



Н.Б. Губергриц, О.А. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Является ли хронический панкреатит предраковым заболеванием?

Ключевые слова

Хронический панкреатит, наследственный панкреатит, тропический панкреатит, кистозный фиброз, рак поджелудочной железы.

Большая часть неэндокринной патологии поджелудочной железы (ПЖ) представлена тремя заболеваниями: острый панкреатит, хронический панкреатит (ХП) и рак ПЖ. Острый панкреатит чаще, чем хронический, встречается у пациентов с билиарной патологией (желчнокаменной болезнью, калькулезным холециститом, микрохоледохолитиазом, острым и хроническим холециститом, дискинезией желчевыводящих путей и т. д.). В части случаев такие пациенты подлежат оперативному лечению. Эта форма панкреатита редко переходит в хроническую, и, как правило, заканчивается выздоровлением. ХП относится к числу наиболее сложных для диагностики и лечения заболеваний пищеварительной системы, что объясняется полиморфностью клинической картины, поздней стадией патологического процесса при постановке диагноза, разнообразной этиологией заболевания, особенностями патогенеза, распространенностью поражения, объективными трудностями диагностики, недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Распространенность ХП точно установить сложно, так как в части случаев он характеризуется малосимптомным течением, особенно в начальных стадиях болезни, а иногда и маскируется симптомами других заболеваний пищеварительной системы. По данным литературы, распространенность ХП среди населения разных стран варьирует от 5–10 до 68 случаев на 100 тыс. населения. Указывают даже на двукратный рост количества больных ХП за последние 30 лет [23, 25].

Рак ПЖ — неуклонно прогрессирующее заболевание, быстро приводящее к смерти или раз-

витию тяжелого состояния пациента. Диагностика, особенно на ранних стадиях, составляет значительные трудности, поэтому рак ПЖ выявляют в большинстве случаев поздно, когда 85–90 % пациентов имеют метастазы и только у 7 % больных возможно оперативное лечение. Средняя продолжительность жизни больных после появления первых симптомов составляет 6 мес. Во многих развитых странах частота этого заболевания примерно такая же, как и ХП, — 5–10 случаев на 100 тыс. населения. В Украине заболеваемость раком ПЖ составляет 8,2 случая на 100 тыс. населения. Частота заболевания неуклонно растет. Так, за последние 30 лет частота рака ПЖ увеличилась в разных странах в 2–4 раза [23, 25].

К факторам риска развития рака ПЖ, роль которых является доказанной, относятся курение (риск увеличивается 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 эти известные факторы могут объяснить не более чем 1/3 случаев развития рака ПЖ [23].

В этой статье мы рассмотрим связь ХП с развитием рака ПЖ и опухолей другой локализации. Понимание путей, которые приводят от неонко-

логического («неопасного») до злокачественного заболевания ПЖ, может помочь в предупреждении и лечении рака ПЖ.

«Неопасное» заболевание, хроническое воспаление и рак

В 1801 году в Лондоне был создан Институт изучения природы рака [44]. Исследователей интересовало несколько вопросов:

- Каковы диагностические критерии рака?
- Предшествуют ли доброкачественные изменения в органе развитию рака?
- Могут ли другие заболевания при длительном их течении заканчиваться развитием рака?
- Является ли рак наследственным заболеванием?
- Оказывают ли климатические факторы или факторы окружающей среды влияние на риск развития рака?

Позднее, в XIX веке, Rudolph Virchow, немецкий патолог, высказал предположение, что длительно протекающие «неопасные» заболевания ПЖ могут при определенных обстоятельствах подвергаться злокачественной трансформации. В XX веке его наблюдения были подтверждены во многих эпидемиологических исследованиях. Было обнаружено и описано много примеров развития рака ПЖ после нескольких лет течения «неопасного» заболевания органа.

Сегодня мы по-прежнему пытаемся разгадать загадку рака ПЖ и ищем ответы на сходные вопросы.

В гастроэнтерологии имеется много примеров злокачественного перерождения длительно протекающего «неопасного» заболевания. В част-

ности, вирусный гепатит В более чем в 100 раз повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Наличие конкрементов в желчном пузыре является причиной развития холецистита, но также в 4–5 раз увеличивает риск рака желчного пузыря. Язвенный колит — фактор риска рака кишечника; у большинства пациентов с раком толстой кишки в анамнезе обнаруживали предшествующие «неопасные» полипы. Хронический гастрит и хронический эзофагит ассоциированы с развитием соответственно рака желудка и пищевода. Связь между «неопасными» и злокачественными заболеваниями пищеварительной системы представлена в табл. 1.

