



БИОМАРКЕРЫ, НЕОАНГИОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РОСТА ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М.Франциянц, О.И.Кит, В.И.Алейнов, И.А.Горошинская

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Резюме

Рак поджелудочной железы – летальная злокачественная опухоль, характеризующаяся быстрой прогрессией, инвазивностью и резистентностью к противоопухолевому лечению. Актуальна разработка биомаркеров для ранней диагностики заболевания. Ангиогенез идентифицирован как ключевой фактор в ряде патологических состояний, включая рак. Центральная роль в ангиогенезе опухолей принадлежит проангиогенной сигнальной молекуле – фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторам. В этом обзоре мы также выделили двойную роль фактора роста- β (TGF- β) и перспективы терапевтических воздействий, влияющих на передачу сигналов TGF- β при раке поджелудочной железы. Растет интерес к инсулиноподобным факторам роста IGF-I и IGF-II при онкологических заболеваниях. Показана высоковыраженная экспрессия IGF-I и его рецептора на поверхности линий клеток рака поджелудочной железы, что инициирует трансдукцию внутриклеточных сигналов, связанную с пролиферацией, инвазией и экспрессией медиаторов ангиогенеза. Таким образом, исследование маркеров и факторов роста может быть новым, приемлемым для практики вариантом диагностики и лечения рака поджелудочной железы.

Ключевые слова:

рак поджелудочной железы, биомаркеры, ангиогенез, VEGF, VEGFR, трансформирующий фактор роста- β , инсулиноподобный фактор роста

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Кит О.И., Алейнов В.И., Горошинская И.А. Биомаркеры, неоангиогенез и факторы роста при раке поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 51-64. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-5

Для корреспонденции

Горошинская Ирина Александровна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
E-mail: iagor17@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Информация о финансировании. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России за 2018–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.04.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-5

BIOMARKERS, NEOANGIOGENESIS AND GROWTH FACTORS IN PANCREATIC CANCER

E.M.Frantsiyants, O.I.Kit, V.I.Aleynov, I.A.Goroshinskaya

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a lethal malignant tumor characterized by a rapid progression, invasiveness and resistance to radiochemotherapy. The development of biomarkers for the early diagnosis of the disease is relevant. Angiogenesis has been identified as a key factor in a number of pathological conditions, including cancer. The proangiogenic signaling molecule – vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors play a central role in tumor angiogenesis. In this review, we also highlight the dual role of growth factor- β (TGF- β) and touch upon the prospects for therapeutic effects on targets associated with TGF- β signaling in pancreatic cancer. A growing interest is attracted to the role of insulin-like growth factors IGF-I and IGF-II in cancer diseases. IGF-I and its receptor are highly expressed on the surface of pancreatic cancer cell lines that initiate the transduction of intracellular signals associated with the proliferation, invasion and expression of angiogenesis mediators. And so, the study of markers and growth factors may be a new, viable option for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

Keywords:

pancreatic cancer, biomarkers, angiogenesis, VEGF, VEGFR, transforming growth factor- β , insulin-like growth factor

For citation

Frantsiyants E.M., Kit O.I., Aleynov V.I., Goroshinskaya I.A. Biomarkers, neoangiogenesis and growth factors in pancreatic cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 51-64. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-5

For correspondence

Irina A. Goroshinskaya, PhD, DSc (Biology), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Malignant Tumors Pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)

Address: 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Information about funding. This work was carried out in the framework of the state task of the Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) for 2018–2020.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 29.04.2019, accepted for publication 08.08.2019

Панкреатическая протоковая аденокарцинома является четвертой ведущей причиной смерти от рака как у мужчин, так и у женщин [1]. По данным мировой статистики, число новых случаев в 2016 г. составило 53 070, из которых 41 780 больных умерли в том же году. Кроме того, по оценкам, рак поджелудочной железы (РПЖ) является причиной смерти 227 000 человек в год во всем мире [2]. В России число больных РПЖ в 2016 г. достигло 18 517 человек, что составило 3,1% в структуре онкологической заболеваемости. При этом наблюдается ежегодный прирост новых случаев РПЖ, и в 2016 г. он составил 9072 больных, что на 36,2% превысило показатель 2006 г. Прирост смертности от РПЖ за период 2006–2016 гг. составил 22,6%, что уступает только опухолям центральной нервной системы (ЦНС) и предстательной железы у мужчин [3].

На начальной стадии панкреатическая аденокарцинома обычно протекает бессимптомно, и заболевание проявляется только после того, как опухоль вторгается в окружающие ткани или метастазирует в отдаленные органы [4]. На данный момент комбинированное лечение остается наилучшим вариантом для управления этим видом рака, и выживаемость может быть предсказана на основе патологических характеристик опухоли, таких как T, N и M, степень дифференцировки и статус края резекции [5]. Однако прогнозирование результатов лечения РПЖ представляется трудной задачей [6, 7]. Среди пациентов с метастатическим РПЖ комбинированная химиотерапия с фторурацилом, лейковорином, иринотеканом и оксалиплатином (FOLFIRINOX) приводит к более длительной общей выживаемости, чем терапия гемцитабином. Общая выживаемость через 3 года составила 63,4% в группе с модифицированным FOLFIRINOX и 48,6% в группе с гемцитабином [8, 9].

Существуют некоторые факторы риска, связанные с инициацией и развитием РПЖ. С хроническим панкреатитом связывают совокупный риск 4% через 20 лет. Диабет был недавно признан ранним предвестником РПЖ, поскольку заболевание наблюдалось примерно у 30% пациентов [10]. Кроме того, предполагается возможность связи этой неоплазии с некоторыми инфекционными заболеваниями, которые включают *Helicobacter pylori* (HR = 1,5), вирус гепатита В или вирус иммунодефицита человека [11, 12]. Увеличение смертности от РПЖ, наблюдаемое как в России, так и во всем мире, может быть обусловлено не только старением населения в последнее десятилетие [1], но и характерными для этого рака факторами риска. Первичными факторами риска развития РПЖ являются курение (HR = 1,74) и высокое потребление алко-

голя (HR = 1,1–1,5) [11, 12]. Другим фактором риска является ожирение, определяемое индексом массы тела > 30 (HR = 1,2–1,5) [13]. Выявлена корреляция с увеличением потребления поваренной соли ($p = 0,009$ и $p = 0,0001$ соответственно) и с копченой пищей ($p < 0,01$). Отмечена также связь частоты РПЖ с воздействием кадмия, мышьяка и свинца [14]. Действительно, страны с самым высоким уровнем мышьяка (более 10 мкг/л, значения, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения) — это страны с наибольшей распространенностью указанной патологии. К ним относятся страны Балтии (особенно Финляндия) и страны Центральной и Восточной Европы, такие как Австрия, Чехия, Словакия и Венгрия [1].

