидию. Геном соматических клеток человека содержит диплоидный набор хромосом (2 г23). Все доброкачественные опухоли ПЖ – диплоидные. Частота анеуплоидий в клетках РПЖ увеличивается по мере опухолевой прогрессии и варьирует от 10 до 79%. При исследовании содержания ДНК в клетках опухоли неоперабельных больных обнаружено, что анеуплоидные опухоли составляют 55–75% [14, 15, 22].

Еще одно нарушение на геномном уровне – изменение числа аргирофильного района ядрышкового организатора (ЯОР). Этот участок хромосомной ДНК, кодирующий рибосомную РНК, – так называемая фабрика рибосом. У человека районы ЯОР располагаются на 13-й, 14-й, 15-й, 21-й, 22-й хромосоме. Число ЯОР коррелирует со степенью пролиферации клеток, что определяет агрессивность течения болезни. Считается, что пациенты с низким числом ЯОР имеют лучший прогноз, чем с высоким [19]. В клетках протоковой аденокарциномы число ЯОР значительно выше, чем в клетках нормальной ткани, и увеличивается в случае вовлечения в опухолевый процесс серозной оболочки, ретроперитонеальной клетчатки, ЛУ.

Протоонкогены – нормальные клеточные гены, участвующие в ключевых процессах жизнедеятельности клетки: регуляции роста, клеточного цикла и т.д. К опухолевой трансформации клетки приводит повышение уровня экспрессии этих генов. Активированные протоонкогены принято называть онкогенами. К наиболее часто экспрессируемым в опухолевых клетках протоонкогенам относят гены семейства *ras* [26].

Протоонкоген *K-ras* расположен на коротком плече 12-й хромосомы, в локусе 13 (12 p13) [10, 26]. Мутации в этом гене приводят к его активации. Причиной мутаций могут служить канцерогены. Наиболее распространенными канцерогенами являются ароматические амины, N-нитрозоамины и канцерогены табачного дыма. Частота выявления мутаций *K-ras* в 12-м кодоне при РПЖ колеблется от 47 до 95% [26].

При РПЖ мутация *K-ras* является ранним событием [11, 26] и может быть обнаружена на самых ранних стадиях опухолевого процесса [3]. Ряд авторов считают, что активация *K-ras* возможна и при гиперпластических процессах [20].

Для исследования могут быть использованы материал пункционной биопсии, панкреатический сок, дуоденальное содержимое, плазма, моча, кал. Анализ ДНК регионарных ЛУ, удаленных оперативным путем, на мутацию гена *K-ras* может быть методом определения микрометастазов [26].

Мутации *K-ras* в ДНК материала, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии, выявляют в 58–89% случаев РПЖ [11].

По данным S. Mangray и T. King (1998), возможно дополнение предоперационного обследования больных РПЖ анализом ДНК смыва панкреатического протока на мутации гена *p53*. При селективном заборе материала из главного панкреатического протока на основании цитологического исследования и анализа *p53* правильный диагноз был поставлен в 91% случаев. У 4 из 6 неоперабельных больных мутации *p53* были в 273-м кодоне.

Еще один маркер РПЖ – концентрация белка *p53* в плазме крови, которая намного выше при РПЖ, чем при ХП [26].

Ген *p16INK4* расположен в локусе 9p21. Экспрессируемый им белок является ингибитором циклинзависимой киназы 4 (CDK-4) и участвует в регуляции клеточного цикла. Мутации *p16* в опухолях редки и практически тканеспецифичны для РПЖ. Они выявляются с частотой от 30 до 80–95% при исследовании опухолей и клеточных линий [26].

Ген *DPC4* (Deleted in Pancreatic Cancer, синоним – *Smad4*) расположен в 18q21. Белок *Smad4* выполняет важную роль в регуляции передачи сигнала с β -трансформирующего фактора роста (TGF β). *DPC4* инактивирован в 50–90% наблюдений РПЖ.

В клинической практике применяется серологическая диагностика РПЖ. Существует 5 типов серологических маркеров: муцинопроизводные гликопротеины (СЕА); эпителиальные мембранные антигены; ферменты (эластаза I); гормоны. В клинической практике чаще всего изучают уровень СА19–9 в плазме крови. Чувствительность маркера – 83%, специфичность – 82%. Повышенный уровень СА19–9 в панкреатическом соке выявляют почти в 80% случаев, что сопоставимо с результатами исследования плазмы крови [3, 23].

