



Клиническое наблюдение

Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы (описание клинического случая)

Дубцова Е.А.¹ • Винокурова Л.В.¹ • Никольская К.А.¹ • Кирюкова М.А.¹ • Бордин Д.С.^{1,2}

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей¹

✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 304 00 60. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей¹

Никольская Карине Аксельевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей¹

Кирюкова Мария Анатольевна – клинический ординатор¹

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры²

Дифференциальная диагностика хронического панкреатита (ХП) и рака поджелудочной железы (РПЖ) – острая проблема клинической практики, учитывая общность факторов риска развития этих заболеваний (курение, ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность), а также высокую вероятность возникновения РПЖ на фоне ХП давностью 2–3 года, многократно возрастающую в случае генетически обусловленного ХП. В статье приведен клинический пример развития РПЖ у мужчины 60 лет спустя 3 года от начала проявлений ХП. Заболевание дебютировало с эпизода острого панкреатита, который был купирован в стационаре. Через 2 года развился острый деструктивный панкреатит, осложнившийся тромбозом воротной вены, формированием псевдокисты. В дальнейшем произошел разрыв постнекротической кисты с истечением содержимого в брюшную полость, проведено хирургическое лечение. Дифференциальная диагностика между ХП и РПЖ проводилась на всех этапах обследования и лечения. Однако после купирования процессов воспаления наступил период мнимого благополучия, на фоне которого развился

РПЖ. Приведенное клиническое наблюдение призвано акцентировать внимание врачей при проведении дифференциальной диагностики на важности тщательного сбора анамнеза, использования мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием и эндоскопической ультрасонографии с эластографией, а в трудных случаях – на необходимости динамического контроля не реже 1 раза в 3 месяца.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Никольская КА, Кирюкова МА, Бордин ДС. Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы (описание клинического случая). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):542–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-542-549.

Поступила 10.08.2018;
принята к публикации 09.10.2018

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет МЗ России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация



В последние годы во всем мире отмечается тенденция роста заболеваемости раком поджелудочной железы (РПЖ). Так, в США РПЖ занимает четвертое место среди ведущих причин смерти от онкологических заболеваний, а к 2030 г., согласно прогнозам, он выйдет на третье место, что связывают с отсроченной диагностикой и медленным прогрессом методов лечения [1].

В структуре онкологических заболеваний в России в 2012 г. на долю РПЖ у мужчин приходилось 3,2% (10-е место), у женщин – 2,7% (13-е место). При этом за 10 лет прирост показателя заболеваемости РПЖ составил 3,5% у мужчин и 15,6% у женщин [2]. РПЖ считается одним из самых неблагоприятно протекающих злокачественных новообразований с общей 5-летней выживаемостью, не превышающей 6%. Такая ситуация обусловлена тем, что заболевание в основном диагностируют, когда уже имеются локальные и отдаленные метастазы и лишь небольшой процент больных подлежит хирургическому лечению. Но даже среди пациентов с резектабельной опухолью, получающих лечение в экспертных центрах, 5-летняя выживаемость достигает всего 25%. Кроме того, РПЖ в значительной степени устойчив к общей лучевой и химиотерапии, что делает прогноз еще более неблагоприятным [1, 3].

К факторам риска РПЖ относят табакокурение, особенности питания, сахарный диабет 2-го типа и хронический панкреатит (ХП) [2, 4]. Большинство исследователей уверены: генетически обусловленный ХП – сильный фактор риска развития РПЖ [5]. При ХП риск возникновения РПЖ выше, чем в популяции, в 20 раз, а при наследственном – в 50–60 раз [6–9]. Наиболее высокий риск развития аденокарциномы имеют пациенты с наследственным (генетически обусловленным) панкреатитом, манифестировавшим в раннем возрасте (в детстве). У пациентов с генетически обусловленным панкреатитом кумулятивный риск развития аденокарциномы в 50, 60 и 75 лет составляет 10, 19 и 54% соответственно [10]. Вероятность развития РПЖ у больных ХП возрастает при сочетании мутации *K-ras* и молекулярных факторов риска. Частота мутаций нарастает при злокачественной трансформации эпителия, практически достигая 100% при раке [11, 12].