Очевидно, что ранняя диагностика РПЖ в сочетании с возможностями современной химиотерапии может способствовать увеличению продолжительности жизни больных.

Биомаркеры для раннего обнаружения рака поджелудочной железы

Выявление и определение потенциальных биомаркеров, в том числе с помощью жидкостной биопсии, в качестве вспомогательных тестов для скрининга, диагностики и лечения РПЖ являются целями интенсивных исследований.

В настоящее время сывороточный антиген 19–9 (CA19–9) является единственным маркером, одобренным для использования в рутинной диагностике РПЖ [15]. Однако низкая положительная прогностическая ценность CA19–9 делает его непригодным для массового скрининга бессимптомных пациентов и приемлемым только для мониторинга ответа на лечение и в качестве маркера рецидива заболевания [16]. При исследовании панелей, включавших 477 метаболитов в образцах сыворотки и плазмы, были выявлены 9 метаболитов, 5 из которых относились к классу липидов, показавших (в дополнение к CA19–9) большую перспективность в отношении ранней диагностики аденокарциномы поджелудочной железы в общей популяции [17]. Хорошие результаты для обнаружения ранних стадий аденокарциномы протоков поджелудочной железы были получены при использовании в образцах плазмы белково-метаболической мультиплексной панели в комбинации с CA19–9, TIMP1 и LRG1 (белками, способными дополнять CA19–9 при дифференциальной диагностике больных с панкреатической карциномой и здоровых субъектов) [16]. Высокий уровень генетической мутации, связанной с аденокарциномой поджелудочной железы, сделал возможным обнаружение бесклеточной ДНК в системном кровообращении и применение ее определения в ка-

честве скринингового или диагностического теста. Однако F. Riva и соавт. обнаружили, что, несмотря на высокие показатели мутации KRAS в опухолевой ткани поджелудочной железы, концентрации циркулирующих опухолевых клеток или бесклеточной ДНК не обладали необходимым уровнем чувствительности или специфичности, чтобы их можно было использовать в качестве скрининговых тестов [18].

Недавнее исследование «случай–контроль» выявило повышенный уровень летучих органических соединений в альвеолярном воздухе у больных РПЖ по сравнению со здоровыми лицами при чувствительности и специфичности 100% и 84% соответственно [19]. Это еще один путь потенциального дальнейшего изучения в области разработки неинвазивного биомаркера РПЖ.

Мутантный P53 был обнаружен в панкреатическом соке лиц с инвазивным злокачественным новообразованием [20], и, по данным секвенирования, у больных РПЖ в нем с большей вероятностью, чем у здоровых лиц, обнаруживалась мутированная ДНК. Тем не менее только у немногих пациентов из тех, у кого в дальнейшем развилась инвазивная злокачественная опухоль, мутации ДНК в соке поджелудочной железы были обнаружены раньше, чем признаки инвазии, выявленные инструментальными методами [21].

Хотя продолжается поиск и растет предложение использования новых показателей в качестве биомаркеров для диагностики аденокарциномы поджелудочной железы, в недавнем обзоре сделан вывод о том, что отсутствие подтвержденного и специфического биомаркера для этого заболевания остается серьезной проблемой [22].

Важной также является разработка биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение процесса и эффективность лечения у больных РПЖ. В недавно проведенных исследованиях найдены информативные лабораторные показатели для прогноза некоторых послеоперационных осложнений и направленности злокачественного процесса: баланс «плазминоген/плазмин» при угрозе острого послеоперационного панкреатита был в 4,5 раза ниже нормы (Пат. РФ 2616183); общий протеолиз при предрасположенности к кровотечениям из шва анастомоза — в 4,5 раза выше, чем у больных, не имеющих такой предрасположенности (Пат. РФ 2613308); баланс протромбокиназа/тромбокиназа (tPA-АГ/tPA-акт) у больных с тромбозами был почти в 4 раза ниже, чем у пациентов без тромбозов (Пат. РФ 2618402); активность альфа-2-макроглобулина у больных с последующей генерализацией процесса была в 2 раза выше нормы, а без генерализации — соответствовала норме (Пат. РФ 2612082) [23–26].

Неоангиогенез и факторы роста при раке поджелудочной железы

Неоангиогенез — рост новых кровеносных сосудов — является центральным фактором роста опухоли и метастазирования [27]. В ходе этого процесса происходят деградация матриц, пролиферация эндотелиальных клеток, миграция, прорастание и рекрутирование иммунных клеток [28]. Рост новых кровеносных сосудов зависит от баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами, при этом активация ангиогенного переключателя происходит, когда проангиогенный стимул сильнее антиангиогенной резистентности. Микроокружение опухоли, находящейся в условиях гипоксии, вызывает высвобождение факторов роста, которые стимулируют эндотелиальные клетки сосудов к прорастанию и миграции, что, в свою очередь, вызывает высвобождение протеаз, усиливающих деградацию базальной мембраны кровеносных сосудов. Впоследствии создается обширная сеть сосудов, которые транспортируют питательные вещества и кислород для увеличения роста опухоли [29]. Сверхэкспрессия ангиогенных факторов часто связана с гиперваскулярной природой опухолевого ангиогенеза. Выстилка кровеносных и лимфатических сосудов состоит из эндотелиальных клеток (ЕС). Сосудистые и лимфатические ЕС, являясь универсальными и многофункциональными клетками, играют очень важную роль в ангиогенезе и лимфангиогенезе [30]. Регулирование ангиогенных и лимфангиогенных процессов зависит от гетерогенного поведения ЕС, которые проявляют сложные и разнообразные функции в разных микросредах [31]. Фактически эти процессы включают множество молекулярных регуляторов и сигнальных путей. Быстрый рост неопластических клеток в опухолевой массе вместе с избыточной экспрессией множественных проангиогенных факторов часто приводит к развитию сосудистой сети, которая проявляет многочисленные структурные и функциональные аномалии. Недавно сформированные кровеносные сосуды обычно проявляют нерегулярность в функциональной перфузии наряду с чрезмерным ветвлением и шунтами [32]. Кроме того, процесс, известный как сосудистая мимикрия, где опухолевые клетки могут быть включены в эндотелиальную стенку с последующей дифференцировкой опухолевых стволовых клеток в ЕС, играет важную роль в сосудистой системе опухоли [33]. Сосудистая сеть опухолей не имеет структурной организации в артериолы, капилляры и вены и имеет неравномерный кровоток к массе опухоли. Эти структурные аномалии приводят к образованию гипоксических областей внутри быстро растущих опухолей. Быстро пролиферирующие опухолевые клетки также могут

оказывать давление на сосудистую сеть опухоли, что приводит к генерации повышенного интерстициального давления [34]. В свою очередь, это ведет к сокращению кровоснабжения и удаления метаболитических отходов из массы опухоли, что усугубляет состояние гипоксии и ацидоза в микроокружении опухоли. Эти структурные аномалии ответственны за нарушение доставки противоопухолевых препаратов к массе опухоли, а также способствуют образованию клонов, устойчивых к химиотерапии и радиотерапии [35].

