

# Хронический панкреатит: факторы риска рака поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, А. В. Цыс<sup>2</sup>, Т. Л. Можина<sup>3</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>4</sup>, П. Г. Фоменко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

<sup>3</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

<sup>4</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, риск, исследования, факторы образа жизни

В конце XIX века немецкий патолог Rudolph Virchow высказал предположение о существовании тесной связи между хроническим воспалением и раком. Эта гипотеза основывалась на результатах микроскопических клеточных исследований. С тех пор замечено, что воспалительные заболевания, такие как эзофагит, гастрит и колит, иногда предшествуют развитию рака соответствующих органов. В течение всего XX века периодически появлялись сообщения о панкреатите, предшествующем раку поджелудочной железы (ПЖ). Эти сообщения послужили основой для проведения большого ретроспективного когортного анализа, выполненного в конце XX века. В этой статье мы рассмотрим и суммируем доказательства, связывающие хронический панкреатит (ХП) и рак ПЖ.

## Факторы риска рака ПЖ

Рак ПЖ представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание, быстро приводящее к смерти или развитию тяжелого состояния пациента. Диагностика этого заболевания, особенно ранняя, является достаточно непростой задачей, поэтому рак ПЖ диагностируют в большинстве случаев поздно: у 85–90% больных на момент подтверждения неопластического поражения ПЖ обнаруживают метастазы, и только у 7% пациентов возможно проведение оперативного лечения. Средняя продолжительность жизни больных после появления первых симптомов составляет 6 месяцев. Во многих развитых странах частота этого заболевания примерно такая же, как и ХП — 5–10 случаев на 100 тысяч населения. В Украине заболеваемость раком ПЖ составляет 8,2 на 100 тысяч населения. Частота заболевания неуклонно растет: на протяжении последних 30 лет этот показатель в разных странах мира увеличился в 2–4 раза [26, 35].

К факторам риска развития рака ПЖ, роль которых считается доказанной, относятся:

- курение (вероятность неопластической трансформации возрастает в 2,5 раза);
- употребление в пищу некоторых продуктов питания (крепкого кофе, жирной, жареной пищи, большого количества мясных

продуктов, продуктов соевого происхождения, некоторых фруктов и т. д.);

- действие некоторых химических соединений, используемых в промышленности и в сельском хозяйстве;
- длительно протекающий сахарный диабет (риск увеличивается на 50–100%);
- генетические заболевания ПЖ.

Последний фактор имеет место приблизительно у 5–10% пациентов с раком ПЖ, но все вышеперечисленные факторы могут объяснить не более чем 1/3 случаев развития рака ПЖ [26].

## Рак ПЖ — закономерный исход острого и хронического панкреатита?

Острый панкреатит, ХП и рак ПЖ являются тремя наиболее распространенными заболеваниями ПЖ. Как соотносится заболеваемость этими патологиями? Принимая во внимание возможную связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные вышеуказанных нозологических форм (табл. 1). Для неопластической трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, уже находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, нужен определенный «инкубационный» период. В среднем срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет [25].

На рис. 1 продемонстрирована взаимосвязь между этими тремя заболеваниями и потенциальными путями развития от острого панкреатита к ХП и, в ряде случаев, раку ПЖ. У пациентов с билиарным панкреатитом своевременная холецистэктомия исключает вероятность развития дополнительных панкреатических атак. Но острый панкреатит также развивается по многим другим причинам, и если причиной является злоупотребление алкоголем, курение или генетическое заболевание, могут возникать повторные приступы острого панкреатита (рецидивирующий панкреатит), а прогрессирование заболевания впоследствии способно привести к формированию ХП. Из общего числа пациентов, у которых развивается ХП, лишь у небольшой части формируется рак ПЖ. Средний возраст установления диагноза

Таблица 1

Сравнение ХП и рака ПЖ: эпидемиологические особенности (по J. M. Lohr et al., 2005 [23])