Вместе с тем данные о влиянии ХП на риск развития РПЖ противоречивы. В одном эпидемиологическом исследовании длительно текущий ХП рассматривается как предиктор развития РПЖ [4]. По другим данным, риск развития

РПЖ у больных ХП уменьшается с увеличением длительности заболевания. Так, по результатам исследования, проведенного в двух центрах и включившего 4515 больных, установлено, что при более коротком анамнезе панкреатита относительный риск РПЖ выше: при анамнезе менее 3 лет риск составил 29%, от 3 до 10 лет – 2,6%, более 10 лет – 1,8% ($p < 0,001$) [13]. Метаанализ 13 исследований, объединивший данные 3579 пациентов, также показал более высокий относительный риск развития РПЖ у больных с более коротким анамнезом ХП [14]. Наблюдение за пациентами в течение 5 лет с момента установления диагноза ХП выявило 8-кратное повышение риска развития РПЖ, при этом наибольший риск отмечен в первые 2 года [15].

Известно, что ХП и РПЖ имеют общие факторы риска, например, табакокурение [16, 17]. Его роль доказана во многих исследованиях, особенно для так называемых злостных курильщиков (более 35 сигарет в сутки) [18]. Что касается алкоголя, J.M. Genkinger и соавт. не получили убедительных данных о том, что употребление 30 г алкоголя в день и более – сильный фактор риска РПЖ [19]. Однако в другом объединенном анализе такая связь обнаружена [20].

Дислипидемия и ожирение могут быть этиологическими факторами ХП. Развивающаяся при ожирении гиперинсулинемия играет определенную патогенетическую роль при РПЖ. Подтверждением тому, что ожирение – самостоятельный этиологический фактор ХП и РПЖ, может быть наличие специфических трансмембранных рецепторов к лептину, которые выявляются не только в жировой ткани, печени, почках, но и в поджелудочной железе, сердце и на поверхности тромбоцитов [21, 22]. Отмечена связь между аденокарциномой протоков поджелудочной железы и вновь развившимся сахарным диабетом в возрасте после 50 лет в первый год выявления заболевания. Риск уменьшается после 5 лет течения диабета. Сахарный диабет типа 3с, связанный с протоковой аденокарциномой, принципиально отличается от такового, обусловленного фибровоспалительной деструкцией или панкреатэктомией. Скорее всего, речь идет о паранеопластическом эффекте посредников, высвобождающихся из опухоли, и диабет в этом случае связан со значительной резистентностью к инсулину [23].

Таким образом, ХП с длительностью заболевания не более 2–3 лет, генетически обусловленный панкреатит, курение, ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность выступают предикторами РПЖ.

Клиническое наблюдение

В отделении патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ наблюдался больной Л., 58 лет. Впервые он был госпитализирован в декабре 2016 г. с жалобами на ноющие боли в эпигастральной области и левом подреберье, отрыжку воздухом, снижение массы тела на 10 кг за последние 4 месяца.

В анамнезе отмечено длительное употребление крепких алкогольных напитков с частотой 1–3 раза в неделю. Табакокурение отрицает. В 2014 г. впервые появились интенсивные боли в верхних отделах живота, сопровождающиеся рвотой, в связи с чем больной был госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы, где выявлен острый панкреатит. На фоне инфузионной и спазмолитической терапии болевой синдром был купирован, больной выписан в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем диету не соблюдал, продолжал употреблять алкоголь. В июле 2016 г. вновь с клинической картиной острого панкреатита был госпитализирован. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием выявлены признаки острого деструктивного панкреатита, тотальный тромбоз воротной вены. Отмечена механическая желтуха, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика между опухолевым процессом внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и стриктурой холедоха. При магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием была заподозрена опухоль холедоха, однако при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии данных за билиарную гипертензию и новообразование желчных протоков получено не было. В ноябре 2016 г. в связи со вновь возникшим болевым синдромом, периодической фебрильной лихорадкой с ознобом больной обратился в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ и был направлен на госпитализацию в отделение патологии поджелудочной железы и желчных путей. В биохимическом анализе крови отмечалась гиперамилаземия до 624 Ед/л (референсные значения 28–100), гипермилазурия 1336 Ед/л (0–460). Эластаза кала – 7,8 мкг/г. Кроме того, наблюдались признаки железодефицитной анемии: гемоглобин 10,1 г/л, сывороточное железо – 6,1 мкмоль/л.