В дополнение к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) другие ангиогенные факторы, в том числе фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста человека (EGF), тромбозондин 1 (TSP-1), эндостатин и ангиобозин могут воздействовать на ЕС прямо или косвенно путем индукции экспрессии ангиогенных факторов [29]. Эти факторы ответственны за распространение, миграцию и выживание ЕС, но также за целостность и поддержание сосудистой сети [36, 37]. Ранее было описано участие эпигенетических механизмов в регуляции ангиогенеза [38]. МикроРНК (miRNAs) представляют собой небольшие, некодирующие РНК, которые контролируют несколько молекулярных путей через регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Благодаря своим онкогенным и онкопрессорным свойствам miRNAs могут выступать в роли проангиогенных или антиангиогенных элементов во время формирования новой сосудистой сети крови. Участие эпигенетических механизмов в регуляции ангиогенеза хорошо описано для различных опухолей [39, 40]. Ключевую роль miRNAs играет и в ангиогенезе панкреатической протоковой аденокарциномы [41].

Факторы семейства VEGF являются наиболее важными проангиогенными факторами, которые усиливают рост опухоли [42]. Семейство VEGF состоит из семи лигандов, а именно VEGF-A, — B, — C, — D и -E, факторов роста плаценты (PlGF) —1 и —2 [43]. Рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, —2 и —3) являются основными трансмембранными рецепторными тирозинкиназами, которые способны образовывать гомодимеры и гетеродимеры [44]. Димеризация этих рецепторов сопровождается активацией рецептор-киназной активности, что приводит к аутофосфорилированию этих рецепторов [43]. Клеточная миграция, пролиферация, выживание и мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга в периферическую циркуляцию включают VEGFR [43]. Регулируя проницаемость сосудов, эти рецепторы обладают способностью трансформировать сигналы в сосудистые трубки,

что приводит к отеку тканей [44]. VEGFR-1 работает как положительный регулятор ангиогенеза, а также способствует миграции макрофагов и моноцитов [45]. Кроме того, большинство биологических эффектов в ангиогенезе опосредуется VEGFR-2, другим рецептором для VEGF-A, который также опосредует микрососудистую проницаемость, пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию, инвазию и выживание [44]. VEGFR-2 считается самым ранним маркером роста эндотелиальных клеток, который непосредственно контролирует ангиогенез опухоли. Аутокринные и паракринные механизмы в процессах выживания и пролиферации раковых клеток опосредуются усилением сигнализации VEGF/VEGFR-2 [46]. VEGFR-3 связывается с VEGF-C и VEGF-D для улучшения миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [47]. VEGFR-3 экспрессируется у человека с транзитным лимфангиогенезом и ремоделированием первичных сосудистых сетей во время эмбриогенеза, но слабо выражен в кровеносных сосудах во время ангиогенеза опухоли [48]. VEGFR-3 необходим для начальных этапов опосредованного VEGF-D развития лимфогенных метастазов, поскольку, как сообщается, лимфогенный метастаз менее зависит от опосредованного VEGFR-2 ангиогенеза. Антиангиогенными агентами и мишенями VEGF и его рецепторами при различных типах рака являются апатиниб, акситиниб и бевацизумаб [49, 50].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) представляет собой цитокин, который участвует как в физиологических, так и в патологических процессах, включая онкогенез. Во время прогрессирования опухоли передача сигналов TGF- β регулирует иммунный и воспалительный ответ в микроокружении опухоли. Он также регулирует рост опухоли, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и стволовость раковых клеток в зависимости от стадии опухоли и типа клеток [51]. TGF- β 1 является наиболее распространенной изоформой и синтезируется в неактивной форме (pre-proTGF- β), которая содержит сигнальный пептид, про-область и зрелую кодирующую область. Измененная экспрессия TGF- β наблюдалась при некоторых онкологических заболеваниях [52]. Интересно, что TGF- β играет двойную роль в развитии опухоли, выступая в роли как супрессора опухоли, так и промотора опухоли в зависимости от стадии. Во время инициации опухоли передача сигналов TGF- β способствует остановке клеточного цикла и апоптозу, тем самым действуя в качестве супрессора опухоли. Напротив, было показано, что TGF- β способствует пролиферации опухолевых клеток, EMT, а также фиброзу, воспалению и ангиогенезу во время прогрессирования опухоли [51, 52].

Повышенная регуляция экспрессии TGF- β коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с опухолями на поздней стадии. Накопление мутаций в компонентах сигнального пути TGF- β во время прогрессирования опухоли может способствовать переключению функции TGF- β с опухолевой супрессивной роли на опухолевое промотирование. Исследования показали, что повышенная экспрессия TGF- β способствует прогрессированию РПЖ [53]. Низкие циркулирующие уровни TGF- β были связаны с длительной выживаемостью у больных РПЖ [54]. Повышенная экспрессия T β R1 и T β R2 наблюдается у большинства подтипов РПЖ. Активация передачи сигналов TGF- β -рецептора в клетках РПЖ приводила к увеличению фосфорилирования Smad3 и ядерной транслокации, что, в свою очередь, приводит к ингибированию роста клеток. Однако это также может привести к активации Smad7, которая противодействует Smad3, что приводит к активации VEGF-A, васкуляризации и метастазированию [55].

TGF- β , по-видимому, играет двойную роль в прогрессировании РПЖ [56]. Сверхэкспрессия TGF- β на ранней стадии была связана с уменьшением пролиферации опухолевых клеток и улучшением выживаемости [57]. Объяснить стадия-зависимые функции TGF- β в клетках РПЖ могут мутации в белках пути TGF- β . Мутации в Smad4 наблюдались примерно в 50% случаев РПЖ [58, 59]. Мутации в T β RII были выявлены в 4–7% случаев РПЖ [58].

KRAS мутирует почти во всех РПЖ, что является одним из факторов канцерогенеза [60]. Однако одной только мутации KRAS недостаточно для злокачественной трансформации [61, 62]. Недавнее исследование продемонстрировало, что появление мутанта KRAS наряду с другими онкогенными эффектами, такими как Muc, способствует раннему прогрессированию РПЖ [63]. Дополнительные мутации в опухолевых супрессорах, таких как Smad4 и CDKN2A, необходимы для инициации этого рака [62]. Потеря функции Smad4 может способствовать KRAS-управляемой злокачественной трансформации клеток протоков поджелудочной железы [61]. Кроме того, инактивация белка ретинобластомы 1 превращает TGF- β из опухолевого супрессора в протуморогенный фактор, который усиливает пролиферацию клеток РПЖ [64]. Rac1 может вызывать переключение в передаче сигналов TGF- β путем антагонизма активации Smad2 и Smad3 в клетках РПЖ [65]. TGF- β также регулирует взаимодействие между опухолевыми клетками и окружающей стромой, что может способствовать инициации РПЖ и метастазированию [66].