Показатель	Панкреатит	Рак ПЖ
Встречаемость в развитых странах	5–10 до 68 на 100 000	Мужчины: 5–10 случаев, женщины: 3–7 случаев на 100 000
Этиологический вариант	Алкогольный: чаще у мужчин. Идиопатический: чаще у женщин	Частота у мужчин на 30–40% выше, чем у женщин
Раса	Темнокожим свойственен более высокий риск	У темнокожих риск выше на 40–50%
Начало болезни (возраст)	40–49 лет	60 и более лет
Доля пациентов до 50 лет	80–90%	5–10%
Курение	Кофактор	Риск повышен в 2 раза по сравнению с некурящими
Алкоголь	Сильный фактор риска	Данные отсутствуют
Сахарный диабет	У 50% пациентов	У 10–15% пациентов
Генетические факторы	Наследственный панкреатит ассоциируется с мутациями <i>7q35</i> ; идиопатический панкреатит — с мутациями <i>SPINK1</i> и <i>CFTR</i> ; 20–55% пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию <i>SPINK1</i>	<i>BRCA2</i> является частым генетическим дефектом
Частота мутаций <i>K-ras</i> гена	Около 5–10%	Около 80%

алкогольного ХП составляет около 45–49 лет, примерно на десятилетие раньше, чем средний возраст больных раком ПЖ. Эта временная последовательность подчеркивает, что направление причинности совместимо с прогрессированием доброкачественного процесса в неопластическое заболевание (табл. 1) [25].

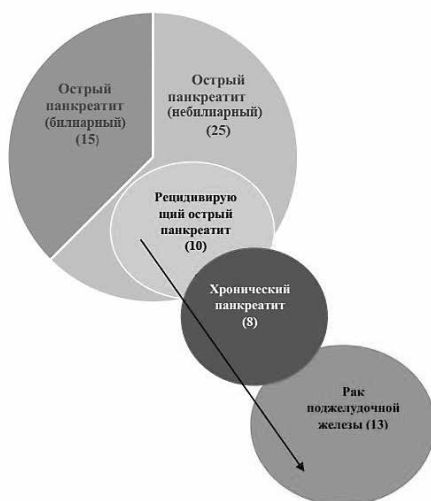
Помимо возраста, каковы другие факторы сходства и различия между ХП и раком ПЖ? Примечательно, что оба эти заболевания имеют одинаковые факторы риска: курение и ожирение [23], в то же

время взаимосвязь между злоупотреблением алкоголя и развитием ХП более сильная, чем между избыточным потреблением спиртных напитков и формированием рака ПЖ [1]. Оба заболевания чаще встречаются у представителей негроидной расы, чем у европеоидов, а сахарный диабет часто сопровождает оба этих заболевания (табл. 1) [25].

#### Данные доказательной медицины

Результаты различных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов подтверждают наличие взаимосвязи между ХП и раком ПЖ. Так, в одном многоцентровом когортном исследовании, в котором приняли участие больные с подтвержденным ХП (n=2015), риск развития рака ПЖ в течение 5 лет после установления диагноза ХП в 14,4 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 8,5–22,8) превышал таковой в общей популяции. Вероятность появления опухоли у пациентов с алкогольным панкреатитом оказалась сопоставимой с аналогичным показателем у больных неалкогольным панкреатитом [27]. В течение всего периода наблюдения (около 20 лет), общая заболеваемость раком ПЖ составила 4%. Это означает, что ХП хотя и является сильным фактором риска опухолевой трансформации, объясняет лишь небольшую долю случаев рака ПЖ. Кроме того, в отличие от 29 пациентов, которые умерли от рака ПЖ, 137 пациентов умерли от рака другой локализации, что связывают с курением и злоупотреблением алкоголем.