Выполнено *ультразвуковое исследование (УЗИ)*. Заключение: увеличение и выраженные диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза. Реканализация тромбоза воротной вены. Умеренное увеличение селезенки. Конкременты желчного пузыря, признаки острого деструктивного калькулезного холецистита. Подозрение на новообразование головки поджелудочной железы, выраженная панкреатическая гипертензия. Постнекротическая киста тела

поджелудочной железы, возможно, с нагноением и прорывом в сальниковую сумку. Воспалительный парапанкреатический инфильтрат. Ультразвуковые признаки пареза кишечника. Свободная жидкость в брюшной полости, преимущественно в малом тазу.

Больной был переведен в хирургическое отделение, где проведено дренирование малого таза под ультразвуковым контролем и холецистостомия. По дренажу из малого таза поступала мутная коричневатая жидкость без запаха, напоминающая содержимое постнекротической кисты поджелудочной железы. Под контролем УЗИ выполнена чреспеченочная пункция желчного пузыря. Получен густой сливкообразный гной желтоватого цвета. По игле полость желчного пузыря контрастирована, желчный пузырь размерами 8 × 3 см, отмечено наличие некоторого количества дефектов наполнения (сладж? конкременты?), затем контраст свободно заполнял нерасширенные желчные протоки и тотчас свободно сбрасывался в двенадцатиперстную кишку. В желчный пузырь под контролем рентгенотелевидения по игле введен мягкий проводник, в просвет желчного пузыря установлен дренаж.

Проводилась инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная терапия с положительной динамикой. В дальнейшем были удалены холецистостома и дренаж из малого таза. На контрольном УЗИ жидкостных скоплений и свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Желчный пузырь без признаков воспаления, содержимое однородное. Учитывая подозрение на новообразование головки поджелудочной железы, пациенту была выполнена МСКТ с внутривенным контрастированием.

Протокол МСКТ: поджелудочная железа правильно расположена, размеры головки – 23 мм, структура неоднородная; паренхима тела практически не прослеживается, выражено истончена, на этом уровне дилатированный главный панкреатический проток до 10 мм; хвост – 16 мм, главный панкреатический проток на уровне хвоста до 3 мм. Плотность паренхимы неоднородная, преимущественно на уровне головки, ближе к перешейку отмечается гиподенсная структура размерами 28 × 21 мм, плотность ближе к жидкостной, при внутривенном контрастировании видимого накопления контрастного вещества не отмечается. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. Заключение: признаки перенесенного панкреонекроза. Компьютерно-томографическая картина изменений на уровне головки поджелудочной железы (ближе к перешейку) в большей степени соответствует опухоли с наличием кистозного компонента. Панкреатическая гипертензия с блоком на уровне головки – перешейка железы. Гепатоспленомегалия. Компьютерно-томографическая картина тромбоза воротной вены. Множественные венозные коллатерали



на уровне ворот печени. Умеренная инфильтрация папанкреатической клетчатки. Варикозное расширение вен нижней трети пищевода.

Развитие множественных извитых венозных коллатералей в результате тромбоза воротной вены и выраженный воспалительный компонент не позволяли на тот момент провести морфологическую верификацию образования поджелудочной железы, поэтому междисциплинарным консилиумом с участием хирургов и онкологов было решено вернуться к вопросу верификации после уменьшения воспалительных явлений. Было рекомендовано продолжить противовоспалительную, антисекреторную, антикоагулянтную и полиферментную терапию.

На фоне лечения состояние больного улучшилось, болевой синдром купирован. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан. В дальнейшем пациент соблюдал диету, не употреблял алкоголь. Абдоминальная боль не беспокоила.