Таким образом, роль TGF- β во время опухолевого генеза является сложной и несколько парадоксальной, поскольку в нормальных тканях и при ранних

стадиях рака он действует как супрессор опухоли, препятствуя прогрессированию эпителиального клеточного цикла и способствуя апоптозу, и только на поздних стадиях он функционирует как промотор путем усиления геномной нестабильности, иммунного уклонения, неоангиогенеза, подвижности клеток, инвазивности рака и метастазов. Это явление было названо «парадокс TGF- β » и тесно связано с иницированием программ эпителиально-мезенхимного перехода во время прогрессирования опухоли [67, 68]. Под влиянием TGF- β , экспрессия которого увеличивается при карциномах человека, особенно в отношении опухолей молочной железы и поджелудочной железы, опухолевые клетки приобретают множество фенотипов, которые наделяют эти клетки селективным преимуществом для роста карцином, включая повышенную подвижность; большую устойчивость к цитотоксическим агентам, химиотерапии и лучевой терапии. При этом наблюдается усиленное увеличение количества как иницирующих рак клеток, так и стволовых клеток [69]. Показано, TGF- β играет критическую роль на разных стадиях во время инициации рака желудочно-кишечного тракта и метастазирования [70].

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF) являются тесно связанными и консервативными системными факторами роста, которые вырабатываются различными органами. Инсулин вырабатывается β -клетками поджелудочной железы, а лиганды IGF IGF-1 и IGF-2 вырабатываются печенью в ответ на стимуляцию гормоном роста (GH), который секретируется из передней доли гипофиза [71]. Рецепторы инсулина (IR) и IGF (IGFR) принадлежат к семейству рецепторных тирозинкиназ (RTK). Существуют два разных рецептора инсулина и два разных рецептора IGF, IR-A/IR-B и IGF-1R/IGF-2R соответственно. IGF-1R экспрессируется почти во всех тканях. Более того, обнаружено, что 40–90% IGF-1R на тканях являются гибридными рецепторами IGF-1R/IR. Такие гибридные рецепторы проявляют более высокую аффинность связывания с лигандами IGF по сравнению с инсулином [72]. IGF-2R экспрессируется повсеместно, и, тем не менее, активация рецептора IGF-2R не вызывает активации оси передачи сигналов инсулин/IGF [71]. IGF-2R может связываться только с IGF-2, но инсулин, IGF-1 и IGF-2 могут связываться с гибридными рецепторами IR, IGF-1R и IR/IGF-1R с различной аффинностью связывания [73]. Таким образом, перекрестные взаимодействия между осью передачи сигналов инсулина и IGF обозначают сложность этого сигнального пути и его многочисленные способы активации [74]. Известно, что IGF-1 и IGF-1R широко экспрессируются в ткани РПЖ, и было обнаружено,

что активированная передача сигналов инсулин/IGF регулирует базальную скорость роста раковых клеток. Фактически экспрессия IGF-1R коррелирует с более высоким уровнем роста опухоли, и было показано, что его коэкспрессия с рецептором эпидермального фактора роста — EGFR в значительной степени связана с плохой выживаемостью больных РПЖ [75]. Показано, что уровни мРНК и белка IGF-2R повышены в тканях РПЖ человека, особенно в ядре клеток протоковой аденокарциномы, по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы. IGF-2R может снижать биодоступность IGF-2 в кровообращении и ослаблять ось передачи сигналов инсулин/IGF [74].

Сигнальный путь IGF дополнительно состоит из шести IGF-связывающих белков (IGFBPs) и 10 связанных с IGFBP белков (IGFBP-rPs) [76]. В кровотоке IGFs обнаруживаются в белково-связанной форме с IGFBPs, что защищает лиганды от деградации и продлевает период полужизни и стабильность циркулирующих IGFs [76, 77]. Свободные IGFs обладают более высокой аффинностью связывания с IGFBP, чем с гибридными рецепторами IGF-1R, IR и IR/IGF-1R. Следовательно, распределение IGF в тканях и ослабление передачи сигналов инсулин/IGF регулируются IGFBP, которые определяют биодоступность IGF и способствуют ослаблению передачи сигналов этой оси [76–78]. В сыворотке и ткани поджелудочной железы больных раком IGFBP-1, IGFBP-3, IGF-1 и IGF1R сверхэкспрессированы [79]. При этом высокие уровни IGF-1 в сыворотке этих больных ассоциируются с высокими уровнями IGFBP-3 по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, повышение уровня IGFBP-3 в сыворотке, по-видимому, связано с риском смерти от РПЖ. В то же время показано, что высокие концентрации IGF-1 и низкие IGFBP-3 могут быть ассоциированы с повышенным риском развития РПЖ [80, 81]. Соответственно, у пациентов с высокой экспрессией IGF-1R и низкой экспрессией IGFBP-3 в поджелудочной железе диагностируется прогрессирующий рак и наблюдается общая плохая выживаемость [82]. Это наблюдение предполагает, что уровни экспрессии IGF-1 и IGFBP-3 могут изменять-

ся во время прогрессирования РПЖ. Но, что наиболее важно, повышенные уровни свободного IGF-1 вместе с экспрессией IGF-1R коррелируют с плохим прогнозом и выживаемостью. Кроме того, IGFBP-3 является одним из генов ответа p53 и участвует в апоптозе, вызванном p53, независимо от передачи сигналов IGF-1 [83]. Интересно, что p53 также может напрямую модулировать экспрессию IGF-1R путем регулирования промотора гена IGF-1R. Поэтому инактивация или измененная экспрессия супрессоров опухолей, таких как p53, может быть еще одной причиной сверхэкспрессии рецепторов IGF-1R в ткани РПЖ [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка биомаркеров, способствующих ранней диагностике злокачественных опухолей поджелудочной железы и позволяющих прогнозировать течение процесса и эффективность лечения у больных РПЖ, остается важной и нерешенной до настоящего времени задачей. Существующие исследования позволяют сделать вывод о том, что нарушение регуляции сигнального пути TGF- β тесно связано с развитием и прогрессированием рака желудочно-кишечного тракта. Тем не менее еще многое предстоит узнать о биологии передачи сигналов TGF- β в нормальных условиях и о том, как его дисфункция способствует развитию различных видов рака желудочно-кишечного тракта, в том числе и РПЖ. Очевидно также, что сигнальная ось инсулин/IGF-1R является одним из множества нерегулируемых путей при РПЖ. Железы, и ее роль в его прогрессировании, по-видимому, является многогранной. Тем не менее недостаточно изученными нишами являются роль передачи сигналов стромального инсулина/IGF-1 и вклад IGFBPs. Таким образом, нацеливание на стромальную активность этого пути может быть новым, приемлемым для практики вариантом в будущем лечении РПЖ, а также способствовать разработке перспективных биомаркеров для ранней диагностики и прогноза течения этой чрезвычайно агрессивной формы злокачественного заболевания.