Хронический панкреатит и рак ПЖ: эпидемиологические особенности

Принимая во внимание возможную связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные этих двух заболеваний (табл. 2). Для трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, уже находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, в раковые клетки нужен определенный «инкубационный» период. В среднем срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет.

Некоторые из факторов риска ХП также являются факторами риска для рака ПЖ, в частности курение. В то же время алкоголь — мощный фактор риска для панкреатита, но не для рака ПЖ. Заболеваемость сахарным диабетом увеличивается с продолжительностью ХП (риск развития диабета при панкреатите составляет около 45–50%). Напротив, риск развития сахарного диабе-

Таблица 1. Связь между предшествующим «неопасным» заболеванием пищеварительного тракта и раком

| Орган | Предрак | Злокачественное заболевание |
|-----------------|---|--|
| Пищевод | Рефлюкс-эзофагит | Фактор риска развития аденокарциномы нижней трети пищевода; часто встречается в анамнезе при этом типе рака |
| Желудок | Атрофический гастрит | Ассоциация с <i>Helicobacter pylori</i> приводит к гастриту, а затем к раку желудка |
| Кишечник | «Неопасные» полипы, язвенный колит | В большинстве случаев рак толстого кишечника происходит из «неопасных» полипов; они на 10–30 % увеличивают риск его развития |
| Желчный пузырь | Холелитиаз и/или инфекция желчевыводящих путей | Камни или инфицирование билиарного тракта предшествуют почти всем случаям рака желчного пузыря |
| Желчные протоки | Кисты холедоха, стриктуры желчевыводящих путей, склерозирующий холангит | Длительный холестаз — мощный фактор риска рака желчных протоков |
| Печень | Цирроз | Большинство случаев гепатоцеллюлярной карциномы связаны с длительно протекающими алкогольными или вирусными гепатитами, переходящими в цирроз печени |

Таблица 2. Сравнение ХП и рака ПЖ: эпидемиологические особенности

| Показатель | Панкреатит | Рак ПЖ |
|----------------------------------|---|---|
| Встречаемость в развитых странах | От 5–10 до 68 случаев на 100 тыс. населения | У мужчин — 5–10, у женщин — 3–7 случаев на 100 тыс. населения |
| Этиологический вариант | Алкогольный — чаще у мужчин. Идиопатический — чаще у женщин | Частота у мужчин на 30–40 % выше, чем у женщин |
| Раса | Темнокожие люди имеют повышенный риск | У темнокожих людей 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 7q35; идиопатический — с мутациями SPINK 1 и CFTR; 20–55 % пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию SPINK 1 | BRCA 2 является частым генетическим дефектом |
| Частота мутаций K-ras гена | Около 5–10 % | Около 80 % |

та у пациентов с раком ПЖ составляет 10 %. Представители негроидной расы более склонны к обоим заболеваниям (и к панкреатиту, и к раку ПЖ), чем европеоидной. Причина этого не установлена, но, возможно, играют роль расовые различия в способности метаболизма токсических веществ, содержащихся в табачном дыме.

ХП и рак ПЖ: есть ли хронологическая связь?

Связь между ХП и раком ПЖ изучалась во многих исследованиях. Полученные результаты оказались противоречивыми. В одних исследованиях эта связь подтверждалась: у пациентов с ХП развивался рак ПЖ. В других наблюдениях хронология была обратной: рак ПЖ выявлялся раньше, чем развивался сам панкреатит [27, 28].

Исследования типа «случай — контроль»

Этот тип исследований в отличие от других легко выполним и наиболее часто применяется для анализа причинных факторов заболеваний. В отличие от курения панкреатит — более редкая причина рака ПЖ, поэтому необходимо большее количество наблюдений и более продолжительное время.

Также при данном типе исследований можно сравнить частоту встречаемости панкреатита у больных с раком ПЖ с такой в общей популяции. В большинстве подобных исследований была показана высокая частота предшествующего панкреатита у пациентов с раком ПЖ [3, 17, 26, 30].