В январе 2017 г. пациент был госпитализирован для проведения пункционной биопсии новообразования головки поджелудочной железы. При первой попытке был получен детрит. При второй попытке получен белый столбик ткани. Результаты *морфологического исследования*: очень мелкие участки соединительной фиброзно-жировой и поперечнополосатой ткани с очаговыми воспалительными инфильтратами. Убедительных признаков злокачественного инфильтративного роста в пределах исследованного материала не обнаружено. Больной чувствовал себя хорошо, жалоб не предъявлял. Был выписан с рекомендациями проведения повторного обследования через 6 месяцев.

По данным *позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией*, от 31.01.2017 признаков патологического метаболически активного процесса, в том числе метаболически активных образований, не выявлено. Отмечены поствоспалительные изменения поджелудочной железы.

В сентябре 2017 г. пациент вновь был планово обследован. Самочувствие больного было хорошим, боли не беспокоили. По результатам клинического и биохимического анализов крови отклонений от референсных значений не отмечено. Онкомаркеры (СЕА, СА19-9) не повышены. Проведенная *эзофагогастродуоденоскопия* выявила: хронический гастрит, умеренно выраженный дуоденит, папиллит, варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. При *УЗИ* обнаружено: увеличение размеров печени, диффузные изменения печени. Признаки реканализованного тромбоза воротной вены. Признаки хронического холецистита, билиарного сладжа. Акустический доступ к органам брюшной полости ограничен. По данным *МСКТ*: новообразования головки поджелудочной железы не выявлено (рис. 1А). Однако в дистальной части хвоста поджелудочной

железы визуализировалось образование (рис. 1Б) с нечеткими контурами, размерами 23×33 мм, изоденное паренхиме поджелудочной железы в нативную фазу исследования, слабо накапливающее контрастный препарат. Образование было расценено как поствоспалительное, однако полностью исключить его злокачественный характер было нельзя, поскольку в январе 2017 г. образование не определялось. В связи с этим больному было рекомендовано наблюдение с повторным обследованием через 3 месяца. Пациент чувствовал себя хорошо, боли не беспокоили, он прибавил в весе и к врачам не обращался.

В апреле 2018 г. пациент обратился в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ с жалобами на ноющие боли в верхних отделах живота, отрыжку воздухом, вздутие и урчание в животе, общую слабость, быструю утомляемость. При пальпации живота отмечалась болезненность в эпигастральной области.

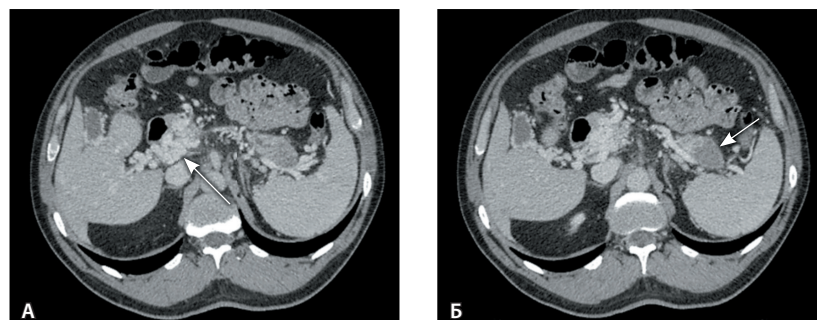


Рис. 1. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (венозная фаза, аксиальная плоскость) визуализируются развитые венозные коллатерали на уровне ворот печени (А, стрелка), образование хвоста поджелудочной железы (Б, стрелка)