Список литературы

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 го-

- ду (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2018. Доступно по: <http://docplayer.ru/68451567-Zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2016-godu.html>. Дата обращения 09.04.2019.
4. Martinez-Users J, Li W, Cabeza-Morales M, Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *J Clin Med*. 2017 Mar 9;6 (3). pii: E29. DOI: 10.3390/jcm6030029.

5. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362 (17):1605–17. DOI: 10.1056/NEJMra0901557
6. Алибеков Р.А., Нарезкин Д.В., Сепреев О.А., Прохоренко Т.И., Жвитишвили И.Д. Ранние послеоперационные осложнения панкреатодуоденальных резекций. *Хирургия. Восточная Европа.* 2012;3 (3):321–2.
7. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Гуревич Л.Е., Буриев И.М., Балукова О.В., Савелов Н.А., и др. Прогнозирование течения рака поджелудочной железы: значение молекулярно-генетических нарушений в опухолевых клетках. *Анналы хирургической гепатологии.* 2007;12 (1):68–75.
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379 (25):2395–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
9. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018;8 (3s2):401–13.
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology.* 2008 Jan;134 (1):95–101. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.040
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015 Feb;44 (1):186–98. DOI: 10.1093/ije/dyu240
12. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015 Feb;42 (1):8–18. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.002
13. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: Meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2012 Jan 31;106 (3):603–7. DOI: 10.1038/bjc.2011.585.
14. Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut.* 2012 Nov;61 (11):1583–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301086
15. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;19 (2):182–6.
16. Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, Scelo G, Dennison JB, Patel N, et al. A plasma-derived protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Apr 1;111 (4):372–379. DOI: 10.1093/jnci/djy126
17. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, Kamlage B, Peter E, Schniewind B, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut.* 2018 Jan;67 (1):128–137. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312432
18. Riva F, Dronov OI, Khomenko DI, Hugué F, Louvet C, Mariani P, et al. Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer. *Mol Oncol.* 2016 Mar;10 (3):481–93. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.01.006
19. Princivalle A, Monasta L, Butturini G, Bassi C, Perbellini L. Pancreatic ductal adenocarcinoma can be detected by analysis of volatile organic compounds (VOCs) in alveolar air. *BMC Cancer.* 2018 May 4;18 (1):529. DOI: 10.1186/s12885-018-4452-0
20. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, Topazian M, Farrell J, Syngal S, et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;11 (6):719–30.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.016.
21. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Apr;27 (2):299–322. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.04.001.
22. Zhou B, Xu JW, Cheng YG, Gao JY, Hu SY, Wang L, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer.* 2017 Jul 15;141 (2):231–241. DOI: 10.1002/ijc.30670
23. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования направленности патологического процесса при раке головки поджелудочной железы. Патент Российской Федерации 2612082. 14 октября 2015; опубл. 2.03.2017, Бюл. № 7.
24. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования предрасположенности к послеоперационному кровотечению при раке головки поджелудочной железы. Патент Российской Федерации 2613308. 23 ноября 2015; опубл. 15.03.2017, Бюл. № 8.
25. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования развития острого послеоперационного панкреатита культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции у онкологических больных. Патент Российской Федерации 2616183. 16 ноября 2015; опубл. 13.04.2017, Бюл. № 11.
26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования развития острого послеоперационного панкреатита культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции у онкологических больных. Патент Российской Федерации 2618402. 23 ноября 2015; опубл. 03.05.2017, Бюл. № 13.
27. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Apr;6 (4):273–86. DOI: 10.1038/nrd2115
28. Davis GE, Senger DR. Endothelial extracellular matrix biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res.* 2005 Nov 25;97 (11):1093–107. DOI: 10.1161/01.RES.0000191547.64391.e3

29. Yehya A, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid A, et al. Angiogenesis: managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Mar 25;54 (1). pii: E8. DOI: 10.3390/medicina54010008.
30. Monahan-Earley R, Dvorak A, Aird W. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*. 2013;11 (1):46–66. DOI: 10.1111/jth.12253
31. Williams PA. Manipulating endothelial progenitor cell homing with sphingosine-1-phosphate for therapeutic angiogenesis [dissertation]. Davis, CA, USA: University of California; 2016.
32. Oon CE, Bridges E, Sheldon H, Sainson RCA, Jubb A, Turley H, et al. Role of Delta-like 4 in Jagged1-induced tumour angiogenesis and tumour growth. *Oncotarget*. 2017;8 (25):40115–31. DOI: 10.18632/oncotarget.16969
33. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res*. 2015;116 (7):1231–44. DOI: 10.1161/circresaha.116.302855
34. Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol*. 2015;25 (4):198–213. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006
35. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin. Cancer Biol*. 2015;35 (Suppl): S224–S243. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
36. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8 (6):464–78. DOI: 10.1038/nrm2183
37. Gnudi L. Angiopoietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2016;59:1616–20. DOI: 10.1007/s00125–016–3995–3
38. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3 (2):140–55.
39. Gallach S, Calabuig-Farinas S, Jantus-Lewintre E, Camps C. MicroRNAs: promising new antiangiogenic targets in cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:878450. DOI: 10.1155/2014/878450
40. Danza K, De Summa S, Pinto R, Pilato B, Palumbo O, Merla G, et al. MiR-578 and miR-573 as potential players in BRCA-related breast cancer angiogenesis. *Oncotarget*. 2015 Jan 1;6 (1):471–83. DOI: 10.18632/oncotarget.2509
41. Brunetti O, Russo A, Scarpa A, Santini D, Reni M, Bittoni A, et al. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget*. 2015 Sep 15;6 (27):23323–41. DOI: 10.18632/oncotarget.4492
42. Yoo SY, Kwon SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:127170. DOI: 10.1155/2013/127170
43. Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, Yamamoto H, Hoffmann S, Drexler HC, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis. *Nat Cell Biol*. 2013;15:249–60. DOI: 10.1038/ncb2679
44. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23 (5):1011–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081
45. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, Sandoval F, Benhamou-da N, Colussi O, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73 (2):539–49. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-12–2325
46. Kubatka P, Kapinová A, Kello M, Kruzliak P, Kajo K, Výbohová D, et al. Fruit peel polyphenols demonstrate substantial anti-tumour effects in the model of breast cancer. *Eur J Nutr*. 2016 Apr;55 (3):955–65. DOI: 10.1007/s00394–015–0910–5
47. Martins SF, Garcia EA, Luz MA, Pardal F, Rodrigues M, Longatto Filho A. Clinicopathological correlation and prognostic significance of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 and VEGFR-3 expression in colorectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 2013 Mar-Apr;10 (2):55–67
48. Matsumoto M, Roufail S, Inder R, Caesar C, Karnezis T, Shayan R, et al. Signaling for lymphangiogenesis via VEGFR-3 is required for the early events of metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Aug;30 (6):819–32. DOI: 10.1007/s10585–013–9581-x
49. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34 (13):1448–54. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995
50. Siemann D, Chaplin D, Horsman M. Realizing the potential of vascular targeted therapy: The rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer. *Cancer Invest*. 2017 Sep 14;35 (8):519–534. DOI: 10.1080/07357907.2017.1364745
51. David CJ, Massague J. Contextual determinants of TGFβ action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Jul;19 (7):419–435. DOI: 10.1038/s41580–018–0007–0
52. Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF-β signaling in cancer. *Trends Cancer*. 2017;3 (1):56–71. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.
53. Javle M, Li Y, Tan D, Dong X, Chang P, Kar S, et al. Biomarkers of TGF-β signaling pathway and prognosis of pancreatic cancer. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9 (1): e85942. DOI: 10.1371/journal.pone.0085942
54. Zhao J, Liang Y, Yin Q, Liu S, Wang Q, Tang Y, et al. Clinical and prognostic significance of serum transforming growth factor-β1 levels in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49 (8): e5485. DOI: 10.1590/1414–431X20165485
55. Zhang H, Liu C, Kong Y, Huang H, Wang C, Zhang H. TGFβ signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Mar;36 (3):1613–8. DOI: 10.1007/s13277–014–2757–4
56. Shen W, Tao GQ, Zhang Y, Cai B, Sun J, Tian ZQ. TGF-β in pancreatic cancer initiation and progression: two sides of the same coin. *Cell Biosci*. 2017 Aug 7;7:39. DOI: 10.1186/s13578–017–0168–0
57. Glazer ES, Welsh E, Pimiento JM, Teer JK, Malafa MP. TGFβ1 overexpression is associated with improved survival and low tumor cell proliferation in patients with early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jan 3;8 (1):999–1006. DOI: 10.18632/oncotarget.13533