Ещё в нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между ХП и раком ПЖ [11, 37, 40]. S. Raimondi et al. в 2010 году опубликовали результаты метаанализа, основанные на данных 18 исследований [37], из которых в 11 трайлах анализировались особенности течения панкреатита неуточненного генеза, в 4 работах — ХП,



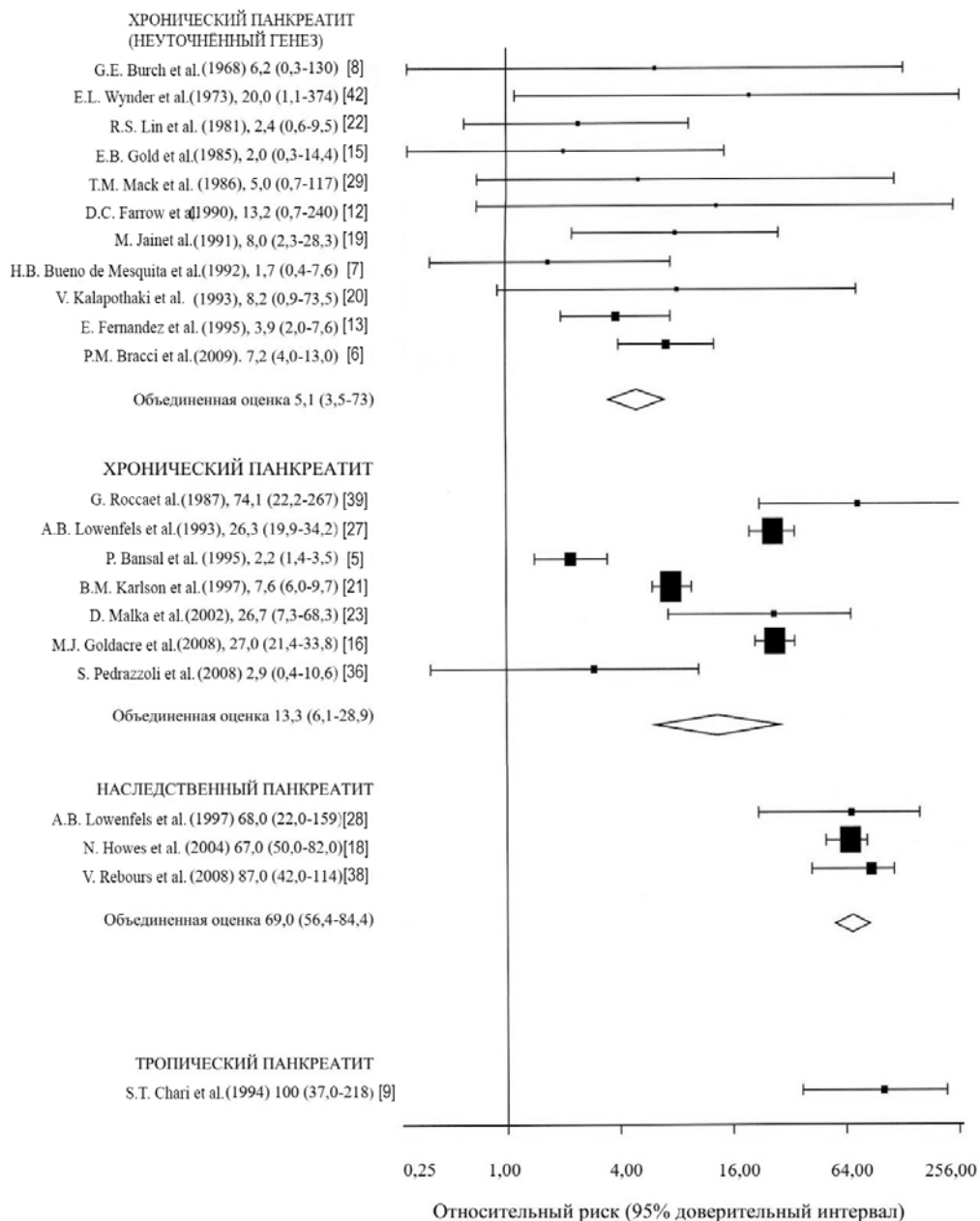
**Рис. 1.** Показатели заболеваемости разнообразной патологией ПЖ в США. Цифры внутри кружков отражают показатели заболеваемости на 100 000 населения. Стрелка указывает на прогрессирование патологии от доброкачественного процесса до злокачественного заболевания. Обращает на себя внимание небольшое наложение кругов, представляющих ХП и рак ПЖ (по D. Yadav et al., 2013 [43]).