Выборочные исследования

В 1993 году были опубликованы результаты мультицентрового ретроспективного выборочного исследования связи ХП с раком ПЖ. В шести странах обследовали 1552 пациентов с ХП с продолжительностью заболевания не менее 2 лет. У 29 из них развился рак ПЖ; риск его развития составил 16,5 %, что достоверно выше, чем в общей популяции. У пациентов с длительностью заболевания до 5 лет соответственный риск был сходным (14,4 %). Не было выявлено различий в частоте рака ПЖ у пациентов с алкогольным и неалкогольным (главным образом, идиопатическим) панкреатитом. В этом исследовании риск развития рака ПЖ в течение 10 лет у пациентов с продолжительностью панкреатита 2 или более лет составил 2 %, в течение 20 лет — 4 % [31].

Во Франции в Центре по изучению панкреатита было обследовано 567 пациентов. Продолжительность наблюдения за ними составила 7,8 года. Через 2,5 года исследования у 3 из включенных в исследование развился рак ПЖ (риск составил 13,7 %) [36].

Результаты этих исследований показали, что, хотя риск развития рака ПЖ значительно повышен у пациентов с установленным диагнозом ХП, только у некоторых из них когда-нибудь разовьется рак.

Варианты панкреатитов

Наследственный панкреатит

Этот вариант панкреатита, впервые описанный Gross и Comfort в 1957 году [18], является одним

из редких типов ХП. Характерные признаки — ранний возраст начала заболевания (симптомы обычно развиваются в подростковом возрасте) и семейный анамнез (сходное заболевание у родителей, детей или близких родственников). Но не у всех носителей гена-мутанта развивается панкреатит. Есть описание одного абсолютно доказанного случая заболевания, когда оно развилось при отсутствии мутации у матери и отца, что говорит о том, что мутация может произойти спонтанно [39]. Наследственный панкреатит протекает длительно, к 70 годам риск развития рака ПЖ у пациентов с этим заболеванием достигает 40 %. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ — 55–60 лет. Сходные данные были получены в двух других крупных международных исследованиях [12, 19].

Очень высокий риск развития рака ПЖ при этом варианте панкреатита, вероятно, связан с его большей продолжительностью по сравнению с другими (более частыми) вариантами ХП.

Тропический панкреатит

Эта форма часто встречается в южных регионах Индии и в некоторых областях Центральной Африки [5, 40]. Как и при наследственном панкреатите, отмечается раннее начало заболевания. Характерными для него являются развитие сахарного диабета и высокий риск рака ПЖ.

В Индии проведено исследование с участием 266 пациентов с тропическим панкреатитом. У 22 (8,3 %) из них развился рак ПЖ при продолжительности заболевания более 8 лет. Средний возраст, в котором развивался рак ПЖ, составлял 47,5 года. Это на 15 лет раньше, чем у пациентов с раком ПЖ без предшествующего тропического панкреатита в том же регионе. При анализе локализации опухолей обнаружено, что только небольшая их часть была локализована в головке ПЖ, а большинство — в теле и хвосте (табл. 3) [4].

Таблица 3. Локализация опухолей ПЖ у пациентов с тропическим панкреатитом и без него (n = 22) [4]

| Локализация | Тропический панкреатит и рак ПЖ | Рак ПЖ без предшествующего тропического панкреатита |
|-------------|---------------------------------|---|
| Головка | 5 | 50 |
| Тело | 7 | 14 |
| Хвост | 9 | 12 |
| Всего | 21* | 76 |

Примечание. * Один пациент с тяжелым течением рака ПЖ и большими размерами опухоли был исключен из исследования.

Кистозный фиброз

Это генетически детерминированное ауто-сомно-рецессивное заболевание встречается у представителей европеоидной расы, очень редко у азиатов и темнокожих людей. Ежегодно регистрируется около 25 тыс. 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 поражается 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 («Креон»), либо происходит аутоактивация заблокированных в протоках ферментов с аутолизом ПЖ (то есть развивается панкреатит).

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в том числе ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск увеличен в 5–10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеется почти у всех больных с кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании — 37 лет, что почти на 30 лет раньше, чем развивается рак ПЖ без предшествующего кистозного фиброза. Большинство пациентов с кистозным фиброзом не доживают до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта увеличивается [7, 43].