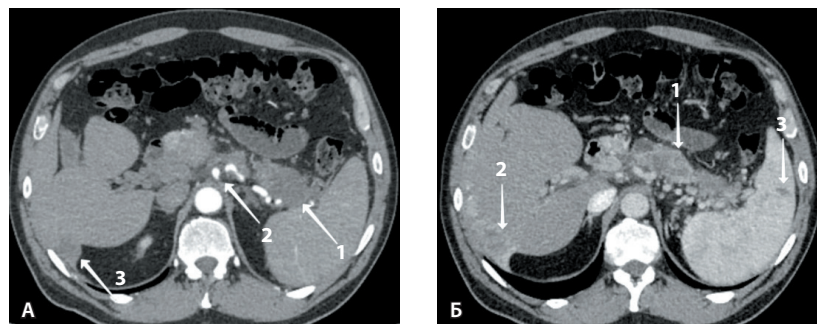


Рис. 2. Повторная мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием, выполненная через 7 месяцев, показала: А – в артериальной фазе, аксиальная плоскость, образование (Cr) тела и хвоста поджелудочной железы с распространением до ворот селезенки с прорастанием в селезеночные сосуды (стрелка 1), опухолевая инфильтрация вокруг чревного ствола и общей печеночной артерии (стрелка 2), метастатический очаг в печени (стрелка 3); Б – в венозной фазе, аксиальная плоскость, панкреатическая гипертензия в хвосте поджелудочной железы с блоком на уровне образования (стрелка 1), метастатическое поражение печени (стрелка 2), очаг в селезенке вторичного генеза (стрелка 3), спленомегалия

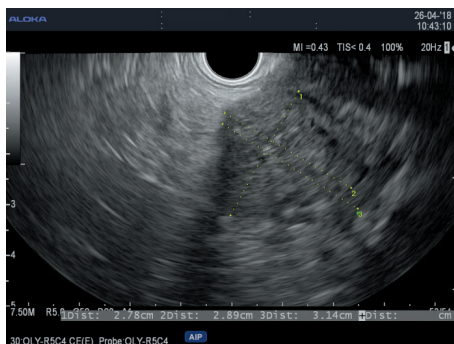


Рис. 3. При эндоскопической ультрасонографии в проекции хвоста поджелудочной железы визуализируется гипозоногенное образование неправильной формы

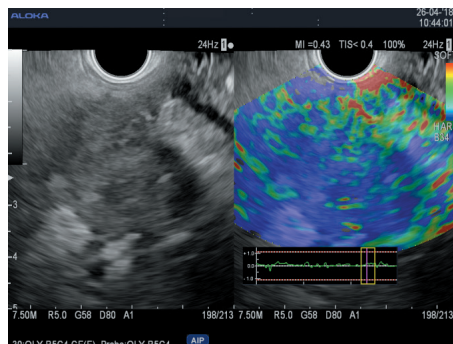


Рис. 4. При эластографии образование имеет гетерогенный рисунок с преобладанием синего цвета

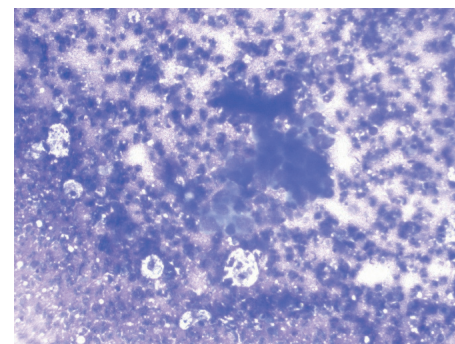


Рис. 5. Протоковая аденокарцинома (M8140/32): плотное скопление клеток с признаками ядерного полиморфизма (увеличение ядер, неровность ядерной мембраны, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, наличие ядрышек). Цитологическое исследование; окраска по Паппенгейму, $\times 100$

В клиническом анализе крови отклонений от нормы не выявлено. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение маркеров холестаза: холестерин – 6,76 ммоль/л (референсные значения 0–5,18), гамма-глутамилтрансфераза – 106 Ед/л (0–55), щелочная фосфатаза – 178,1 Ед/л (30–120). Онкомаркеры – в пределах референсных значений: СЕА – 6,1 нг/мл (0–5), СА19-9 – 24,3 Ед/мл (0–33).

При УЗИ наблюдались признаки увеличения печени и ее диффузных изменений на видимых участках, хронического холецистита, увеличения селезенки. Выраженный пневматоз кишечника. Поджелудочная железа полностью экранирована петлями кишки.