в 3 публикациях — наследственного панкреатита. Получены следующие обобщенные оценки риска рака ПЖ: при панкреатите неуточненного генеза относительный риск (ОР) составил 5,1 (95% ДИ 3,5–7,3), при ХП — 13,3 (95% ДИ 6,1–29), наследственном панкреатите — 69 (95% ДИ 56–84). Этот метаанализ также включал одно сообщение о риске ПЖ при тропическом панкреатите, где ОР составил 100 (95% ДИ 37–218) (рис. 2).

В 2014 году G. X. Tong et al. опубликовали систематический обзор эпидемиологических исследований, связывающих панкреатит и рак ПЖ [40]. В этом обзоре проанализированы результаты 14 исследований «случай — контроль» и 3 когортных исследований, в которых ОР составил 7,1 (95% ДИ 6,4–7,8). Как и в предыдущем метаанализе, вероятность развития рака ПЖ оказалась выше в когортных исследованиях, чем в исследованиях «случай — контроль». E. J. Duell et al. — авторы другого метаанализа, основанного на анализе результатов 10 исследований типа «случай — контроль», сообщили о почти трехкратном увеличении риска рака ПЖ у пациентов, у которых было как минимум 2 года, чтобы дифференцировать диагноз панкреатита от рака ПЖ [11].

Общенациональный отчет из Дании представил дополнительные доказательства тесной взаимосвязи между панкреатитом и раком ПЖ [4]. В этом исследовании наблюдали за состоянием почти 12 000 больных ХП и таким же количеством представителей контрольной группы; авторы зафиксировали 6,9-кратное повышение риска смерти от рака ПЖ у лиц, страдающих панкреатитом, по сравнению с контролем. Риск рака ПЖ оказался сопоставим у пациентов с алкогольным или неалкогольным панкреатитом.

Анализ данных, накопленных за несколько десятилетий, показывает наличие тесной связи между ХП и раком ПЖ. Клиницистам по-прежнему следует помнить о возможности обратной связи, поскольку одним из проявлений рака ПЖ может



**Рис. 2.** Результаты метаанализа, демонстрирующие оценку риска в каждом конкретном исследовании и суммарную оценку риска развития рака ПЖ при различных видах панкреатита (по S. Raimondi et al., 2010 [37]).

быть панкреатит при отсутствии отчётливой причины (алкоголь, желчнокаменная болезнь). Тем не менее данные нескольких исследований, за исключением случаев рака ПЖ с ранним началом, подтверждают связь между панкреатитом и раком ПЖ. Эта связь соответствует гипотезе Rudolph Virchow. Пока у нас нет полного понимания механизмов, лежащих в основе перехода от доброкачественного заболевания к раку [25].

Все сообщения указывают на то, что совокупный риск рака ПЖ у пациентов с подтвержденным ХП низок — вероятно, менее 5%. Это означает, что до тех пор, пока мы не разработаем неинвазивные процедуры скрининга с большей чувствительностью и специфичностью, чем у доступных в настоящее время, скрининг пациентов с ХП вряд ли будет полезным.