В исследовании N. Malats и соавт. (2001) [10] 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 было обнаружено, что частота мутации F508 у пациентов с раком ПЖ составляла 2,4 %, примерно столько же, сколько в общей популяции [10]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена CFTR была выявлена у 14 (8,4 %) из 166 пациен-

тов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1 %) из 5349 пациентов с раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [11].

Факторы риска развития рака ПЖ на фоне ХП

Выше шла речь о том, что ХП связан с различными этиологическими факторами и способствует увеличению риска развития рака ПЖ. За исключением наследственного панкреатита, у большинства пациентов с ХП не развивается рак ПЖ, несмотря на его повышенный риск. Это вызывает вопрос: есть ли дополнительные провоцирующие факторы, которые позволят нам определить, у каких пациентов с ХП возможно развитие рака ПЖ?

Значимым фактором в повышении риска развития рака ПЖ является продолжительность основного заболевания — ХП (при этом риск увеличивается прямо пропорционально).

Доказанным фактором риска развития панкреатита является курение [8]. У пациентов с наследственным панкреатитом курение уменьшает возраст начала рака ПЖ приблизительно на 20 лет [9]. У некоторых пациентов с семейным раком ПЖ имеет место предшествующая патология ПЖ (сахарный диабет или снижение функции железы). У этих больных курение также уменьшает возраст начала панкреатита на 10 лет [35]. Таким образом, курение можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития панкреатита у пациентов с семейным раком ПЖ и рака ПЖ у пациентов с наследственным панкреатитом.

Может ли у пациентов с ХП другим фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация K-ras гена? По данным литературы, общая частота этой мутации у больных с ХП составляет приблизительно 13 %, а у пациентов с раком ПЖ — 80–90 % (значительно чаще, чем при других формах рака) [16].

Мутации K-ras гена изучали во многих исследованиях. Однако были получены противоречивые результаты. В одном более раннем исследовании сообщается об отсутствии рака ПЖ у 20 пациентов с мутацией K-ras гена после наблюдения их в течение 78 мес [22]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП в течение 3,5 года. Рак ПЖ развился у 4 из 44 пациентов, имеющих мутацию K-ras гена, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [32]. Сочетание мутации K-ras гена и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ у пациентов с ХП [34]. Следовательно, можно считать пациентов с ХП и мутацией K-ras гена подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

Некоторые типы опухолей проявляются специфическими предраковыми изменениями, предшествующими малигнизации: в органах-мишенях определенные гистологические изменения всегда происходят по пути к озлокачествлению. В ПЖ такие предраковые изменения обозначают термином «PanIN» (панкреатическая интраэпителиальная неоплазия), есть убедительные доказательства повышенного риска их последующей малигнизации. Существуют несколько типов PanIN: от PanIN-I (интраэпителиальная протоковая гиперплазия) до PanIN-III (дисплазия или карцинома). У пациентов с раком ПЖ чаще определяется PanIN-III. При обнаружении этих клеток в материале ПЖ при тонкоигольной биопсии у пациентов с семейным раком ПЖ в анамнезе возможно проведение своевременного лечения. Эта стратегия также может быть применена у тех пациентов с ХП, у которых обнаружены предопухолевые изменения в паренхиме ПЖ [6, 37].

Пациенты с ХП часто подвергаются оперативному лечению для облегчения болевого синдрома или других проявлений заболевания [1, 2]. При обследовании пациентов после оперативного лечения «неопасного» заболевания (панкреатит) было обнаружено, что у 14 из 484 оперированных больных впоследствии развился рак ПЖ в течение 7,7 года [38]. У 4 пациентов рак ПЖ развился в течение 1 года после операции. Это наводит на мысль о том, что рак ПЖ может развиваться до панкреатита или параллельно с ним.

От панкреатита до рака ПЖ

Какова связь между нормальной железой, панкреатитом и раком ПЖ? Рассмотрим для примера алкогольный панкреатит: при употреблении алкоголя в течение 20 лет развивается ХП и затем в течение 10 лет может развиваться рак ПЖ. Это постепенное прогрессирование доказывает, что есть несколько переходных фаз между нормальной железой, ХП и раком ПЖ. При отсутствии генетических мутаций как острый неосложненный, так и острый рецидивирующий панкреатит заживает в большинстве случаев полным восстановлением ткани ПЖ — реституцией. В случае неполного восстановления формируются очаги фиброза, заболевание часто переходит в ХП. После этого изменения в органе рассматриваются как необратимые. Некоторые генетические изменения, характерные для рака ПЖ, обнаруживаются у пациентов с ХП. Это доказывает, что ХП является промежуточным звеном между нормальной ПЖ и раком этого органа [14, 34, 41, 42, 45].