Чувствительность другого онкомаркера – канцероэмбрионального антигена (СЕА) – при определении наличия злокачественности опухоли не превышает 33% при специфичности 95%. Высокий уровень СЕА в сочетании с повышением уровня СА19–9 – крайне неблагоприятный прогностический фактор [26].

Использование в клинической практике анализа на специфические компоненты опухолевой ткани (онкомаркеры) представляется одним из наиболее перспективных направлений дифференциальной диагностики различных новообразований.

В настоящее время к числу наиболее многообещающих онкомаркеров относят теломеразу. Этот важный для человеческого организма фермент (обратная транскриптаза) является ключевым в поддержании стабильности генетического аппарата клетки в процессе ее многократного деления.

Неограниченный репликативный потенциал – один из основных признаков, отличающих раковые клетки от нормальных [26]. В нормальных соматических клетках существует механизм контроля пролиферации, обусловленный постепенным и неизбежным укорочением концевых участков хромосом (теломер) в каждом цикле клеточного деления [16], что в конечном счете приводит к запрограммированной гибели клетки (апоптозу). Раковые клетки обладают уникальной способностью обходить этот механизм и таким образом приобретать свойство бессмертности. По мнению ряда исследователей [17], приобретение свойства бессмертности клетками опухолей связано с активацией теломеразы (обратной транскриптазы), компенсирующей укорочение теломер.

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что активация теломеразы может быть важным фактором прогрессирования опухолей. С момента разработки высокочувствительных методов определения теломеразной активности – ТА (TRAP) [9] и экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы hTERT были исследованы тысячи образцов различных тканей человека [1, 3, 16, 24]. Наличие активной теломеразы, экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы hTERT в подавляющем большинстве злокачественных опухолей и отсутствие в них, как правило, нормальных соматических тканей [9, 16] дают основание считать ТА и экспрессию гена hTERT наиболее специфическими характеристиками раковых клеток.

Работы по изучению возможной клинической ценности теломеразы как онкомаркера в опухолях ПЖ начались с появления самого метода TRAP в 1994 г. В результате ряда исследований [4, 7] получены данные об уровне ТА (и экспрессии ее гена) для различных типов опухолей ПЖ. Результаты исследований варьируют в достаточно широких пределах. Так, чувствительность метода TRAP при дифференциальной диагностике злокачественного процесса варьировала от 46% [4] до 90% [20] для различных типов новообразований ПЖ. Следует отметить, что в большей части исследований в качестве исходного материала использовался панкреатический сок, полученный при ЭРХПГ [20]. Однако работ, посвященных анализу ТА в образцах, полученных при пункционной гистобиопсии новообразований ПЖ, мы не обнаружили.

В то же время наличие исследований, в которых показана высокая ценность теломеразы для диагностики ряда опухолей ПЖ, позволяет продолжать работу в этом направлении. Представляют интерес и работы [6, 7], в которых выявлена высокая ценность теломеразы как онкомаркера для дифференциальной диагностики внутрипротоковых папиллярно-муцинозных неоплазий, т.е. обнаружена высокая ТА в ткани внутрипротокового рака в отличие от ткани внутрипротоковой папиллярно-муцинозной аденомы, где ТА практически отсутствовала [7].

Таким образом, максимально точное определение ТА методом TRAP в клетках опухоли ПЖ на предоперационном этапе могло бы стать достаточно ценным дополнительным методом предоперационной дифференциальной диагностики узловых образований ПЖ.

В то же время на момент проведения исследования мы не обнаружили в доступной литературе работ, посвященных анализу содержания теломеразы в образцах, полученных при пункционной гистобиопсии новообразований ПЖ.

Таким образом, выполнение подобного исследования имеет потенциально высокую научно-практическую ценность и в перспективе позволит улучшить качество дооперационной диагностики, а также последующего лечения пациентов с опухолевыми образованиями ПЖ.

В исследование было включено 16 пациентов: 8 женщин и 3 мужчин, больных РПЖ, средний возраст – 62,25 года (41–69 лет); по 1 пациенту: с псевдотуморозным панкреатитом (женщина 62 лет); калькулезным панкреатитом (мужчина 40 лет); карциноидной опухолью двенадцатиперстной кишки (мужчина 64 лет); внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью головки ПЖ (IPMN) с легкой степенью дисплазии (женщина 46 лет); серозной цистаденомой ПЖ (женщина 41 года).