58. Lin X, Feng XH. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling in pancreatic cancer. *World J Surg.* 2005;29 (3):312–6. DOI: 10.1007/s00268-004-7824-3.

59. Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2010 Jan 1;6 (1):1–8. DOI: 10.7150/ijbs.6.1

60. Zeitouni D, Pylayeva-Gupta Y, Der CJ, Bryant KL. KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers (Basel).* 2016;8 (4):45. DOI: 10.3390/cancers8040045

61. Leung L, Radulovich N, Zhu CQ, Wang D, To C, Ibrahimov E, et al. Loss of canonical Smad4 signaling promotes KRAS driven malignant transformation of human pancreatic duct epithelial cells and metastasis. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8 (12): e84366. DOI: 10.1371/journal.pone.0084366

62. Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;111 (5):817–22. DOI: 10.1038/bjc.2014.215

63. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, Zukowska M, Lange S, Kaltenbacher T, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature.* 2018;554 (7690):62–8. DOI: 10.1038/nature25459

64. Gore AJ, Deitz SL, Palam LR, Craven KE, Korc M. Pancreatic cancer-associated retinoblastoma 1 dysfunction enables TGF-beta to promote proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124 (1):338–52. DOI: 10.1172/JCI71526

65. Ungefroren H, Groth S, Sebels S, Lehnert H, Gieseler F, Fandrich F. Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF-beta1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: control by Rac1. *Mol Cancer.* 2011;10:67. DOI: 10.1186/1476-4598-10-67

66. Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGFbeta in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2013;13 (11):788–99. DOI: 10.1038/nrc3603

67. Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF-beta Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett.* 2013;341 (1):30–40. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048

68. Zarzynska JM. Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:141747. DOI: 10.1155/2014/141747

69. Melzer C, Hass R, von der Ohe J, Lehnert H, Ungefroren H. The role of TGF-β and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell communication and signaling. Cell Communication and Signaling.* 2017;15 (1):19. DOI: 10.1186/s12964-017-0175-0

70. Luo J, Chen XQ, Li P. The Role of TGF-β and Its Receptors in Gastrointestinal Cancers. *Transl Oncol.* 2019 Mar;12 (3):475–484. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.11.010

71. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008;8 (12):915–28. DOI: 10.1038/nrc2536

72. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor sig-

naling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6 (1). pii: a009191. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191

73. Rajapaksha H, Forbes BE. Ligand-binding affinity at the insulin receptor Isoform-a and subsequent IR-A tyrosine Phosphorylation kinetics are important determinants of Mitogenic biological outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:107. DOI: 10.3389/fendo.2015.00107

74. Mutgan AC, Besikcioglu HE, Wang S, Friess H, Ceyhan GO, Demir IE. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2018 Feb 23;17 (1):66. DOI: 10.1186/s12943-018-0806-0.

75. Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freyding B, Yeo CJ, et al. Epidermal growth factor receptor and insulin like growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer.* 2012;118 (14):3484–93. DOI: 10.1002/cncr.26661

76. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:538019. DOI: 10.1155/2015/538019

77. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002;23 (6):824–54. DOI: 10.1210/er.2001-0033.

78. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014;14 (5):329–41. DOI: 10.1038/nrc3720.

79. Karna E, Surazynski A, Orlowski K, Laszkiewicz J, Puchalski Z, Nawrat P, et al. Serum and tissue level of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins as an index of pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Exp Pathol.* 2002;83 (5):239–45. DOI: 10.1046/j.1365-2613.2002.00237.x

80. Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, Tao Y, Soliman AS, Stolzenberg-Solomon RZ. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19 (9):2298–306. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0400

81. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, Rinaldi S, Tjonneland A, Roswall N, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer.* 2012;106 (5):1004–10. DOI: 10.1038/bjc.2012.19

82. Hirakawa T, Yashiro M, Murata A, Hirata K, Kimura K, Amano R, et al. IGF-1 receptor and IGF binding protein-3 might predict prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:392. DOI: 10.1186/1471-2407-13-392

83. Grimberg A, Liu B, Bannerman P, El-Deiry WS, Cohen P. IGFBP-3 mediates p53-induced apoptosis during serum starvation. *Int J Oncol.* 2002;21 (2):327–35.