По данным МСКТ: образование хвоста и тела поджелудочной железы (Сг) с распространением до ворот селезенки с прорастанием в селезеночные сосуды (нельзя исключить вовлечение селезенки), опухолевая инфильтрация вокруг чревного ствола и общей печеночной артерии (рис. 2А). Панкреатическая гипертензия в хвосте поджелудочной железы с блоком на уровне образования. Метастатическое поражение печени (вероятно, с вовлечением диафрагмы). Очаг в селезенке вторичного генеза, спленомегалия (рис. 2Б).

Учитывая данные компьютерной томографии, пациенту решено было выполнить эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) с контрастированием и тонкоигольной пункционной биопсией новообразования поджелудочной железы. Протокол ЭУС: паренхима поджелудочной железы ниже средней эхогенности, ячеистой структуры, неоднородная. В проекции хвоста визуализируется гипозоногенное образование неправильной формы (рис. 3) наибольшим размером в доступном для сканирования поперечном сечении 3×2,8 см с четкими неровными контурами, неоднородной эхоструктуры. Признаки

инвазии опухоли в селезеночные сосуды (артерия и вена). При проведении эластографии образование имеет гетерогенный рисунок с преобладанием синего цвета (рис. 4), по данным эластометрии коэффициент эластичности (SR) 45 Ед, что соответствует повышенной плотности выявленного образования. Заключение: сонографические признаки опухоли хвоста поджелудочной железы.

Проведена тонкоигольная пункция новообразования. Цитологическое исследование показало: на фоне гистиоцитов, аморфного и клеточного детрита – железистоподобная структура из клеток с признаками ядерного полиморфизма. Гиперхромные ядра с неравномерной структурой хроматина и неровными контурами ядерной оболочки (рис. 5). Заключение: цитологическая картина соответствует аденокарциноме.

Установлен *заключительный диагноз*. Основной: рак хвоста и тела поджелудочной железы (аденокарцинома) с вовлечением магистральных сосудов, сT4N1M1, стадия IV, 4-я клиническая группа. Сопутствующий: хронический панкреатит I стадии, умеренной степени тяжести, М – ANNHEIM В (10 баллов) [24]. Панкреонекроз от июля 2016 г. Панкреатическая гипертензия. Постнекротические кисты поджелудочной железы, осложненные разрывом постнекротической кисты в свободную брюшную полость от ноября 2016 г. Холецистостомия от 11.11.2016. Реканализованный тромбоз воротной вены. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени.

Больной был направлен на химиотерапевтическое лечение.

Обсуждение

Описанная клиническая ситуация показывает развитие РПЖ через 3 года от начала



панкреатита. В дебюте заболевания – острый панкреатит, в дальнейшем – острый деструктивный панкреатит с осложненным течением, тромбозом воротной вены, формированием псевдокист, разрывом кисты и деструктивным холециститом. Затем – формирование ХП. Дифференциальная диагностика между ХП и раком головки поджелудочной железы проводилась изначально. Пациент на несколько месяцев «выпал» из поля зрения врачей. Под маской осложненного течения ХП в короткие сроки развился рак тела и хвоста поджелудочной железы.

Особенностью представленного клинического случая считаем отсутствие повышения онкомаркеров (СА19-9 и СЕА) как в начальной, так и в генерализованной стадиях РПЖ, что создавало дополнительные трудности при дифференциальной диагностике ХП и РПЖ. Данные литературы свидетельствуют о том, что маркеры опухолей (СА19-9 и СЕА), как правило,

коррелируют с распространенностью РПЖ [25]. При анализе данных 34 исследований, объединивших в совокупности 3125 пациентов с РПЖ и 2061 пациента с ХП, была проведена оценка диагностического значения СА19-9 для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП. Оказалось, что уровень данного маркера может быть нормальным у пациентов с локализованным заболеванием, а его высокие уровни наблюдались и при доброкачественных заболеваниях, таких как ХП, особенно при наличии холестаза [26].