Исключение составляет наследственный панкреатит — редкое наследственное аутосомно-доминантное генетическое заболевание, которое вызывает ранний панкреатит, характеризующийся рецидивирующими приступами, в итоге приводящими к ХП. В совокупности с другими факторами риска, такими как курение, длительный воспалительный процесс в ПЖ, наследственный панкреатит увеличивает риск рака ПЖ. Поскольку у пациентов с этим типом панкреатита риск развития рака ПЖ составляет около 70%, минимально инвазивный скрининг с помощью эндоскопического ультразвука, многофазной спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии/магнитно-резонансной холангиопанкреатографии считают целесообразным, начиная с 40-летнего возраста [41].

### **Рак ПЖ: генетическая предрасположенность больных ХП**

Может ли у больных ХП фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация *K-ras* гена? По данным литературы общая частота этой мутации у пациентов с ХП составляет приблизительно 13%, а у больных раком ПЖ — 80–90% (значительно чаще, чем при каких-либо других формах рака) [24].

Мутации *K-ras* гена изучались во многих исследованиях, однако получены противоречивые результаты. По данным одной, более ранней работы, сообщается об отсутствии рака ПЖ у 20 пациентов с мутацией *K-ras* гена после наблюдения за ними в течение 78 месяцев [14]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП на протяжении 3,5 лет. Рак ПЖ развился у 4 из 44 больных, имеющих мутацию *K-ras* гена, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [2]. Сочетание мутации *K-ras* гена и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ при ХП [10]. Следовательно, целесообразно считать пациентов с ХП и мутацией *K-ras* гена подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

### **Рак ПЖ и муковисцидоз**

Какие сферы для дополнительных исследований могут принести пользу для ранней диагностики рака ПЖ? Повышенный риск рака имеет место при некоторых кистозных образованиях ПЖ. Кистозный фиброз — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, которое чаще развивается у представителей европеоидной расы и очень редко у азиатов и темнокожих людей. Ежегодно регистрируется около 25 тысяч случаев заболевания у детей в США и примерно столько же в Европе. При этом заболевании поражаются многие органы: бронхи, легкие, придаточные пазухи носа, слезные и слюнные железы, органы пищеварения. У 75–80% больных в патологический процесс вовлекается ПЖ. В результате различных мутаций гена *CFTR* (трансмембранного регулятора кистозного фиброза) нарушается транспорт электролитов, происходит недостаточная гидратация секрета экзокринных желез, он становится вязким и густым, что затрудняет его

продвижение по протокам, способствует образованию пробок и закупорке протоков. В последующем над этими пробками происходит расширение протоков, образуются кисты. Патологический процесс начинается во внутриутробном периоде и тогда же или вскоре после рождения у 90% пациентов развивается функциональная недостаточность ПЖ вследствие дегенеративно-атрофических изменений ткани органа, требующая заместительной терапии ферментными препаратами (Креоном), либо происходит аутоактивация заблокированных в протоках ферментов с аутолизом ПЖ (т. е. развивается панкреатит).

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в т. ч. ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск возрастает в 5–10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеется почти у всех больных кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании, составляет 37 лет, что почти на 30 лет раньше появления рака у лиц, не имеющих признаков кистозного фиброза. Большинство пациентов с данной патологией не доживает до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта стремительно увеличивается [30, 34].

В исследовании N. Malats et al., 2001 [31] изучалась одна из разновидностей мутации гена *CFTR* F508. При этой мутации у пациентов развивается легкий вариант кистозного фиброза, проявляющийся периодическими атаками ХП. В ходе исследования обнаружено, что частота мутации F508 у больных раком ПЖ составила 2,4%, что сходно с частотой в общей популяции [31]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена *CFTR* выявлена у 14 (8,4%) из 166 пациентов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1%) из 5349 больных раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [33].

### **Выводы**

Рак ПЖ может быть ошибочно диагностирован при аутоиммунном панкреатите, что приводит у некоторых пациентов к ненужной операции [3, 17]. Нам необходимо разработать биологические тесты и/или биомаркеры, с помощью которых можно четко дифференцировать ХП и рак ПЖ. Наконец, сбор и хранение биологических образцов пациентов с хорошо задокументированным ХП поможет лучше понять постепенный переход панкреатита к раку ПЖ.