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;103:356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
3. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow,

2018. Available at: <http://docplayer.ru/68451567-Zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2016-godu.html>. Accessed 09.04.2019 (In Russian).
4. Martinez-Users J, Li W, Cabeza-Morales M, Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *J Clin Med*. 2017 Mar 9;6 (3). pii: E29. DOI: 10.3390/jcm6030029
5. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362 (17):1605–17. DOI: 10.1056/NEJMra0901557
6. Alibegov RA, Narezkin DV, Sergeev OA, Prohorenko TI, Zhvitiashvili ID. Early postoperative complications of pancreatoduodenal resection. *Surgery. Eastern Europe*. 2012;3 (3):321–2. (In Russian).
7. Kochatkov AV, Kubyshev VA, Gurevich LE, Buriev IM, Balukova OV, Savelov NA, et al. Pancreatic Cancer Course Prognosis: Significance of Molecular-genetic Alterations in the Cancer Cells. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology)*. 2007;12 (1):68–75. (In Russian).
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379 (25):2395–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
9. Pokataev IA, Alieva SB, Gladkov OA, Zagajnov VE, Kudashkin NE, Patjutko Jul, et al. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Malignant tumours*. 2018;8 (3s2):401–13. (In Russian).
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134 (1):95–101. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.040
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44 (1):186–98. DOI: 10.1093/ije/dyu240
12. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2015 Feb;42 (1):8–18. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.002
13. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: Meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106 (3):603–7. DOI: 10.1038/bjc.2011.585
14. Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut*. 2012 Nov;61 (11):1583–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301086
15. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Feb;19 (2):182–6.
16. Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, Scelo G, Dennison JB, Patel N, et al. A plasma-derived protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Apr 1;111 (4):372–379. DOI: 10.1093/jnci/djy126
17. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, Kamlage B, Peter E, Schniewind B, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*. 2018 Jan;67 (1):128–137. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312432
18. Riva F, Dronov OI, Khomenko DI, Hugué F, Louvet C, Mariani P, et al. Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer. *Mol Oncol*. 2016 Mar;10 (3):481–93. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.01.006
19. Princivalle A, Monasta L, Butturini G, Bassi C, Perbellini L. Pancreatic ductal adenocarcinoma can be detected by analysis of volatile organic compounds (VOCs) in alveolar air. *BMC Cancer*. 2018 May 4;18 (1):529. DOI: 10.1186/s12885-018-4452-0
20. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, Topazian M, Farrell J, Syngal S, et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;11 (6):719–30.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.016
21. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Apr;27 (2):299–322. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.04.001
22. Zhou B, Xu JW, Cheng YG, Gao JY, Hu SY, Wang L, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer*. 2017 Jul 15;141 (2):231–241. DOI: 10.1002/ijc.30670
23. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Mezentssev SS, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya napravlenosti patologicheskogo processa pri rake golovki podzheludochnoj zhelezy [A method for predicting the orientation of the pathological process in cancer of the pancreatic head] Russian Federation patent RU 2612082. 2015 Nov 14. (In Russian).
24. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Kolesnikov EN, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya predraspolozhennosti k posleoperacionnomu krovotечeniju pri rake golovki podzheludochnoj zhelezy [A method for predicting susceptibility to postoperative bleeding in cancer of the pancreatic head] Russian Federation patent RU 2613308. 2015 Nov 23. (In Russian).
25. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Kolesnikov EN, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya razvitiya ostrogo posleoperacionnogo pankreatita kul'ti podzheludochnoj zhelezy posle pankreatoduodenal'noj rezekcii u onkologicheskikh bol'nyh [A method for predicting the development of acute postoperative pancreatitis stump of the pancreas after pancreatoduodenal resection in cancer patients] Russian Federation patent RU 2616183. 2015 Nov 16. (In Russian).
26. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Mezentssev SS, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya razvitiya ostrogo posleoperacionnogo pankreatita kul'ti podzheludochnoj zhelezy posle pankreatoduodenal'noj rezekcii u onkologicheskikh bol'nyh [A method for predicting the development of acute postoperative pancreatitis stump of the pancreas after pancreatoduodenal resection in cancer patients] Russian Federation patent RU 2618402. 2015 Nov 23. (In Russian).

27. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Apr;6 (4):273–86. DOI: 10.1038/nrd2115
28. Davis GE, Senger DR. Endothelial extracellular matrix biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res.* 2005 Nov 25;97 (11):1093–107. DOI: 10.1161/01.RES.0000191547.64391.e3
29. Yehya A, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid A, et al. Angiogenesis: managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis. *Medicina (Kaunas).* 2018 Mar 25;54 (1). pii: E8. DOI: 10.3390/medicina54010008.
30. Monahan-Earley R, Dvorak A, Aird W. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost.* 2013;11 (1):46–66. DOI: 10.1111/jth.12253
31. Williams PA. Manipulating endothelial progenitor cell homing with sphingosine-1-phosphate for therapeutic angiogenesis [dissertation]. Davis, CA, USA: University of California; 2016.
32. Oon CE, Bridges E, Sheldon H, Sainson RCA, Jubb A, Turley H, et al. Role of Delta-like 4 in Jagged1-induced tumour angiogenesis and tumour growth. *Oncotarget.* 2017;8 (25):40115–31. DOI: 10.18632/oncotarget.16969
33. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res.* 2015;116 (7):1231–44. DOI: 10.1161/circresaha.116.302855
34. Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol.* 2015;25 (4):198–213. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006
35. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin. Cancer Biol.* 2015;35 (Suppl): S224–S243. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
36. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8 (6):464–78. DOI: 10.1038/nrm2183
37. Gnudi L. Angiopietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2016;59:1616–20. DOI: 10.1007/s00125–016–3995–3
38. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011;3 (2):140–55.
39. Gallach S, Calabuig-Farinas S, Jantus-Lewintre E, Camps C. MicroRNAs: promising new antiangiogenic targets in cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:878450. DOI: 10.1155/2014/878450
40. Danza K, De Summa S, Pinto R, Pilato B, Palumbo O, Merla G, et al. MiR-578 and miR-573 as potential players in BRCA-related breast cancer angiogenesis. *Oncotarget.* 2015 Jan 1;6 (1):471–83. DOI: 10.18632/oncotarget.2509
41. Brunetti O, Russo A, Scarpa A, Santini D, Reni M, Bittoni A, et al. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget.* 2015 Sep 15;6 (27):23323–41. DOI: 10.18632/oncotarget.4492
42. Yoo SY, Kwon SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127170. DOI: 10.1155/2013/127170
43. Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, Yamamoto H, Hoffmann S, Drexler HC, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis. *Nat Cell Biol.* 2013;15:249–60. DOI: 10.1038/ncb2679
44. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23 (5):1011–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081
45. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, Sandoval F, Benhamouda N, Colussi O, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2013 Jan 15;73 (2):539–49. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-12–2325
46. Kubatka P, Kapinová A, Kello M, Kruzliak P, Kajo K, Výbohová D, et al. Fruit peel polyphenols demonstrate substantial anti-tumour effects in the model of breast cancer. *Eur J Nutr.* 2016 Apr;55 (3):955–65. DOI: 10.1007/s00394–015–0910–5
47. Martins SF, Garcia EA, Luz MA, Pardal F, Rodrigues M, Longatto Filho A. Clinicopathological correlation and prognostic significance of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 and VEGFR-3 expression in colorectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2013 Mar-Apr;10 (2):55–67
48. Matsumoto M, Roufail S, Inder R, Caesar C, Karnezis T, Shayan R, et al. Signaling for lymphangiogenesis via VEGFR-3 is required for the early events of metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2013 Aug;30 (6):819–32. DOI: 10.1007/s10585–013–9581-x
49. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34 (13):1448–54. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995
50. Siemann D, Chaplin D, Horsman M. Realizing the potential of vascular targeted therapy: The rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer. *Cancer Invest.* 2017 Sep 14;35 (8):519–534. DOI: 10.1080/07357907.2017.1364745
51. David CJ, Massague J. Contextual determinants of TGFbeta action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Jul;19 (7):419–435. DOI: 10.1038/s41580–018–0007–0
52. Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF-beta signaling in cancer. *Trends Cancer.* 2017;3 (1):56–71. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.
53. Javle M, Li Y, Tan D, Dong X, Chang P, Kar S, et al. Biomarkers of TGF-beta signaling pathway and prognosis of pancreatic cancer. *PLoS One.* 2014 Jan 20;9 (1): e85942. DOI: 10.1371/journal.pone.0085942
54. Zhao J, Liang Y, Yin Q, Liu S, Wang Q, Tang Y, et al. Clinical and prognostic significance of serum transforming growth factor-beta1 levels in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49 (8): e5485. DOI: 10.1590/1414–431X20165485
55. Zhang H, Liu C, Kong Y, Huang H, Wang C, Zhang H. TGFbeta signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol.* 2015 Mar;36 (3):1613–8. DOI: 10.1007/s13277–014–2757–4
56. Shen W, Tao GQ, Zhang Y, Cai B, Sun J, Tian ZQ. TGF-beta in pancreatic cancer initiation and progression: two sides of the