Заключение

ХП может выступать предиктором РПЖ. Для установления диагноза необходимо тщательно собирать анамнез, в диагностике использовать такие методы исследований, как МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, ЭУС с эластографией, а в трудных случаях дифференциальной диагностики – осуществлять динамический контроль не реже 1 раза в 3 месяца. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Al Haddad AH, Adrian TE. Challenges and future directions in therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(11):1499–515. doi: 10.1517/13543784.2014.933206.
2. Котельников АГ, Патютко ЮИ, Трякин АА. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. М.; 2014. 44 с. [Интернет]. Доступно на: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/35.pdf>.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
5. Midha S, Sreenivas V, Kabra M, Chattopadhyay TK, Joshi YK, Garg PK. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis is a strong risk factor for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016;45(10):1478–84. doi: 10.1097/MPA.0000000000000684.
6. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis*. 2010;28(2):355–8. doi: 10.1159/000319414.
7. Bartosch-Härlid A, Andersson R. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatology*. 2010;10(4):423–8. doi: 10.1159/000264676.
8. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349–58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x.
10. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.
11. Чистяков СС, ред. Онкология для практикующих врачей. М.: КМК, Авторская академия; 2009. 634 с.
12. Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R, Bhakta V, Capurso G, Lattimore S, Akada M, Sunamura M, Prime W, Campbell F, Brentnall TA, Costello E, Neoptolemos J, Lemoine NR. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1454–63. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.012.
13. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1723–31. doi: 10.1007/s10552-009-9424-x.
14. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
15. Hao L, Zeng XP, Xin L, Wang D, Pan J, Bi YW, Ji JT, Du TT, Lin JH, Zhang D, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Wang T, Guo HL, Liao Z, Li ZS, Hu LH. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1249–56. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.001.
16. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):603–9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.601.
17. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеев СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Буриев ИМ, Быстровская ЕВ, Вертянкин СВ, Винокурова ЛВ, Гальперин ЭИ, Горелов АВ, Гриневиц ВБ, Данилов МВ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Захарова НВ, Загайнов ВЕ, Ивашкин ВТ, Израйлов РЕ, Корочанская НВ, Корниенко ЕА, Коробка ВЛ, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лоранская ИД, Никольская КА, Осипенко МФ, Охлобыстин АВ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Полякова СИ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Урсова НИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;89(2):105–13. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113.



18. Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, Manzari M, Zucchetto A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas*. 2014;43(1):47–52. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b.
19. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Hankinson SE, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Reding DJ, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BA, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):765–76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.
20. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, Bosetti C, Li D, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Gao YT, Negri E, Hassan M, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Boffetta P, Duell EJ. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(2):374–82. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
21. Bharmal SH, Pendharkar SA, Singh RG, Goodarzi MO, Pandol SJ, Petrov MS. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatol*. 2017;17(6):876–83. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007.
22. Христич ТН. Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературных и собственных данных). *Крымский терапевтический журнал*. 2013;(2):15–20.
23. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadau D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226–37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
24. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
25. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2003;138(9):951–5. doi: 10.1001/archsurg.138.9.951.
26. Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4323–33. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4323.