Необратимые патологические изменения, характерные для ХП, затрудняют лечение этого заболевания, а прогрессирующие деструкция и атрофия клеток желез и протоков в итоге приводят у некоторых пациентов к раку ПЖ. Усилия, направленные на снижение роли таких факторов образа жизни, как курение и употребление алкоголя, у пациентов с рецидивирующими приступами острого панкреатита дают возможность уменьшить риск и предотвратить возникновение рака ПЖ [1, 43].

## Литература:

1. Alsamarrai A., Das S. L., Windsor J. A., Petrov M. S. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 10. P. 1635–1644.
2. Arvanitakis M., Van Laethem J. L., Parma J., et al. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation. *Endoscopy.* 2004. Vol. 36. P. 535–542.
3. Asbun H. J., Conlon K., Fernandez-Cruz L., et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2014. Vol. 155, No 5. P. 887–892.
4. Bang U. C., Benfield T., Hyldstrup L., Bendtsen F., et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146, No 4. P. 989–994.
5. Bansal P., Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109, No 1. P. 247–251.
6. Bracci P. M., Wang F., Hassan M. M., Gupta S., Li D., Holly E. A. Cancer Causes Control. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. 2009. Vol. 20, No 9. P. 1723–1731.
7. Bueno de Mesquita H. B., Maisonneuve P., Moerman C. J., Walker A. M. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int. J. Cancer.* 1992. Vol. 52, No 1. P. 17–23.
8. Burch G. E., Ansari A. Chronic alcoholism and carcinoma of the pancreas. A correlative hypothesis. *Arch. Intern Med.* 1968. Vol. 122, No 3. P. 273–275.
9. Chari S. T., Mohan V., Pitchumoni C. S., Viswanathan M., Madanagopalan N., Lowenfels A. B. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. *Pancreas.* 1994. Vol. 9, No 1. P. 62–66.
10. Crnogorac-Jurcevic T., Gangeswaran R., Bhakta V., et al. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. P. 1454–1463.
11. Duell E. J., Lucenteforte E., Olson S. H., et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, No 11. P. 2964–2970.
12. Farrow D. C., Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int. J. Cancer.* 1990. Vol. 45, No 5. P. 816–820.
13. Fernandez E., La Vecchia C., Porta M., Negri E., d'Avanzo B., Boyle P. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas.* 1995. Vol. 11, No 2. P. 185–189.
14. Furuya N., Kawa S., Akamatsu T., Furihata K. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gen mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 593–598.
15. Gold E. B., Gordis L., Diener M. D., Seltser R., Boitnott J. K., Bynum T. E., Hutcheon D. F. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer.* 1985. Vol. 55, No 2. P. 460–467.
16. Goldacre M. J., Wotton C. J., Yeates D., Seagroatt V., Collier J. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2008. Vol. 20, No 5. P. 384–392.
17. Hart P. A., Zen Y., Chari S. T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, No 1. P. 39–51.
18. Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W., Stocken D. D., Ellis I., et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2, No 3. P. 252–261.
19. Jain M., Howe G. R., St Louis P., Miller A. B. Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. *Int. J. Cancer.* 1991. Vol. 47, No 3. P. 384–389.
20. Kalapothaki V., Tzonou A., Hsieh C. C., Karakatsani A., et al. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control.* 1993. Vol. 4, No 4. P. 383–389.
21. Karlson B. M., Ekblom A., Josefsson S., McLaughlin J. K., et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113, No 2. P. 587–592.
22. Lin R. S., Kessler I. I. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. Epidemiologic evidence. *JAMA.* 1981. Vol. 245, No 2. P. 147–152.
23. Lohr J. M., Heinemann V., Friess H. M. Pancreatic Cancer. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2005. 160 p.
24. Lohr M., Kloppel G., Maisonneuve P., et al. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia.* 2005. Vol. 7. P. 17–23.
25. Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Chronic pancreatitis: risk factors in cancer. In: *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford: Willey Blackwell. 2018. P. 417–420.
26. Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J. Cell. Biochem.* 2005. Vol. 95. P. 649–656.
27. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328, No 20. P. 1433–1437.
28. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMaggio E. P., Elitsur Y., et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89, No 6. P. 442–446.
29. Mack T. M., Yu M. C., Hanisch R., Henderson B. E. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986. Vol. 76, No 1. P. 49–60.
30. Maisonneuve P., FitzSimmons S. C., Neglia J. P., et al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 381–387.