- same coin. *Cell Biosci.* 2017 Aug 7;7:39. DOI: 10.1186/s13578-017-0168-0
57. Glazer ES, Welsh E, Pimiento JM, Teer JK, Malafa MP. TGF- β 1 overexpression is associated with improved survival and low tumor cell proliferation in patients with early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017 Jan 3;8 (1):999–1006. DOI: 10.18632/oncotarget.13533
58. Lin X, Feng XH. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling in pancreatic cancer. *World J Surg.* 2005;29 (3):312–6. DOI: 10.1007/s00268-004-7824-3.
59. Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2010 Jan 1;6 (1):1–8. DOI: 10.7150/ijbs.6.1
60. Zeitouni D, Pylyayeva-Gupta Y, Der CJ, Bryant KL. KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers (Basel).* 2016;8 (4):45. DOI: 10.3390/cancers8040045
61. Leung L, Radulovich N, Zhu CQ, Wang D, To C, Ibrahimov E, et al. Loss of canonical Smad4 signaling promotes KRAS driven malignant transformation of human pancreatic duct epithelial cells and metastasis. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8 (12): e84366. DOI: 10.1371/journal.pone.0084366
62. Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;111 (5):817–22. DOI: 10.1038/bjc.2014.215
63. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, Zukowska M, Lange S, Kaltenbacher T, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature.* 2018;554 (7690):62–8. DOI: 10.1038/nature25459
64. Gore AJ, Deitz SL, Palam LR, Craven KE, Korc M. Pancreatic cancer-associated retinoblastoma 1 dysfunction enables TGF-beta to promote proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124 (1):338–52. DOI: 10.1172/JCI71526
65. Ungefroren H, Groth S, Sebels S, Lehnert H, Gieseler F, Fandrich F. Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF-beta1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: control by Rac1. *Mol Cancer.* 2011;10:67. DOI: 10.1186/1476-4598-10-67
66. Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGFbeta in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2013;13 (11):788–99. DOI: 10.1038/nrc3603
67. Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF-beta Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett.* 2013;341 (1):30–40. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048
68. Zarzynska JM. Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:141747. DOI: 10.1155/2014/141747
69. Melzer C, Hass R, von der Ohe J, Lehnert H, Ungefroren H. The role of TGF- β and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell communication and signaling. Cell Communication and Signaling.* 2017;15 (1):19. DOI: 10.1186/s12964-017-0175-0
70. Luo J, Chen XQ, Li P. The Role of TGF- β and Its Receptors in Gastrointestinal Cancers. *Transl Oncol.* 2019 Mar;12 (3):475–484. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.11.010
71. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008;8 (12):915–28. DOI: 10.1038/nrc2536
72. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6 (1). pii: a009191. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191
73. Rajapaksha H, Forbes BE. Ligand-binding affinity at the insulin receptor Isoform-a and subsequent IR-A tyrosine Phosphorylation kinetics are important determinants of Mitogenic biological outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:107. DOI: 10.3389/fendo.2015.00107
74. Mutgan AC, Besikcioglu HE, Wang S, Friess H, Ceyhan GO, Demir IE. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2018 Feb 23;17 (1):66. DOI: 10.1186/s12943-018-0806-0.
75. Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freydis B, Yeo CJ, et al. Epidermal growth factor receptor and insulin like growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer.* 2012;118 (14):3484–93. DOI: 10.1002/cncr.26661
76. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:538019. DOI: 10.1155/2015/538019
77. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002;23 (6):824–54. DOI: 10.1210/er.2001-0033.
78. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014;14 (5):329–41. DOI: 10.1038/nrc3720.
79. Karna E, Surazynski A, Orlowski K, Laszkiewicz J, Puchalski Z, Nawrat P, et al. Serum and tissue level of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins as an index of pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Exp Pathol.* 2002;83 (5):239–45. DOI: 10.1046/j.1365-2613.2002.00237.x
80. Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, Tao Y, Soliman AS, Stolzenberg-Solomon RZ. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19 (9):2298–306. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0400
81. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, Rinaldi S, Tjonneland A, Roswall N, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer.* 2012;106 (5):1004–10. DOI: 10.1038/bjc.2012.19
82. Hirakawa T, Yashiro M, Murata A, Hirata K, Kimura K, Amano R, et al. IGF-1 receptor and IGF binding protein-3 might predict prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:392. DOI: 10.1186/1471-2407-13-392
83. Grimberg A, Liu B, Bannerman P, El-Deiry WS, Cohen P. IGFBP-3 mediates p53-induced apoptosis during serum starvation. *Int J Oncol.* 2002;21 (2):327–35.

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д. б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Кит Олег Иванович, д. м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Алейнов Вячеслав Игоревич, аспирант ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Горошинская Ирина Александровна, д. б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science, head of laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Oleg I. Kit, MD, PhD, DSc, professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, General Director, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Vyacheslav I Aleynov, postgraduate, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO).

Irina A. Goroshinskaya, PhD, DSc (Biology), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Malignant Tumors Pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>