Всем пациентам были проведены комплексное обследование и дооперационная гистобиопсия новообразований ПЖ под УЗ-контролем. Как дооперационный материал, так и удаленная во время операции опухоль подверглись плановому гистологическому исследованию; кроме того, определяли ТА (ТА, TRAP), выполняли реакции обратной транскрипции – ОТ – и полимеразную цепную реакцию ПЦР (ОТ-ПЦР, оценивали экспрессию гена каталитической субъединицы теломеразы, hTERT). ТА в экстрактах тканей определяли методом TRAP [9] с некоторыми модификациями [17].

Результаты исследований			
Диагноз	Результаты TRAP, ТА	Результаты ОТ-ПЦР, экспрессия гена hTERT	Гистологическое исследование
РПЖ	+	+	Умеренно дифференцированная аденокарцинома
Хронический псевдотуморозный панкреатит	–	–	Фрагменты ткани ПЖ
Хронический калькулезный панкреатит	–	–	
Карциноидная опухоль двенадцатиперстной кишки	+	+	Ткань ПЖ нормального строения с наличием ацинарных долек, протоков и отдельных островков
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль головки ПЖ (IPMN) с легкой степенью дисплазии	+	+	Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль головки ПЖ (IPMN) с легкой степенью дисплазии
Серозная цистаденома ПЖ	–	–	Серозная цистаденома

Экспрессию мРНК каталитической субъединицы теломеразы (hTERT) анализировали методом совмещенных реакций ОТ и ПЦР (ОТ/ПЦР). Выделение РНК проводили в соответствии с оригинальной методикой [13] с некоторыми изменениями [16].

При исследовании образцов ткани, полученных при пункционной биопсии у 3 пациентов с доброкачественным поражением железы, ТА и экспрессия hTERT не были определены ни в одном наблюдении; при плановом гистологическом исследовании выявлена картина ХП, а также серозной цистаденомы ПЖ.

Исследование образцов ткани ПЖ у 8 пациентов показало, что ТА и экспрессия hTERT присутствовали во всех наблюдениях, что подтвердило и плановое гистологическое исследование: у 3 пациентов – картина умеренно дифференцированной аденокарциномы, у 1 – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль головки ПЖ (IPMN) с легкой степенью дисплазии. Ценность метода состоит и в том, что даже при карциноиде ТА оказалась повышенной – у пациента с высокодифференцированной карциноидной опухолью двенадцатиперстной кишки были выявлены ТА и экспрессия hTERT.

Особого внимания заслуживали 9 пациентов, у которых при пункционной биопсии новообразований ПЖ гистологическое исследование не подтвердило диагноза злокачественного поражения, хотя клиническая картина и данные инструментальных методов обследования с высокой вероятностью свидетельствовали о злокачественном характере новообразований (см. таблицу).

Такие случаи нередки, они описаны в литературе, опухоли часто вследствие длительного воспаления содержат значительные участки фиброзно-измененных тканей. Вероятно, это и обуславливает ложноотрицательные результаты чрескожных гистобиопсий, частота которых достигает, по разным данным, 5–7% [2, 8].

Установлено также, что изменение ТА и экспрессии hTERT может отмечаться в образцах ткани ПЖ, находящихся в непосредственной близости от опухоли. Нам кажется, что для клинической практики этот факт особенно ценен, так как нередко при малых размерах образования или его локализации в опасной для пункции зоне, когда к опухолевому узлу необходимо подойти через крупные сосудистые структуры, от дооперационной биопсии приходится воздерживаться.

Первоначальный опыт показывает, что практически во всех наблюдениях данные молекулярно-генетических методов соответствуют данным гистологического исследования, что позволяет рекомендовать использованные в работе молекулярно-генетические тесты как существенное дополнение к имеющимся диагностическим методам, особенно при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований ПЖ.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 70 лет, поступила в клинику с жалобами на периодически возникающие в эпигастрии боли умеренной интенсивности, без иррадиации, не связанные с приемом пищи.

Из анамнеза: в 2007 г. больной по поводу желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой и стриктурой общего желчного протока, произведена холецистэктомия, гепатикоэюностомия на выключенной по Ру петле тонкой кишки. Выписана в удовлетворительном состоянии.

В мае 2010 г. при повторном обследовании выявлено образование диаметром до 4 см в головке ПЖ.