31. Malats N., Casals T., Porta M., et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 70–74.
32. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002. Vol. 51, No 6. P. 849–852.
33. McWilliams R., Highsmith W. E., Rabe K. G., et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma. *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 1661–1662.
34. Neglia J. P., FitzSimmons S. C., Maisonneuve P., et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. P. 494–499.
35. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 38. P. 315–326.
36. Pedrazzoli S., Pasquali C., Guzzinati S., Berselli M., Sperti C. Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2008. Vol. 12, No 11. P. 1930–1937.
37. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24, No 3. P. 349–358.
38. Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Schnee M., Férec C., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103, No 1. P. 111–119.
39. Rocca G., Gaia E., Iuliano R., Caselle M. T., Rocca N., et al. Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 1987. Vol. 9, No 2. P. 175–179.
40. Tong G. X., Geng Q. Q., Chai J., et al. Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15, No 12. P. 5029–5034.
41. Ulrich C. D. Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatology.* 2001. Vol. 1, No 5. P. 416–422.
42. Wynder E. L., Mabuchi K., Maruchi N., Fortner J. G. A case control study of cancer of the pancreas. *Cancer.* 1973. Vol. 1, No 3. P. 641–648.
43. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144, No 6. P. 1252–1261.

УДК 616.37-002.2-039.38:616.37-006.6

doi: 10.33149/vkr.2020.03.01

## RU Хронический панкреатит: факторы риска рака поджелудочной железы

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, А. В. Цыс<sup>2</sup>,  
Т. Л. Можина<sup>3</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>4</sup>, П. Г. Фоменко<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

<sup>3</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

<sup>4</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, риск, исследования, факторы образа жизни

В статье рассматриваются известные факторы риска рака поджелудочной железы (ПЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП), начиная с гипотезы, высказанной немецким патологом Rudolph Virchow в конце XIX века, до современных мировоззрений. Отмечены сложности своевременной диагностики рака ПЖ и малая продолжительность жизни пациентов с ХП, у которых развился рак ПЖ. Согласно современным представлениям, трансформации воспалительного процесса в ткани ПЖ в неопластическое образование способствуют не

только особенности привычного пищевого рациона и известные вредные привычки, но и воздействие ряда химических соединений, наличие сопутствующей патологии и генетическая предрасположенность. В статье указан средний период времени, необходимый для неопластической трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, пребывающих в состоянии хронического воспаления. Представлены результаты клинических исследований и метаанализов, демонстрирующих наличие взаимосвязи между различными типами ХП и развитием рака ПЖ. Подчеркнуто, что совокупный риск рака ПЖ у пациентов с подтвержденным ХП составляет менее 5%, что косвенно свидетельствует о недостаточной чувствительности и специфичности неинвазивных процедур в скрининге неопластического поражения ПЖ. Рассмотрена вероятность развития рака ПЖ у больных наследственным панкреатитом, носителей мутантного гена *K-ras*, а также у пациентов, страдающих муковисцидозом. Сделан акцент на необходимости дальнейших разработок биологических тестов и биомаркеров, с помощью которых можно дифференцировать ХП и рак ПЖ. Исключение известных факторов риска у пациентов с рецидивирующими приступами острого панкреатита, ХП позволит уменьшить риск и предотвратить возникновение рака ПЖ.