ХП и рак другой (непанкреатической) локализации

Хотя многие исследования пациентов с ХП были посвящены изучению риска развития рака ПЖ, риск рака другой локализации также оказался значительно повышенным. В Италии наблюдали 715 пациентов с ХП в течение 10 лет. У 61 из них развился рак, но только у 14 пациентов — рак ПЖ. В течение 20–25 лет после дебюта панкреатита более чем у 20 % пациентов развилась злокачественная неоплазма [21]. В другом исследовании показано, что в течение 20 лет более половины больных ХП умерли (показатель смертности у них был в 3,6 раза выше, чем в общей популяции). Частым фактором риска смерти у этих пациентов было курение, особенно при алкогольной этиологии панкреатита. Развитие рака ПЖ и других органов у этих больных было наиболее частой причиной смерти. Большинство случаев смерти от рака также было связано с фактором курения [33]. Сходные результаты были получены в Японии при обследовании пациентов с ХП: рак был причиной 50 % смертей [25]. Во всех этих работах подчеркивается, что у курящих пациентов чаще встречается рак другой локализации, чем рак ПЖ.

Можем ли мы у пациентов с ХП предотвратить развитие рака ПЖ?

У пациента должно быть абсолютно точно и вовремя определен диагноз: ХП или рак ПЖ. Однако в отличие от других органов пищеварительной системы у нас нет простых и одновременно надежных методов визуализации или биопсии ПЖ. Во многих центрах частота ХП как окончательного диагноза после операции составляла у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу рака ПЖ, около 10 % [20, 24, 29]. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний чрезвычайно важна, так как от поставленного диагноза зависит тактика лечения пациента. Для дифференциальной диагностики может быть использована компьютерная томография: чувствительность и специфичность метода составляет 91 и 87 % соответственно [15]. Также высокой информативностью в отношении диагностики рака ПЖ обладают магнитно-резонансная томография (холангиопанкреатография), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, чрескожные холецистохолангиография, гепатохолангиография, панкреато-

скопия. Одним из важных методов диагностики ХП и рака ПЖ в настоящее время является эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией ПЖ, но оно имеет низкую чувствительность у пациентов с ХП [13]. Будем надеяться, что в будущем появятся более точные неинвазивные методы, например, использование молекулярных тестов, и станет возможным обнаружение ранней стадии рака ПЖ у пациентов с ХП и его своевременное лечение.

Доказано, что правильное и своевременное лечение ХП, недопущение его прогрессирования делает возможным снижение риска рака ПЖ [1, 2]. В исследовании Н.В. Корочанской и соавт. (2008) приняли участие 74 пациента, из которых были сформированы две группы: в первую группу (n = 54) вошли пациенты с осложненным ХП, перенесшие оперативное лечение (малоинвазивное, резецирующее или дренирующее), во вторую — пациенты с раком ПЖ (n = 20). Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация заключались в назначении щадящего режима питания, антисекреторной терапии, ферментных препаратов, анальгетиков. Для коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ больным назначали «Креон» 25 000 или 10 000 ЕД с каждым приемом пищи в течение 18–19 дней (дозировка препарата зависела от варианта оперативного лечения) с постепенным переходом на поддерживающую дозу «Креона» 10 000 ЕД 2–3 раза в сутки, которую пациенты получали длительно. Все больные с осложненным ХП после оперативного лечения находились на диспансерном учете в течение от 5 до 8 лет. Применение органосохраняющих оперативных вмешательств, комплексной до- и послеоперационной реабилитации и активного наблюдения позволило предотвратить раковую трансформацию у наблюдаемых больных. За весь период наблюдения после различных типов оперативного лечения не было выявлено ни одного случая раковой трансформации. Вместе с тем у 40 % пациентов с раком ПЖ в анамнезе имел место неосложненный ХП. Таким образом, вторичная профилактика рака ПЖ заключается в скрининговом наблюдении пациентов с предраковыми состояниями (ХП) и предраковыми изменениями протокового эпителия (дисплазия, метаплазия) по данным морфологического исследования ПЖ и в длительной комплексной ферментозаместительной и ферментокорректирующей терапии.