При осмотре: общее состояние средней тяжести; кожные покровы желтушные, склеры иктеричные; периферические лимфатические узлы не пальпируются; язык влажный, обложен желтым налетом; живот не вздут, участвует в дыхании всеми отделами равномерно, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье и эпигастральной области; симптомы раздражения брюшины отрицательные; печень пальпируется у края реберной дуги, мягкоэластической консистенции, умеренно болезненная; селезенка не пальпируется.

В общем анализе крови: эр. – $3,36 \cdot 10^{12}/л$, Нв – 84,6 г/л, л. – $5,30 \cdot 10^9/л$, СОЭ – 7 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 59,1 г/л, альбумин – 35,4 г/л, АСТ – 131 ед/л, АЛТ – 288 ед/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, общий билирубин – 104,4 мкмоль/л, прямой билирубин – 60,4 мкмоль/л. Коагулограмма: в пределах нормы.

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, контуры ровные, четкие; внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены; желчный пузырь удален; поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, местами структура гиперэхогенна. В головке поджелудочной железы определяется гипоехогенное образование размером 30×26 мм; селезенка и почки без патологических образований; свободной жидкости в брюшной полости и малом тазе не определяется.

КТ органов брюшной полости: внутривенно контрастированные желчные протоки в левой доле расширены до 5 мм, в них определяется воздух; общий печеночный проток – до 9,5 мм; сосуды системы воротной вены не расширены; желчный пузырь удален; в VI сегменте печени определяется киста размером 5,5 мм; поджелудочная железа расположена обычно; контуры железы в области хвоста и тела четкие, паренхима истончена, структура диффузно неоднородная; определяется выраженное расширение панкреатических протоков: вирсунгов проток и добавочные панкреатические протоки выражено извиты, в головке – до 15 мм, в области тела и хвоста – до 12 мм. В терминальном отделе вирсунгов проток резко суживается и не визуализируется; контуры железы в области головки и стенки двенадцатиперстной кишки нечеткие (зона размерами 60×28 мм), структура выражено неоднородна, окружающая клетчатка инфильтрирована; граница между стенкой двенадцатиперстной кишки и головкой поджелудочной железы не прослеживается; забрюшинные лимфатические узлы не увеличены (см. рисунок).



КТ органов брюшной полости больной Б.

Учитывая полученные данные, больной выполнена пункционная биопсия образования ПЖ. При цитологическом исследовании полученного материала: группы клеток пролиферирующего железистого эпителия, отмечается атипия отдельных клеток.

При гистологическом исследовании: в материале слизь, фрагменты соединительной ткани и слизь продуцирующий цилиндрический эпителий. Однако ТА и экспрессия hTERT в полученном материале резко положительные.

Больная оперирована. Выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, лимфаденэктомия в области чревного ствола и его ветвей, сформирован панкреатико-панкреатогастроанастомоз, начальный отдел тощей кишки позадибодочно анастомозирован с культей желудка конец в конец.

При гистологическом исследовании: умеренно дифференцированная протоковая аденокарцинома с прорастанием стенки двенадцатиперстной кишки. Опухолевого роста в тканях лимфатических узлов не выявлено. Послеоперационный период протекал без особенностей. Больная выписана на 7-е сутки.

Исследование продемонстрировало потенциальную ценность изученных методов как важного дополнения к способам диагностики, применяющимся для выбора адекватной хирургической тактики. Исследование образцов, получаемых при пункционной биопсии, позволяет улучшить дооперационную диагностику и дифференцированно определять показания к оперативному вмешательству.

Использование в дальнейшем полуколичественной оценки ТА и экспрессии hTERT даст возможность стандартизировать формулировку конечного результата тестирования и проводить статистический анализ результатов исследования.

Впервые в нашей стране исследованы ТА и экспрессия гена теломеразы в опухолевой ткани при различных новообразованиях ПЖ. Первоначальные результаты, полученные в ходе исследования, оказались обнадеживающими. Получены данные о значительной корреляции между злокачественным процессом и наличием в ткани опухоли теломеразы.