## UA Хронічний панкреатит: фактори ризику раку підшлункової залози

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, О. В. Цис<sup>2</sup>,  
Т. Л. Можина<sup>3</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>4</sup>, П. Г. Фоменко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

<sup>3</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

<sup>4</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, ризик, дослідження, фактори способу життя

У статті розглядаються відомі фактори ризику раку підшлункової залози (ПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП), починаючи з гіпотези, висловленої німецьким патологом Rudolph Virchow наприкінці XIX століття, до сучасних поглядів. Зазначено складності своєчасної діагностики раку ПЗ і малу тривалість життя пацієнтів із ХП, у яких розвився рак ПЖ. Відповідно до сучасних уявлень, перетворенню запального процесу у тканині ПЗ на неопластичне утворення сприяють не тільки особливості звичайного харчового раціону та відомі шкідливі звички, а також вплив деяких хімічних сполук, наявність супутньої патології та генетична схильність. У статті вказаний середній період часу, необхідний для неопластичної трансформації ацинарних або протокових епітеліальних клітин, які перебувають у стані хронічного запалення. Представлені результати клінічних досліджень і метааналізів, що демонструють наявність взаємозв'язку між різними типами ХП і розвитком раку ПЗ. Підкреслено, що сукупний ризик раку ПЗ у пацієнтів із підтвердженим ХП становить менше 5%, що свідчить про недостатню чутливість і специфічність неінвазивних процедур скринінгу неопластичного ураження ПЗ. Розглянуто ймовірність розвитку раку ПЗ у хворих на спадковий панкреатит, носіїв мутантного гена *K-ras*, а також у пацієнтів, які страждають на муковісцидоз. Зроблено акцент на необхідності подальших розробок біологічних тестів і біомаркерів, за допомогою яких можна диференціювати ХП і рак ПЖ. Вилучення відомих факторів ризику у пацієнтів із рецидивуючими нападами гострого панкреатиту, ХП дозволить зменшити ризик і запобігти виникненню раку ПЗ.

## EN Chronic pancreatitis: pancreatic cancer risk factors

N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, A. V. Tsys<sup>2</sup>,  
T. L. Mozhyzna<sup>3</sup>, G. M. Lukashevich<sup>4</sup>, P. G. Fomenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

<sup>3</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, pancreatic cancer, risk, research, lifestyle factors

The article discusses the known risk factors for pancreatic cancer (PC) in patients with chronic pancreatitis (CP), starting with the hypothesis expressed by the German pathologist Rudolph Virchow at the end of the 19th century, to modern worldviews. The difficulties of timely PC diagnosis and the short life expectancy of patients with CP who have PC are noted. According to modern concepts, the transformation of the inflammatory process in the pancreatic tissue into a neoplastic formation is caused not only by the features of the ordinary diet and well-known bad habits, but also by the effects of a number of chemical compounds, the presence of a concomitant pathology and genetic predisposition. The article shows the average period of time required for the neoplastic transformation of acinar or ductal epithelial cells in a state of chronic inflammation. The results of clinical studies and meta-analysis showing the correlation between different types of CP and the development of PC are presented. It is emphasized that the total risk of PC in patients with confirmed CP is less than 5%, which indirectly indicates a lack of sensitivity and specificity of non-invasive procedures in screening for neoplastic pancreatic lesions. The probability of developing PC in patients with hereditary pancreatitis, carriers of the mutant *K-ras* gene, as well as in patients suffering from cystic fibrosis is considered. Emphasis is placed on the need for further development of biological tests and biomarkers, which make it possible to differentiate CP and PC. The exclusion of known risk factors in patients with recurrent attacks of acute pancreatitis, CP will reduce the risk and prevent the occurrence of PC.