Список литературы

1. Корочанская Н.В. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации осложненного хронического панкреатита / Н.В. Корочанская, М.Л. Рогаль, И.Ю. Гришина // *Гастро News*.— 2008.— № 5.— С. 46—50.
2. Корочанская Н.В. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации хронического панкреатита / Н.В. Корочанская, М.Л. Рогаль, И.Ю. Гришина.— М.: 4ТЕ АРТ, 2008.— 56 с.
3. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands / H.B. Bueno de Mesquita, P. Maisonneuve, C.J. Moerman, A.M. Walker // *Int. J. Cancer*.— 1992.— Vol. 52.— P. 17—23.
4. Augustine P. Is tropical pancreatitis premalignant? / P. Augustine, H. Ramesh // *Am. J. Gastroenterol.*— 1992.— Vol. 87.— P. 1005—1008.
5. Barman K.K. Tropical chronic pancreatitis / K.K. Barman, G. Premalatha, V. Mohan // *Postgrad. Med. J.*— 2003.— Vol. 79.— P. 606—615.
6. Brentnall T.A. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer / T.A. Brentnall // *Curr. Treat. Options Oncol.*— 2005.— Vol. 6.— P. 437—445.
7. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study / P. Maisonneuve, S.C. FitzSimmons, J.P. Neglia [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2003.— Vol. 95.— P. 381—387.
8. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*.— 2005.— Vol. 54.— P. 510—514.
9. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, D.C. Whitcomb [et al.] // *JAMA*.— 2001.— Vol. 286.— P. 169—170.
10. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group / N. Malats, T. Casals, M. Porta [et al.] // *Gut*.— 2001.— Vol. 48.— P. 70—74.
11. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma / R. McWilliams, W.E. Highsmith, K.G. Rabe [et al.] // *Gut*.— 2005.— Vol. 54.— P. 1661—1662.
12. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M.M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 2.— P. 52—61.
13. Farrell J.J. Diagnosing pancreatic malignancy in the setting of chronic pancreatitis: is there room for improvement? / J.J. Farrell // *Gastrointest. Endosc.*— 2005.— Vol. 62.— P. 737—741.
14. Farrow B. Inflammation and the development of pancreatic cancer / B. Farrow, B.M. Evers // *Surg. Oncol.*— 2002.— Vol. 10.— P. 153—169.
15. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis / M.C. van Kouwen, J.B. Jansen, H. van Goor [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*.— 2005.— Vol. 32.— P. 399—404.
16. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis / M. Lohr, G. Kloppel, P. Maisonneuve [et al.] // *Neoplasia*.— 2005.— Vol. 7.— P. 17—23.
17. Gradirian P. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada / P. Gradirian, A. Simard, J. Baillargeon // *Cancer*.— 1991.— Vol. 67.— P. 2664—2670.
18. Gross J.B. Hereditary pancreatitis / J.B. Gross, M.W. Comfort // *Mayo. Clin. Proc.*— 1957.— Vol. 32.— P. 354—360.
19. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, E.P. DiMango [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1997.— Vol. 89.— P. 442—446.
20. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience / T. Kennedy, L. Preczewski, S.J. Stocker [et al.] // *Am. J. Surg.*— 2006.— Vol. 191.— P. 437—441.
21. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis / G. Talamini, M. Falconi, C. Bassi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94.— P. 1253—1260.
22. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gen mutation detected in pancreatic juice / N. Furuya, S. Kawa, T. Akamatsu, K. Furihata // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 113.— P. 593—598.
23. Lowenfels A.B. Risk factors for pancreatic cancer / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *J. Cell. Biochem.*— 2005.— Vol. 95.— P. 649—656.
24. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma / S.M. Weber, O. Cubukcu-Dimopulo, J.A. Palesty [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.*— 2003.— Vol. 7.— P. 129—137.
25. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // *J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 38.— P. 315—326.
26. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history / T.M. Mack, M.C. Yu, R. Hanisch, B.E. Henderson // *O. Natl. Cancer Inst.*— 1986.— Vol. 76.— P. 49—60.