Небольшое число наблюдений не позволяет однозначно высказаться о ценности указанного метода в дифференциальной диагностике новообразований ПЖ. Однако ясно, что требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

1. Bacchetti S. et al. Telomeres and telomerase in human cancer // *Int. J. Oncol.* – 1995; 7: 423–432.
2. Beger Hans G. et al. Diseases of the pancreas current surgical therapy. – Springer, 2008.
3. Frances C. et al. Molecular biological events in the development of pancreatic cancer. *The Pancreas* (chapter 97) Edited by: H. G. Beger et al. 1998.
4. Grochola L. et al. Prognostic relevance of hTERT mRNA expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas // *Neoplasia*. – 2008; 10 (9): 973–976.
5. Harewood G. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002; 97: 1386–1391.
6. Herrington C. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / пер. с англ. под ред. Г. И. Козинца, П. А. Соломинского. – М.: Мир, 1999. – С. 558.
7. Inoue H. et al. Preoperative diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas with attention to telomerase activity // *Cancer*. – 2001; 91 (1): 35–41.
8. Matsubara J. et al. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications // *J. Gastroenterology*. – 2008; 43 (3): 225–232.

9. Kit N. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer // *Science*. – 1994; 266: 2011–2015.

10. Low R. et al. Evaluation of malignant biliary obstruction: efficacy of fast multiplanar spoiled gradient-recalled MR imaging is spin-echo MR imaging, CT, and cholangiography // *Amer. J. Roentgenol.* – 1994; 162 (2): 315–323.

11. Lüttges J. et al. Duct changes and K-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution // *Virchows Arch.* – 1999; 435: 461–468.

12. Nakaizumi A. et al. Usefulness of simple endoscopic aspiration cytology of pancreatic juice for diagnosis of early pancreatic neoplasm // *Digest Diseases and Sci.* – 1997; 42 (8): 1796–1803.

13. Rolfs A. et al. PCR: Clinical diagnostics and research // Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg. – 1992.

14. Ruge M. et al. Nuclear NDA Content and Pathology in Radically Treated Pancreatic Carcinoma // *Cancer*. – 1996; 77: 459–466.

15. Schlichting E. et al. Ploidy and survival in resectable pancreatic cancers // *Eur. J. Surg.* – 1993; 159: 229–233.

16. Shay J. et al. Telomerase and cancer // *Human molecular genetics*. – 2001; 10 (7): 677–685.

17. Shay J., Wright W. Telomerase activity in human cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 1996; 8: 66–71.

18. Sorensen M. et al. Resectability of papillary and pancreatic cancer assessed by ultrasonography and computed tomography // *Ugeskr Laeger.* – 1997; 159 (6): 743–747.

19. Toyota N. et al. The Argyrophilic Nucleolar Organizer Region (Ag-NOR) Score in Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas // *Surgery Today*. – 1997; 27 (5): 414–419.

20. Uehara H. et al. In situ telomerase activity in pancreatic juice may discriminate pancreatic cancer from other pancreatic diseases // *Pancreas*. – 2008; 36 (3): 236–240.

21. Volmar K. et al. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities // *Gastrointest Endosc.* – 2005; 61 (7): 854–861.

22. Yeo C., Cameron J. Prognostic factors in ductal pancreatic cancer. *Langebeck's // Arch. Surg.* – 1998; 383: 129–133.

23. Губергриц Н. Б., Христинич Т. Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – С. 413.

24. Дымшиц Г. М. Проблема репликации концов линейных молекул ДНК и теломеразы // *Соросовск. образоват. журн.* – 2000; 5: 8–13.

25. Кубышкин В. А., Вишневецкий В. А. Рак поджелудочной железы. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 386 с.

26. Патютко Ю. И., Котельников А. Г. Монография. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. – М.: Медицина, 2007.

TELOMERASE IS A NEW UNIVERSAL MARKER FOR PANCREATIC MALIGNANCIES

Professor **A. Chernousov**, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; **T. Khorobrykh, MD**; **G. Musayev, MD**; **A. Bekshokov, D. Vychuzhanin**, Candidate of Medical Sciences; **A. Tagayeva, G. Tomayev, R. Nurutdinov**, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The authors studied the activity of telomerase and its gene expression in the tumor tissue of various pancreatic masses.

The trial enrolled 16 patients, including 11 with pancreatic cancer, 1 with pancreatic pseudotumors, 1 with calculous pancreatitis, 1 with carcinoid duodenal tumors, 1 with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreatic head, and 1 with serous cystadenoma of the pancreas. There was evidence that there was a significant correlation between the presence of a malignant process and that of telomerase in tumor tissues.

Key words: pancreatic cancer, telomerase, preoperative diagnosis.