References

1. Al Haddad AH, Adrian TE. Challenges and future directions in therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(11):1499–515. doi: 10.1517/13543784.2014.933206.
2. Kotel'nikov AG, Patyutko Yul, Tryakin AA. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of pancreatic malignancies. Moscow; 2014. 44 p. [Internet]. Available from: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/35.pdf>. Russian.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
5. Midha S, Sreenivas V, Kabra M, Chattopadhyay TK, Joshi YK, Garg PK. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis is a strong risk factor for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016;45(10):1478–84. doi: 10.1097/MPA.0000000000000684.
6. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis*. 2010;28(2):355–8. doi: 10.1159/000319414.
7. Bartosch-Härlid A, Andersson R. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatol*. 2010;10(4):423–8. doi: 10.1159/000264676.
8. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349–58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x.
10. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.
11. Chistyakov SS, editor. *Oncology for clinicians*. Moscow: KMK, Avtorskaya akademiya; 2009. 634 p. Russian.
12. Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R, Bhakta V, Capurso G, Lattimore S, Akada M, Sunamura M, Prime W, Campbell F, Brentnall TA, Costello E, Neoptolemos J, Lemoine NR. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1454–63. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.012.
13. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1723–31. doi: 10.1007/s10552-009-9424-x.
14. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
15. Hao L, Zeng XP, Xin L, Wang D, Pan J, Bi YW, Ji JT, Du TT, Lin JH, Zhang D, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Wang T, Guo HL, Liao Z, Li ZS, Hu LH. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1249–56. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.001.
16. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):603–9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.601.
17. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, Bakulin IG, Baranovsky AY, Beloborodova EV, Belousova EA, Buriev IM, Bystrovskaya EV, Vertyankin SV, Vinokurova LV, Galperin EI, Gorelov AV, Grinevich VB, Danilov MV, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Zakharova NV, Zagainov VE, Ivashkin VT, Izrailov RE, Korochanskaya NV, Kornienko EA, Korobka VL, Kokhanenko NY, Kucheryavyy YuA, Livzan MA, Loranskaya ID, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Okhlobystin AV, Pasechnikov VD, Plotnikova EYu, Polyakova SI, Sablin OA, Simanenkov VI, Ursova NI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):105–13. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113. Russian.
18. Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, Manzari M, Zucchetto A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Smoking and body mass index



- and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas*. 2014;43(1):47–52. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b.
19. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Hankinson SE, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Reding DJ, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BA, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):765–76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.
 20. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, Bosetti C, Li D, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Gao YT, Negri E, Hassan M, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Boffetta P, Duell EJ. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(2):374–82. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
 21. Bharmal SH, Pendharkar SA, Singh RG, Goodarzi MO, Pandol SJ, Petrov MS. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatol*. 2017;17(6):876–83. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007.
 22. Hristich TN. Role of persistent chronic inflammatory response at chronic pancreatitis in the development of pancreas cancer (literature review and our own research information). *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2013;(2): 15–20. Russian.
 23. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226–37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
 24. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2): 101–19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
 25. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2003;138(9):951–5. doi: 10.1001/archsurg.138.9.951.
 26. Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14): 4323–33. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4323.

Chronic pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer (a clinical case)

E.A. Dubtsova¹ • L.V. Vinokurova¹ • K.A. Nikolskaya¹ • M.A. Kiryukova¹ • D.S. Bordin^{1,2}

The differential diagnosis between chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC) is a challenging issue in the clinical practice, taking into account common risk factors shared by these disorders (smoking, obesity, diabetes mellitus and insulin resistance), as well as a high risk of PC development against the underlying CP of 2 to 3 years' duration; this risk would be manifold in hereditary CP. The article presents a clinical case of PC in a 60-year old man at three years after he had been diagnosed with CP. The disease manifested from an acute episode of pancreatitis, which was treated in a hospital. Two years later, the patient suffered from acute destructive pancreatitis complicated by portal vein thrombosis and formation of pseudocysts. Subsequently, there was a rupture of the post-necrotic cyst with leakage into the abdominal cavity; this required surgical intervention. The differential diagnosis between CP and PC was done at all steps of the diagnostic work-up and treatment. However, after

the inflammation resolved, there was a period of apparent well-being, during which the patient developed PC. This clinical case is intended to draw attention of clinicians, while making differential diagnosis, to the detailed past history assessment, use of multiaxial computed tomography with intravenous bolus contrast enhancement, and endoscopic ultrasound examination with elastography. In difficult cases, regular follow-up of at least every three months would be necessary.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, differential diagnosis

For citation: Dubtsova EA, Vinokurova LV, Nikolskaya KA, Kiryukova MA, Bordin DS. Chronic pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer (a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):542–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-542-549.

Received 10 August 2018; accepted 9 October 2018

Elena A. Dubtsova – MD, PhD, Head of Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 00 60.
E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Lyudmila V. Vinokurova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹

Karine A. Nikolskaya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹

Mariya A. Kiryukova – MD, Clinical Resident¹

Dmitry S. Bordin – MD, PhD, Head of Division of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract¹, Professor of Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies²

¹The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

²Tver State Medical University; 4 Sovetskaya ul., Tver, 170100, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.