27. Pancreatic carcinoma developing in chronic pancreatitis: a report of four cases / O. Haas, G. Guillard, P. Rat [et al.] // *Hepatogastroenterology*.— 1990.— Vol. 37.— P. 350—351.
28. Pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the head of the pancreas / W. Schlosser, M.H. Schoenberg, E. Rhein [et al.] // *Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 34.— P. 3—8.
29. Pancreaticoduodenectomy for suspected but unproven malignancy / J.S. Thompson, K.M. Murayama, J.A. Edney [et al.] // *Am. J. Surg.*— 1994.— Vol. 168.— P. 571—573.
30. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer / E. Fernandez, C. La Vecchia, M. Porta [et al.] // *Pancreas*.— 1995.— Vol. 11.— P. 185—189.
31. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 328.— P. 1433—1437.
32. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation / M. Arvanitakis, J.L. Van Laethem, J. Parma [et al.] // *Endoscopy*.— 2004.— Vol. 36.— P. 535—542.
33. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 1994.— Vol. 89.— P. 1467—1471.
34. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma / T. Crnogorac-Jurcic, R. Gangeswaran, V. Bhakta [et al.] // *Gastroenterology*.— 2005.— Vol. 129.— P. 1454—1463.
35. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds / S.J. Rulyak, A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T.A. Brentnall // *Gastroenterology*.— 2003.— Vol. 124.— P. 1292—1299.
36. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Maire [et al.] // *Gut*.— 2002.— Vol. 51.— P. 849—852.
37. Rulyak S.J. Inherited pancreatic cancer: improvements in our understanding of genetics and screening / S.J. Rulyak, T.A. Brentnall // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*— 2004.— Vol. 36.— P. 1386—1392.
38. Sakofaras G.H. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis / G.H. Sakofaras, M.G. Sarr // *Dig. Liver Dis.*— 2003.— Vol. 35.— P. 482—485.
39. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis / P. Simon, F.U. Weiss, K.P. Zimmer [et al.] // *JAMA*.— 2002.— Vol. 288.— P. 2122.
40. Tandon R.K. Tropical pancreatitis / R.K. Tandon, P.K. Garg // *Dig. Dis.*— 2004.— Vol. 22.— P. 258—266.
41. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia / N.T. van Heek, A.K. Meeker, S.E. Kern [et al.] // *Am. J. Pathol.*— 2002.— Vol. 161.— P. 1541—1547.
42. The race from chronic pancreatitis to pancreatic cancer / G.M. Cavestro, G. Comparato, A. Nouvenne [et al.] // *JOP*.— 2003.— Vol. 4.— P. 165—168.
43. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group / J.P. Neglia, S.C. Fitz-Simmons, P. Maisonneuve [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 332.— P. 494—499.
44. Triolo V.A. The institution for investigating the nature and cure of cancer. A study of four excerpts / V.A. Triolo // *Med. Hist.*— 1969.— Vol. 13.— P. 11—28.
45. Whitcomb D.C. Inflammation and cancer. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer / D.C. Whitcomb // *Am. J. Physiol.*— 2004.— Vol. 287.— P. 315—319.

Н.Б. Губергріц, О.А. Голубова

Чи є хронічний панкреатит передраковим захворюванням?

У лекції розглянуто відомі чинники ризику розвитку раку підшлункової залози і хронічний панкреатит як один з цих чинників. Показано прямий зв'язок між наявністю хронічного панкреатиту і розвитком раку підшлункової залози або пухлини іншої локалізації. Розуміння еволюційного шляху від панкреатиту до раку може допомогти у профілактиці й лікуванні цього тяжкого захворювання.

N.B. Gubergrits, O.A. Golubova

Is chronic pancreatitis a pre-cancer condition?

The lecture presents the discussion of the known risk factors of the development of pancreatic cancer, and chronic pancreatitis as one of these factors. The direct correlation between the presence of chronic pancreatitis and development of pancreatic cancer or tumors of other localization has been shown. The understanding of the evolutionary way from pancreatitis to the cancer can help in prevention and treatment of this severe disease.

Контактна інформація

Губергріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергріца
83003, м. Донецьк, просп. Ліліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 28 вересня 2010 р.